

# SÍNDROME DE CUSHING ECTÓPICO: A PROPÓSITO DE UN CASO

## ECTOPIC CUSHING SYNDROME: A CASE REPORT

---

---

*María Hayón Ponce<sup>a\*</sup> y David Blanquez Martínez<sup>a</sup>*

Fechas de recepción y aceptación: 24 de julio de 2020 y 10 de septiembre de 2020

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cushing ectópico (SCE) se debe a la secreción de ACTH por tumores extrahipofisarios y es una patología poco frecuente; es responsable de aproximadamente el 15 % de los casos de SC endógeno<sup>1</sup>. El origen de la secreción de ACTH suele corresponder a neoplasias con diferenciación neuroendocrina de localización y agresividad muy variables: intratorácico (carcinoma microcítico de pulmón, carcinoide bronquial y tímico), tumores neuroendocrinos (TNE) pancreáticos, feocromocitomas y carcinomas medulares de tiroides<sup>2,3</sup>.

La presentación clínica puede variar desde formas agresivas de hipercortisolismo a formas más larvadas, similar a los síntomas típicos de la enfermedad de Cushing. La identificación de la fuente de ACTH y el tratamiento del hipercortisolismo ofrecen a menudo considerables dificultades, dada la baja experiencia en su manejo por tratarse de una patología infrecuente<sup>4</sup>.

<sup>a</sup> Departamento de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

\* Correspondencia: Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Departamento de Farmacia Hospitalaria. Avenida de la Innovación s/n. 18016 Granada. España.

E-mail: [mhayon@ingesa.sanidad.gob.es](mailto:mhayon@ingesa.sanidad.gob.es)



A continuación, presentamos el caso de una paciente con un SCE por un tumor tímico neuroendocrino y realizamos una revisión sistemática de las características clínicas, el diagnóstico y el tratamiento del SCE.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 34 años natural de Bolivia, sin antecedentes de interés, que consulta en octubre de 2016 por edematización progresiva y ganancia ponderal de unos 15 kg desde hace dos años, cefalea, HTA de difícil control y amenorrea desde enero de 2016. Además refería astenia, debilidad en MMII, fragilidad capilar y cutánea y labilidad emocional.

En la exploración física destacaban el fenotipo cushingoide y TA 145/110 mmHg.

En las pruebas complementarias se evidencia hipercortisolismo ACTH dependiente con técnica de imagen hipofisaria negativa, por lo que se programa ingreso en planta para estudio etiológico.

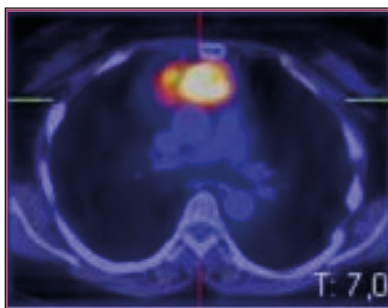
En el estudio etiológico se realiza cateterismo de senos petrosos en el que no existía gradiente central-periférico, lo que sugería un origen ectópico y TACAR de tórax que informaba de tres lesiones sólidas en mediastino anterior sugerentes de linfoma y menos probable timoma o tumor germinal.

Para completar estudio se realizó octreoscan, que confirmó la expresión positiva de receptores de somatostatina de las lesiones mediastínicas; gammagrafía ósea, que informaba de múltiples focos hipercaptantes en arcos costales, sacro y articulaciones sacroilíacas sugerentes de fracturas por insuficiencia, y PET-TAC, que mostraba dos masas hipermetabólicas en mediastino sugerentes de neoplasia.



FIGURA 1

*PET-TAC: Masas hipermetabólicas en mediastino, una anterosuperior y otra inferolateral derecha, sugerentes de neoplasia*



Se inició tratamiento con análogos de somatostatina y Ketoconazol y se contactó con servicio de cirugía torácica para realizar una biopsia con aguja gruesa (BAG). Los resultados de la BAG fueron compatibles con carcinoma neuroendocrino tímico pobremente diferenciado de células pequeñas, por lo que se programa cirugía y se presenta el caso en oncología para iniciar terapia adyuvante.

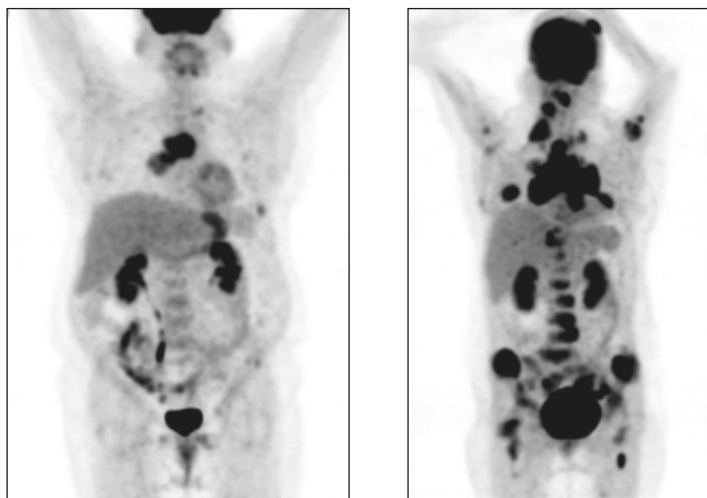
Tras la cirugía la paciente no acude a revisión ni a sesión oncológica programada, al parecer por viaje a Bolivia. Vuelve a consulta por urgencias cuatro meses después por mal estado general y aparición de bultomas subcutáneos supraesternal y parietal izquierdo; en analítica se evidencia hipopotasemia grave, por lo que se decide ingreso para estabilización y repetir estudio de extensión. En PET-TAC se observa una gran diseminación metastásica a nivel de mediastino, óseo, cerebral y en partes blandas.

Dada gran progresión metabólica, se inicia quimioterapia de forma preferente; sin embargo, la evolución fue tórpida y finalmente la paciente falleció por progresión tumoral y complicaciones secundarias al hipercortisolismo.



FIGURA 2

*PET-TAC comparativo: gran diseminación metastásica a nivel mediastínico, óseo, cerebral y en partes blandas*



## DISCUSIÓN

Los tumores neuroendocrinos del timo (TNE-T) conforman una familia heterogénea de neoplasias mediastínicas poco comunes que representan el 2-5 % de todos los tumores del timo, incluyen carcinoides típicos de malignidad de bajo grado, carcinoides atípicos de malignidad de grado intermedio, carcinoma neuroendocrino de células grandes y carcinoma de células pequeñas de malignidad de alto grado.<sup>2,5</sup>

Son neoplasias muy raras, pero se sabe que son una de las causas más comunes de SCE (junto a tumores carcinoides bronquiales, cáncer de pulmón de células pequeñas y tumores carcinoides pancreáticos), que representan el 5-42 % de todos los casos de SCE.<sup>6</sup> La producción de ACTH ectópica, que conduce a SCE, ocurre con una frecuencia de 110-30 % en todos los casos de TNE-T<sup>7</sup>.

Los signos y síntomas observados en SCE dependen del tejido de origen y del tipo de tumor que secreta ACTH. En comparación con los pacientes



con enfermedad de Cushing, los pacientes con SCE presentan una progresión rápida de los síntomas y el grado de hipercortisolemia se correlaciona con las características clínicas más que con su duración. Se asocia con características típicas de debilidad muscular proximal, alcalosis metabólica hipopotasémica severa, hiperpigmentación, edema, hipertensión e intolerancia a la glucosa<sup>8,9</sup>.

En nuestra paciente, el síndrome clínico se desarrolló en un tiempo inferior a cuatro meses y al diagnóstico presentaba astenia y debilidad muscular como expresión de miopatía proximal, y además refería HTA, ganancia ponderal y amenorrea.

El diagnóstico precoz y la localización de la fuente ectópica de ACTH son cruciales, ya que el tratamiento de elección en la mayoría de estos pacientes es la extirpación completa del tumor<sup>7,10,11</sup>. Localizar la fuente de exceso de ACTH continúa siendo un desafío en la mayoría de los pacientes. En este caso, el origen ectópico se confirmó por la combinación de pruebas dinámicas invasivas (cateterismo de senos petrosos) y pruebas de imagen.

El diagnóstico del SCE como parte del síndrome de Cushing dependiente de ACTH se centra principalmente en la diferenciación de la producción de ACTH hipofisaria *versus* ectópica mediante pruebas bioquímicas específicas<sup>10,12,13</sup>. Sin embargo, tales pruebas deben realizarse después de la confirmación del hipercortisolismo endógeno (supresión con 1 mg de dexametasona, cortisol libre urinario y cortisol salival o plasmático a medianoche) y la detección de ACTH plasmática que excluye enfermedad suprarrenal. La estimulación con hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la prueba de supresión con dexametasona a dosis altas son las pruebas dinámicas más comúnmente utilizadas<sup>12,14,15</sup>. Para la supresión con dexametasona a dosis altas, la supresión de cortisol urinaria o sérica mayor del 50 % se considera indicativa de enfermedad de Cushing con una sensibilidad del 60-100 % y una especificidad del 65-100 %<sup>12,14,15</sup>. El siguiente paso en el diagnóstico depende de la disponibilidad del cateterismo de los senos petrosos inferiores con estimulación con CRH, que representa el *gold standard* para la diferenciación del SC ACTH dependiente<sup>16,17</sup>. El criterio utilizado para identificar la enfermedad de Cushing es una relación de ACTH periférica del seno petroso inferior al inicio más de 2.0 y un gradiente superior a 3.0 después de la estimulación con CRH o desmopresina<sup>16,17</sup>.



La tasa de detección más alta de una fuente ectópica de ACTH se consigue con la obtención de imágenes axiales con TC de tórax, abdomen y pelvis<sup>18,19</sup>. La gammagrafía con octreótido (Octreoscan) es útil como modalidad complementaria a la TC y la RM en casos específicos y debe considerarse cuando otras modalidades de imágenes no logran localizar el tumor secretor de ACTH<sup>18-20</sup>. El FDG-PET generalmente no agrega más información, no obstante, puede ser útil para confirmar los hallazgos sospechosos y la recurrencia<sup>20</sup>.

En nuestro caso, se realizó octreoscan que confirmó la expresión de receptores de somatostatina por el tumor y FDG-PET, que no aportó información adicional al diagnóstico; sin embargo, permitió identificar la diseminación metastásica en el seguimiento.

El tratamiento ideal, cuando se identifica una fuente ectópica, es la escisión radical del tumor, pero en general la cirugía es curativa solo en un 30-47 %<sup>11</sup>. El tratamiento primario en nuestra paciente consistió en tratamiento médico previo al tratamiento antitumoral, se empleó ketoconazol como primera medida para el control del hipercortisolismo, en combinación con análogos de somatostatina y cirugía que consiguió la remisión del SC<sup>21</sup>, y posteriormente, debido a la recurrencia y diseminación metastásica, se inició tratamiento quimioterápico.

El pronóstico del SCE depende del tipo de tumor, el grado de hipercortisolismo y la rapidez y eficacia con las que este se controla. Asimismo, el pronóstico es más favorable en aquellos casos con tumor oculto que en casos con una fuente de ACTH evidente<sup>22</sup>.

Los inhibidores de la secreción de cortisol tienen un papel central para el control rápido de los síntomas derivados del hipercortisolismo<sup>21</sup>. Las infusiones de etomidate se han utilizado con éxito cuando el control rápido de la hipercortisolemia es necesario, o cuando los pacientes gravemente enfermos no pueden tomar medicamentos vía oral a largo plazo<sup>23</sup>.

En algunos casos, se han identificado receptores de somatostatina y receptores de dopamina en tumores que son la fuente del hipercortisolismo, y por lo tanto los análogos de somatostatina y los agonistas dopaminérgicos, solos o en combinación, se han probado como terapia médica, solos o en combinación con inhibidores de la esteroidogénesis en casos de recidiva, resección incompleta o tumores ocultos<sup>24</sup>.



La suprarrenalectomía bilateral unilateral o completa se realiza en 30-56 % de los pacientes cuando la hipercortisolemia no puede tratarse por otros medios, como cuando el tratamiento médico fue ineficaz, no fue bien tolerado o rechazado por el paciente, en mujeres jóvenes que desean un embarazo o cuando la fuente del hipercortisolismo permanece oculta tras un seguimiento a largo plazo<sup>7</sup>.

Otras opciones terapéuticas que se han empleado han sido: la radioterapia externa o la ablación por radiofrecuencia; el interferón también se ha utilizado en tumores neuroendocrinos metastásicos, así como en quimioterapia con 5-fluorouracilo, estreptozotocina, cisplatino, etopósido y/o adriamicina<sup>7,25</sup>. Asimismo se han utilizado análogos de hormonas y/o tratamiento con radionúclidos, quimioembolización y tratamiento con <sup>131</sup>I-MIBG<sup>22,25</sup>. Todos estos tipos de tratamiento tienen resultados variables y no existe una terapia de elección cuando las terapias médicas quirúrgicas y clásicas han fracasado.

En conclusión, la identificación de la fuente de ACTH y el tratamiento del hipercortisolismo ofrecen a menudo considerables dificultades, por lo que es necesario un enfoque multidisciplinar tanto para el diagnóstico como para el tratamiento del SCE dada la complejidad de esta entidad.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Penezic Z, Savic S, Vujovic S, Tatic S, Ercegovac M, Drezgic M. The ectopic ACTH syndrome. *Srp Arh Celok Lek.* 2004; 132(1-2): 28-32.
2. Wajchenberg BL, Mendonca B, Liberman B, Adelaide M, Pereira A, Kirschner MA. Ectopic ACTH syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995; 53(1-6): 139-51.
3. Raff H, Sharma ST, Nieman LK. Physiological basis for the etiology, diagnosis, and treatment of adrenal disorders: Cushing's syndrome, adrenal insufficiency, and congenital adrenal hyperplasia. *Compr Physiol.* 2014; 4(2): 739-69.
4. Sathyakumar S, Paul TV, Asha HS, Gnanamuthu BR, Paul MJ, Abraham DT, et al. Ectopic Cushing Syndrome: A 10-Year Experience from a Tertiary Care Center in Southern India. *Endocr Pract.* 2017; 23(8): 907-14.



5. Isidori AM, Lenzi A. Ectopic ACTH syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007; 51(8): 1217-25.
6. Filosso PL, Yao X, Ahmad U, Zhan Y, Huang J, Ruffini E et al. Outcome of primary neuroendocrine tumors of the thymus: a joint analysis of the International Thymic Malignancy Interest Group and the European Society of Thoracic Surgeons databases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015; 149(1): 103-9 e2.
7. Crona J, Bjorklund P, Welin S, Kozlovacki G, Oberg K, Granberg D. Treatment, prognostic markers and survival in thymic neuroendocrine tumours. a study from a single tertiary referral centre. *Lung Cancer.* 2013; 79(3): 289-93.
8. Maragliano R, Vanoli A, Albarello L, Milione M, Basturk O, Klimstra DS, et al. ACTH-secreting pancreatic neoplasms associated with Cushing syndrome: clinicopathologic study of 11 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39(3): 374-82.
9. Sekiguchi Y, Miyamoto Y, Kasahara I, Hara Y, Tani Y, Doi M, et al. Ectopic ACTH syndrome caused by desmopressin-responsive thymic neuroendocrine tumor. *Endocr J.* 2015; 62(5): 441-7.
10. Ruffini E, Oliaro A, Novero D, Campisi P, Filosso PL. Neuroendocrine tumors of the thymus. *Thorac Surg Clin.* 2011; 21(1): 13-23, v.
11. Zhou X, Hang J, Che J, Chen Z, Qiu W, Ren J, et al. Surgical treatment of ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome with intra-thoracic tumor. *J Thorac Dis.* 2016; 8(5): 888-93.
12. Howlett TA, Drury PL, Perry L, Doniach I, Rees LH, Besser GM. Diagnosis and management of ACTH-dependent Cushing's syndrome: comparison of the features in ectopic and pituitary ACTH production. *Clin Endocrinol.* Oxford. 1986; 24(6): 699-713.
13. Ma K, Liu Y, Xue Z, Chu X. Treatment, prognostic markers, and survival in thymic neuroendocrine tumors: A single center experience of 41 patients. *Medicine.* Baltimore. 2017; 96(43): e7842.
14. De Perrot M, Spiliopoulos A, Fischer S, Totsch M, Keshavjee S. Neuroendocrine carcinoma (carcinoid) of the thymus associated with Cushing's syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73(2): 675-81.





15. Vassiliadi DA, Tsagarakis S. Diagnosis of endocrine disease: The role of the desmopressin test in the diagnosis and follow-up of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2018; 178(5): R201-R14.
16. Losa M, Allora A, Panni P, Righi C, Mortini P. Bilateral inferior petrosal sinus sampling in adrenocorticotropin-dependent hypercortisolism: always, never, or sometimes? *J Endocrinol Invest*. 2019; 42(8): 997-1000.
17. Cavalcante L, Freitas TC, Musolino NRC, Cescato VAS, Silva GO, Fragoso M, et al. High accuracy of bilateral and simultaneous petrosal sinus sampling with desmopressin for the differential diagnosis of pediatric ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Pituitary*. 2020.
18. Szczepanek-Parulska E, Cyranska-Chyrek E, Nowaczyk M, Kaminski G, Zielinski G, Kusmierk A et al. Diagnostic Difficulties In a Young Women With Symptoms of Cushing Syndrome. *Endocr Pract*. 2018; 24(8):766.
19. Frete C, Corcuff JB, Kuhn E, Salenave S, Gaye D, Young J, et al. Non-invasive diagnostic strategy in ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020.
20. Mei Z, Wang H, Ren S, Wei J, Gu Y. Metastatic thymic carcinoid responds to chemoradiation and octreotide: A case report. *Medicine*. Baltimore. 2018; 97(47): e13286.
21. Corcuff JB, Young J, Masquefa-Giraud P, Chanson P, Baudin E, Tabarin A. Rapid control of severe neoplastic hypercortisolism with metyrapone and ketoconazole. *Eur J Endocrinol*. 2015; 172(4): 473-81.
22. Davi MV, Cosaro E, Piacentini S, Reimondo G, Albiger N, Arnaldi G et al. Prognostic factors in ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine tumors: a multicenter study. *Eur J Endocrinol*. 2017; 176(4): 453-61.
23. Carroll TB, Peppard WJ, Herrmann DJ, Javorsky BR, Wang TS, Patel H, et al. Continuous Etomidate Infusion for the Management of Severe Cushing Syndrome: Validation of a Standard Protocol. *J Endocr Soc*. 2019; 3(1): 1-12.
24. Ito T, Lee L, Jensen RT. Treatment of symptomatic neuroendocrine tumor syndromes: recent advances and controversies. *Expert Opin Pharmacother*. 2016; 17(16): 2191-205.
25. Alexandraki KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010; 11(2): 117-26.

