

Notas clínicas

OCCULT SECRETION OF ACTH AND BILATERAL ADRENALECTOMY: SOMETIMES THE MESSENGER HAS TO BE SHOT

Cushing's syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone (ACTH) secretion is infrequent, the most frequent cause being bronchial carcinoid; nevertheless, in a considerable proportion of cases (up to 16%), the origin of ACTH secretion is not found. Treatment of Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion is surgical resection of the tumor. However, surgical excision is not always feasible, either because the tumor has not been located, or because it is unresectable; in these cases the question is when to carry out a bilateral adrenalectomy. We present a case of ACTH-dependent hypercortisolism, in which the ectopic origin of ACTH secretion was established from the results of complementary tests (suppression tests, petrosal sinus sampling, imaging); nevertheless, none of the imaging tests was able to identify the secreting tumor. Consequently, after a reasonable interval, a bilateral adrenalectomy was performed, with good clinical results.

Key words: Ectopic Cushing's syndrome. Bilateral adrenalectomy. Cyclic Cushing's syndrome.

Secreción oculta de corticotropina y suprarrenalectomía bilateral: cuando en ocasiones es necesario matar al mensajero

SANDRA CHICHARRO, ALBERT LECUBE Y JORDI MESA

Unidad de Endocrinología. Hospital General Vall d'Hebron. Barcelona. España.

El síndrome de Cushing por secreción ectópica de corticotropina (ACTH) es infrecuente, y la causa más frecuente es el carcinóide bronquial; sin embargo, en una proporción no despreciable de los casos (hasta un 16%) no se consigue localizar. El tratamiento del síndrome de Cushing ectópico es la resección del tumor causal, pero en muchas ocasiones esto no es posible, bien porque no se ha localizado el tumor o bien porque éste no es resecable; en estos casos se plantea cuándo proceder a una suprarrenalectomía bilateral. Se presenta un caso de una paciente con hipercortisolismo dependiente de ACTH, en que se establece el origen ectópico de la ACTH a partir de los resultados de las pruebas complementarias (tests de supresión, cateterismo de senos petrosos y pruebas de imagen); sin embargo, ninguna de las pruebas de imagen fue capaz de localizar el origen del tumor secretor de ACTH. Por ello, después de un tiempo prudencial, se decidió proceder a suprarrenalectomía bilateral, con buena respuesta clínica.

Palabras clave: Síndrome de Cushing ectópico. Suprarrenalectomía bilateral. Síndrome de Cushing cíclico.

INTRODUCCIÓN

La secreción ectópica de corticotropina (ACTH) causa aproximadamente el 10% de los casos de síndrome de Cushing, y la causa más común es el carcinóide bronquial¹⁻⁴. Sin embargo, en algunas ocasiones localizar el origen de la secreción de ACTH puede ser sumamente dificultoso. En los casos en que no se consigue, se nos plantea la duda de cuál es el tratamiento más adecuado y de hasta cuándo debemos seguir buscando el origen ectópico de la ACTH. A continuación presentamos un caso de secreción oculta de ACTH que requirió la práctica de una suprarrenalectomía bilateral tras el fracaso del tratamiento farmacológico y el progresivo deterioro clínico de la paciente.

Correspondencia: Dra. S. Chicharro.
Unidad de Endocrinología. Hospital General Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: 38330scb@comb.es

Manuscrito recibido el 6-5-2008 y aceptado para su publicación el 4-10-2008.

CASO CLÍNICO

Mujer de 33 años con antecedentes de crisis comiciales a los 19 años secundarias a malformación cerebral arteriovenosa, que requirió embolización y radiocirugía, quiste hemorrágico ovárico intervenido a los 22 años y apendicectomía.

En el año 2005 consultó por ganancia ponderal progresiva de 2 años de evolución, en relación con la aparición de diabetes mellitus tipo 2, que requirió tratamiento con insulina, hipertensión arterial, amenorrea secundaria y disminución de 6 cm de talla. En la exploración física destacaba obesidad troncular, con un índice de masa corporal de 33, marcado hirsutismo de predominio facial, plétora facial, acné, fragilidad capilar con múltiples hematomas en las extremidades, estrías rojo vinosas en la zona abdominal, y dolor a la palpación a nivel de las apófisis vertebrales en L4-S1.

En el análisis general destacaba glucemia de 213 (normal, 71-110) mg/dl, leve hipopotasemia de 3,6 (normal, 3,7-4,9) mmol/l y fosfatasa alcalina de 159 (normal, 20-90) UI/l; el resto de la bioquímica y el hemograma eran normales. La resonancia magnética (RM) de columna mostró múltiples aplastamientos vertebrales de origen osteoporótico.

La sospecha inicial de hipercortisolismo se confirmó con una cortisoluria de 253 (normal, 20-90) μ g/24 h y la ausencia de frenación del cortisol basal tras la administración nocturna de 1 mg de dexametasona: cortisolemia basal, 19,41 (normal, 6-20) μ g/dl; tras la frenación, 27,92 μ g/dl. La frenación débil (0,5 mg/6 h durante 2 días) mostró una cortisolemia de 2,57 μ g/dl, mientras que la administración nocturna de 8 mg de dexametasona produjo una disminución menor del 50% del cortisol basal: cortisolemia tras la frenación de 13,78 μ g/dl. Todo ello, junto con cifras elevadas de ACTH (77,9 pg/ml; normal, 9-46), orientó hacia el origen hipofisario del hipercortisolismo. Sin embargo, la RM no mostró alteraciones en la señal hipofisaria, y el cateeterismo de senos petrosos no objetivó gradiente central/periférico ni lateralización antes ni después de la administración de corticoliberina (CRH).

Ante la negatividad de estas pruebas de localización, se consideró la posibilidad de la secreción ectópica de ACTH, y se inició una amplia batería de pruebas de localización: la tomografía computarizada (TC) toracoabdominal con contraste, la fibrobroncoscopia, la fibrogastroscopia y la ecoendoscopia no mostraron imágenes patológicas; la gammagrafía con octreotida con 3 y 12 mCi y la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18-fluorodesoxiglucosa no mostraron captaciones anómalas; la colonoscopia, el ecocardiograma y las ecografías tiroidea y ginecológica fueron normales. En cuanto al cuadro hormonal, la calcitonina, las metanefrinas y la gastrina fueron normales, y los diversos marcadores tumorales fueron negativos.

El tratamiento con ketoconazol sólo consiguió una moderada disminución de las concentraciones de cortisol, por lo que ante el progresivo empeoramiento del estado general de la paciente, y ante la negatividad de todas las pruebas de localización, se decidió realizar una suprarrenalectomía bilateral en junio de 2005. La anatomía patológica mostró unas glándulas suprarrenales con moderada hiperplasia cortical y presencia de micronódulos. La paciente mejoró notablemente su estado general, con pérdida de 30 kg de peso y reversión completa de la diabetes mellitus y la hipertensión arterial. Sin embargo, el último control analítico continúa mostrando ACTH elevada de 96,8 (normal, 9-46) pg/ml, sin

haberse conseguido localizar aún la secreción ectópica de ACTH.

DISCUSIÓN

El síndrome de Cushing puede deberse a tumores no hipofisarios en aproximadamente el 10% de los casos². Estos tumores, que expresan de forma aberrante tejido neuroendocrino con células APUD (del inglés, *amine precursor uptake decarboxylation*), tienen la capacidad de secretar proopiomelanocortina (POMC), lo que lleva a un aumento de las concentraciones circulantes de ACTH que no responde a la realimentación normal por glucocorticoides. Los principales tumores relacionados con esta secreción ectópica de corticotropina son: el carcinóide bronquial (25%), los tumores pancreáticos (16%), el carcinoma pulmonar de célula pequeña (11%), el carcinoma medular de tiroides (8%), los tumores neuroendocrinos (7%), el carcinóide tímico (5%) y el feocromocitoma (3%)³. En una serie reciente de 90 casos de secreción ectópica publicada por Ilias et al² en 2005, en el 47% de los casos la ACTH estaba producida por un tumor de localización intratorácica, y no se consiguió la localización en el 19% de los casos, porcentaje similar al de otras series^{3,4}. En esta serie, las mejores pruebas para localizar el tumor causal de la producción ectópica de ACTH fueron la TC y la RM, con un 74% de sensibilidad, y la gammagrafía con octreotida con 6 mCi, con un 49% de sensibilidad; esta última no detectó ninguna lesión que no hubiese detectado previamente la TC o la RM. Sin embargo, en un estudio de Pacak et al⁵ se muestra que la gammagrafía con octreotida realizada con dosis mayores (12 mCi) puede identificar tumores secretores de ACTH no detectados con TC ni RM. La PET con 18-fluorodesoxiglucosa puede ser útil para identificar los tumores anaplásicos poco diferenciados, pero no para identificar tumores neuroendocrinos de baja proliferación, por lo que no presenta mayor sensibilidad que la TC o la RM^{6,7}. Los marcadores tumorales resultaron menos útiles y las determinaciones hormonales mediante cateterismo no aportaron más información que las pruebas de imagen⁵.

A pesar de la repetición periódica de las pruebas de imagen, en algunos pacientes, con seguimiento de más de 10 años, no se localiza el tumor. En una serie de Aniszewski et al³, que incluyó 106 casos con tumores productores de ACTH ectópica, la mayoría de éstos fueron diagnosticados antes o durante el diagnóstico de síndrome de Cushing; sin embargo, en un 16% no se halló el tumor inicialmente; de estos 17 pacientes, a la mayoría se diagnosticó en los primeros 10 años, y el carcinóide bronquial fue el tumor más frecuente (10 casos), aunque en otros 2 casos no se diagnosticó hasta pasados 21 y 22 años; un tumor pancreático, 2 carcinoides tímicos y un tumor neuroendocrino se diagnosticaron antes de los 5 años, y otro neuroendocrino, a los 7 años. De forma similar, en otra serie, de Isidori

et al⁴, de los 9 pacientes con secreción oculta de ACTH, 8 fueron diagnosticados en menos de 3 años: de carcinóide bronquial 2 pacientes, de carcinóide tímico otros 2 pacientes, uno de carcinoma de colon de célula pequeña, uno de carcinoma pulmonar de célula pequeña y en 2 casos se halló un carcinóide ganglionar intratorácico; destacó el hallazgo en la autopsia de un mesotelioma secretor de ACTH a los 7 años. No puede descartarse, sin embargo, que alguno de estos pacientes pueda tener resultados falsamente negativos del cateterismo de senos petrosos, diagnosticándose una década después de un adenoma hipofisario^{8,9} mediante pruebas de imagen convencionales.

Si bien se acepta que el tratamiento en estos casos inicialmente debe ser conservador, pocas veces se consigue normalizar los parámetros analíticos. Según muestra una serie de 23 casos con síndrome de Cushing ectópico con tumor no resecable o bien con tumor oculto, publicada por Hanzhong et al¹⁰ en 2005, ninguno de los pacientes tratados de forma conservadora con aminoglutetimida sobrevivió más allá de los 12 meses; la principal causa de muerte fue la infección y, en segundo lugar, los eventos cardiovasculares. Los pacientes sometidos a suprarrenalectomía total bilateral, seguida de tratamiento hormonal sustitutivo, presentaron una supervivencia significativamente mayor que aquellos con tratamiento conservador: del 67% al año, el 41% a los 2 años y el 15% a los 5 años. De forma similar, en el estudio de Ilias et al² sólo en el 11% de los pacientes se pudo controlar el hipercortisolismo únicamente con ketoconazol. Por todo ello, creemos que el tratamiento mediante suprarrenalectomía bilateral no debería demorarse más allá de lo razonable.

El pronóstico del síndrome de Cushing ectópico está en relación con el tipo de tumor que lo produce y con la corrección del hipercortisolismo. Los tumores neuroendocrinos extratorácicos, carcinoides tímicos, carcinomas pulmonares de célula pequeña, carcinomas medulares de tiroides y los gastrinomas se detectan normalmente como tumores grandes ya diseminados, y presentan una supervivencia no superior a los 2 años. En cambio, tumores pulmonares distintos de célula pequeña, tumores apendiculares, carcinoides pancreáticos y tumores neuroendocrinos pulmonares o mediastínicos, con tendencia a permanecer ocultos inicialmente, por definición de pequeño tamaño, y con menor afinidad para metastatizar, presentan mejor pronóstico². Es por este motivo que en varias series se confirma que presentan un buen pronóstico, con una supervivencia superior a los 2 años^{2-4,11}.

En el caso que se presenta debemos destacar que en alguna ocasión ha presentado cifras de ACTH dentro de la normalidad. Ya se ha descrito previamente en la literatura la hipersecreción de cortisol de forma episódica, caracterizada por períodos de hipercortisolismo alternados con períodos de remisión (síndrome de Cushing cíclico), que es más frecuente en casos de enfermedad de Cushing, si bien también se ha observado

en casos de adenomas suprarrenales y de síndrome de Cushing ectópico¹²⁻¹⁴.

En conclusión, debe plantearse la suprarrenalectomía bilateral, ante la poca efectividad del tratamiento conservador, cuando nos encontremos ante una secreción ectópica de ACTH que no se consiga localizar y produzca un progresivo deterioro del estado general del paciente. Además, el seguimiento debe mantenerse de por vida, con el objetivo de localizar finalmente el origen secretor de ACTH y proceder a su exéresis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wajchenberg BL, Mendonca BB, Liberman B, Pereira MA, Carneiro PC, Wakamatsu A, et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocr Rev.* 1994;15:752-87.
2. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotrophin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4955-62.
3. Aniszcwski JP, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Van Herder JA. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J Surg.* 2001;25:934-40.
4. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick RH, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:371-7.
5. Pacak K, Ilias I, Chen CC, Carrasquillo JA, Whately M, Nieman LK. The role of [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and [¹¹¹In]-diethylenetriaminepentaacetate-d-phe-pentetreotide scintigraphy in the localization of ectopic adrenocorticotropin-secreting tumors causing Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2214-21.
6. Pacak K, Eisenhofer G, Goldstein DS. Functional imaging of endocrine tumors: role of Positron Emission Tomography. *Endocr Rev.* 2004;25:568-80.
7. Eriksson B, Bergström M, Örlfors H, Sundin A, Oberg K, Langstrom B. Use of PET in neuroendocrine tumors: in vivo applications and in vitro studies. *Q J Nucl Med.* 2000;44:68-76.
8. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA, et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotrophin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 1991;325:897-905.
9. Findling JW. Eutopic or ectopic adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome? A diagnostic dilemma. *Mayo Clin Proc.* 1990;65:1377-80.
10. Hanzhong L, Weigang Y, Quanzong M, Zhaolin L, Zhengpei Z. Role of adrenalectomy in ectopic ACTH syndrome. *Endocr Jour.* 2005;52:721-6.
11. Invitti C, Giraldo FP, De Martin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:440-8.
12. Peri A, Bemporad D, Parenti G, Luciani P, Serio M, Mannelli M. Cushing's syndrome due to intermittent ectopic ACTH production showing a temporary remission during a pulmonary infection. *Eur J Endocrinol.* 2001;145:605-11.
13. Mantero F, Scaroni CF, Albiger NM. Cyclic Cushing's syndrome: an overview. *Pituitary.* 2004;7:203-7.
14. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5593-602.