

COMUNICACIONES CLÍNICAS

Síndrome de Cushing producido por un tumor carcinoide pulmonar asociado a un síndrome de uñas amarillas: primera descripción

Cushing' syndrome due to a pulmonary carcinoid tumor associated to a yellow nail syndrome

M.C. Soriano Rodríguez^{a,*}, A. Gato Díez^b y J. Valer Corellano^c

^aServicio de Oncología Médica, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

^bServicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

^cServicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

Recibido el 16 de marzo de 2010; aceptado el 10 de mayo de 2010

Disponible en Internet el 27 de julio de 2010

Introducción

El síndrome de Cushing ectópico surge de la producción autónoma de corticotropina (ACTH) a partir de una enfermedad extrahipofisaria. Uno de los tumores que más frecuentemente produce ACTH ectópica es el carcinoide, clasificado actualmente dentro de los tumores neuroendocrinos. La incidencia de los tumores carcinoides primarios del pulmón es de un 10% con respecto a todos los carcinoides, y entre el 1–2% con respecto a los tumores del pulmón^{1–3}. El síndrome de uñas amarillas se caracteriza por la tríada: anomalías en las uñas, linfedema y manifestaciones pleuropulmonares. Esta tríada tan solo es apreciable en un tercio de los pacientes^{4–6}. La patogenia de este síndrome es desconocida, aunque parece deberse a un trastorno inmunológico, asociado a veces a enfermedades autoinmunes y neoplasias, con un aumento en la permeabilidad microvascular^{4–7}.

Se presenta el caso de una paciente que reúne ambos diagnósticos. No hemos encontrado descripciones previas de esta asociación: tumor carcinoide con síndrome de Cushing y síndrome de las uñas amarillas.

Observación clínica

Mujer de 44 años, fumadora de 10 paquetes/año. Cuatro meses antes de la consulta comenzó con cambios en el aspecto general: rubefacción y tumefacción facial junto con edemas en abdomen y miembros inferiores, más marcados en el miembro inferior derecho. El cuadro se acompañaba de lesiones cutáneas purpúricas en extremidades, estrías rojovinas abdominales, acné, hipertricosis e hiperpigmentación generalizada, junto con gran pérdida de cabello. Progresivamente apareció astenia y una debilidad muscular proximal. En el último mes notó un cambio en la coloración de sus uñas de las manos y pies, que se tornaron amarillentas (fig. 1).

Los estudios hormonales mostraron una cifra de cortisol basal de 28,8 ng/dl (normal, 6 a 30 ng/dl), ACTH basal 73,2 pg/ml (normal, <46 pg/ml), ACTH tras dexametasona (2 mg/6 h durante 48 h) de 74,4 pg/ml (normal, <10 pg/ml), cortisol en orina de 24 h 1.358 ng/d (normal, 36–137 ng/d).

Este cuadro se acompañaba de un déficit de la subfracción 1 de la Ig G: 335 mg/dl (normal, 490–1140 mg/dl), siendo el resto de las subfracciones normales. La IgG total era de 490 mg/dl (normal, 700–1.600 mg/dl), la IgM 88 mg/dl (normal, 40–230 mg/dl), y la IgA 180 mg/dl (normal, 70–400 mg/dl). La radiografía de tórax era normal, y en la TAC tóraco-abdomino-pélvica se identificó una masa en el

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [\(M.C. Soriano Rodríguez\).](mailto:mamsoro@hotmail.com)



Figura 1 A) Imagen de uñas comparadas con un testigo, en la primera consulta. B) Imagen de uñas posterior a la cirugía.

segmento anterior del lóbulo superior izquierdo de $3,7 \times 2,8$ cm (fig. 2A). Esta masa era intensamente hipermetabólica (PET-TAC), sin signos de afectación adenopática locorregional. La RM cerebral no evidenció alteraciones a nivel del eje hipotálamo hipofisario. La gammagrafía con octreótido demostró captación por el tumor. La linfografía isotópica confirmó las alteraciones de los vasos linfáticos mostrando un linfedema de miembro inferior derecho.

Se procedió a toracotomía izquierda y se realizó lobectomía superior izquierda más linfadenectomía regional. La anatomía patológica identificó un carcinoma neuroendocrino bien diferenciado (tumor carcinoide, fig. 2B) y el ganglio linfático no presentó células malignas. Los valores postquirúrgicos de ACTH fueron 6,77 pg/ml y cortisol en orina de 24 h, 112,3 ng/d.

Discusión

La paciente descrita constituye, en nuestro conocimiento, la primera descripción de la asociación de un tumor carcinoide pulmonar, con expresión en forma de un síndrome de Cushing y síndrome de uñas amarillas. Aunque es posible que se trate de una asociación casual, el hecho de que haya desaparecido la coloración amarilla de sus uñas y el linfedema tras la extirpación quirúrgica del tumor, nos hace pensar en una relación causal entre ambas entidades.

La primera causa de hipercortisolismo endógeno es el hipofisario o enfermedad de Cushing (50–80%), siendo los tumores ectópicos (12–17%) la segunda causa más frecuente. Suele deberse a carcinoma de células pequeñas del pulmón, carcinoides bronquiales, tumores del timo, tumores de

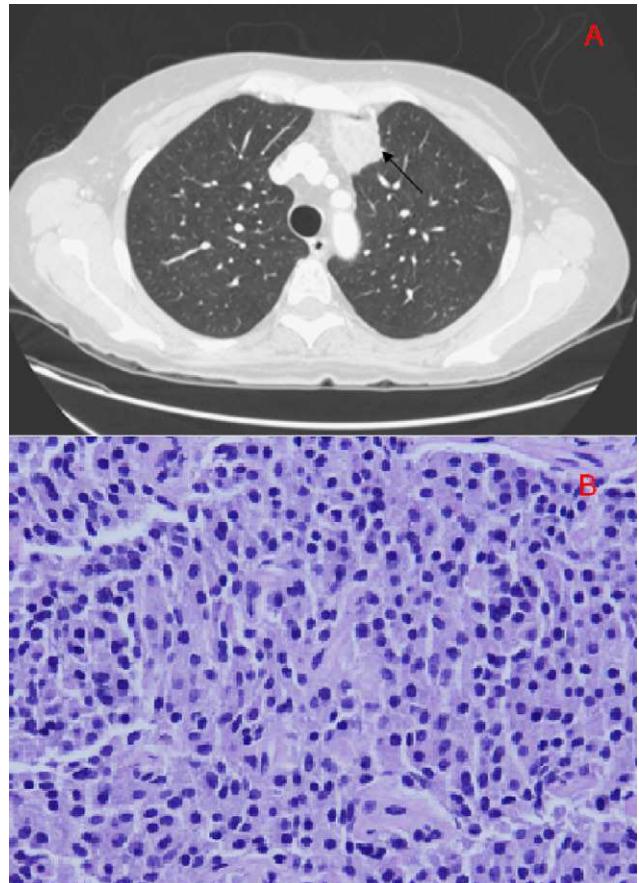


Figura 2 A) TAC torácico: masa en el segmento anterior del LSI de $3,7 \times 2,8$ cm, que corresponde al tumor carcinoide. B) Imagen histológica del tumor carcinoide (HE $\times 40$): alrededor de la pared bronquial se disponen nidos de células con citoplasma abundante granular, núcleos redondos uniformes sin mitosis, ni atipias. Ocasionalmente las células tumorales se disponen alrededor de una luz central. El citoplasma de las células se tiñe con los anticuerpos anticromogranina, sinaptofisina, y enolasa neuronal específica.

células de los islotes del páncreas, carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma^{2,3}. Los tumores benignos, especialmente carcinoides, se presentan con una clínica más sutil que los malignos y a menudo pasan meses o años hasta que el tumor es identificado. Ocurren con igual frecuencia en hombres y mujeres, y la edad media de aparición es a los 55 años. Se asocian con síndromes paraneoplásicos, como el síndrome carcinoide, síndrome de Cushing y acromegalía³. Existen 3 categorías de tumores carcinoides: carcinoide típico, de comportamiento benigno, con lento crecimiento y pronóstico excelente; carcinoide atípico, de bajo grado de malignidad; y carcinoide neuroendocrino de células pequeñas poco diferenciado, con muy mal pronóstico por la frecuente diseminación metastásica^{1,8}.

El síndrome de las uñas amarillas es una enfermedad poco frecuente que se ha descrito en adultos y mujeres. Fue descrito por primera vez en 1964, por Samman y White⁹. Clínicamente se caracteriza porque las uñas tienen un aspecto engrosado y curvo, y adquieren una coloración amarillenta, a

la vez que se detiene su crecimiento. Se asocia a enfermedades pulmonares, sinusitis, tiroiditis, artritis, síndrome nefrótico, enfermedades inmunes, linfomas, cáncer, diabetes, apnea del sueño, enfermedades del tejido conectivo, etc^{4,6}. Su presencia debería hacer sospechar la existencia de un cáncer, dado su carácter paraneoplásico, o de alguna de las enfermedades asociadas⁶. Aunque su patogenia es desconocida, se cree que puede deberse a una alteración en el drenaje linfático ungual que sería responsable del crecimiento lento de las uñas y de su engrosamiento^{6,7}. El linfedema y las manifestaciones respiratorias pueden no ser evidentes hasta años después de la afectación ungual⁴. En los casos comunicados, las uñas vuelven a la normalidad cuando se resuelve la enfermedad asociada de base⁴⁻⁶. Consideramos que la descripción de esta enferma es relevante, en primer lugar porque a nuestro entender constituye la primera descripción de la asociación de un tumor carciñoide pulmonar con el síndrome de las uñas amarillas. En segundo lugar, nos parece importante la difusión de este caso que puede ayudar a reconocer otros casos que, eventualmente, permitan un mejor conocimiento de la fisiopatología del síndrome de uñas amarillas.

Bibliografía

1. Hage R, de la Riviere AB, Seldenrijk CA, van den Bosch JM. Update in pulmonary carcinoid tumors: a review article. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:697–704.
2. Isodori AM, Lenzi A. Ectopic ACTH syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:1217–25.
3. Lahera Vargas M, de la Costa CV. Prevalence, etiology and clinical finding of Cushing síndrome. *Endocrinol Nutr.* 2009;56:32–9.
4. Maldonado F, Ryu JH. Yellow nail syndrome. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15:371–5.
5. El Mariah SB, Ubrian RR, Kovich O. Yellow nail syndrome. *Dermatol Online J.* 2008;14:17.
6. Rigau NC, Daele JJ. The yellow nail syndrome. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2003;57:221–4.
7. D'Alessandro A, Muzi G, Monaco A, Filiberto S, Barboni A, Abbritti G. Yellow nail syndrome: does protein leakage play a role? *Eur Respir J.* 2001;17:149–52.
8. Dahabreh J, Stathopoulos GP, Koutantos J, Rigatos S. Lung Carcinoïd tumor biology: treatment and survival. *Oncol Rep.* 2009;21:757–60.
9. Samman PD, White WF. The “yellow nail” syndrome. *Br J Dermatol.* 1964;76:153–7.