



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



COMUNICACIONES CLÍNICAS

Panhipopituitarismo reversible en un paciente con síndrome de Cushing por secreción ectópica de hormona adrenocorticotropa secundaria a un carcinoma microcítico de pulmón



Reversible panhypopituitarism in a patient with Cushing's syndrome secondary to ectopic-adrenocorticotrophic hormone producing small cell lung carcinoma

C. Pérez Vega

Servicio de Medicina Interna, Hospital Mateu Orfila, Maó, Menorca, España

Disponible en Internet el 21 de diciembre de 2013

Introducción

El síndrome de Cushing ectópico está relacionado con el síndrome de secreción ectópica de ACTH (SEA), representa el 20% del síndrome de Cushing dependiente de ACTH y el 10% de todos los casos de síndrome de Cushing¹. Aunque casi cualquier neoplasia puede producir un SEA, las que se asocian con mayor prevalencia son el carcinoma microcítico de pulmón, los tumores carcinoides, el feocromocitoma y el carcinoma medular de tiroides. El carcinoma microcítico de pulmón representa el 15-20% de todas las neoplasias del pulmón y es el cáncer pulmonar que más comúnmente se relaciona con síndromes paraneoplásicos. La incidencia de un SEA en este tipo de tumor puede llegar hasta el 3,2%, y entre las causas del síndrome de Cushing por un SEA más del 20% son secundarias a un carcinoma microcítico de pulmón². El hipercorticismismo tanto endógeno como exógeno se ha asociado a la supresión de una o varias hormonas adenohipofisarias y, generalmente es reversible tras la corrección de la causa del exceso de glucocorticoides³. Se presenta el caso de un paciente con

un panhipopituitarismo reversible, relacionado con un síndrome de Cushing por SEA secundario a un carcinoma microcítico de pulmón y se revisan sus posibles mecanismos.

Caso clínico

Un varón de 66 años, fumador activo de 20 cigarrillos al día, con hipertensión, diabetes tipo II bien controlado con metformina, con hipercolesterolemia y antecedentes de EPOC, ingresó en nuestro hospital desde el área de urgencias para el estudio de una clínica de tos, astenia e hinchazón en las piernas de un mes de evolución. En la exploración física destacó la presencia de hipertensión arterial (TA 159/93 mmHg), obesidad troncular con facies «en luna llena», estrías cutáneas y ausencia de hiperpigmentación cutáneo-mucosa. Se palpó la presencia de un conglomerado adenopático duro laterocervical izquierdo de 10 × 5 cm. El enfermo presentaba edemas en ambas piernas con fovea grado II y una paraparesia con atrofia muscular generalizada de predominio en las extremidades inferiores. El resto del examen físico no reveló otros datos reseñables. La radiografía de tórax mostró una masa pulmonar hiliar derecha con atelectasia del lóbulo superior del pulmón derecho. En el

Correo electrónico: cperezvega@hotmail.com

Tabla 1 Valores de laboratorio antes, después y tras la retirada del tratamiento

	Antes	Después	Retirada	Rango de referencia
Glucosa (mg/dl)	364	147	202	(65-105)
Potasio (mmol/l)	2,5	4,3	1,4	(3,5-5,5)
LDH (UI/l)	416			(125-243)
GGT (UI/l)	259			(8-61)
Proteínas (g/dl)	5			(6,4-8,3)
Ca total (mg/dl)	7,6			(8,6-10,2)
pH	7,54	7,44	7,67	(7,35-7,45)
pCO ₂ (mmHg)	44			(34-45)
pO ₂ (mmHg)	52			(75-100)
Bicarbonato (mmol/l)	36,8	30,4	59,8	(22-27)
Cortisol (μg/dl)	89,7	23,6	86,1	(3,7-19,4)
ACTH (pg/ml)	616	50,7		(1-46)
TSH (μUI/ml)	0,036	0,318	0,031	(0,32-4,97)
T4 libre (ng/dl)	0,52	1,06	0,75	
T3 libre (pg/ml)	1,3	1,61	1,56	
Prolactina (ng/ml)	2,8	10,29	2,93	(4,1-18,4)
FSH (mUI/ml)	0,63	1,84	0,29	(1,4-13,6)
LH (mUI/ml)	0,12	0,83	0,09	(1,1-8,6)
Testosterona total (ng/ml)	0,91		1,3	(1,56-5,63)
Testosterona libre (pmol/l)	55			(180-430)
SHBG (nmol/l)	36			(13-71)
GH (ng/ml)	< 0,05			(0,05-7,4)
IGF-1 (ng/ml)	< 25			(64-225)
Orina				
Cortisol 24 h (μg/día)	22.620			(4'3-176)
Test supresión con 8 mg de dexametasona	85			
Cortisol sérico (μg/dl)				

ACTH: hormona adrenocorticotropa; FSH: hormona folículo estimulante; GGT: gamma glutamil-transpeptidasa; GH: hormona del crecimiento; IGF1: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1; LDH: lactato deshidrogenasa; LH: hormona luteinizante; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; TSH: hormona estimuladora del tiroides.

estudio analítico destacó: hiperglicemia (364 mg/dl), hipopotasemia (2,5 mmol/l) e hipotiroidismo (TSH 0,036 μUI/ml, T4 libre 0,52 ng/dl). La gasometría arterial puso de manifiesto un insuficiencia respiratoria parcial con alcalosis metabólica (pH 7,54, pO₂ 55 mmHg, pCO₂ 44 mmHg y bicarbonato 36,8 mmol/l) y el urinoanálisis mostró glucosuria ++++ con cetonuria ++ (tabla 1). Una tomografía axial computarizada (TAC) tóracoabdominal confirmó la presencia de una masa hiliar derecha de 47 × 39 mm con obstrucción del bronquio del lóbulo superior derecho (LSD) que englobaba la arteria lobar y una atelectasia segmentaria asociada, ocupación bronquial en el segmento apical del LSD con discreto derrame pleural, adenopatías mediastínicas ipsilaterales en la región paratraqueal alta y baja, mediastino anterior y región hiliar derecha, así como una lesión nodular de 16 × 15 mm en el segmento VIII/IVa hepático sugestiva de metástasis (fig. 1). Se realizó una broncoscopia que puso de manifiesto una lesión proliferativa que estenosaba el bronquio lobar superior derecho con una mucosa inflamatoria, friable y sangrante de la que se tomaron biopsias, y se practicó un aspirado bronquial. El estudio histológico de la biopsia bronquial mostró fragmentos de mucosa bronquial infiltrados por un carcinoma de célula pequeña con tinciones para cromogranina y sinaptofisina positivas (fig. 2). Ante los datos clínicos y analíticos, se

consideró la posibilidad de un síndrome de Cushing secundario a un SEA que se confirmó mediante un test de supresión fuerte con 8 mg de dexametasona. Dada la presencia de un hipotiroidismo de probable origen secundario o terciario, se realizó un estudio hormonal hipofisario completo que reveló un descenso de todas las hormonas adenohipofisarias (TSH, LH, FSH, testosterona, GH, IGF-1 y prolactina) compatible con un panhipopituitarismo (tabla 1). No se realizaron pruebas de estimulación hormonal. Una TAC cerebral con contraste y un resonancia magnética (RM) cerebral centrada en la hipófisis, no mostraron alteraciones. Se inició un primer ciclo de quimioterapia con etopósido y cisplatino, suplementos de potasio, espironolactona y tratamiento bloqueante de la esteroidogénesis con ketoconazol (400 mg/12 h por vía oral). A las 2 semanas de iniciado el tratamiento, se evidenció una práctica normalización de las alteraciones analíticas (tabla 1). Posteriormente, el paciente desarrolló una grave pancitopenia posquimioterapia y una marcada afectación del estado general por lo que se desestimó proseguir el tratamiento antineoplásico. Un mes después de su diagnóstico, el paciente falleció por una sepsis por *E. coli* secundaria a una diverticulitis aguda perforada. En el estudio analítico realizado sin tratamiento, se constató nuevamente una intensa hipopotasemia con alcalosis metabólica y reaparición del panhipopituitarismo (tabla 1).

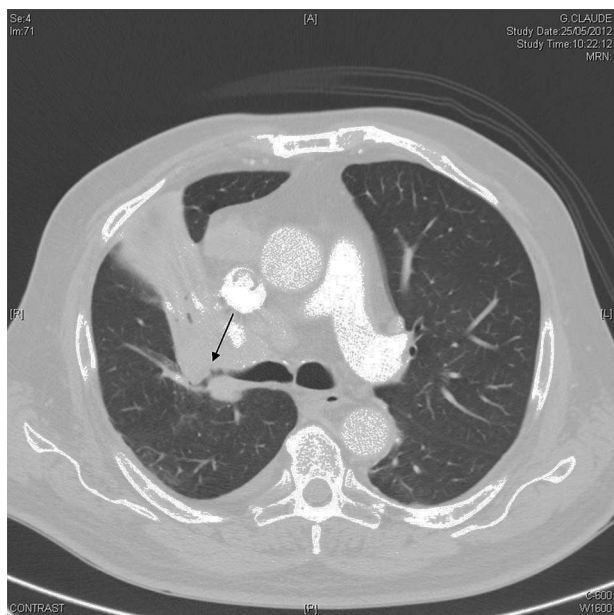


Figura 1 Tomografía axial computarizada de tórax, donde se muestra una masa pulmonar hiliar derecha con obstrucción del bronquio del lóbulo superior derecho (LSD) que englobaba la arteria lobar y una atelectasia segmentaria asociada, ocupación bronquial en el segmento apical del LSD con discreto derrame pleural derecho.

Discusión

Desde hace más de 40 años, se conoce la asociación entre el síndrome de Cushing y el hipotiroidismo, condición denominada «hipotiroidismo corticogénico». Se ha demostrado que los glucocorticoides inhiben la función tiroidea al suprimir la liberación de TRH endógena a nivel hipotalámico y la secreción de TSH por la hipófisis⁴. Hasta la fecha, se han publicado 3 casos de pacientes con hipotiroidismo

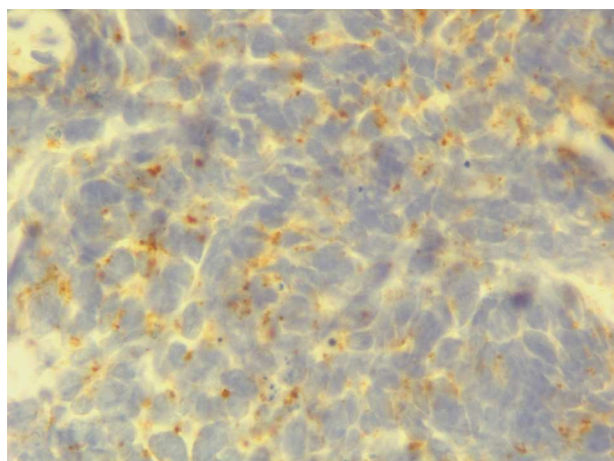


Figura 2 Aspecto microscópico de la biopsia bronquial que se encuentra infiltrado por un carcinoma de célula pequeña con tinción inmunohistoquímica para sinaptofisina positiva (sinaptofisina 400x).

hipotálamo-hipofisario asociado a un síndrome de Cushing por un síndrome de SEA secundario a un carcinoma microcítico de pulmón, que en 2 de ellos revirtió con tratamiento quimioterápico⁵⁻⁷. En pacientes con síndrome de Cushing se ha descrito la presencia de hipogonadismo por un mecanismo heterogéneo que incluye una supresión en la síntesis y liberación de gonadotrofinas, actuando a nivel hipotalámico e hipofisario y un efecto inhibitorio a nivel gonadal⁸. El hipogonadismo hipogonadotrofo también ha sido reportado en pacientes con un SEA asociado a un carcinoma microcítico de pulmón, acompañando a un hipotiroidismo y que también se resolvió con el tratamiento de la neoplasia^{5,6}. La secreción de GH está disminuida en pacientes con síndrome de Cushing y se ha relacionado con una disminución en la liberación de GHRH, un incremento del tono somatostatínico o un efecto inhibitorio directo sobre la hipófisis. También se ha demostrado una marcada reducción de la respuesta de GH a diversos estímulos en pacientes con hiper-cortisolemia y un restablecimiento de la secreción de GH al corregirse el exceso de corticoides⁹. Desde hace décadas se conoce la existencia de una relación entre el exceso de glucocorticoides y un efecto inhibitorio en la liberación de prolactina basal y estimulada, relacionada con la inhibición en la expresión del gen de la prolactina y un efecto directo sobre la glándula pituitaria¹⁰. El hecho de no haber realizado pruebas de estimulación hormonal en el caso que presentamos, no nos permite localizar con seguridad el origen del panhipopituitarismo, aunque la presencia de hipoprolactinemia (el hipotálamo ejerce un efecto inhibitorio en la secreción de prolactina por la glándula pituitaria) y la ausencia de lesiones hipotálamo-hipofisarias en las técnicas de neuroimagen, sugieren un trastorno hipofisario como más probable.

Conclusiones

Se han descrito raramente casos de hipotiroidismo con hipogonadismo por un síndrome de Cushing secundario a un SEA en pacientes con un carcinoma microcítico de pulmón, pero no casos de pacientes con esta neoplasia y un síndrome de Cushing por SEA, asociado a un panhipopituitarismo. No obstante hay mecanismos que explican la relación del hiper-cortisolismo y la disminución de una o varias hormonas adenohipofisarias por afectación del eje hipotálamo-hipofisario también acompañando a un SEA, lo que permite suponer que puede tratarse de un trastorno más frecuente de lo que parece. En este sentido, es muy posible que pase desapercibido al cursar de forma paucisintomática, estar enmascarado por la clínica del síndrome de Cushing o de la propia neoplasia y no ser sistemáticamente investigado. Es importante considerar la posibilidad de esta asociación al interpretar el estudio hormonal hipofisario en este grupo de enfermos, así como destacar su naturaleza funcional y potencialmente reversible como en el caso que comunicamos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Dra. Neus Badía Figuerola del Servicio de Anatomía Patológica y a la Dra. Ana María Follana Vázquez del Laboratorio de Bioquímica del Hospital Mateu Orfila de Menorca.

Bibliografía

1. Alexandraki KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11:117–26.
2. Ejaz S, Vassilopoulou-Sellin R, Busaidy NL, Hu MI, Waguespack SG, Jiménez C, et al. Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion: The University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience. *Cancer*. 2011;117:4381–9.
3. Watanabe K, Adachi A, Nakamura R. Reversible panhypopituitarism due to Cushing's syndrome. *Arch Intern Med*. 1988;148:1358–60.
4. Otsuki M, Dakoda M, Baba S. Influence of glucocorticoids on TRF-induced TSH reponse in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1971;33:573–81.
5. Lin CJ, Perng WC, Chen CW, Lin CK, Su WL, Chian CF. Small cell lung cancer presenting as ectopic ACTH syndrome with hypothyroidism and hypogonadism. *Onkologie*. 2009;32:427–30.
6. Rodríguez-Espinosa J, Urgell E, Montesinos J, Domingo P, Webb SM. Transient pituitary hypothyroidism in a patient with ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *Ann Clin Biochem*. 2000;37:298–303.
7. Bindi M, Moruzzo D, Pinelli M, Rosada J, Castiglioni M. Hypokalemia from ectopic ACTH secretion and hypothyroidism in patient affected by small cell lung cancer. *Recenti Prog Med*. 2009;100:137–9.
8. Odaguiri E, Yamanaka Y, Ishiwatari N, Jibiki K, Demura R, Demura H, et al. Studies on pituitary-gonadal function in patients with Cushing's syndrome. *Endocrinol Jpn*. 1988;35:421–7.
9. Tzanela M, Karavitaki N, Stylianidou C, Tsagarkis S, Thalassinou NC. Assessment of GH reserve before and after successful treatment of adult patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60:309–14.
10. Mukherjee A, Murray RD, Columb B, Gleeson HK, Shalet SM. Acquired prolactin deficiency indicates severe hypopituitarism in patients with disease of the hypothalamic-pituitary axis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;59:743–8.