

Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



COMUNICACIÓN CLÍNICA

Síndrome de Cushing y necrosis avascular de cadera: presentación de 2 enfermos



Cushing's syndrome and avascular hip necrosis: Presentation of two patients

N. Modroño^{a,b,*}, C.E. Torán^{a,b}, I. Pavón^{a,b}, M.E. Benza^b, G. Guijarro^{a,b} y C. Navea^{a,b}

^a Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

^b Departamento de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

Recibido el 25 de febrero de 2014; aceptado el 2 de mayo de 2014

Disponible en Internet el 20 de junio de 2014

Introducción

El síndrome de Cushing produce un exceso de corticoides endógenos que afectan al metabolismo hidrocarbonado, lipídico y óseo. Una de las complicaciones del exceso de corticoides es la necrosis avascular de la cadera del fémur. Siendo un problema bien conocido asociado a la toma exógena de corticoides, es infrecuente en el síndrome de Cushing endógeno, habiéndose descrito casos aislados. Solo se han registrado 15 casos de esta asociación hasta 2004¹. Presentamos los casos de 2 pacientes con necrosis avascular de cabeza femoral en sendos pacientes con síndrome de Cushing de origen adrenal.

Observación clínica

Caso 1

Mujer de 50 años, fumadora y no bebedora, que acudió a las consultas de endocrinología por presentar aumento de peso involuntario, y acúmulo de grasa abdominal en región supraescapular e hipertensión arterial de difícil control de un año de evolución. Presenta un índice de masa corporal (IMC) de 27,4 kg/m². En el interrogatorio dirigido refiere

astenia, alteración del ritmo del sueño, debilidad en la musculatura proximal, aparición de hirsutismo facial y acné. En la exploración física presenta aumento del perímetro abdominal, facies de luna llena, cicatrices acneiformes en región dorsal y acúmulo de grasa supraescapular bilateral.

Con la sospecha de síndrome de Cushing se realiza un estudio hormonal que evidencia cortisol basal elevado de 30,3 µg/dl (normal: 5-25 µg/dl) y cortisoluria elevada de 463 µg y 583 µg/24 h (normal: 20-100 µg/24 h), sin supresión de cortisol. Tras la toma de un 1 mg de dexametasona el cortisol descendió a 19 µg/dl (normal: 6,2-19,4 µg/dl), con hormona adrenocorticotropa (ACTH) suprimidos (< 5 pg/ml; normal: 0-46 pg/ml). Fue diagnosticada de hipercortisolismo ACTH independiente y en la resonancia magnética nuclear (RMN) abdominal se evidenció una lesión adrenal de 2,5 × 2,5 cm en el lado izquierdo sugestiva de adenoma.

La paciente es intervenida a los 6 meses realizándose una adrenalectomía izquierda laparoscópica. El diagnóstico anatomopatológico fue de adenoma cortical. Tras la cirugía, la paciente presentó insuficiencia suprarrenal temporal, precisando tratamiento sustitutivo con hidrocortisona durante un año.

Se realiza densitometría ósea con osteoporosis severa: T en columna: -4,4 desviaciones estándar (DE) y en fémur: -3,1. Comienza tratamiento con ácido risendróico y suplementos de calcio y colecalciferol.

Tres meses después de la intervención presenta coxalgia derecha de un mes de evolución, dolor inguinal bilateral y limitación a la rotación interna, siendo valorada por

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: naiara.modronno@gmail.com (N. Modroño).

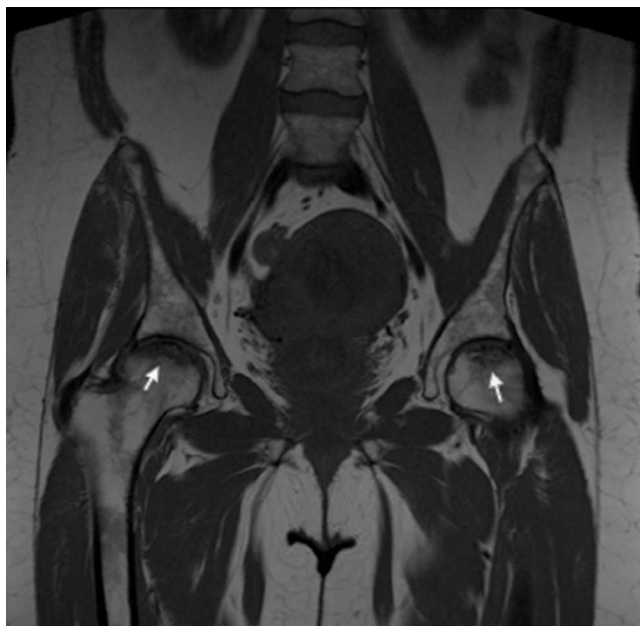


Figura 1 RMN de caderas: corte coronal en secuencia T1. Se aprecian lesiones hipointensas en la superficie de ambas cabezas femorales (flechas blancas), que indica necrosis avascular. La lesión es de grado Ficat I (estadificación de la necrosis avascular de cadera de la Universidad de Pensilvania) en la cadera izquierda y Ficat III con colapso articular en la cadera derecha.

traumatología. En la RMN se aprecia necrosis avascular bilateral en lado izquierdo grado Ficat I y derecho Ficat III con colapso articular (fig. 1).

Tras tratamiento conservador es intervenida mediante descompresión de núcleo cefálico de cadera derecha. Finalmente precisó colocación de prótesis total de cabeza femoral.

En una densitometría efectuada 12 meses después había un empeoramiento de la densidad mineral ósea en la columna lumbar. El valor de *T-score* era de $-3,8$, y se prescribió hormona paratiroidea recombinante. Su IMC reciente es de $26,2 \text{ kg/m}^2$ y sigue una dieta hipocalórica. No ha precisado tratamiento farmacológico para su hipertensión arterial.

Caso 2

Mujer de 57 años, con diabetes mellitus tipo 2 insulina-dependiente, dislipemia mixta y obesidad mórbida con IMC de $44,8 \text{ kg/m}^2$. Acude a revisión refiriendo aumento de peso de más de 10 kg en el último año, incremento del perímetro abdominal, aparición de hematomas espontáneos y debilidad en musculatura proximal. Ante la sospecha de hipercortisolismo con un cortisol sérico basal de $25 \mu\text{g/dl}$ (normal: $5\text{-}25 \mu\text{g/dl}$) y cortisoluria de $536,2 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ (normal: $20\text{-}100 \mu\text{g}/24 \text{ h}$), se realizan pruebas de confirmación con supresión de 1 mg de dexametasona. El cortisol fue de $20,1 \mu\text{g/dl}$ (normal: $6,2\text{-}19,4 \mu\text{g/dl}$) y tras administración de 0,5 mg de dexametasona cada 6 h durante 48 h, de $21,5 \mu\text{g/dl}$, con niveles indetectables de ACTH ($<5 \text{ pg/ml}$; normal: $0\text{-}46 \text{ pg/ml}$).

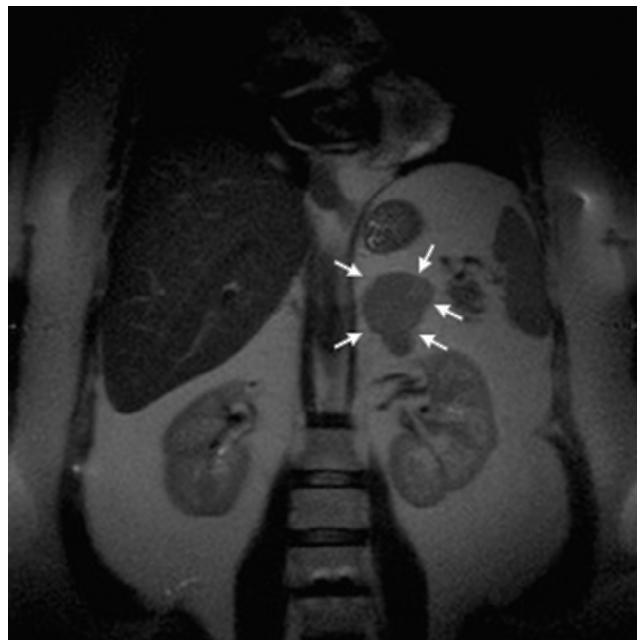


Figura 2 RMN abdominal: corte coronal en secuencia T1. Se observa masa suprarrenal izquierda (flechas blancas) de unos 6 cm de diámetro, polilobulada, de contornos bien definidos, que no infiltra estructuras vecinas. No se observaron alteraciones en la glándula adrenal derecha.

Es diagnosticada de síndrome de Cushing de origen adrenal y en la RMN abdominal se halla una masa suprarrenal izquierda de 6 cm (fig. 2). Es intervenida mediante suprarrenalectomía izquierda laparoscópica con biopsia concluyente de adenocarcinoma. Fue estadiada de carcinoma adrenocortical pT3 N0 M0 y se inicia tratamiento adyuvante con mitotane, como inhibidor de la síntesis enzimática y adrenolítico. Debido a efectos secundarios, sobre todo síntomas intestinales y astenia, no se logra una buena adherencia terapéutica y se objetiva hipotiroidismo secundario a mitotane. A los pocos meses presenta una crisis adrenal que requiere ingreso hospitalario y es tratada con un incremento de la dosis de mineralocorticoides.

En la densitometría realizada al año de la intervención se encuentra un *T-score* de $-2,3 \text{ DE}$ a nivel de columna lumbar y de $-1,0 \text{ DE}$ a nivel femoral.

Ante la aparición de dolor inguinal izquierdo, con limitación funcional de más de un mes de evolución, se diagnostica de necrosis avascular de cabeza femoral izquierda, grado Ficat III confirmada por imagen de RMN. Se inicia tratamiento conservador en la unidad del dolor, hasta que es intervenida mediante artroplastia total de cadera, 2 años después del diagnóstico de síndrome de Cushing.

Durante el seguimiento y tras ser intervenida de la cadera, presenta imagen nodular en lecho quirúrgico sugente de recidiva tumoral local. Se suspende el tratamiento con mitotane, y es reintervenida al mes siguiente para exéresis de implantes tumorales en epiplón, región suprarrenal izquierda y esplenectomía. Se decide desde entonces tratamiento sintomático. Sufrió fractura de la duodécima vertebra dorsal tras caída casual. En el seguimiento posterior se objetivó recidiva tumoral locorregional. Tras un año de la segunda intervención sufrió fractura de la rama

isqueopubiana izquierda que fue tratada conservadoramente. Al mes de dicho episodio, se evidencia carcinoma-tosis peritoneal. Requirió ingreso hospitalario por episodio de disartria y hemiparesia derecha secundarias a hemorragia protuberencial de probable etiología hipertensiva, sin poder descartar origen metastásico. Falleció a los pocos días.

Discusión

La necrosis avascular de cabeza femoral se ha asociado a numerosos factores, siendo los mecanismos fisiopatológicos de esta entidad no bien conocidos. Se han implicado tanto factores mecánicos como el compromiso de la vascularización ósea¹. Entre las etiologías más frecuentes no traumáticas se ha asociado al uso de glucocorticoides exógenos y al abuso de bebidas alcohólicas².

Se han propuesto varios mecanismos que relacionen el uso de corticoides con esta enfermedad, destacando la aparición de micro embolias en las arterias responsables del aporte sanguíneo óseo. Estos fenómenos pueden verse favorecidos por la hipertensión arterial y un estado de resistencia insulínica inducido por el hiperkortisolismo³.

Otra teoría es el aumento del número y tamaño de las células grasas de la médula ósea, que contribuirían al bloqueo del flujo sanguíneo a nivel tisular⁴. También se han implicado cambios en las células endoteliales venosas, que inducirían estasis venoso, incrementando la presión intraósea y como resultado la necrosis del hueso⁵. Por otro lado, parece ser que la apoptosis de los osteocitos inducida por los corticoides estaría implicada en la patogénesis de la enfermedad⁶. Los glucocorticoides por su parte inhiben la función de los osteoblastos, siendo estos últimos supuestamente responsables de la osteopenia y osteoporosis; no estando claro que ambas entidades pudieran ser un factor de riesgo de la osteonecrosis⁷.

Los pacientes con síndrome de Cushing por administración exógena de corticoides a dosis elevadas y durante largos períodos de tiempo tienen un mayor riesgo de desarrollar esta complicación; aunque también se han descrito casos en pacientes en terapia corticoidea sustitutiva con dosis acumulada menor.

Sin embargo, la osteonecrosis es una complicación infrecuente del síndrome de Cushing endógeno, probablemente porque la exposición a glucocorticoides es menor que cuando este síndrome es de causa exógena. Se han descrito pocos casos^{1,8,9}, y algunos autores sugieren que muchos pacientes podrían sufrir formas subclínicas del síndrome de Cushing. Los pacientes con hiperkortisolismo no suelen comenzar con esta clínica, con lo que la corrección hormonal temprana quizás podría inhibir la progresión de lesión ósea disminuyendo la incidencia de osteonecrosis. No está claro el tiempo de asociación entre la presencia de hiperkortisolismo endógeno y la aparición de osteonecrosis, describiéndose casos de osteonecrosis entre 8 meses y 10 años tras el diagnóstico del síndrome de Cushing. Incluso en 2 de los casos publicados^{1,10}, el diagnóstico de hiperkortisolismo fue posterior a la aparición de osteonecrosis.

Aunque algunos pacientes puedan estar asintomáticos, la manifestación clínica más frecuente es el dolor inguinal, y a nivel del muslo que se incrementa durante la deambulación y los movimientos de abducción en rotación, aunque puede

presentarse también dolor en reposo. Comienza tanto de forma brusca como coxalgia progresiva con limitación de la movilidad articular activa y pasiva.

Ante la sospecha clínica de necrosis avascular, el diagnóstico debe confirmarse mediante pruebas de imagen. Las imágenes radiológicas en proyecciones antero-posterior y lateral de cabeza femoral ayudan a sospechar el diagnóstico, aunque pueden resultar normales en estados iniciales de la enfermedad. La prueba más sensible es la RMN (con una sensibilidad del 91%), permitiendo hacer el diagnóstico diferencial con la osteoporosis regional o fracturas subcondrales que a su vez facilitan el estadificación de la osteonecrosis. La RMN es especialmente sensible para recoger los cambios experimentados en la médula ósea, siendo una técnica eficaz para el diagnóstico prerradiológico. La osteonecrosis se suele presentar con una imagen de hipointensidad de la médula ósea de la cabeza cefálica en las secuencias de T1 e hiperseñal grasa en T2.

El tratamiento resulta controvertido dependiendo del grado de enfermedad. En etapas tempranas se puede realizar descompresión central. Cuando aparece colapso de la articulación, el tratamiento de elección es la colocación de prótesis total de cadera, siempre que la sintomatología justifique la intervención. Respecto al pronóstico de la enfermedad, el diagnóstico y tratamiento temprano conduce a resultados favorables, pudiéndose desencadenar osteoartritis y fracturas en casos avanzados. Generalmente la intervención quirúrgica de reemplazo articular ofrece buenos resultados en un alto porcentaje de pacientes.

Se exponen 2 casos que presentando osteopenia y osteoporosis, sufrieron osteonecrosis de cadera, y que fue satisfactoriamente resuelta mediante artroplastia total. Se trata por una parte de una paciente con la presencia de adenoma suprarrenal intervenido, que sufre al año osteonecrosis bilateral femoral y, por otro lado, una segunda paciente que tras ser diagnosticada de carcinoma suprarrenal invasivo, desarrolla osteonecrosis femoral izquierda a los 2 años del diagnóstico. Asocia osteoporosis complicada con varias fracturas, además de un episodio de insuficiencia suprarrenal con relación a mitotane y suprarrenalectomía.

En la literatura solo hemos encontrado descritos 15 casos; comparándolos a los anteriormente descritos destaca la presencia de insuficiencia suprarrenal al menos transitoria de nuestras pacientes, sin poder cotejar estos datos con casos previos.

La necrosis avascular de cabeza femoral es una rara complicación del síndrome de Cushing. Su etiología hasta ahora resulta incierta estando con relación al compromiso de vascularización ósea por aumento de sustancia grasa en la médula ósea y probablemente por la osteoporosis inducida por un estado de hiperkortisolismo endógeno. Se trata de un proceso que puede ser grave debiendo ser sospechada en pacientes que presenten clínica de dolor inguinal o glúteo, incluso tras la remisión del hiperkortisolismo, ya que un diagnóstico y tratamiento temprano conduce a una gran tasa de éxitos en la curación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Takada J, Nagoya S, Kuwabara H, Kaya M, Yamashita T. Rapidly destructive coxarthropathy with osteonecrosis and osteoporosis caused by Cushing's syndrome. *Orthopedics*. 2004;27:1111-3.
2. Mankin HJ. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med*. 1992;326:1473-5.
3. Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am*. 1995;77:459-61.
4. Jones Jr JP. Fat embolism and osteonecrosis. *Orthop Clin North Am*. 1985;16:595-633.
5. Solomon L. Idiopathic necrosis of the femoral head: Pathogenesis and treatment. *Can J Surg*. 1981;24:573-5.
6. Nishimura T, Matsumoto T, Nishino M, Tomita K. Histopathologic study of veins in steroid treated rabbits. *Clin Orthop Relat Res*. 1997;37-42.
7. Weinstein R, Nicholas R, Manolagas S. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2907-12.
8. Nehme D, Rondeau E, Paillard F, Moreau JF, Nussaume O, Kanfer A, et al. Aseptic necrosis of bone following renal transplantation: Relation with hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 1989;4:123-8.
9. Saeed A, Bannan L. Avascular necrosis of femoral heads post-adrenal surgery for Cushing's syndrome: A rare presentation. *Ir J Med Sci*. 2012;181:263-4.
10. Koch CA, Tsigos C, Patronas NJ, Papanicolaou DA. Cushing's disease presenting with avascular necrosis of the hip: An orthopedic emergency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3010-2.