

EL DILEMA DEL CUSHING ECTÓPICO. IMPLICACIONES DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS.

Marietta Borges Olivieri.

Policlínica Metropolitana. Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2014;12(2): 73-75

Una de las áreas más álgidas para el endocrinólogo es el manejo del paciente con Síndrome de Cushing secundario a hipersecreción de corticotropina (ACTH). Establecer el diagnóstico diferencial entre lesión hipofisaria y ectópica es en ocasiones muy complejo. La incongruencia entre las pruebas hormonales, la limitación de los estudios de imágenes para localizar la lesión o la presencia de distractores como incidentalomas, dificultan o conducen con frecuencia a diagnósticos errados. Lesiones incidentales de hipófisis han sido reportadas en aproximadamente 10% de la población normal¹. Un estudio retrospectivo publicado por Deb y col² demostró que un alto porcentaje de pacientes con tumores carcinoides de pulmón secretores de ACTH, habían sido sometidos a cirugía hipofisaria o suprarrenalectomía, previamente a establecerse el diagnóstico correcto.

Algunos parámetros clínicos y bioquímicos orientan hacia una u otra patología; por ejemplo, son características de las lesiones ectópicas la severidad de los síntomas, su corta evolución, la ausencia de supresión de cortisol con dosis alta de dexametasona, hipokalemia y aunque un nivel de ACTH muy elevado lo sugiere, no se ha establecido un rango específico que permita hacer el diagnóstico diferencial. La estimulación con hormona liberadora de corticotropina (CRH) y obtención de muestras simultáneas para determinar ACTH a nivel de senos petrosos y sangre periférica constituye hoy en día la prueba más valiosa para establecer el diagnóstico en casos dudosos³, pero la limitación para obtener CRH en la actualidad, impide en ocasiones, su utilización en nuestro medio.

Según la literatura mundial, la producción ectópica de ACTH representa aproximadamente 10% de los casos de síndrome de Cushing⁴; su incidencia

en nuestro país se desconoce. La secreción conjunta de CRH y ACTH o CRH en forma aislada es raras. La mayoría de estas lesiones corresponden a tumores neuroendocrinos, que pueden estar localizadas en diversos órganos, siendo el pulmón la ubicación más frecuente. Los tumores productores de CRH ocasionan hiperplasia hipofisaria por hiperestimulación de los corticotropos. Dentro de estos casos se puede comentar el descrito por Belsky y col⁵ en un paciente con carcinoma medular de tiroides metastásico, cuyo estudio inmunohistoquímico fue positivo para CRH pero no contenía ACTH, mientras que Monitz y col⁶ reportaron un paciente con una masa hipofisaria asociada a un tumor carcinóide de seno esfenoidal el cual presentaba inmunohistoquímica positiva para CRH y negativa para ACTH.

El caso clínico presentado en esta edición⁷, se refiere a un tumor carcinóide de pulmón, el cual fue confirmado a través del estudio histológico e inmunohistoquímico; este último reveló la presencia de ACTH, cromogranina y sinaptofisina en las células tumorales. Lamentablemente no pudo confirmarse la presencia de CRH en las células tumorales, por no disponerse del anticuerpo específico, aunque presumimos que secretaba ambas hormonas. Esto pudiese explicar la hiperplasia hipofisaria y además la detección inmunohistoquímica de ACTH en el tejido extraído durante las cirugías de hipófisis, ya que inicialmente se pensó que se trataba de una lesión hipofisaria, por la evidente alteración de la hipófisis demostrada por la resonancia magnética (RMN), dada por la presencia de un microadenoma y marcada hiperplasia glandular.

El manejo del síndrome de Cushing ectópico se basa en la experiencia de algunas series publicadas en la literatura o reporte de casos aislados

cuyo comportamiento difiere notablemente. El seguimiento de este paciente durante un período mayor de 2 años ha sido un gran aprendizaje y en ese orden de ideas considero importante comentar algunos aspectos de interés a continuación.

En relación a los métodos diagnósticos, cabría preguntarse, ¿cuál fue la razón de practicar el gammagrama con octreotido si la lesión ya había sido identificada en la tomografía de tórax?. Respondería que al expresar receptores para somatostatina, se reafirmó el diagnóstico de un tumor neuroendocrino y en segundo lugar, nos permitió plantear el uso terapéutico con su análogo posteriormente. Debemos resaltar que la visualización de una lesión única en el estudio, como sucedió en este caso, no descarta la existencia de otros focos tumorales, posiblemente secundarios y con menor avidez para captar el radiofármaco.

Aunque los carcinoides típicos son considerados poco agresivos, su potencial para metastizar no es despreciable, de tal manera que el diagnóstico y tratamiento debe hacerse precozmente. Observamos que a pesar de que los hallazgos fueron compatibles con un carcinóide típico, sin necrosis, con bajo índice de proliferación (G1) y ausencia de metástasis en los ganglios resecaados, no hubo curación con la cirugía. Es aconsejable entonces que el procedimiento quirúrgico sea amplio e incluya linfadenectomía lo más extensa posible. Aunque pienso que se trata de una situación diferente, es interesante comentar la experiencia publicada por Ariogli y col⁸, quienes reportaron un síndrome de Cushing originado por múltiples lesiones primarias de células neuroendocrinas en el tejido pulmonar.

Otra interrogante importante que surge es la siguiente: ¿Deben administrarse esteroides en el postoperatorio inmediato de estas lesiones? Las opiniones son controversiales; nuestra conducta es mantener estricta vigilancia que permita evaluar la respuesta clínica y bioquímica; realizar determinaciones de cortisol y ACTH cada 6 horas durante las primeras 48 horas y solamente ante la aparición de signos o síntomas de insuficiencia suprarrenal suspendemos este protocolo y se administra tratamiento. Esto nos permitió

evidenciar la caída de los niveles hormonales en el postoperatorio inmediato, el sorpresivo incremento 30 horas más tarde y adoptar la conducta terapéutica adecuada, que en este caso fue iniciar tratamiento médico a la brevedad con análogos de somatostatina. Al igual que comentamos con la interpretación del octreoscan, pensamos que los posibles focos metastásicos se activaron después de remover el tumor primario.

La introducción de los análogos de somatostatina para inhibir la secreción hormonal de los tumores neuroendocrinos, ha sido de gran utilidad en el tratamiento de lesiones no curadas por la cirugía. En nuestro paciente, la evidencia de receptores positivos para somatostatina, basados en el octreoscan preoperatorio, nos condujo a utilizarlos. Su efectividad durante un período cercano a dos años ha sido buena, pero de manejo difícil; ha existido marcada fluctuación de los niveles hormonales, produciéndose en ocasiones descenso del cortisol hasta rangos compatibles con insuficiencia suprarrenal y posterior ascenso. Llama poderosamente la atención que aún en presencia de cortisol muy bajo y síntomas de insuficiencia suprarrenal, la ACTH no ha descendido a valores inferiores de 60 pg/ml, lo que hace pensar que acostumbradas a concentraciones muy elevadas de esta hormona, las células suprarrenales se hacen refractarias a su acción. El otro fenómeno que se ha desarrollado a través del tiempo es taquifilaxia, obligando a incrementar progresivamente la dosis hasta 60 mg/mes. Pivonello y col⁹ presentaron una experiencia similar, en un paciente con carcinóide atípico de pulmón no curado por la cirugía, quien fue tratado con lanreotido y dejó de responder a los 12 meses; posteriormente recibió agonistas dopaminérgicos, respondiendo favorablemente solo por 6 meses; de tal manera que éste parece un fenómeno común a varias drogas. En relación al uso de agonistas dopaminérgicos, se basa en la evidencia de que algunos tumores neuroendocrinos contienen también receptores para dopamina¹⁰; nuestra experiencia fue negativa.

En conclusión y como comentario final, sería de utilidad realizar un estudio retrospectivo a nivel nacional para determinar la incidencia del

Síndrome de Cushing en Venezuela. Un campo de investigación interesante es el determinar el mecanismo a través del cual se produce resistencia a la acción de los análogos de somatostatina, y por qué la célula suprarrenal se hace refractaria a ACTH.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Newell-Price Whither Pituitary Incidentaloma?. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:939-941.
2. Deb SJ, Nichols FC, Allen MS, Deschamps C, Cassivi SD, Pairolero C. Pulmonary Carcinoid Tumors with Cushing's syndrome: an aggressive variant or not?. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1132-1136.
3. Newell-Price J, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; 19:647-672.
4. Alexandraki KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11:117-126.
5. BelskyJL, Cuello B, Swanson LW, Simmons DM, Jarret RM, Braza FJ. Cushing's Syndrome due to ectopic production of corticotropin-releasing factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:496-500.
6. Monizc C, Anselmo J, Boleo J, Sousa I, Cesar R. A pituitary mass in a patient with Cushing's Syndrome. *Endocrin Rev* 2012; 33 8 (03 Meeting abstracts) SUN 716.
7. Borges M, Pizzolante I, Marante D, Pastran Z, Malavé S, Rebolledo N, MattoutJ, Manso A, Chaparro M, Iglesias M. Caso inusual de síndrome de Cushing. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2014;12:2; 112-118.
8. Arioglu E, Doppman J, Gomes M, Kleiner D, Mauro D, Barlow C, Papanicolaou D. Cushing's syndrome caused by corticotropin secretion by pulmonary tumor. *N Engl J Med* 1998;339: 883-886.
9. Pivonello R, Ferone D, Lamberts SW, Colao A. Cabergoline plus Lanreotide for ectopic Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 2005;352;2457-2458.
10. Gatto F, Hofland LJ. The role of somatostatin and dopamine D2 receptors in endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2011;18:R233-R251.