



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"**

Título del Proyecto:

Síndrome de secreción ectópica de ACTH. Experiencia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Para obtener el grado de:
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

Alumno:

Dr. Marco Vinicio Cazorla Dután

Comité tutorial:

Dra. Paloma Almeda Valdés

Dr. Reza A. Alfredo

Dr. Hernández J. Sergio

Dr. Ríos T. Juan

Dr. Gómez P. Francisco

México D.F., julio 22 de 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Introducción	3
Pruebas de escrutinio	6
Diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing dependiente de ACTH.....	8
Prueba de localización del tumor ectópico productor de ACTH o CRH	11
Definición del problema	14
Justificación, objetivo general, objetivo específico	14
Metodología	15
Criterios de selección	17
Análisis estadístico	17
Consideraciones éticas y resultados	18
Parámetros bioquímicos y pruebas dinámicas	20
Manejo y resultados	20
Discusión	21
Conclusiones	23
Bibliografía	24

INTRODUCCIÓN

La secreción ectópica de hormona adrenocorticotropa (ACTH) se conoce desde hace más de 75 años. En 1928 Brown describió por primera vez el síndrome de Cushing ectópico o secreción ectópica de ACTH (SSE-ACTH) en una paciente como un "síndrome poliglandular de la mujer barbuda"¹ y posteriormente Leyton describió un paciente con cáncer de timo y secreción ectópica de ACTH.² Entre 1928 y 1961 hubo reportes de casos de diversos tumores y cada vez se identifican más tipos de neoplasias que pueden causar SSE-ACTH.³ En raras ocasiones algunos tumores pueden producir hormona liberadora de corticotropina (CRH).

La incidencia del síndrome de Cushing endógeno (SCE) es de 2 a 4 casos por millón de habitantes por año. De acuerdo con algunas series, el SSE-ACTH por tumores no hipofisarios corresponde aproximadamente al 10% a 15% de los casos de SCE, y representa la segunda causa.⁴

Aproximadamente el 50% de los casos, la causa SSE-ACTH es el cáncer pulmonar de células pequeñas (CCPP) o carcinoma microcítico de pulmón. Es importante destacar que la incidencia del CCPP es de 30,000 casos por millón de habitantes por año y que solo el 1% de estos tumores producen ACTH, por tanto la incidencia de SSE-ACTH se podría estimar en 300 por millón de habitantes por año.⁵ Sin embargo, la casuística conocida es inferior, probablemente debido a la agresividad de este tipo de neoplasias, que impiden el diagnóstico. En otras ocasiones, el tumor produce precursores de ACTH cuya actividad biológica es baja.⁶

En cuanto a los tumores productores de CRH ectópica, estos son extremadamente raros (< 1%) y en ocasiones la secreción de CRH se realiza de forma combinada con la secreción de ACTH.⁶ La prevalencia relativa de las distintas causas de SCE se muestra en la tabla 1.⁷

La distribución entre géneros varía según la etiología del SCE. Hace 25 años, el SSE-ACTH ocurría con mayor frecuencia en el género masculino, con una relación 3:1, a diferencia de la enfermedad de Cushing, que tiene un predominio en el género femenino de 8:1. Sin embargo, el aumento del cáncer de pulmón relacionado con el tabaco en la mujer en las últimas décadas ha igualado esta relación.⁶

La edad de diagnóstico del SSE-ACTH varía con la etiología. En el caso de CCPP la edad aumenta a partir de los 50 años. Los tumores carcinoides pueden aparecer a edades más tempranas, pero son raros en niños. En la mujer embarazada no es habitual encontrar

SSE-ACTH y existen apenas 3 casos publicados de producción ectópica de ACTH diagnosticados durante el embarazo.

Tabla 1. Prevalencia de las distintas causas de síndrome de Cushing endógeno*

Diagnóstico	Pacientes (%)
• SC dependiente de ACTH	80
○ Enfermedad de Cushing	68
○ SSE-ACTH	12
• Síndrome de secreción ectópica de CRH	<1
• SC independiente de corticotropina	20
○ Adenoma	10
○ Carcinoma	8
○ Hiperplasia bilateral micronodular	1
○ Hiperplasia macronodular	<1

*Resumen de 630 pacientes referidos a cuatro centros médicos. Modificado de Orth.⁵

El Registro Europeo sobre el síndrome de Cushing (ERCUSYN), base de datos europea que proporciona información sobre las diferentes etapas de la enfermedad, desde el diagnóstico hasta el seguimiento a largo plazo, en sus primeros reportes del primer análisis en un seguimiento de 2 años de 481 pacientes, establecen que el SSE-ACTH representa el 5%. En México los datos sobre la incidencia y prevalencia del SCE son escasos y menos aún sobre el SSE-ACTH. Existe una serie de ocho casos de SSE-ACTH publicada en el 2006 por Hernández y cols. realizada en el Centro Médico Nacional Siglo XXI, en un período de 10 años, el SSE-ACTH representó el 16% de los casos de SCE.^{7,8}

En cuanto a la etiopatogenia, la mayoría de los tumores asociados con síndromes hormonales paraneoplásicos, expresan de forma aberrante tejido neuroendocrino con células APUD (del inglés, amine precursor uptake decarboxylation), que tienen la capacidad de secretar propiomelanocortina (POMC), molécula precursora de la ACTH. Sólo una pequeña parte de tales tumores secreta cantidades suficientes de ACTH como para producir un síndrome de Cushing clínico.⁹ En las series publicadas de tumores productores de ACTH aproximadamente el 50% corresponden a CCPP, 15% son de origen tímico, 10% carcinoides bronquiales, otro 10% tumores de los islotes de páncreas, 5% tumores carcinoides no pulmonares, 2% feocromocitomas y el 1% adenocarcinomas ováricos. Sin embargo, han sido reportados una gran variedad de asociados con el síndrome: carcinomas de la glándula parótida, carcinoma medular tiroideo (CMT), hepático, de vesícula biliar y vías biliares, duodenal, de íleon, apéndice, colon, canal anal, mesenterio,

prostático, mama, vagina y cérvix, adenocarcinoma esofágico, hepatoblastoma, neuroblastoma olfatorio.^{10,11,12,13,14} En la tabla 2, se muestran algunos de los tumores reportados como causa del SSE-ACTH.

Tabla 2. Tumores asociados con SSE-ACTH.⁹

Tipo de tumor		%
Pulmón	CCPP	3.3-50
	Carcinoide bronquial	5-40
Páncreas	Tumor de células de los islotes del páncreas /carcinoides pancreáticos	7.5-25
Timo	Carcinoma, carcinoide	5-42
Suprarrenal	Feocromocitoma, carcinoma	2.5-25
Tiroides	Carcinoma medular (CMT)	2-8
Misceláneos	Tumores hematológicos (leucemia, linfoma, mieloma) mama, melanoma, carcinoides gastrointestinales (carcinoma de células pequeñas de colon, esófago, estómago, páncreas, glándulas salivales, vesícula, cáncer anorectal, carcinoma hepatocelular), laringe, tráquea, próstata, riñón, ovario, células de Leyding, cérvico-uterino, mesotelioma	<5
Otros tumores neuroendocrinos	Gastrinoma, tumor carcinoide hepático primario, tumor endocrino de células fusiformes del páncreas, tesioneuroblastoma, paraganglioma, adenoma hipofisiario ectópico o diseminado de origen incierto	≤5
Tumor no identificado		12-37.5

En general, el tórax y el cuello son los sitios principales de los tumores causantes SSE-ACTH, mientras que el abdomen representa un tercio.¹⁴ En un porcentaje considerable (12 a 36.5%) de los casos de SSE-ACTH la etiología no se logra identificar y permanecen como ocultos.^{11, 13-15} En una serie de 90 casos de SSE-ACTH por Ilias y cols. en 2005, en el 47% el sitio de producción de ACTH fue un tumor de localización intratorácica y no se logró la localización en el 19% de los casos,¹⁶ porcentajes similar al de otras series. En una serie publicada por Aniszewski que incluyó 106 casos con tumores productores de ACTH, en un 16% no se encontró el tumor inicialmente. De éstos, la mayoría se diagnosticó en los primeros 10 años de seguimiento y el carcinoide bronquial fue el tumor más frecuente (10 casos), aunque en otros 2 casos el diagnóstico se estableció hasta después de 21 y 22 años.¹⁷ De forma similar, en la serie de Isidori y cols. en 9 pacientes con SSE-ACTH, 8 fueron diagnosticados en menos de 3 años. Dos correspondieron a carcinoides bronquiales, 2 a carcinoide tímico, uno a carcinoma de colon de células pequeñas, uno a CCPP y 2 a carcinoide ganglionar intratorácico.¹⁸

El tamaño de estos tumores oscila entre el 0.3 a 6 cm en los carcinoides pulmonares, 1-5 cm en los carcinoides tímicos, 2.5 a 3.5 cm en CMT, 3 a 7 cm en los feocromocitomas y 1.5 a 5 cm en los gastrinomas.¹⁵

Los hallazgos clínicos, independientemente del tipo y de la ubicación del tumor causante de la producción ectópica de ACTH, corresponden a los síntomas clásicos del SC: facies de luna llena, joroba de búfalo y obesidad centrípeta (debidas al depósito de tejido adiposo en la cara, región interescapular y lecho mesentérico), debilidad muscular, fatiga fácil, osteoporosis, estrías cutáneas y equimosis (causadas por fragilidad y ruptura de las fibras colágenas de la dermis). También se puede presentar hiperglucemia, hipertensión arterial, hipokalemia, labilidad emocional, acné, hirsutismo, oligomenorrea o amenorrea.¹⁸

Los pacientes con SSE-ACTH pueden presentar todos o sólo parte de estos síntomas y signos, dependiendo del tumor subyacente.¹⁹ La duración de los síntomas puede ser variable, en algunas series se documenta entre 3 a 132 meses. Al parecer en un subgrupo de pacientes con SSE-ACTH la presentación clínica puede ser rápida (relacionada con cifras muy elevadas de ACTH), con un tiempo de evolución corto, pocos cambios en el fenotipo y con predominio de síntomas y signos, como hipertensión arterial, debilidad muscular, atrofia y pigmentación cutánea, hipokalemia y osteoporosis.²⁰

El abordaje diagnóstico del paciente con síndrome de Cushing requiere de una evaluación clínica cuidadosa, de pruebas de laboratorio y de estudios de imagen que las apoyen. El estudio se basa en las siguientes etapas:

1. Pruebas de escrutinio. Se dispone de diferentes pruebas cuya sensibilidad y especificidad dependen del punto de corte y la técnica utilizada, las más empleadas son:

1.1. Cortisol libre urinario (CLU) sensibilidad 73.2 al 100%, en otros estudios del 45 al 71%; especificidad del 85.3 al 100%. Cuando se utilizan técnicas como RIA para la medición del CLU (como en la mayoría de laboratorios en México, en el INCMNSZ el cortisol sérico y urinario se cuantifican mediante el uso de quimioluminiscencia tipo sándwich) se considera como normal un nivel menor a 100 µg/día.²¹

1.2. Prueba de supresión con dosis baja de dexametasona (PSDBD) después de 1 mg de dexametasona administrado a las 23 h, se mide el efecto sobre el cortisol sérico a las 8:00 h del día siguiente (sensibilidad del 89.2 al 100%; especificidad 90.9 al 100%). Se considera como normal un nivel de cortisol sérico al día siguiente menor de 1.8 µg/dl.²²

1.3. Administración de 0.5 mg de dexametasona cada 6 horas durante dos días seguidos, midiendo el efecto sobre el cortisol sérico a las 8:00 h del día siguiente o en cortisol en orina de 24 h. Se considera como normal un nivel de cortisol sérico menor a 1.8 µg/dL

después de la administración de dexametasona (DXM).²² Los pacientes con pseudo-Cushing pueden tener supresión anormal del cortisol durante la prueba.

Un nivel normal de cortisol libre en orina de 24 h y la supresión del cortisol sérico a menos de 1.8 µg/dL durante la PSDBD excluyen la presencia de hipercortisolismo. Un nivel elevado de cortisol libre en orina de 24 h y la ausencia de supresión del cortisol sérico a menos de 1.8 µg/dL durante la PSDBD confirman la presencia de hipercortisolismo.²³

1.4. Cortisol nocturno. En los casos con resultados discordantes en las pruebas de escrutinio, es decir, que se presente supresión normal de cortisol durante la PSDBD pero un nivel elevado de cortisol en orina de 24 h, o bien ausencia de supresión del cortisol durante la PSDBD pero cortisol en orina de 24 h normal, así como en los pacientes en los que exista alta sospecha de pseudo-Cushing, se sugiere realizar medición de cortisol nocturno. Esta prueba consiste en la toma de una sola muestra de sangre o saliva, tomada a las 23:00 o 24:00 h. La determinación de cortisol sérico tiene el inconveniente de que la muestra debe tomarse con el paciente libre de estrés, por lo tanto previamente canalizado. Se considera como normal un nivel menor de 1.8 µg/dL.²⁴ En los pacientes con pseudo-Cushing es posible observar niveles mayores de 1.8 µg/dL, pero menores de 7.5 µg/dL.^{25, 26} El cortisol en saliva tomado a las 23:00 o 24:00 h, ha mostrado sensibilidad del 90% y especificidad del 95%. En la actualidad no se dispone de un valor de referencia estandarizado para la interpretación de esta prueba. Esta prueba también puede dar lugar a falsos positivos, como sucede con el uso de derivados del ácido glicérrico (orozuz) o con la exposición a cigarrillo en los días previos a la prueba.²⁷

1.5. Ritmo circadiano. En aquellos casos en los que no sea posible hospitalizar al paciente para la medición de cortisol nocturno, se podrá realizar la medición de cortisol sérico a las 8:00 y 16:00 h en forma ambulatoria. En sujetos normales se observa un nivel más elevado de cortisol sérico matutino (aproximadamente del doble) comparado con el vespertino. La pérdida de esta relación sugiere hipercortisolismo, sin embargo, deberá tomarse en cuenta que la determinación puede ser normal aun en algunos casos de pacientes con Cushing leve y con pseudo-Cushing.²³

Los falsos positivos pueden ocurrir por obesidad, alcoholismo, depresión, síndrome de ovario poliquístico. En el caso del CLU por ingesta abundante de agua con diuresis mayor de 3 l/día, mientras que en la PSDBD el uso de fármacos que inducen el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), como la fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, rifampicina, etosuximida, primidona o naloxona. Los falsos negativos pueden ocurrir por enfermedad hepática grave o por ketoconazol.²⁸

2. Diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing dependiente de ACTH Las pruebas encaminadas al diagnóstico diferencial, se realizarán únicamente después de confirmada la existencia de hipercortisolismo.

2.1. Determinación de ACTH. Se sugiere la medición de ACTH con ensayos ultrasensibles que permitan detectar niveles bajos de ACTH como prueba inicial (en el INCMNSZ el se cuantifica mediante el uso de IRMA). Un nivel de ACTH menor de 5 pg/mL permite identificar a los pacientes con SCE causado por adenoma, carcinoma o hiperplasia suprarrenal (Cushing ACTH independiente) con sensibilidad del 99 a 89% y especificidad del 97%. En este caso se procede a la realización de TAC de glándulas suprarrenales. En los pacientes que tienen ACTH mayor de 15 pg/mL, es decir Cushing ACTH dependiente, deberá considerarse la posibilidad de enfermedad de Cushing vs SSE-ACTH, para cuya diferenciación se requiere de pruebas dinámicas.²³ No existe un punto de corte que logre definir entre las dos entidades con precisión. En el 50–64% de los pacientes con SSE-ACTH se han observado niveles de ACTH superiores a 200 pg/mL, sin embargo, puede haber traslape entre los dos grupos. Un 24% a 32% de pacientes con SSE-ACTH pueden tener niveles de ACTH en rangos normales.¹⁰ Los pacientes con niveles de ACTH entre 5 y 15 pg/mL generalmente cursan con Cushing ACTH dependiente, sin embargo, se ha sugerido realizar la prueba de estimulación con CRH cuando existe la sospecha de Cushing por tumor suprarrenal. La ausencia de estimulación de ACTH confirma el origen suprarrenal, sin embargo, no se cuenta con esta hormona en México.²³

2.2. Prueba de supresión con dosis alta de dexametasona (PSDAD). El fundamento de esta prueba es la capacidad de la DXM de actuar sobre los receptores glucocorticoideos en el tumor hipofisario suprimiendo la producción de ACTH y por lo tanto de cortisol. En contraste, en los casos de SSE-ACTH debido a la ausencia de estos receptores, no se presentará dicha supresión. Su principal limitación es la existencia de pacientes con tumores hipofisarios que no responden y de tumores ectópicos, sobre todo carcinoides, que responden como si fueran hipofisarios. De tal manera que, aun entre los pacientes que no muestran supresión tras dosis altas de dexametasona, más de la mitad tendrán un origen hipofisario. En tres series recientemente publicadas de pacientes con tumores ectópicos, los pacientes sin supresión eran el 86, 91 y 75%, respectivamente, utilizando el criterio clásico de respuesta con supresión del cortisol superior al 50%.¹³⁻¹⁹ Una supresión del cortisol libre urinario mayor del 90% excluye casi completamente la posibilidad de un tumor ectópico.²⁹

Esta prueba se realiza mediante la administración de DXM en dos días seguidos evaluando su efecto sobre el CLU y utilizando un criterio de supresión del 50%, sin embargo, con la

intención de mejorar su eficacia diagnóstica, son varias las formas en las que se ha propuesto su realización e interpretación:

- Con 8 mg de DXM administrada vía oral en dos días seguidos, y midiendo el efecto sobre el CLU, considerando una supresión del 90% (100% especificidad, 79% sensibilidad).
 - Con 8 mg de DXM administrada vía oral en dosis única por la noche y midiendo el efecto sobre cortisol sérico con criterio de supresión del 50% (57% especificidad, 88% sensibilidad).
 - Con 8 mg de DXM administrada en dosis única vía oral por la noche y medir el efecto sobre cortisol sérico con criterio de supresión del 68% (100% especificidad, 71% sensibilidad). La supresión > 68% y la evidencia de tumor en una RMN de hipófisis sugerirán enfermedad de Cushing. Una supresión menor del 68% y/o la ausencia de adenoma en la RMN de silla turca pueden presentarse en casos en los que el hipercortisolismo sea secundario a SSE-ACTH. Ante este escenario, la prueba que mejor distingue el origen del Cushing dependiente de ACTH es el muestreo bilateral de senos petrosos (MSPI).³⁰
 - Infusión continua de DXM (1 mg/h) vía intravenosa durante 7 horas (62% especificidad, 94% sensibilidad). La prueba inicia a las 9am y concluye a las 4 pm.³¹
- Tabla 3.

Tabla 3. Prueba de infusión con dexametasona

	Hora	Medición	Promedios cortisol
	8:30	Basal am	Normal: 7-21 µg/dl
	8:45	Basal am	
Inicia infusión	9:00	Basal am	
	15:45	Final	Normal: < 5 µg/dl < 50 % de basales o diferencia > 6.8 µg/dl: Enf. de Cushing > 50% basales o diferencia < 6.8 µg/dl: SC origen adrenal
Termina infusión	16:00	Final	
Inhibición temprana	16:15	Final	
	8:45	Segundo día	Normal: <3 µg/dl > 10 µg/dl: SC > 6.5 µg/dl: Sugiere SC 3-10 µg/dl: no diagnóstico
Inhibición tardía	9:00	Segundo día	
	9:15	Segundo día	

- Prueba de administración de dexametasona por 7 días (prueba de Liddle, tabla 4): La enfermedad de Cushing no inhibe con dosis bajas. La enfermedad de Cushing inhibe con dosis altas (por ejemplo valor AM del 5^{to} día >1.8mcg/dl y valor PM del 6^{to} día menor del 50% del promedio de los basales). Un valor de CLU >30 mcg/día en el día 4 es compatible con hipercortisolismo. Se considera inhibición si cortisol del día 6 es menor del 68% del promedio del cortisol urinario basal.

Se recomienda precaución en la interpretación de los datos, ya que aproximadamente 10% de los casos de SSE-ACTH logran suprimir con dosis altas de dexametasona.²³

Tabla 4. Prueba de administración de dexametasona por 7 días (prueba de Liddle)³²

Mediciones				
Día	Dosis de dexametasona	Cortisol sérico		CLU 24 h
		8:00 h	16:00 h	
1	-			
2	-			
3	0.5mg (6, 12, 18 y 24 h)			
4	0.5mg (6, 12, 18 y 24 h)			Normal > 30 µg/día
5	2mg (6, 12, 18 y 24 h)	Normal < 1.8 µg/dl		
6	2mg (6, 12, 18 y 24 h)		<50% del basal	Normal < 50% del basal
7	Fin			

2.3. Muestreo del seno petroso inferior.

El MSPI consiste en la cateterización de ambos senos petrosos y la medición de ACTH en sangre obtenida de cada seno y de una vena periférica. El muestreo central y periférico se realiza 1 y 0 min antes y 3, 5, 10 y 15 min después de la administración de 100 µg de CRH por vía intravenosa. Se considera que dada la alta especificidad y sensibilidad de este estudio, es el que de mejor manera permite hacer la diferenciación de los pacientes con Cushing ACTH dependiente hipofisiario vs SSE-ACTH. Un gradiente en el nivel de ACTH central: periferia menor a 3 después de la estimulación con CRH sugiere que se trata de

SSE-ACTH.³³ Un número bajo de pacientes con enfermedad de Cushing (3 a 4%) pueden tener resultados falsos negativos durante la realización del MSPI debido a la presencia de un drenaje venoso anómalo.³⁰⁻³³⁻³⁴ Un trabajo reciente, que resume la experiencia de un centro a lo largo de 16 años (185 cateterismos) haciendo hincapié en los fallos diagnósticos, muestra resultados más desalentadores. Teniendo en cuenta únicamente los casos con cateterismo óptimo, es decir, con los catéteres bien posicionados y con administración de CRH, y con diagnóstico confirmado (demostración histológica o curación tras la cirugía), encontraron 2 tumores ectópicos entre los 72 casos con gradiente (valor predictivo positivo 97.2%) y 9 tumores hipofisarios entre los 11 casos sin gradiente (valor predictivo negativo 18.2%).³⁵

Otra prueba que puede apoyar el diagnóstico de SSE-ACTH es la determinación de potasio. Se ha observado que niveles bajos de potasio pueden correlacionarse con niveles muy altos de ACTH.¹⁰

3.- Localización de un tumor ectópico productor de ACTH o CRH. Una vez se ha establecido el posible origen de la lesión causante del síndrome de Cushing, se procede a realizar los estudios de imagen correspondientes. La resonancia magnética de hipófisis es el estudio de elección en los casos con sospecha de adenoma hipofisario, ya que permite la detección de estas lesiones en el 60% de los pacientes. Se debe tener en cuenta que hasta un 15% de los afectados con secreción de CRH ectópica tienen alteraciones en la resonancia magnética hipofisaria (hiperplasia, adenoma), pudiendo requerir otros estudios confirmatorios.³⁶ Adicionalmente, alrededor de un 10% de la población tiene un incidentaloma hipofisario y alrededor de un 40% de los pacientes con enfermedad de Cushing no tienen un adenoma visible en la RMN. Un consenso de 2003 sobre el diagnóstico del SC propone que se considere suficientemente probado el origen hipofisario de un Cushing dependiente de ACTH cuando se identifique un adenoma > 6 mm en la RMN y se haya comprobado que hay respuesta tanto a CRH como supresión después de dosis altas de DXM. En todos los demás casos se considera necesario el MSPI para el diagnóstico.²⁰

En el SSE-ACTH es posible observar hiperplasia bilateral de las glándulas adrenales en la TAC, mayor que en la enfermedad de Cushing y en el 30% de los casos es nodular. La TAC también puede servir para la localización de la neoplasia ectópica, que en el 80% de los casos se encuentra localizada en el tórax.³⁷

Muchos de los tumores carcinoides causantes del SSE-ACTH expresan receptores de somatostatina en su superficie, lo que permite su identificación mediante el uso de marcadores radioactivos unidos a derivados de somatostatina. Se ha descrito el uso de estudios de medicina nuclear con In111-octreotido, I-123, 131-metabencilguanidina y más

recientemente, tomografía por emisión de positrones (PET) con 18-fluorodesoxiglucosa. En general estos estudios no tienen una alta eficacia y se pueden usar en aquellos pacientes con estudios de TAC o RMN iniciales negativos.³⁸⁻³⁹

En la serie de Ilias y cols. en 2005 las mejores pruebas para localizar causante de SSE-ACTH fueron la TAC y la RMN, con un 74% de sensibilidad, y la gammagrafía con octreótido con 6 mCi tuvo un 49% de sensibilidad. Esta última no detectó ninguna lesión que no hubiese detectado previamente la TAC o la RMN.¹⁶ Sin embargo, en un estudio de Pacak se demostró que la gammagrafía con octreótido realizada con dosis mayores (12 mCi) puede identificar tumores secretores de ACTH no detectados con TAC 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 TAC o la RMN.⁴⁰

Identificado el tumor causante del SSE-ACTH, el tratamiento ideal es la resección del tumor. En los tumores carcinoides de los bronquios de crecimiento lento, los timomas o los feocromocitomas, la resección quirúrgica puede ser curativa. En pacientes con resección del tumor primario, la curación puede ser del 83%, pero en algunos reportes la tasa de curación luego de la cirugía llega a ser solamente del 30 al 40%. Por otra parte las recurrencias pueden ser controladas con múltiples cirugías. La adrenalectomía unilateral o bilateral se realiza en el 30 a 56% de pacientes con hipercortisolemia que no pueden ser controlados por otros métodos como falla al tratamiento farmacológico, que no toleren el fármaco, rechazo por el paciente, en mujeres jóvenes que deseen embarazarse o cuando el tumor productor de ACTH continua oculto después de un largo período de seguimiento.¹⁰ Según muestra una serie de 23 casos con síndrome de Cushing ectópico con tumor no resecable o bien con tumor oculto, publicada por Hanzhong (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 bilateral, seguida de tratamiento hormonal sustitutivo, presentaron una supervivencia significativamente mayor que aquéllos con tratamiento conservador: del 67% al año, 41% a los 2 años y el 15% a los 5 años.⁴¹ De forma similar, en el estudio de Ilias y cols. sólo en el 11% de los pacientes se pudo controlar el hipercortisolismo únicamente con ketoconazol.¹⁶ Por todo ello, el tratamiento mediante suprarrenalectomía bilateral debe ser considerado en forma temprana. En las neoplasias malignas no hipofisarias que secretan CRH raramente pueden someterse a resección ya que el tumor está generalmente avanzado y es inoperable en el momento en el que aparece el síndrome clínico.

Cuando se usan fármacos el objetivo fundamental es mejorar el hipercortisolismo. Algunos de estos tienen efectos adrenolíticos como aminoglutetimida (250 mg 3 veces al día) o metirapona (250 a 500 mg 3 veces al día). El ketoconazol (200 a 400 mg dos veces al día) también ha sido útil en el tratamiento del síndrome ectópico de CRH. Algunos pacientes responden a los agonistas de la somatostatina de larga duración como octreótido o pasirétido LAR y también se ha utilizado el agonista glucocorticoideo mifepristona.¹⁰

El no realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno del SC se asocia con morbilidad severa y un aumento de la mortalidad. El pronóstico de la enfermedad está principalmente condicionado por las dificultades en el diagnóstico y tratamiento que continúan siendo un desafío importante.²⁵ La principal causa de morbilidad y mortalidad en el SC es la enfermedad cardiovascular. El riesgo cardiovascular es elevado, incluso si los pacientes han sido tratados. Las consecuencias cardiovasculares del exceso de cortisol podrían ser modificables e incluyen elevación de la presión arterial, obesidad central, hiperinsulinemia, hiperglucemia o diabetes mellitus, resistencia a la insulina y dislipidemia.^{42,43,44} En un estudio publicado por Olaf M. (2013) al valorar el riesgo de mortalidad, enfermedad cardiovascular, fracturas, infecciones y úlcera péptica, antes y después del tratamiento, en una población basada en un estudio de cohorte con SC adrenal o hipofisiario, concluyen que la mortalidad es dos veces más alta en el SC comparado con los controles y no hubo diferencias entre el SC de origen adrenal y el hipofisiario.⁴⁵ En un estudio se reportó que la mayor causa de morbilidad incluyó la hiperglicemia (77%), infecciones (23%) y tromboembolismo (14%).⁴⁶

El pronóstico de los pacientes con SSCE-ACTH dependerá de la histología del tumor y de la severidad del hipercortisolismo. Los pacientes con CCPP y carcinoides de timo tienen un peor pronóstico comparados con los tumores con diferenciación endocrina. Los pacientes con CMT, feocromocitoma y otros tumores carcinoides tienen peor pronóstico comparado con tumores carcinoides pulmonares. El CMT y de islotes son agresivos y frecuentemente presentan metástasis cuando se llega al diagnóstico. La sobrevida revela que la histología del tumor y, en el subgrupo de tumores neuroendócrinos, la presencia de metástasis son factores importantes de pronóstico y predictores de sobrevida. En un estudio se describe que la tasa de mortalidad está alrededor del 18.73%, dependiendo de la duración y el seguimiento; el 81% de pacientes mueren debido a metástasis. La tasa de mortalidad observada fue del 100% para el CCPP, 100% para el CMT, 67% para el gastrinoma, 67-100% para el tumor de islotes, 20% para el feocromocitoma, 15% para tumores neuroendócrinos, 9% para carcinoides pulmonares y 12-40% para tumores ocultos. La sobrevida de los SSCE-ACTH oculto fue modificada mediante el control temprano del hipercortisolismo. El hipercortisolismo fue asociado con infecciones, pancreatitis,

peritonitis con perforación, meningitis, falla cardíaca y embolismo pulmonar, que también fueron causas de muerte. En resumen la sobrevivencia de los pacientes con SSE-ACTH depende del tumor primario, por lo cual identificación de un tumor maligno debe siempre buscarse en el abordaje de estos pacientes.⁴⁶

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Se desconoce la frecuencia, etiología, características clínicas, bioquímicas, tratamiento y desenlaces de los casos con SSE-ACTH en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

JUSTIFICACIÓN

El SSE-ACTH representa 10% de los casos de síndrome de Cushing endógeno. En México existen datos escasos en relación al SSE-ACTH. Adicionalmente no contamos con datos sobre esta entidad en el INCMNSZ. En algunos estudios epidemiológicos alrededor del mundo se ha informado un aumento de su prevalencia.

El presente estudio permitirá conocer los casos de SSE-ACTH que se han diagnosticado y tratado en el INCMNSZ en los últimos 25 años (enero de 1987 a diciembre del 2012), lo cual nos dará información sobre las características clínicas, bioquímicas y radiológicas más importantes correlacionadas a esta patología. La información obtenida en este estudio permitirá complementar la información sobre esta entidad, identificar características propias de nuestra población y establecer pautas útiles para el diagnóstico y tratamiento de este trastorno.

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar las características clínicas, bioquímicas y radiológicas de los pacientes con SSE-ACTH tratados en el INCMNSZ en el período de enero de 1997 a diciembre del 2012

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir prevalencia del SSE-ACTH
- Establecer el tiempo promedio de inicio de las manifestaciones clínicas del SSE-ACTH
- Determinar las características clínicas de los individuos con SSE-ACTH (género, edad, IMC, trastornos psiquiátricos, trastornos menstruales, miopatía, facies de luna llena, giba dorsal, cifras de presión arterial)

- Determinar las características bioquímicas de los individuos con SSE-ACTH (niveles de potasio, niveles de cortisol sérico y urinario, niveles de ACTH, niveles de glucosa, determinaciones de HbA1c, perfil de lípidos).
- Describir las comorbilidades asociadas en los pacientes con SSE-ACTH (hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad, osteopenia u osteoporosis)
- Describir los estudios dinámicos realizados para llegar al diagnóstico del SSE-ACTH y sus resultados.
- Describir los estudios de imagen realizados para determinar la localización del SSE-ACTH y sus resultados.
- Establecer el tiempo promedio que requirió para el diagnóstico del SSE-ACTH.
- Describir la etiología del SSE-ACTH.
- Describir qué tratamiento se empleó antes del tratamiento definitivo de los pacientes con SSE-ACTH.
- Describir cuál fue el tratamiento definitivo en los pacientes con SSE-ACTH.
- Describir la evolución de los casos con SSE-ACTH (no mejoría, mejoría y curación)
- Describir la evolución de las comorbilidades de los pacientes con SSE-ACTH después del tratamiento definitivo
- Describir las complicaciones presentadas después del tratamiento definitivo de los pacientes con SSE-ACTH
- Describir la mortalidad en los casos de SSE-ACTH

METODOLOGÍA

Diseño:

Se trata de una serie de casos retrospectiva, observacional. Se analizaron individuos con el diagnóstico de SC en donde se corroborara por histopatología como causa SSE-ACTH, que hayan sido atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Zubirán de la ciudad de México desde enero de 1987 hasta diciembre de 2012. Se realizó la búsqueda de todos los pacientes con el diagnóstico de SC utilizando códigos CIE-10:

- E24.9 Cushing
- E24.8 Cushing especificado
- E24.4 Pseudocushing inducido por alcohol

- E24.2 Cushing inducido por drogas

Datos obtenidos de la base de altas hospitalarias e ingresos a consulta externa del archivo clínico. Se revisaron todos los expedientes clínicos y se consideraron para el estudio a aquellos en los que se pudiera concluir que la causa de la enfermedad fue un tumor productor de ACTH. Adicionalmente se realizó una revisión de los archivos del Departamento de Anatomía Patológica del INCMNSZ para identificar los casos con diagnóstico histopatológico de tumor neuroendócrino o carcinoide, con inmunohistoquímica positiva para ACTH.

Se recabó la información directamente de los registros del expediente clínico mediante el uso de una hoja de recolección de datos en la que se recolectó la siguiente información: edad, sexo, índice de masa corporal, características clínicas al ingreso, estudios de laboratorio, resultados de los pruebas dinámicas, interpretación de estudios de imagen, tratamientos previos y posteriores a la cirugía, tipo de cirugía, complicaciones intrahospitalarias, y seguimiento posquirúrgico hasta la última visita. En el abordaje habitual de los pacientes con SC en nuestro hospital se realizó la confirmación de hipercortisolismo con el uso de cortisol urinario. Los pacientes fueron sometidos a pruebas dinámicas de supresión con dexametasona para confirmar el hipercortisolismo y orientar localización del tumor. A su vez se realizó determinación de ACTH y pruebas de imagen para confirmar la sospecha diagnóstica de localización.

En la prueba de supresión con 1 mg de dexametasona, se administró 1 mg de dexametasona vía oral a las 23.00 h y el nivel de cortisol plasmático se midió al día siguiente, a las 8.00 h. Se consideró hipercortisolismo a niveles mayores de 1.8 mcg/dl, 9 horas después de la administración.

La prueba de 8 mg se realizó una medición basal el día uno, se administró 8 mg de dexametasona vía oral a las 23.00 h y el nivel de cortisol plasmático se midió al día siguiente, a las 8.00 h. Se consideró de probable etiología ectópica la no inhibición mayor a 68 o 50% según el año de ingreso. La prueba de infusión con dexametasona se realizó de las 9.00 a las 16.00 horas. El promedio de 3 muestras basales (8.30, 8.45 y 9.00 horas), 3 muestras en la tarde (15.45, 16.00, 16.15 horas) y de 3 muestras al día siguiente (8.45, 9.00 y 9.15 horas) se utilizaron para la evaluación. Para considerar hipercortisolismo endógeno se tomó el promedio de los valores de las muestras del día siguiente de la infusión. Un valor mayor de 10 mcg/dl fue considerado como diagnóstico de hipercortisolismo endógeno. Para el diagnóstico diferencial, se tomó el promedio de los valores de cortisol de la tarde (las muestras de las 15.45, 16.00, 16.15 h). Una delta menor de 6.84 mcg/dl o la inhibición menor del 50% de los niveles basales, el hipercortisolismo se consideró como de origen ectópico. En la prueba de dosis bajas y dosis altas de

dexametasona, que hemos denominado como prueba de 2 y 8 mg. En los 2 primeros días de la prueba se tomaron muestras basales de cortisol plasmático a las 8.00 y 16.00 h y recolección de orina de 24 h. Los días 3 y 4 se administró dexametasona 0,5 mg cada 6 h y se tomó muestras en el mismo horario. Los días 5 y 6 de la prueba, se administró dexametasona 2 mg cada 6 horas, se recolectó orina de 24 h y muestras plasmática para cortisol. El día 7 se tomó muestra de cortisol a las 8.00 am y se concluyó la prueba. Se diagnosticó hipercortisolismo si en el valor AM del día 5 el cortisol plasmático es mayor de 5 mcg/dl o si el cortisol urinario en el 4 día es mayor de 30 mcg en 24 h. Para determinar la localización se evaluó el cortisol plasmático obtenido a las 16.00 h y el CLU del día 6, si estos son 50% menores que el promedio de los valores de cortisol basales tanto plasmático como urinario, se consideró compatible con enfermedad de Cushing, si no cumplió este criterio; se consideró como probable un origen ectópico. Estas pruebas no son 100% sensibles o específicas. Es importante mencionar que los tumores ectópicos pueden comportarse como enfermedad de Cushing o como adenomas adrenales. También se realizó el muestreo del seno petroso inferior (MSPI) en algunos casos con CRH o DDAVP para la diferenciación de Cushing ACTH dependiente (hipofisiario vs ectópico) con el siguiente criterio: La ausencia de gradiente en el nivel de ACTH central / periferia (gradiente menor a 3) después de la estimulación con CRH o DDAVP sugiere SSE-ACTH, con esta información se realizó TAC de tórax y abdomen.

METODOLOGÍA: CRITERIOS DE SELECCIÓN

a) Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de SSE-ACTH en el período de enero de 2000 a diciembre del 2012.
- Diagnóstico confirmado bioquímicamente de síndrome de Cushing endógeno causado por secreción ectópica de ACTH confirmado por diagnóstico histopatológico
Mayores de 18 años

b) Criterios de exclusión

- Diagnóstico no concluyente

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Debido a la muestra pequeña al ser una enfermedad infrecuente, se utilizó únicamente estadística descriptiva mediante el cálculo de media y desviaciones estándar para las variables continuas. Las variables cualitativas fueron expresadas como porcentajes. Los datos fueron procesados con el programa SPSS versión 12 (Chicago, IL).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Al ser un estudio solo descriptivo, no se llevó a cabo ninguna intervención sobre los pacientes, lo que no implica ningún riesgo para su salud. La información obtenida fue anejada de manera estrictamente confidencial, según los lineamientos de la declaración de ética de Helsinki.

RESULTADOS

Se analiza un total de 12 casos con tumores ectópicos productores de ACTH. Del sexo femenino fueron 9 casos (75%). El promedio de edad al inicio de los síntomas fue de 46.8 años (de 26 a 76 años). El promedio de duración de los síntomas fue de 27.6 meses (de 4 a 84 meses). El síntoma que se presentó con mayor frecuencia fue debilidad muscular de miembros inferiores, referido por 10 casos (83.3%). El índice de masa corporal promedio fue de $27,15 \pm 7,11 \text{ kg/m}^2$. A la exploración física los signos con mayor frecuencia fueron facies de luna llena e hipertensión arterial, presentes en 11 casos respectivamente (91,6%) tabla 5. En lo referente a los parámetros metabólicos, se detectó diabetes mellitus en 9 casos (75%), intolerancia a los hidratos de carbono en 1 caso (8,3%) y dislipidemia en 7 casos (58,3%). Hipokalemia se documentó en 11 casos (91,6%) de los cuales 5 casos tienen < de 3meq/l. En 5 de los 12 casos en quienes se realizó densitometría ósea en 1 de los 5 revela osteoporosis a nivel de columna lumbar y osteopenia en 3 de los 5 casos.

Tabla 5. Clínica y características demográficas

Características	Número (%)
Mujeres	9/12 (75)
Hipertensión	11/12 (91.6)
Facies de luna llena	11/12 (91.6)
Hipokalemia (<3.5 mEq/L)	11/12 (91.6)
Debilidad de miembros inferiores	10/12 (83.3)
Diabetes mellitus	9/12 (75)
Trastornos psiquiátricos	9/12 (75)
Tratamientos previos	7/12 (58.3)
Tratamiento	
Cirugía de hipófisis	2/12 (16.6)
Adrenelectomía	4/12 (33.2)

El nivel plasmático promedio de cortisol por la mañana fue de $43,15 \pm 23,4 \text{ µg/dl.}$, del CLU de $917,7 \pm 1470,3 \text{ ug/24 h}$ y al determinar el valor de ACTH la mediana fue de $521 \pm 875,4 \text{ pg/ml}$. En cuanto a las pruebas dinámicas para diagnóstico de SCE, se realizaron 3 tipos

diferentes de pruebas de supresión con dexametasona: 1 y 8 mg vía oral, infusión intravenosa y prueba de supresión de 2 y 8 mg (prueba d 7 días). En todos los casos y en las distintas pruebas el cortisol sérico mostraron criterios de no inhibición después de la administración de dexametasona con dosis bajas y altas, sugerentes de probable origen ectópico de secreción de ACTH, no así el cortisol libre urinario en la prueba de 7 días con dosis altas presentaron criterios de inhibición el 40% (2 casos) comportándose como criterio de enfermedad de Cushing, lo que demuestra que ninguna prueba llega a tener una sensibilidad y especificidad del 100% . En todos los casos los criterios de no inhibición en la prueba de 8 mg vía oral estuvieron presentes para el punto de corte de 50 y 68%. Tabla 6.

Tabla6. Perfil de los pacientes con SSE-ACTH

Caso No.	Edad/ sex	Cortisol(ug/dl)		CLU ug/24h	DBD DAD supresión		ACTH pg/ml	Sitio primario	Método de localización	Manejo	Resultado	Estado actual	Meses de seguimiento
		Am	Pm		si/no	si/no							
1	41	18,38		-	no		1100	TNEPD	TAC/RM	ABL/QT	P	V	14
2	45	98,6		-	-		580	pulmón	TAC/OCSN	LT	R	V	48
3	32	40,3	20,7	624	no	si	74	pulmón	TAC	LT	R	V	132
4	31	20,3	37	507,5	no	no	80	meninge	RMN	NC/RTX/ABL	P	D	36
5	47	33,4	59	1140	no	no	160	TNEPD	TAC/ RMN	ABL/QT	P	D	22
6	45	63,2	37,7	1071	no	si	115	pulmón	TAC	HS/LT	R	V	32
7	66	53,7		-	-		130	pulmón	TAC	QT	P	M	12
8	47	19,47	23,4	1042	no	no	160	pulmón	TAC	LT	R	V	47
9	70	27,9		1563	-		54	pulmón	TAC	FCO	P	M	34
10	26	61,5		4771	-		175	mama	TAC/RM	ABL/QT/FCO	P	M	21
11	36	34,2			-		500	páncreas	TAC	QT	P	M	12
12	76	46,9	27,1		-		3125	sacro	TAC	RPT/FCO	P	D	72

DBD: dosis bajas de dexametasona. CLU: cortisol libre urinario. DAD: dosis altas de dexametasona. TAC: tomografía axial computarizada. RMN: resonancia magnética nuclear. OCSN: octreoscan. ABL: adrenalectomía bilateral. QT: Quimioterapia. LT: lobectomía. NC: neurocirugía. RTX: radiocirugía. HS: hipofisectomía. FCO: tratamiento farmacológico. RPT: resección parcial del tumor. P: persistencia. R: remisión. V: vivo. M: muerto. D: se desconoce

El diagnóstico prequirúrgico se basó en criterios de biopsia e inmunohistoquímica para ACTH en 6 casos (60%) y bioquímicos en 3 casos, ya que en los 3 casos restantes en los que se realizaron estos estudios bioquímicos las pruebas no fueron orientadoras. El CSP se realizó en un solo caso, que demostró falta de gradiente y criterio de sospecha a tumor ectópico productor de ACTH. Esto representa el 5.58% del total de casos de SCE evaluados en nuestro centro en un período de 25 años.

En 2 de los 12 casos se realizó cirugía transesfenoidal por sospecha de enfermedad de Cushing y por persistencia de la enfermedad y sospecha del origen a nivel pulmonar se realizaron toracotomía. Adrenalectomía se realizó en 4/12 casos. En 2/12 casos se realizó toracotomía para resección del tumor pulmonar. En 1/12 casos se decidió control médico de la enfermedad y en otro caso control médico y radioterapia. En un individuo se realizó neurocirugía más radiocirugía y en 2/12 casos se realizó resección parcial del tumor más control farmacológico. Tabla 6.

Parámetros bioquímicos y pruebas dinámicas

Estudios de imagen

La tomografía fue el estudio que más se utilizó; se realizó en 12 casos (100%). De los pacientes sometidos a tomografía computarizada, la localización del tumor con posibilidad de ser la causa de SSE-ACTH a nivel de tórax fue objetiva en 7 casos, de ellos en pulmón n=6 (85,7%) y en timo n=1 (14,7%). Se realizó tomografía de abdomen en 3 casos y fueron evidentes lesiones sospechosas en todos. En un caso se realizó tomografía de pelvis que demostró una lesión a nivel sacro; y un caso con duda diagnóstica se realizó tomografía de tórax y abdomen con hallazgo de hiperplasia adrenal bilateral (nervio óptico: meningioma productor de ACTH). En los casos que se pudo resear todo el tumor n=6 (50%) el tamaño promedio fue de 2,7 cm. El más pequeño 1,5 cm y el más grande de 4,1cm. Hiperplasia de adrenales se presentó en 5 casos 41,6% y 1 caso con una glándula adrenal con nódulo.

La RMN se realizó en 9 casos (75%), de estos en hipófisis se documentaron en 5 individuos (41.6%) (aracnoidocele n=2, microadenoma n=2, hipófisis aumentada de tamaño n=1) y un caso de tumor a nivel de nervio óptico. En tórax los hallazgos de la RMN fueron en 2 casos: n=1 pulmón y n=1 en timo. En abdomen n= 2 (ambos con afectación hepática) y en región pélvica n=1 (tumor a nivel de sacro)

El octreoscan se realizó en 8 casos (66%) y presentó captación en 2 casos (25%). En cuanto al número de estudios de imagen, en 7 casos (58,3%) se realizaron 3 estudios (TAC, RMN y octreoscan).

Manejo y resultados

Durante el periodo de localización de los tumores productores de ACTH, de los 12 casos 7 fueron controlados con bloqueadores de la síntesis del cortisol como monoterapia, ketoconazol y en un caso se utilizó somatostatine mas ketoconazol. En 7 casos presentaron imágenes sospechosas en mediastino de ellos: 5 en pulmón y 1 en timo. Se realizó toracotomía en 4 pacientes, con resultado de anatomía patológica de tumor carcinoide de pulmón y un caso de adenoma metastasico de pulmón que fue tratado con quimioterapia. Los dos casos restantes no se logró realizar resección completa del tumor por tratarse de tumor irreseables de timo y el otro caso tumorlest. Tres casos de tumores neuroendócrinos, dos de primario no conocido y uno de mama, se les realizó adrenalectomía bilateral más tratamiento farmacológico. Dos casos de localización abdomino-pélvico de igual manera presentaron tumores irreseables, por lo que el manejo consistió en control farmacológico. Todos ellos con inmunohistoquímica positiva para ACTH. En los casos estudiados, remisión presentaron 4 casos (carcinoide de pulmón) y los 8 casos restantes tenían persistencia de la enfermedad. El estado actual de cada uno de ellos se conoce que están vivos 5 casos, muertos 4 casos (2 por complicaciones pulmonares, edema agudo de pulmón y neumonía intrahospitalaria, de los demás se desconoce la causa de fallecimiento) y en 3 casos se desconoce el estado actual. El promedio de seguimiento de ellos es de 40.1 meses (de 12 a 132 meses).

Discusión

El diagnóstico y manejo del SSE-ACTH constituye un reto en el área de la medicina y en varias ocasiones puede ser frustrante al no determinarse el sitio de origen. Las características clínicas poco comunes e inespecíficas no logran distinguir entre las diferentes causas de hipercortisolismo endógeno. La enfermedad de Cushing causada por un tumor en la hipófisis productor de ACTH es más común en mujeres que en hombres (8:1). Datos similares son encontrados al estudiar a los adenomas suprarrenales como causa de SCE,⁴⁷ mientras que muchas series no encuentran diferencias de géneros en el SSE- ACTH,⁸⁻¹⁶ en nuestra serie el 75% corresponde al género femenino, contrario a lo reportado en otras series. Signos más fiables del síndrome de Cushing fue la presencia de facies de luna llena e hipertensión arterial, seguido de debilidad muscular, al menos unos de estos estuvo presente en todos estos casos, datos comparables a los publicados por Hernández et al.⁸

La hipokalemia junto a la hipertensión arterial también se presentaron con mayor frecuencia (96.6%) en nuestros casos, datos similares a los reportados en la literatura, posiblemente como consecuencia de un importante aumento de la secreción de cortisol, que puede sobrepasar a la enzima 11 beta hidroxisteroide deshidrogenasa renal, lo que hace que el cortisol se una al receptor mineralocorticoideo, llevando a hipertensión e hipokalemia, manifestaciones que son raramente vistos en la enfermedad de Cushing y que son altamente sugestivos de SSE-ACTH.¹⁹⁻⁴⁸⁻⁴⁹ La osteoporosis es otra manifestación prevalente en los casos de SSE-ACTH,⁴² aunque no podemos comparar esta información ya que en nuestra serie no se realizaron de manera sistemática determinaciones de densitometría mineral ósea.

En la enfermedad de Cushing, las concentraciones plasmáticas de ACTH son normales, limítrofes altas o relativamente elevadas (50–210 pg/ml), mientras que en el SSE-ACTH usualmente son altas (>200 pg/ml).⁵⁰ En nuestra serie, 4 casos presentaron valores >200 pg/ml (de 500 a 3125 pg/ml) los 8 casos restantes tenían valores séricos entre 54 y 175 pg/ml (3 casos entre 54 a 80 pg/ml y 5 casos entre 130 a 175 pg/ml). De los tumores productores de ACTH de nuestra serie el cordoma, un carcinóide clásico de pulmón, un tumor neuroendócrino de primario desconocido y el tumor de mama, fueron los que presentaron los valores séricos de ACTH más altos. Contrario a esto el tumorlets, el meningioma de nervio óptico y un tumor neuroendócrino de primario desconocido fueron los que presentaron los valores más bajos. De los tumores por tanto localizados a nivel pulmonar (6 casos) solo uno de ellos presentó valores séricos mayores a 200 pg/ml y de los 4 casos localizados en la cavidad abdomino-pélvica 3 de ellos presentaron los valores más altos. El valor de CLU en nuestros casos, en los que se logró determinar, todos fueron mayores a 500 ug/24h y tenían pérdida del ritmo circadiano. Es importante recalcar que ninguna prueba llega al 100% de sensibilidad y especificidad, lo cual se documenta en nuestro estudio, al observar en los casos en los que se realizó la prueba larga de 7 días, presentaron supresión en el cortisol urinario con dosis altas en 2 casos (con criterio de no

supresión en el cortisol sérico), lo que orientó al diagnóstico de enfermedad de Cushing y en estos casos se realizó tratamiento quirúrgico de hipófisis, con posterior reevaluación por persistencia de la enfermedad y confirmación a nivel pulmonar.

Los estudios de imagen fueron capaces de localizar con seguridad la fuente de secreción de ACTH ectópico en el 100% de nuestros pacientes, pero en la mayoría de ellos, 7 casos (58%) fue necesario hasta 3 estudios para confirmar la fuente de producción de ACTH. Como se ha señalado por otros autores la tomografía es el método más empleado y más eficiente a la hora de realizar el estudio de localización.¹¹⁻¹⁵

Ha habido varios informes reportados en la literatura sobre tumores relacionados a SSE-ACTH, la mayoría de ellos de origen neuroendócrino. En estudios anteriores se han reportado como causa principal de secreción ectópica de ACTH los carcinomas de células pequeñas de pulmón. Pero más tarde los reportes indican que los tumores carcinoides bronquiales son la causa más común. Entre otros se reporta como segunda causa más común a tumores neuroendocrinos, como es en la serie publicada por Ilias et al.¹⁶ que reporta como la causa más común al carcinóide bronquial 35 de 90 casos (38.8%) datos similares a los encontrados en nuestro estudio, 4 de 12 casos (33.3%) son carcinoides bronquiales y 2 de 12 casos (16.6%) son tumores neuroendócrinos. Entre los misceláneos como causa del SSE-ACTH en nuestro estudio tenemos 1 caso de localización en mama, 1 caso como meningioma de nervio óptico, 1 caso de carcinóide de célula de islotes pancreático, 1 caso de cordoma de sacro, 1 caso de tumorlets y 1 caso de adenocarcinoma pulmonar metastásico. De estos el tumorlets siendo una causa muy rara de SSE-ACTH, de los 90 casos de SSE-ACTH reportados por Ilias et al.¹⁶ 1 caso correspondía a este tipo de tumor, al igual que carcinóide de páncreas. Además no existen datos en la literatura sobre meningioma de nervio óptico como causa de SSE-ACTH, se reporta un caso aislado de un tumor a nivel de la cauda equina secundario a metástasis por un carcinoma de la hipófisis secretor de ACTH,⁵¹ creemos por tanto que es el primer caso reportado en la literatura.

En algunos casos la dificultad para llegar de manera inequívoca al diagnóstico correcto de este síndrome, hace que el tratamiento no sea el correcto, en dos casos de nuestra serie fueron tratados como enfermedad de Cushing, se procedió a realizar intervención quirúrgica de la hipófisis y por persistencia de la enfermedad se realizó nuevo abordaje diagnóstico documentándose como probable fuente ectópica de ACTH a nivel de pulmón, que fue confirmado posteriormente con anatomía patológica e inmunohistoquímica. Datos similares son publicados en varias series.⁸⁻¹⁶ Lo que confirma la falta de datos clínicos y estudios complementarios que discriminen de una mejor manera entre las diferentes causas de hipercortisolismo, especialmente entre enfermedad de Cushing y SSE-ACTH. Esto hecho pone de relieve que la evaluación y el manejo de estos pacientes, tiene que ser realizado en centros de atención terciaria. Tal vez lo importante es el remitir de manera temprana a estos pacientes para una correcta conducta.

En cuanto a los incidentalomas hipofisarios en algunas series se reportan en el 35% de los casos de SSE-ACTH,⁵² en nuestra serie fueron del 22,2%.

En la enfermedad de Cushing la RMN puede revelar la enfermedad hasta en un 50% de los casos. El CSPI parece ser el método más preciso para distinguir entre enfermedad de Cushing y SSE-ACTH, en nuestra serie no es posible evaluar ya que solo fue realizada en un caso, que cumplió criterios de SSE-ACTH.

La cirugía es a menudo curativa en ambos casos (enfermedad de Cushing y SSE-ACTH) en nuestro estudio 4 de los 12 casos (33.3%) presentaron curación, en la serie de Ilias y Bhansali¹⁶⁻⁵³ curaron el 66.7 y 65% de los casos respectivamente. El rol de la radioterapia, quimioterapia o las dosis no se ha podido evaluar con precisión por el número menor de casos.⁵⁴ Sin embargo, la radioterapia postoperatoria puede ser útil en la prevención de la recurrencia local después de la escisión tumor invasiva.¹⁶⁻⁵⁴ La adrenalectomía bilateral fue requerida en un tercio de los casos por tratarse de casos irresecables. Esta figura es similar a la reportada en la bibliografía.¹⁶⁻⁵³

El promedio de seguimiento se registró de 40.1 meses (de 12 a 132 meses) con un porcentaje de mortalidad del 33.3%, que es alto según lo reportado previamente (18% en 26 meses de seguimiento)¹⁶ Esto posiblemente se relaciona por el retraso en la presentación, diagnóstico y por tratarse de tumores irresecables. En 3 casos se desconoce la situación actual, los 5 casos restantes se mantienen en controles, a tumores en pulmón corresponden 4 casos y están curados, 1 caso es tumor neuroendocrino de primario desconocido.

Conclusión

El SSE-ACTH es una entidad rara, con características clínicas y de laboratorio no específicas y en ocasiones indistinguibles de la enfermedad de Cushing. Después de realizar el diagnóstico bioquímico, es importante recordar que el principal sitio de producción ectópica de ACTH está localizado en tórax, seguido de la cavidad abdominal. Así, la TAC en conjunto con la IRM son los estudios de imagen de elección, sin embargo, los resultados deben ser interpretados con precaución considerando el contexto del paciente, para evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias. El diagnóstico y tratamiento oportunos son necesarios para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas que puede ser de hasta de 4 veces mayor que en la población general. La cirugía, con resección del tumor primario es el tratamiento de elección y es a menudo curativa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown WH. A case of pluriglandular syndrome: “diabetes of bearded woman”. *Lancet*. 1928; 2:1022
2. Leyton O, T. A. Cancer of thymus. *Journals of Pathology and Bacteriology*. 1931; 34:635–660
3. Grant W. Liddle, J. R. The Ectopic ACTH Syndrome. *American Association for Cancer Research*. 1965; 25:1057-61
4. Abeloff MD, Trump DL, Baylin SB. Ectopic adrenocorticotrophic (ACTH) syndrome and small cell carcinoma of the lung assessment of clinical implications in patients on combination chemotherapy. *Cancer*. 1981; 48:1082-7
5. Lahera Vargas M, et al. Prevalence, etiology and clinical findings of Cushing’s syndrome. *Endocrinol Nutr*. 2009; 56:32-9
6. Orth DN, Cushing’s syndrome. *N Engl J Med*. 1995; 332:791-803
7. Valassi E, et al. The European Registry on Cushing’s syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol*. 2011; 165: 383–392.
8. Hernandez I, et. al. Ectopic ACTH-secreting syndrome: a single center experience report with a high prevalence of occult tumor. *Arch Med Res*. 2006; 37:976-80.
9. Wajchenberg BL, Mendonca BB, Liberman B, Pereira MA, Carneiro PC, Wakamatsu A, et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocr Rev*. 1994; 15:752–87.
10. Krystallenia I, A. B. G. The ectopic ACTH syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010; 11:117–126
11. Doppman JL, Nieman L, Miller DL, Pass HI, Chang R, Cutler Jr GB, et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome: localization studies in 28 patients. *Radiology* 1989; 172:115–24.
12. Bhansali A, Walia R, Rana SS, Dutta P, Radotra BD, Khandelwal N, et al. Ectopic Cushing’s syndrome: experience from a tertiary care centre. *Indian J Med Res*. 2009; 129:33–41.
13. Isidori AM, Kaltsas GA, Grossman AB. Ectopic ACTH syndrome. *Front Horm Res*. 2006; 35:143–56.
14. Isidori AM, Lenzi A. Ectopic ACTH syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007; 51:1217–25.
15. Blunt SB, Sandler LM, Burrin JM, Joplin GF. An evaluation of the distinction of ectopic and pituitary ACTH-dependent Cushing’s syndrome by clinical features, biochemical tests and radiological findings.

16. Ilias I. et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:4955–62.
17. Aniszewski JP, Young Jr WF, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J Surg.* 2001; 25:934–40.
18. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick RH, et al. The ectopic adrenocorticotrophin syndrome: clinical features, diagnosis, management and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:371–7.
19. Salgado LR, Fragoso MC, Knoepfelmacher M, Machado MC, Domenice S, Pereira MA, et al. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155:725-33.
20. Lamas C. et al. Metodología diagnóstica en la identificación del Cushing ectópico. *Endocrinol Nutr.* 2007;54(8):432-7
21. Wu T, Machacelo D et al. Urinary free cortisol and cortisone determined by high performance liquid chromatography in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 151-5.
22. Word P, Barth J, Freedman D, Perry L, Sheridan B. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome, recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 222-9.
23. Espinosa M S. et al. Consenso en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de Cushing. *Revista de Endocrinología y Nutrición.* 2007; 15:S3-S12
24. Papanicolaou D, Yanovski J, Cutler G, Chrousos G, Nieman L. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing status. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1163-7.
25. Newell-Price J, B. X. Cushing's syndrome, *Lancet.* 2006 May 13; 367(9522):1605-17.
26. Holleman F, Endert E, Prummel MF, Van Vesseem-Timmermans M, Wiersinga WM, Fliers E. Evaluation of endocrine tests. B: screening for hypercortisolism. *Neth J Med.* 2005; 63:348-53.
27. Gutiérrez J, Latorre G, Campuzano G. Síndrome de Cushing. *Medicina & Laboratorio.* 2009; 15
28. Fuentes S. et al. Síndrome de Cushing dependiente de ACTH, un problema diagnóstico. *Endocrinol Nutr.* 2009; 56:205-8
29. Flack M, Oldfield E, Cutler G, Zweing M, Malley J, Chrousos G et al. Urine free cortisol in the high dose dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of the Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1992; 116: 211-17.

30. Machado M, et al. The role of desmopressin in bilateral and simultaneous inferior petrosal sinus sampling for differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology* 2007; 66:136
31. Biemond, et al. Continuous Dexamethasone Infusion for Seven Hours in Patients with the Cushing Syndrome. A Superior Differential Diagnostic Test. *Annals of Internal Medicine*. 1990;12:738-742.
32. Dichek H, Nieman L, Oldfield E, Pass H, Malley J, Cutler G. A comparison of the standard high dose dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:418-22.
33. Lopez J, Barcelo B, et al. Petrosal sinus sampling for diagnosis of Cushing's disease: evidence of false negative results. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996; 45:147-56.
34. Kaltsas GA, Giannulis MG, Newell-Price JD, Dacie JE, Thakkar C, Afshar F, et al. A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:487-92.
35. Swearingen B, Katznelson L, et al. Diagnostic errors after inferior petrosal sinus sampling. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:3752-63.
36. Lindsay JR, Nieman LK. Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 403-421
37. Sohaib SA, Rockall AG, Reznek RH. Imaging functional adrenal disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 293-310.
38. Avram AM, Fig LM, Gross MD. Adrenal gland scintigraphy. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 212- 227.
39. Gross MD, Avram A, Fig LM, Rubello D. Contemporary adrenal scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 547-557.
40. Pacak K, Eisenhofer G, Goldstein DS. Functional imaging of endocrine tumors: role of positron Emission Tomography. *Endocr Rev*. 2004; 25:568-80
41. Hanzhong L, Weigang Y, Quanzong M, Zhaolin L, Zhengpei Z. Role of adrenalectomy in ectopic ACTH syndrome. *Endocr Jour*. 2005; 52:721-6.
42. Van der Eerden AW et al. Neth Cushing's syndrome and bone mineral density: lowest Z scores in young patients. *J Med*. 2007; 65:137-41.
43. Whitworth JA et al. Cardiovascular consequences of cortisol excess. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1:291-9.
44. Mazziotti G, Gazzaruso C, Giustina A. Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2011; 22:499-506
45. Olaf M, Horváth-Puhó E, et al. Multisystem Morbidity and Mortality in Cushing's Syndrome: a Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:1022-30

46. Ejaz S, Vassilopoulou R, et al. Cushing's syndrome secondary to ectopic ACTH secretion: The University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience. *Cancer*. 2011; 117: 4381–4389.
47. Garduno-García et al. Adenoma adrenal como etiología de síndrome de Cushing: veinte años de experiencia en un centro mexicano de tercer nivel. *Endocrinol Nutr*. 2010; 57 (9): 421–425
48. Torpy D. et al. Association of hypertension and hypokalemia with Cushing's syndrome caused by ectopic ACTH secretion: a series of 58 cases. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Sep; 970: 134-44.
49. Fernández-Rodríguez et al. Severe Hypertension and Hypokalemia as First Clinical Manifestations in Ectopic Cushing's Syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52/5
50. Crapo L. Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests. *Metabolism* 1979 28 955–977.
51. Frost A et al. ACTH-producing pituitary carcinoma presenting as the cauda equina syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 1995 Jan;119(1):93-6.
52. Newell-Price J, et al. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; 19 : 647-72
53. Bhansali A. Ectopic Cushing's syndrome: Experience from a tertiary care centre. *Indian J Med Res* 129, January 2009, pp 33- 41
54. Doppman JL, Nieman L, Miller DL, Pass HI, Chang R, Cutler GB Jr, et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome: localization studies in 28 patients. *Radiology* 1989;172:115e124.