

Hipercortisolismo endógeno: diferentes formas de presentación

Endogenous hypercortisolism: different forms of presentation

Laura García Fernández, Marina Mora Sitja, Lucía Carrascón González-Pinto, María Sanz Fernández, Amparo Rodríguez Sánchez

Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Resumen

En pediatría, el hipercortisolismo de causa endógena es infrecuente y se divide en dependiente o independiente de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), según su origen. Describimos dos casos clínicos de distinta etiología, destacando su forma de presentación y tratamiento. El primer caso es un niño de 10 años y 9 meses con enlentecimiento del crecimiento, obesidad y fenotipo de Cushing. En las pruebas diagnósticas se demuestra hipercortisolismo dependiente de la ACTH. Se realiza una resonancia magnética craneal en la que se objetiva un microadenoma. Se realiza una resección transesfenoidal y el estudio anatomopatológico resulta compatible con tejido productor de ACTH. Recibe tratamiento sustitutivo con hidrocortisona. Conserva el resto del eje adenohipofisario sin alteraciones. El segundo caso es una niña de 6 años y 5 meses con síndrome de encefalopatía posterior reversible e hipertensión arterial grave. Como estudio etiológico se realiza una angiografía axial computarizada abdominal con hallazgo de masa dependiente de la suprarrenal izquierda. A nivel analítico presenta datos de hipercortisolismo independiente de la ACTH. Precisa extirpación quirúrgica, con estudio anatomopatológico compatible con carcinoma suprarrenal de alto grado. Recibe quimioterapia, tratamiento con mitotano e hidrocortisona en dosis sustitutivas. En la actualidad, ambas pacientes presentan insuficiencia suprarrenal primaria en tratamiento y seguimiento en nuestras consultas. Aunque la presentación del síndrome de Cushing es insidiosa y su sospecha clínica inicial puede ser difícil, es importante su diagnóstico, dada la morbimortalidad asociada.

Correspondencia:

Laura García Fernández
C/ Padilla 72, 1º C. 28006 Madrid
lauragiulia24@gmail.com

Abstract

Endogenous hypercortisolism is not common in pediatrics. It is classified as ACTH-dependent or ACTH-independent depending on its origin. We describe two clinical cases of different etiology, highlighting their presentation and management. First case: a girl aged 10 years and 9 months with growth retardation, obesity and Cushing's phenotype. Diagnostic tests showed ACTH-dependent hypercortisolism. Cranial MRI showed microadenoma. Transsphenoidal resection was performed and the anatomopathological study was compatible with ACTH-producing tissue. She received hydrocortisone replacement therapy. The rest of the adenohipophyseal axis was preserved without alterations. Second case: a girl aged 6 years and 5 months, with posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) and severe arterial hypertension. An etiological study an abdominal CT angiography was performed, finding a left adrenal dependent mass. In the analysis, she presented data showing ACTH-independent hypercortisolism. She required surgical removal with an anatomopathological study compatible with high-grade adrenal carcinoma. She received chemotherapy, treatment with mitotane and hydrocortisone at replacement doses. Both patients currently present primary adrenal insufficiency under treatment and follow-up in our clinic. Although the presentation of Cushing's syndrome is insidious and its initial clinical suspicion may be difficult, its diagnosis is important given the morbidity and mortality among patients.

Introducción

El hipercortisolismo se define como un exceso plasmático de cortisol cuya expresión clínica responde al nombre de síndrome de Cushing^(1,2).

En pediatría, la principal causa de hipercortisolismo es exógena (corticoterapia prolongada con dosis altas), mientras que su origen endógeno constituye una entidad infrecuente⁽³⁾. La incidencia global se estima en 2-5 casos por millón de personas al año y sólo el 10% ocurren en niños^(1,4).

El síndrome de Cushing endógeno se clasifica fisiopatológicamente en dependiente o independiente de la hormona adrenocorticotropa (ACTH)⁽²⁾.

A continuación, presentamos dos casos clínicos de pacientes con síndrome de Cushing por producción endógena de corticoides, destacando sus diferentes formas de presentación y tratamiento.

Casos clínicos

Caso 1

Niña de 10 años y 9 meses, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que consulta por aumento de peso y estancamiento de talla en los últimos dos años. Hasta entonces presentaba desarrollo pondoestatural adecuado. No recibe tratamiento habitual y niega administración exógena hormonal.

En la exploración destaca talla de 130 cm (-2,3 desviaciones estándar [DE]), peso de 46,2 kg (0,6 DE) e índice de masa corporal de 27,3 kg/m² (2,4 DE). Presenta facies redonda, obesidad centrípeta, giba, estrías rojo-violáceas en los muslos e hipertri-

cosis en la región dorsolumbar (Figura 1). Asocia tensión arterial sistólica de 114 mmHg (p91, 1,4 DE) y tensión arterial diastólica de 94 mmHg (p>99, 3,12 DE).

Como datos analíticos se obtiene una determinación de la ACTH matutina de 46 ng/L (normal: 5-60 ng/L) y de cortisol plasmático de 17,8 µg/dL (normal: 5-25 µg/dL); cortisoluria medida en dos ocasiones de 390 y 278 µg/m²/24 horas, respectivamente (normal: <70 µg/m²/24 horas); cortisol nocturno plasmático de 19,6 µg/dL (normal: <1,8 µg/dL) y cifras de cortisol tras prueba de supresión débil con dexametasona de 12,82 µg/dL (normal: <1,8 µg//dL). Glucemia e iones sin alteraciones.

Se realiza una prueba de supresión con dosis altas de dexametasona y se obtiene un descenso de más del 60% del cortisol respecto al basal tras corticoide exógeno: 18,7 y 7,2 µg/dL, respectivamente (normal: disminución del cortisol > 20-50% respecto al basal). Se le diagnostica a la paciente síndrome de Cushing dependiente de la ACTH.

Se realiza una resonancia magnética cerebral que no informan de hallazgos patológicos. Se completa el estudio con una tomografía axial computarizada toracoabdominopélvica para descartar secreción ectópica de ACTH, que resulta normal. Se decide cursar una nueva resonancia magnética cerebral de mayor resolución anatómica (3 T) y estudio dinámico. En ella se objetiva una imagen compatible con microadenoma hipofisario de 5 mm (Figura 2), por lo que se establece el diagnóstico de enferme-



Figura 1. Obesidad centrípeta y cara de luna llena.

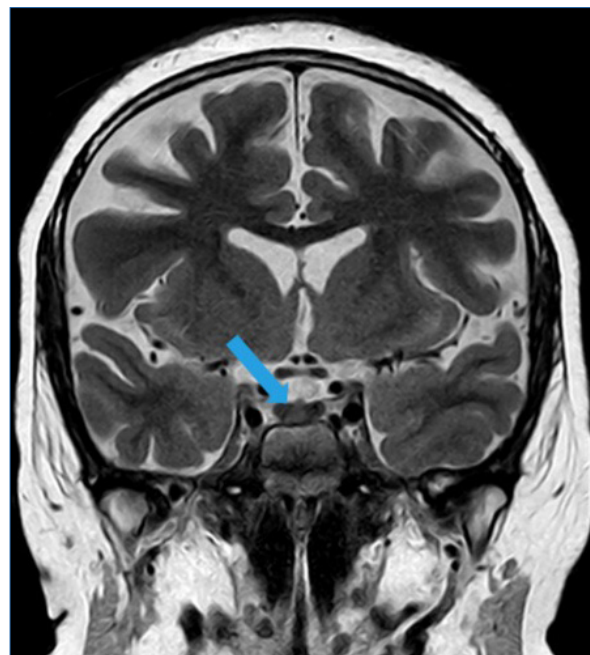


Figura 2. Resonancia magnética craneal (T2). Nódulo hiperintenso de 5 mm en la adenohipófisis.

dad de Cushing. Inicia tratamiento con ketoconazol (4 mg/kg/día cada 12 horas).

Se realiza una resección endoscópica transesfenoidal, procedimiento que transcurre sin incidencias, y utilizándose durante ella hidrocortisona en dosis de estrés. El estudio hormonal tras la intervención demuestra una ACTH suprimida con insuficiencia suprarrenal asociada, con integridad del resto de la función adenohipofisaria.

Anatomopatológicamente se describe un parénquima adenohipofisario con crecimiento de una proliferación celular bien delimitada constituida por células monomorfas de amplio citoplasma, con pérdida del patrón acinar normal. En el estudio inmunohistoquímico se objetiva expresión de ACTH, con negatividad para somatotropina, tirotropina, gonadotropinas y prolactina. Se muestra, además, expresión en un 5% del marcador de proliferación celular Ki67, que se traduce en un mayor riesgo de recidiva tumoral.

Actualmente, un año después de la intervención, la paciente mantiene insuficiencia suprarrenal, con integridad del resto del eje adenohipofisario. Recibe tratamiento sustitutivo con hidrocortisona (dosis actual, 10 mg/m²/día), con monitorización estrecha del eje corticoliberina-ACTH-corticoide y controles de resonancia magnética cerebral que han resultado sin hallazgos patológicos. Clínicamente presenta mejoría evidente del síndrome de Cushing.

Caso 2

Niña de 6 años y 5 meses, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que es traída a urgencias en ambulancia por episodio brusco de disminución del nivel de conciencia, y asocia desviación de la mirada hacia la derecha y pérdida de control de esfínteres. En la valoración inicial destacan cifras tensionales de 190/110 mmHg (>p95 para la edad) y puntuación en la escala de Glasgow de 6/15. Precisa intubación orotraqueal. Se realiza una resonancia magnética cerebral que descarta lesiones isquémicas o hemorrágicas y muestra hallazgos compatibles con síndrome de encefalopatía posterior reversible. Ingresa en la unidad de cuidados intensivos pediátrica para tratamiento de emergencia hipertensiva.

En la exploración física presenta peso de 23 kg (-0,1 DE), talla de 113 cm (-1,3 DE) e índice de masa corporal de 18,01 kg/m² (0,7 DE). Se observan facies de luna llena, obesidad centripeta, estrías rojo-violáceas y giba cervical. Asocia leve hirsutismo en la espalda. Los padres refieren aumento de peso significativo en los últimos meses.

En el contexto del estudio etiológico de hipertensión arterial, se realiza una angiotomografía axial computarizada abdominal que objetiva una masa dependiente de la suprarrenal izquierda con extensión a la vena renal ipsilateral, mejor caracterizada en la resonancia magnética posterior (Figura 3). Se solicita también una tomografía por emisión de positrones-tomografía axial computarizada en la que se describen múltiples nódulos pulmonares bilaterales compatibles con metástasis.

A nivel analítico se realizan dos determinaciones de cortisol libre en la orina de 24 horas, con resultados de 1.365 y 608 µg/m²/24 horas, respectivamente (normal: < 70 µg/m²/24 horas); cortisol plasmático nocturno de 38,8 µg/dL (normal: < 1,8 µg/dL); y cortisol salivar nocturno de 4,04 µg/dL. Asocia cifras de ACTH suprimida a primera hora de la mañana (4,8 µg/dL; normal: 5-60 ng/L), con cortisol plasmático matutino de 24,7 µg/dL (normal: 5-25 µg/dL). Se establece el diagnóstico de síndrome de Cushing independiente de la ACTH. Asocia cifras de aldosterona de 24,7 ng/dL (normal en decúbito: 1-15 ng/dL) y de renina de 185,1 mUI/mL (normal en decúbito: 2,8-39,9 ng/dL). No presenta datos de hiperandrogenismo. Función tiroidea normal y catecolaminas en la orina negativas. Se inicia ketoconazol en dosis de 3,5 mg/kg/día.



Figura 3. Resonancia magnética toracoabdominal: masa suprarrenal izquierda de 8,3 × 6,8 × 10 cm, de contenido heterogéneo. Trombosis de la vena renal ipsilateral.

Se completa el estudio con una gammagrafía con 123-metayodobencilguanidina, en la que no se objetiva fijación del radiotrazador.

Se procede a la extirpación quirúrgica en bloque, y se lleva a cabo una nefrectomía y una adrenalectomía izquierdas, procedimiento que transcurre sin incidencias.

Anatomopatológicamente se describe de forma macroscópica lesión nodular de coloración parduzca encapsulada, de consistencia friable; microscópicamente, tejido compatible con carcinoma adrenocortical de alto grado (más de 20 mitosis/50 campos de gran aumento), con invasión de la cápsula, de la grasa perirrenal y a nivel linfovascular. Asocia un índice de proliferación celular elevado (Ki67: 70%).

Se inicia tratamiento con mitotano y quimioterapia (etopósido y cisplatino), y recibe hidrocortisona en dosis sustitutivas. Se completa el estudio con un análisis del panel genético (158 genes implicados en mutaciones y síndromes asociados al carcinoma suprarrenal en pediatría), con resultado negativo.

En la actualidad, dos años y medio después de la cirugía, mantiene tratamiento con mitotano, e hidrocortisona y fluorhidrocortisona en dosis de mantenimiento, sin datos de recidiva o progresión de lesiones pulmonares. Presenta resolución clínica del síndrome de Cushing.

Discusión

El diagnóstico de síndrome de Cushing en sus etapas iniciales puede ser determinante en el pronóstico de la enfermedad. Su sospecha, sin embargo, resulta difícil, pues las formas clínicas de presentación son variables, con aparición habitual de signos y síntomas de forma lenta e insidiosa⁽⁴⁾.

Teniendo en cuenta que ninguna de las manifestaciones resulta patognomónica, las que se describen con mayor frecuencia en las series de pacientes pediátricos son la obesidad y el enlentecimiento de la velocidad de crecimiento, como se refleja en nuestro primer caso clínico como motivo de consulta, y mediante una anamnesis dirigida en el segundo⁽⁵⁾. Es importante remarcar esta detención de la velocidad de crecimiento, que permite plantear diagnóstico diferencial con una obesidad de carácter exógeno y otras patologías que asemejen un pseudo-Cushing^(1,6). Sin embargo, la etiología de la enfermedad puede también modificar en cierto modo esta sintomatología, pues se ha visto que en tumores adrenales con secreción androgénica no es tan marcado el retraso del crecimiento. Esto se explicaría por el efecto intrínseco positivo de los an-

drógenos en el desarrollo, que contrarrestaría el corticoide⁽⁶⁾. Otras manifestaciones habituales son la cara de luna llena, el hirsutismo, las estrías rojo-violáceas o la miopatía proximal⁽³⁾.

En relación con la hipertensión, presente en ambos casos expuestos, se describe en un 60% de los pacientes en el momento del diagnóstico. Se ha descrito que el grado de hipertensión se correlaciona con el nivel de hipercortisolemia⁽⁵⁾, hecho que concuerda con los datos reflejados en nuestros casos, comenzando el segundo de ellos como emergencia hipertensiva.

Para diagnosticar un síndrome de Cushing se precisan al menos dos pruebas de cribado patológicas. Por mayor sensibilidad asociada, se prefiere la determinación de cortisol plasmático nocturno (normal < 1,8 µg/dL), que demuestra una pérdida del ritmo circadiano de secreción habitual del eje corticolibérica-ACTH-cortisol; y la prueba de supresión débil con dexametasona (patológico si el cortisol es > 1,8 µg/dL), que se traduce en una falta de mecanismo de *feedback* negativo. Aunque se asocia con un mayor número de falsos positivos, en la práctica habitual se usa también la determinación de cortisol en la orina de 24 horas, que demuestra un aumento de los niveles de cortisol endógeno (patológico si al menos tres determinaciones seriadas de cortisoluria en la orina de 24 horas son >70 µg/m²/24 horas usando la técnica de radioinmunoanálisis)^(1,4,6).

Actualmente está en desarrollo la determinación salivar nocturna de cortisol, que podría ofrecer ventajas de recogida en pacientes pediátricos. Sin embargo, aún no se dispone de puntos de corte, y es preciso realizar más estudios^(1,6).

Para orientar la etiología del hipercortisolismo endógeno, es útil la determinación plasmática de ACTH a primera hora de la mañana. Unos niveles suprimidos o patológicamente normales en relación con cifras de cortisol elevadas reflejan una patología independiente de la secreción de ACTH. Sin embargo, un valor de ACTH > 29 µg/dL tiene una sensibilidad del 70% para diagnosticar una causa dependiente de la ACTH^(2,4). Se puede valorar también la supresión de dosis altas de dexametasona, lo que traduce cierto mecanismo de *feedback* negativo cuando se usan dosis más elevadas y, por tanto, en este caso, dependencia de la ACTH⁽¹⁾, como la primera paciente descrita.

El síndrome de Cushing dependiente de la ACTH supone un 85% de los casos de hipercortisolismo endógeno. Está causado principalmente por enfermedad de Cushing (hipersecreción hipofisaria de ACTH) originada mayoritariamente por microadenomas hipofisarios^(2,3). Para su diagnóstico resulta imprescindible realizar pruebas de imagen de alta

resolución, y se describe en la bibliografía un aumento en la sensibilidad de la detección cuando se usan, además, secuencias dinámicas precoces⁽¹⁾. Así pues, en nuestro primer caso clínico, ante una primera resonancia magnética informada sin hallazgos, se decide repetir la prueba de imagen con aparato de alto campo, realizando también un estudio dinámico previo a plantear un cateterismo selectivo de los senos petrosos inferiores.

Otras causas más infrecuentes de síndrome de Cushing dependiente de la ACTH son las debidas a secreción ectópica de esta hormona, grupo representado en su mayoría por los tumores carcinoides originados a nivel bronquial o de timo. Pueden formar parte también de este grupo el tumor de Wilms o el feocromocitoma, aunque su frecuencia es excepcional^(2,3).

En el síndrome de Cushing independiente de la ACTH, el tumor corticosuprarrenal es el principal agente causal⁽⁷⁾. Son raros en la población pediátrica, con dos picos de incidencia, uno en menores de 5 años y otro en la adolescencia. Predominan en el sexo femenino y su presentación es muy heterogénea⁽⁸⁾. Los tumores benignos (adenomas) suelen presentarse con hipercortisolismo. Sin embargo, en los tumores malignos (carcinomas), la capacidad de síntesis de cortisol está afectada y suelen comenzar con hiperandrogenismo. Estos datos no concuerdan con los hallados, sin embargo, en el caso presentado^(5,7).

El tratamiento del síndrome de Cushing es la resección quirúrgica de la fuente productora de cortisol en exceso^(1,3). Ante la demostración de un microadenoma hipofisario está indicada su resección endoscópica transesfenoidal. Se describe que, cuando se objetiva lesión en los estudios de imagen, la curación tras la extirpación quirúrgica ronda las cifras del 80-90%^(4,5).

Cuando el agente causal es un carcinoma suprarrenal irreseccable o con metástasis, como es el segundo caso, se debe asociar al tratamiento quirúrgico quimioterapia y mitotano. Este último agente es un fármaco con acción inhibitoria de la esteroidogénesis y citotóxica de células de la zona fascicular y reticular de la corteza suprarrenal^(7,8).

El tratamiento médico tiene un papel secundario en el síndrome de Cushing, y queda relegado a disminuir el hipercortisolismo previo a la resolución quirúrgica del cuadro, la imposibilidad de extirpar el tumor primario o el fracaso de la cirugía. El agente de elección es el ketoconazol, que reduce la esteroidogénesis suprarrenal y consigue la rápida normalización de los niveles de cortisol. Es el empleado en ambos casos descritos como puente a la cirugía. Sí que será preciso el tratamiento sustitutivo de

la insuficiencia suprarrenal residual y su monitorización estrecha^(3,4,7).

Bibliografía

1. Ruiz Ocaña P, Lechuga Sancho AM, Güemes Hidalgo M. Hipercortisolismo. Sospecha de síndrome de Cushing. En Guerrero-Fernández J, González Casado I, eds. Manual de diagnóstico y terapéutica en endocrinología pediátrica. Madrid: Ergon; 2017. p. 678-91.
2. Saxena R, Pathak M, Shukla R, Sinha A, Elhence P, Bharti JN, et al. Bronchial carcinoid tumour as a rare cause of Cushing's syndrome in children: a case report and review of literature. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2020; 12: 340-46.
3. Margaret FK. Quality of life and other outcomes in children treated for Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2667-78.
4. Lodish MB, Keil MF, Stratakis CA. Cushing syndrome in pediatrics: an update. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018; 47: 451-62.
5. Güemes M, Murray PG, Brain CE, Spoudeas HA, Peters CJ, Hindmarsh PC, et al. Management of Cushing syndrome in children and adolescents: experience of a single tertiary centre. *Eur J Pediatr* 2016; 175: 967-76.
6. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1526-40.
7. Martos-Moreno GA, Pozo-Román J, Argente J. Tumores suprarrenales en la infancia. *An Pediatr* 2013; 79: 187.e1-16.
8. Guarnotta V, Emanuele F, Salzillo R, Giordano C. Adrenal Cushing's syndrome in children. *Front. Endocrinol* 2023; 14: 1329082.