

Macroadenoma productor de ACTH: criterios de curación e impacto en el potencial de crecimiento

ACTH-producing macroadenoma: criteria for cure and impact on growth potential

Purificación Ros Pérez^{1,2}, Alba Manso Pérez¹, Nerea Lacámarra Ormaechea¹, Itziar Martínez-Badás¹

¹ Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid (España)

² Profesor Asociado. Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid (España)

1. Motivo de consulta

Adolescente varón de 14 años y 3 meses derivado por su pediatra por enlentecimiento de la velocidad de crecimiento en el último año, con paso progresivo de talla desde el percentil 10-25 a percentil < 3. Aportan datos previos en los que se objetiva un crecimiento previo lineal y mantenido durante la primera infancia, en torno a p 10-25 (Figura 1A; Estudio Longitudinal España, 2010). La velocidad de crecimiento enlentecida viene asociada a ganancia ponderal progresiva, objetivada de 7 kg en los últimos 10 meses, sin referir cambios en su dieta habitual, con paso del peso del percentil 50 al 75 (Figura 1A; Estudio Longitudinal España, 2010). Los datos del IMC mostraban un incremento de éste desde +2 DE a +3,1 DE en los últimos 10-12 meses (Figura 1B).

Refiere aparición de acné facial moderado sin ninguna otra clínica asociada (sin debilidad ni astenia, sin alteraciones visuales, sin cefalea y sin clínica neurológica). No hay tratamiento farmacológico habitual, salvo antihistamínicos de forma ocasional.

2. Antecedentes familiares

Madre sana con talla de 158 cm (p16, -1,02 DE) y menarquia a los 10 años.

Padre con antecedente de infarto agudo de miocardio, hipercolesterolemia e HTA en tratamiento farmacológico. Talla de 175 cm (p36, -0,38 DE).

Hermano de 20 años, sano. Tallas medias-bajas en ambas líneas. Sin antecedentes de endocrinopatías, tumores endocrinos ni patología autoinmune conocida.

3. Antecedentes personales

Embarazo controlado de curso normal, nacido a término a las 40 semanas de edad gestacional, mediante cesárea por nalgas. Biometría en el nacimiento: peso, 3,5 kg (p59; +0,25 DE); longitud, 53 cm (p94; +1,58 DE). Asma alérgico ocasional en tratamiento intermitente con loratadina, cirugía previa de amigdalectomía y adenoidectomía, sin otros ingresos ni antecedentes médicos relevantes.

4. Exploración física

Peso: 63,25 kg (p65, +0,41 DE); talla: 147,5 cm (p2, -2,32 DE); IMC: 29,07 (p98, +2,12 DE) (Estudio Transversal Español, 2010). (p>99, +3,05 DE; Hernández, 1988). Superficie corporal de 1,61 m².

Talla diana: 173 ± 5 cm (p25, -0,7 DE) (España, 2010). TA sistólica: 121 mmHg (p92, +1,45 DE); TA diastólica: 82 mmHg (p96, +1,86 DE).

En la exploración destaca fenotipo con facies redondeada con rubicundez y acné facial moderado. Sin estrías. Acúmulo de grasa de predominio troncular. Sin atrofia muscular evidente. Armónico. ACP normal. Abdomen normal, sin masas ni megalías. Neurológico y osteoarticular normal. Genitales externos masculinos normoconfigurados. Estadio Tanner A2-3 P2-3; teste derecho de 3-4 cm³ e izquierdo de 3 cm³ por orquidómetro de Prader, ambos en el escroto. Pene normal prepupal (Figura 2).

Correspondencia:
Purificación Ros Pérez
E-mail: prosmor@hotmail.com

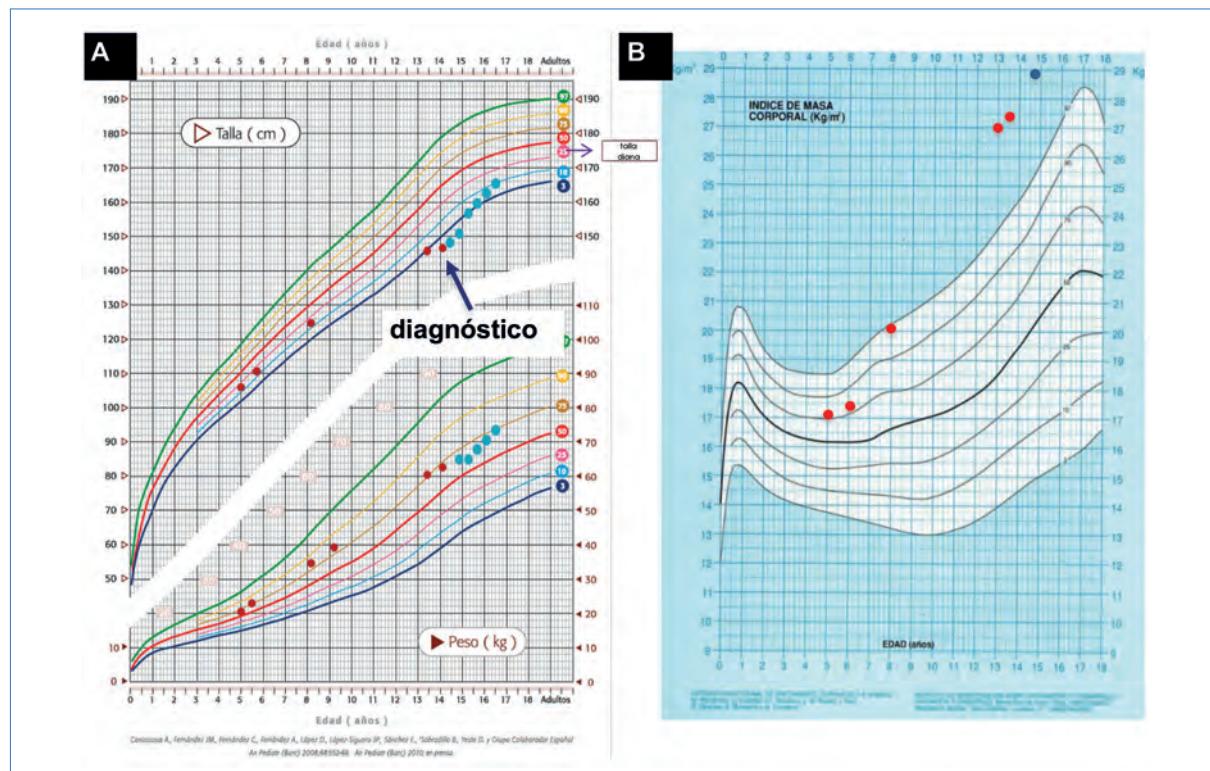


Figura 1. Representación gráfica de la curva de crecimiento. Evolución de la talla (A). Evolución del peso (A) y el índice de masa corporal (B). Círculos rojos (datos previos a la consulta); círculos azules (datos a partir de la primera consulta).



Figura 2. Imágenes del paciente; un año antes del diagnóstico (imágenes A y B) y en el momento del diagnóstico en primera consulta (imagen C).

5. Exploraciones complementarias

Con la sospecha de hipercortisolismo se solicitó analítica dirigida, así como pruebas complementarias, en las que destacamos:

- Bioquímica con glucemia de 80 mg/dL, ASAT y ALAT normales, colesterol total de 262 mg/dL con LDL de 185 mg/dL, HDL de 60 mg/dL e insulíne-mia de 10 mU/L/mL. Resto de bioquímica y hemo-grama, normal.
- IGF-I: 817 ng/mL (VN: 55-420); IGFBP-3: 7,7 µg/mL (VN: 2-4).
- Cortisol plasmático matutino de 20,2 y 33,9 µg/dL (VN: 4.3-22.4 µg/dL) y ACTH basal de 36,7 pg/mL (VN: 9-55).
- La determinación de cortisol libre urinario en orina de 24 horas (CLU), primer test de cribado con una alta sensibilidad, pero una especificidad relativamente baja, mostró los siguientes resultados: cortisol libre urinario (CLU), primera determinación, 203,6 µg/24 horas (126 µg/m²/24 horas), con diuresis 2.000 cm³/día (1,4 cm³/kg/día) (VN: <70 µg/m²/24 horas); CLU (segunda y tercera determinaciones en días consecutivos), 285 µg/m² y 310 µg/m².
- Ecografía abdominal normal.

Ante la confirmación del hipercortisolismo o síndrome de Cushing (SC), los siguientes pasos fueron, en primer lugar, identificar su dependencia o no de la ACTH y, en segundo, localizar el proceso causal. Paralela-mente se evaluó la funcionalidad del resto de la función hipofisaria.

En la identificación de la dependencia frente a la independencia de la ACTH, dirigida a la demostración de la pérdida tanto del ritmo circadiano de cortisol como del retrocontrol negativo a nivel hipotalámico-hipofisario:

- El estudio del ritmo circadiano de cortisol evidenció una pérdida de éste, con niveles de cortisol plasmático a las 18 horas de 15,3 µg/dL y a las 23 horas (durante el sueño) de 16,9 µg/dL, prueba de mayor sensibilidad (100%) para el diagnóstico de SC con una especificidad del 60%. Si se incrementa el punto de corte a 4,5 µg/dL (121 nmol/L), la sensibilidad y la especificidad se sitúan en un 99% y un 100%, respectivamente.
- El test de supresión largo, en su forma abreviada, con dosis única de dexametasona (8 mg de dexametasona en dosis única nocturna), mostró unos niveles de cortisol de 0,9 µg/dL y de ACTH de 10,7 pg/mL a la mañana siguiente, y se objetivó una disminución hasta del 95% respecto al cortisol basal, también con disminución del CLU a 85,09 µg/24 horas (VN: 11-71 µg/24 horas). Dicha prueba ha demostrado tener una alta sensibilidad (97,7%) en la EC pediátrica, tal y como comentamos más detenidamente en la aproximación diagnóstica, cuando la cortisolemia a las 48 horas se suprime más de un 20% con respecto a la basal, y su especificidad es incluso mayor (100%) para su exclusión.
- El resto de función hipofisaria fue normal, con TSH, 1,08 mUI/mL (VN: 0,35-5 mUI/mL); T₄L, 1,16 ng/dL (VN: 0,7-1,98); IGF-I, 657 ng/mL (VN: 55-420); IGBP-3, 5 µg/mL (VN: 2-4); y PRL, 11,6 ng/mL (VN: 2,7-17,7).

Con los resultados previos (hipercortisolismo dependiente de ACTH) y la sospecha de tumoración hipofisaria productora de ACTH, se realizó estudio de imagen con resonancia magnética nuclear cerebral (3 Teslas) y se evidenció una lesión focal en adenohipófisis sugestiva de adenoma, de 10 mm de diámetro, que produce leve ocupación de la cisterna supraselar, donde impronta sobre el quiasma y el origen de los tractos ópticos, aunque éstos mantienen características normales (Figura 3).

Tras el hallazgo radiológico y el diagnóstico de EC por macroadenoma hipofisario productor de ACTH, el paciente fue valorado por oftalmología sin evidenciarse hallazgos patológicos en la exploración del fondo de ojo ni en la campimetría.

6. Aproximación diagnóstica

El paciente presenta un cuadro de enlentecimiento de la velocidad de crecimiento (VC) que, *a priori*, podría

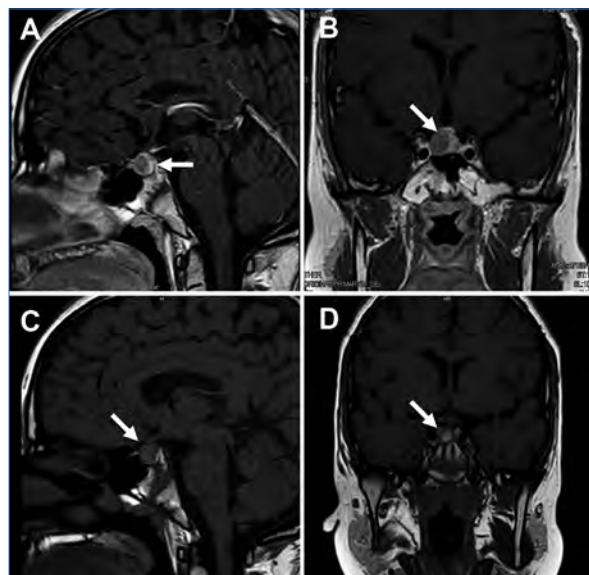


Figura 3. Imágenes de la RM. Cortes sagitales (A y C) y coronales (B y D) en los que destaca la lesión (flechas blancas). Se aprecia un aumento de la volumetría selar con presencia de una glándula hipofisaria aumentada de tamaño, con borde superior convexo a expensas de la presencia de una lesión focal, que ocupa el margen lateral derecho de la adenohipófisis, de morfología redondeada, que mide aproximadamente 10 mm de eje máximo CC. Muestra intensidad de señal homogénea, isointensa con el parénquima cerebral en T₁, discretamente hipointensa en T₂ y con realce menos marcado que la glándula adyacente, sugestiva de corresponder con un adenoma hipofisario. El tallo se encuentra rechazado y acortado hacia el lado contralateral. Correcta diferenciación entre la adenohipófisis y la neurohipófisis. El volumen global de la adenohipófisis supera la altura del diafragma selar y ocupa parte de la cisterna supraselar, donde impronta sobre el quiasma óptico y el origen de ambos nervios ópticos, si bien éstos muestran un calibre e intensidad de señal normales.

interpretarse en el contexto de desaceleración prepuberal, hallazgo frecuente, sobre todo en adolescentes varones. No obstante, su asociación con una ganancia de peso excesiva y progresiva en el último año constituye la clave de la sospecha diagnóstica. Hay que aclarar que, aunque la gráfica de peso no es muy alarmante, sí lo es la evolución del IMC (Figura 1). Destacamos, por lo tanto, que el diagnóstico del SC pediátrico requiere una cuidadosa valoración auxológica con especial atención al patrón de crecimiento e IMC.

La exploración física fue compatible con fenotipo Cushing, aunque no es infrecuente observar un fenotipo similar en adolescentes con obesidad simple o exógena, por lo que es importante mantener un alto índice de sospecha en enfermedades infrecuentes en la edad pediátrica, como es el SC.

La determinación de cortisol libre urinario en orina de 24 horas (CLU) constituye el primer test de cribado

con una alta sensibilidad, pero una especificidad relativamente baja. No obstante, una determinación repetida del CLU normal hace improbable la posibilidad de un SC. En nuestro caso, las tres determinaciones del CLU seriadas demostraron la existencia de hipercortisolismo claro (SC), entidad poco frecuente (incidencia global de 0,7-5 casos/106 habitantes/año, y únicamente un 10-15% afecta a edades pediátricas).

Los siguientes pasos fueron, en primer lugar, identificar su dependencia o no de la ACTH y, en segundo, localizar el proceso causal. Paralelamente se evaluó la funcionalidad del resto de la función hipofisaria.

El estudio de la integridad del ritmo circadiano de cortisol tiene una serie de limitaciones debido a la posibilidad de hipercortisolismo intermitente, el solapamiento de valores de cortisolemia entre los pacientes con EC y con obesidad simple, así como la existencia hasta de un 45% de pacientes en los que no se evidencia alteración del ritmo circadiano. No obstante, la elevación del cortisol nocturno (24 horas) superior a 1,8 µg/dL (50 nmol/L) durante el sueño es la prueba de mayor sensibilidad (100%) para el diagnóstico de SC, con una especificidad del 60%; si se incrementa el punto de corte a 4,5 µg/dL (121 nmol/L), la sensibilidad y la especificidad se sitúan en un 99% y un 100%, respectivamente.

Con la prueba de supresión larga (dos días) con dosis bajas de dexametasona oral (30 µg/kg/día repartidos en cuatro dosis diarias para menores de 40 kg; 0,5 mg/6 horas en mayores de 40 kg), se consigue la frenación del cortisol matutino (< 1,8 µg/dL o <50 nmol/L) en la mayoría de los individuos sanos, con una gran especificidad para la exclusión del diagnóstico de SC. Su forma abreviada, con la administración de 8 mg de dexametasona en dosis única nocturna, ha demostrado una alta sensibilidad (97,7%) en la EC pediátrica, cuando la cortisolemia a las 48 horas se suprime más de un 20% con respecto a la basal, y su especificidad es incluso mayor (100%) para su exclusión. En nuestro caso, el test de supresión largo en su forma abreviada con dosis única de dexametasona mostró unos niveles de cortisol de 0,9 µg/dL y de ACTH de 10,7 pg/mL a la mañana siguiente, y se objetivó una disminución hasta del 95% respecto al cortisol basal, también con disminución de CLU a 85,09 µg/24 horas (VN: 11-71 µg/24 horas).

Tal y como ocurre en nuestro caso, la mayoría de los pacientes (85-93%) con hipercortisolismo ACTH dependiente por tumor hipofisario tiene valores elevados de ACTH que se reducen con dosis altas de corticoides. Aunque en nuestro caso no se realizó test de CRH (CRH ovino a 1 µg/kg por vía i.v., máximo 100 µg) al estar claro el diagnóstico, puede ser una prueba útil en caso de duda diagnóstica, ya que los niveles de ACTH aumentan excesivamente (incremento > 35% en niveles de ACTH y > 20% en corti-

solemia) tras su administración, mientras que, en los casos de hipercortisolismo independiente de ACTH (por ejemplo, tumores suprarrenales), los niveles de ACTH son bajos y no se elevan tras CRH. Con todo ello, en nuestro caso quedaba claramente establecido el diagnóstico de hipercortisolismo por producción autónoma de ACTH.

Dado que la enfermedad de Cushing, definida como hipercortisolismo causado por tumor hipofisario productor de ACTH, es la causa más frecuente de SC en la infancia (75-80% a partir de los 5 años y, sobre todo, en la adolescencia), se realizó un estudio de imagen con resonancia magnética cerebral (RM cerebral) que evidenció un macroadenoma hipofisario (10 mm) productor de ACTH. Aunque la RM craneal, con un valor predictivo positivo (VPP) de un 96%, es un paso obligado en el estudio de EC, sólo un 50-70% de los tumores hipofisarios productores de ACTH en pacientes pediátricos es visible en la RM con contraste.

Destacamos en nuestro caso la existencia de un macroadenoma (≥ 10 mm) como responsable de la EC, extremadamente infrecuentes, aunque sólo excepcionalmente se comportan como malignos.

7. Aproximación terapéutica

En nuestro caso se realizó tratamiento quirúrgico mediante adenomectomía total selectiva por abordaje transesfenoidal sublabial, ya que constituye el tratamiento de elección de la EC, tanto en adultos como en niños, y consigue, en la mayoría de los casos (80-90%), una rápida corrección del hipercortisolismo. Se llevó a cabo su adecuada resección sin incidencias ni complicaciones posteriores (sin clínica neurológica ni fistulas de LCR). Recibió tratamiento médico sustitutivo corticoide con prednisona y posteriormente hidrocortisona oral, que se mantuvo hasta el alta de hospitalización.

Durante el postoperatorio inmediato presenta un cuadro de poliuria y polidipsia, con hiposmolaridad urinaria (osmolalidad: 79 mOsm/L) y baja natriuria (sodio: 9 mmol/L) con cifra de sodio plasmático hasta de 152 mEq/L, sugerente de diabetes insípida, secundaria a la intervención quirúrgica, tal y como está descrito frecuentemente tras dicha cirugía y cuya evolución suele ser autolimitada. Recibió tratamiento con desmopresina, con buena evolución posterior hasta suspenderse a los cuatro meses de la cirugía.

Hay que destacar que el porcentaje de curación es distinto según las series, dependiendo de la experiencia del equipo quirúrgico, así como de que asocien o no cateterización de senos petrosos preoperatoriamente, y oscilando entre un 45 y un 78%. No obstante, el índice de recurrencia en la edad pediátrica es

significativamente mayor que en los adultos, y alcanza hasta un 50% y con un tiempo de latencia amplio hasta de siete años, sobre todo en caso de macroadenomas.

En nuestro caso, se realizaron pruebas hormonales de predicción de remisión al cuarto día después de la resección y tras 24 horas sin corticoides (a las 08:00), con los siguientes resultados: ACTH basal, 9,2 pg/mL (VN: 9-55); y cortisol, 0,8 µg/dL (VN: 4,3-22,4); a las 23 horas: cortisol, 0,7 µg/dL.

Control posterior a los 15 días: ACTH basal, 10,3 pg/mL (VN: 9-55); cortisol, 0,7 µg/dL (VN: 4,3-22,4). Los resultados fueron compatibles con predicción de remisión prolongada, hecho que hemos observado posteriormente en su evolución hasta el momento actual (seguimiento de tres años poscirugía).

El informe de anatomía patológica de la pieza quirúrgica concluye adenoma de hipófisis con perfil inmunohistoquímico, prolactina positivo, parcheado intenso, FSH y LH positivo en células aisladas, TSH negativo, GH positivo difuso e intenso, ACTH positivo difuso e intenso. El índice de proliferación medido con Ki67 es del 15%. Se observa inmunorreactividad nuclear para p53 en el 2% de las células.

8. Seguimiento de la evolución

Durante el seguimiento posterior (tres años) no se objetiva disfunción de otros ejes hipofisarios. En cuanto a la insuficiencia suprarrenal secundaria y al tratamiento sustitutivo con hidrocortisona, se desciende progresivamente hasta su retirada a los 15 meses posquirúrgicos. Precisó desmopresina hasta los tres meses poscirugía, y no presentó nuevos episodios sugerentes de disfunción de secreción de hormona antidiurética.

En cuanto al crecimiento, en la primera consulta presentaba hipocrecimiento armónico con talla de 147,5 cm (-2,3 DE), estando su talla diana en 173 ± 5 cm (p25, -0,7 DE). Durante el seguimiento posterior en consultas de endocrinología pediátrica se observó una recuperación progresiva de la talla, presentando, a los 12 meses posresección quirúrgica (EC: 15 años y 6 meses), talla de 156,4 cm (p2, -2,09 DE), velocidad de crecimiento anual de 6,9 cm/año y progresión de desarrollo puberal hasta estadio Tanner III-IV. En la última revisión, con EC de 16 años y 8 meses (EO de 15 años y 6 meses; Greulich&Pyle), talla de 162,6 cm (p6, -1,59 DE) y se objetiva velocidad crecimiento de 3,5 cm/año, manteniendo estadio Tanner III-IV y estimando un pronóstico de talla adulta de 167,3 cm ± 3,3 cm, método Roche-Wainer-Thissen (RWT). A pesar de la remisión mantenida, el estirón puberal objetivado y la normalidad del resto de los ejes hormonales (tiroideo, suprarrenal, gonadal y crecimiento)

hasta el momento actual, la existencia de EC parece haberle restado potencial de crecimiento, sobre todo puberal, y se ha quedado algo por debajo de su talla diana. Respecto al peso, obesidad con IMC inicial de +2,1 DE (España, 2010) y +3 DE (Hernández); posteriormente, en las sucesivas revisiones presenta estabilización del peso con percentiles en torno a p60-75, manteniéndose con sobrepeso (IMC +1,5 DE, España, 2010; y hasta +2,2 DE, Hernández).

Se realizan controles periódicos con cortisol libre urinario, plasmático y con ACTH basal y se obtienen siempre cifras normales (controles de CLU en descenso desde 43,2 µg/orina 24 horas-18,5 µg/orina 24 horas en la última revisión). Dado de alta de consultas de neurocirugía, no se ha repetido prueba de imagen cerebral ante la buena evolución clínica y por cumplir criterios de curación posquirúrgica.

A propósito de este caso, destacamos que el hipercortisolismo es una causa excepcional de hipocrecimiento en la infancia y requiere un alto índice de sospecha. El diagnóstico del SC pediátrico requiere una cuidadosa valoración auxológica con especial atención al patrón de crecimiento e IMC. El diagnóstico consiste en la confirmación del hipercortisolismo, identificación de su dependencia o no de la ACTH y localización del proceso causal, y la rentabilidad de las pruebas es distinta en la edad pediátrica que en adultos, y sólo un 50-70% de los tumores hipofisarios productores de ACTH en pacientes pediátricos son visibles en la RM con contraste. La causa más frecuente de SC en la edad pediátrica es la EC por microadenoma hipofisario productor de ACTH, y los macroadenomas son extremadamente infrecuentes. La tasa de curación de éstos oscila entre el 83 y el 91% para los microadenomas y desciende al 25-73% para los macroadenomas. En cuanto a los criterios de curación, siguen siendo controvertidos, así como el establecimiento de las cifras y puntos de corte, pero se relacionan con la remisión de niveles de cortisol plasmático < 5-7 µg/dL y ACTH < 10 ng/L poscirugía y dentro de las primeras semanas; normalización del ritmo circadiano, supresión con 2 mg de dexametasona y ausencia de respuesta tras estímulo con CRH o ADH, así como la dependencia de corticoides exógenos menor de seis meses.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidenze Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Albani A, Theodoropoulou M, Reincke M. Genetics of Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 88: 3-12.
2. Storr HL, Savage MO. Management of endocrine disease: Paediatric Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: R35-45.
3. Stratakis CA. Diagnosis and clinical genetics of cushing syndrome in pediatrics. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016; 45: 311-28.