

CASO CLÍNICO

Enfermedad de Cushing como causa infrecuente de hipercortisolismo. Reporte de caso.

- Cushing's disease as an uncommon cause of hypercortisolism. A case report.
- Doença de Cushing como causa rara de hipercortisolismo. Relato de caso.

Luana Maggiari¹

ORCID: 0009-0001-1374-547X

Carolina Castrillón¹

ORCID: 0000-0003-3024-4631

Giovanna Laborde¹

ORCID: 0000-0003-4653-4158

1-Hospital Central de las Fuerzas Armadas

Resumen

La Enfermedad de Cushing es una causa infrecuente de Síndrome de Cushing, se debe a la presencia de un adenoma hipofisario secretor de corticotropina. Su diagnóstico requiere pruebas serológicas compatibles con hipercortisolismo endógeno e imágenes que evidencien la presencia de un adenoma de hipófisis. Presentamos el caso de una mujer de 60 años con síndrome de Cushing, las pruebas hormonales confirmaron hipercortisolismo endógeno y elevación de corticotropina. La resonancia magnética de hipófisis evidenció un microadenoma hipofisario confirmando Enfermedad de Cushing.

Palabras claves: Enfermedad de Cushing, Adenoma Hipofisario Secretor de ACTH, Síndrome de Cushing.

Abstract

Cushing's disease is a rare cause of Cushing's syndrome, and is caused by the presence of a pituitary adenoma secreting corticotropin. The diagnosis requires a serological test compatible with endogenous hypercortisolism and imaging studies that show the presence of a pituitary adenoma. This is a case report of a 60 year old woman patient with Cushing's syndrome, hormonal tests confirmed endogenous hypercortisolism and elevated corticotropin. Magnetic resonance imaging of the pituitary showed a pituitary microadenoma confirming Cushing's disease.

Key words: Cushing disease, ACTH-Secreting Pituitary Adenoma, Cushing Syndrome

Resumo

A Doença de Cushing é uma causa rara de Síndrome de Cushing e é devida à presença de um adenoma hipofisário secretor de corticotropina. Seu diagnóstico requer testes serológicos compatíveis com hipercortisolismo endógeno e exames de imagem que demonstrem a presença de adenoma hipofisário. Apresentamos o caso de uma mulher de 60 anos com Síndrome de Cushing. Os exames hormonais confirmaram hipercortisolismo endógeno e elevação da corticotropina. A Ressonância Magnética da glândula pituitária revelou um microadenoma hipofisário, confirmando a Doença de Cushing.

Palavras-chave: Doença de Cushing, Adenoma Hipofisário Secretor de ACT, Síndrome de Cushing

Recibido: 01/07/2024 - **Aceptado:** 30/09/2024

Servicio de Medicina Interna. Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Montevideo, Uruguay.
Correspondencia. E-mail: luana.maggiari@gmail.com

Licencia Creative Commons cc-by. <https://creativecommons.org>

Introducción

El Síndrome de Cushing (SC) se produce por una elevación mantenida en el tiempo de cortisol, debido a exceso de producción endógena o al aporte exógeno, correspondiendo este último a su causa más frecuente.⁽¹⁾ Las causas endógenas pueden clasificarse en corticotropina (ACTH) dependientes (por sobreproducción) o independientes de esta.⁽¹⁾

La Enfermedad de Cushing (EC) se define como un tipo específico de SC causado por adenoma hipofisario secretor de ACTH, que es responsable del 60% a 70% de los SC endógenos; otras causas son los tumores neuroendocrinos paraneoplásicos ectópicos secretores de ACTH en alrededor de 6% a 10% de los casos, y la producción suprarrenal independiente de ACTH en 20 a 30 % de los casos.^(1,2)

La EC es una entidad poco frecuente con una incidencia de aproximadamente 2 a 3 casos por millón de personas al año.^(3,4) Los adenomas corticotropos que desarrollan EC representan el 4% de los adenomas hipofisarios⁽³⁾; dentro de estos un 90% son microadenomas (tumor de 10 mm de diámetro o menos) y un 10% macroadenomas.^(2,4)

Existen manifestaciones clínicas altamente sugerentes, pero no patognomónicas de la enfermedad, como son: el patrón de distribución de la grasa, alteraciones cutáneas, debilidad muscular, asociando con frecuencia a manifestaciones sistémicas como hipertensión arterial (HTA) y trastornos metabólicos.⁽²⁾

Los exámenes de laboratorio están dirigidos a valorar, en primer lugar el estado de secreción del cortisol, mediante diferentes pruebas que tienen alta sensibilidad y especificidad para diagnóstico de hipercortisolismo: prueba de supresión con 1 mg de dexametasona, medición de cortisol salival nocturno y cortisol libre urinario.^(4,5) Confirmado el hipercortisolismo endógeno, se realiza la medición de ACTH para identificar la etiología, esperando encontrar un valor elevado en la EC. El estudio de imagen de elección es la Resonancia Magnética (RM) de hipófisis con Gadolinio para confirmar la presencia de tumoración compatible con adenoma.⁽⁶⁾ La cirugía es el tratamiento de primera línea, encontrándose la paciente en espera de la misma.

Presentamos el caso de una paciente con Enfermedad de Cushing, patología poco frecuente, que constituyó un importante desafío diagnóstico y terapéutico. El presente trabajo cuenta con el consentimiento de la paciente para su publicación.

Caso Clínico

Mujer de 60 años, con antecedentes personales de: HTA severa con mal control de cifras a pesar de cumplimiento del tratamiento. Diabetes mellitus insulino-requiriente con mal control metabólico. Enfermedad renal crónica estadio KDIGO 2. Dislipemia. Asma.

Varios episodios de hipopotasemia persistente que recupera con reposición con cloruro de potasio vía oral, se descartaron pérdidas renales o gastrointestinales.

Ingresó al centro asistencial por celulitis de pierna derecha. Del interrogatorio, refería cuadro de un año de evolución dado por hiperpigmentación de piel a predominio de cara, cuello y miembros superiores, agregando astenia y debilidad muscular proximal sin mialgias. Se destaca que no recibía corticoesteroides.

Del examen físico se destacaba: lúcida. Facies de luna llena, obesidad centroabdominal, acumulo de grasa en dorso de cuello (giba de búfalo). Piel: áreas de hiperpigmentación en cara, cuello y miembros superiores, hirsutismo, estrías violáceas gruesas en abdomen, equimosis en sitios de punción. (Figura 1 y 2) Cuello: no se palpaba glándula tiroideas.

Neuromuscular: disminución de masas musculares, disminución de fuerzas a predominio proximal en los cuatro miembros con sensibilidad y reflejos osteotendinosos conservados.

Resto del examen físico sin particularidades.

Figura 1: Facies de "luna llena", áreas de hiperpigmentación e hirsutismo.



Figura 2: Estrias gruesas en abdomen



Análítica de laboratorio: leucocitos 11.400/ml, fórmula normal, hemoglobina 10.8 gr/dl, plaquetas 173.000/ml, azoemia 66 mg/dl, creatininemia 1.42 mg/dl, Na 142 mmol/l, K 3.2 mmol/l, creatinquinasa y lactato deshidrogenasa en valores normales.

Dado el cuadro clínico se plantea Síndrome de Cushing. Se solicitan pruebas hormonales para confirmar el diagnóstico, presentando elevación de cortisol plasmático con pérdida del ritmo circadiano y elevación de ACTH. (Tabla 1)

Tabla 1: Determinación de hormonas iniciales

Hormona	Valor
Cortisol basal	48 µg/dl (VN 5,27 - 22,4)
Cortisol salival nocturno	30,4 µg/dl (VN < 3,2)
ACTH	Mayor a 40 pg/ml
Prolactina	74 ng/ml (VN 2,8 - 29,2)
TSH	0,87 mUI/ml
T4 libre	0,80 ng/ml

La prueba de supresión con 8 mg de dexametasona (Test de Tyrrel) mostró respuesta completa mayor a 50%. (Tabla 2)

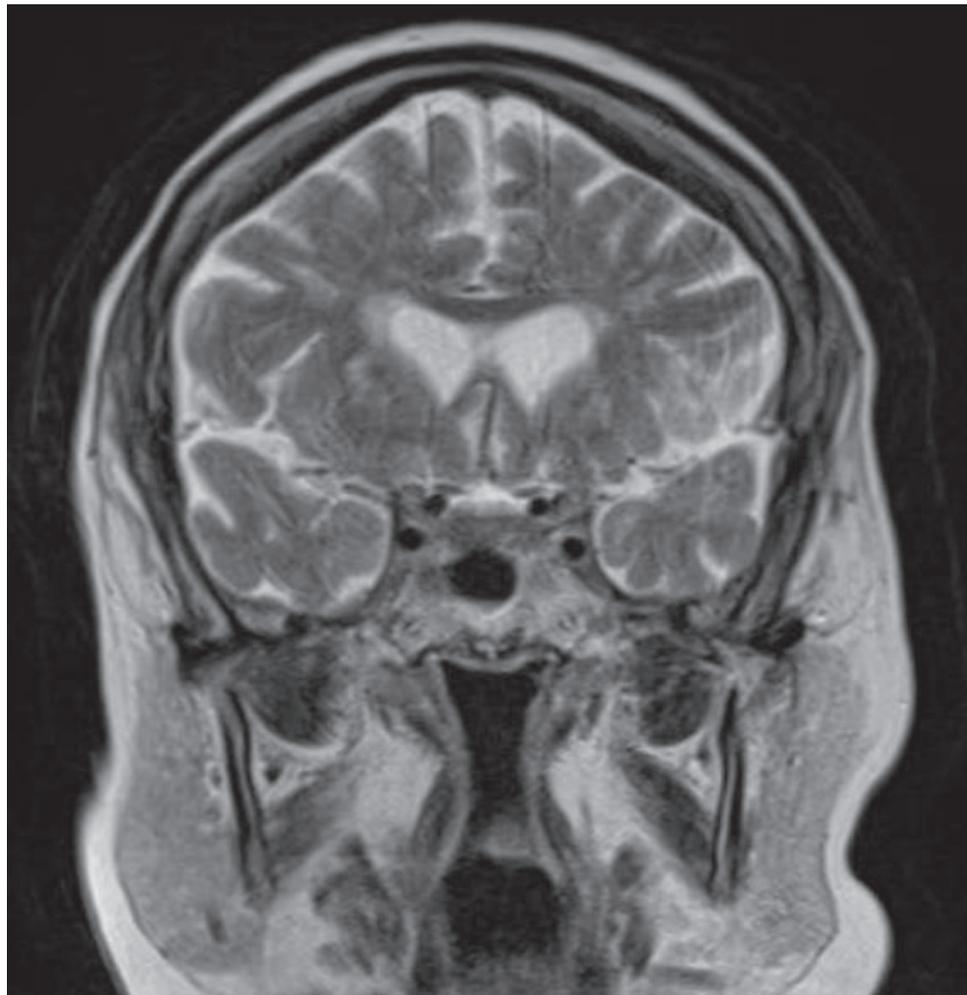
Tabla 2: Prueba de supresión con Dexametasona 8 mg

Hormona	Valor
Cortisol basal	32,16 µg/dl
Cortisol post dexametasona	11,25 µg/dl
% de supresión	Mayor a 50

La prueba de supresión con 1 mg de dexametasona (Test de Nugent) mostró mantenimiento de los valores de cortisol (46 µg/dl).

La Tomografía Computada (TC) de abdomen y pelvis observó glándulas suprarrenales ligeramente hipertróficas sin imágenes nodulares. La RM evidenció lesión nodular de 7 mm en adenohipófisis compatible con microadenoma. (Figura 3) Confirmada la Enfermedad de Cushing, fue derivada a endocrinólogo y neurocirujano para continuar tratamiento, y en vistas a resolución quirúrgica.

Figura 3: Resonancia Magnética de Cráneo, lesión nodular de 7 mm en adenohipófisis compatible con adenoma.



Discusión

Dado que ningún síntoma es patognomónico del SC frecuentemente su diagnóstico es tardío. La característica clínica más frecuente es la obesidad centrípeta (cara, cuello, tronco y abdomen con extremidades delgadas) con signos típicos “cara de luna llena”, “giba de búfalo” y las almohadillas grasas supraclaviculares. ^(1,2)

Dentro de las manifestaciones dermatológicas más específicas están la atrofia cutánea, hirsutismo, hematomas fáciles y estrías violáceas anchas localizadas fundamentalmente en flancos de abdomen. También está descrita la hiperpigmentación por aumento en las concentraciones de ACTH como en el caso de la paciente. ⁽²⁾

La debilidad y atrofia de la musculatura proximal son habituales, así como la disfunción menstrual, afectando hasta un 80% de las mujeres con SC.

Un elemento de gravedad es la HTA de difícil control tratada con múltiples fármacos, destacando que la misma, sobre todo la hipertensión diastólica, es la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes. ⁽²⁾

La intolerancia a la glucosa es frecuente, dado que existe una estimulación de la neoglucogénesis por cortisol y aumento de la resistencia a la insulina favorecida por la obesidad; 10-15% de los casos presentan hiperglicemia. ⁽²⁾

En un 50% de los pacientes, se han demostrado manifestaciones psiquiátricas como labilidad emocional, depresión y ansiedad atribuidas al hipercortisolismo “per se”.

En cuanto a la bioquímica, puede observarse hipopotasemia como consecuencia de la hiperproducción de mineralocorticoides, como fue el caso de la paciente. ⁽¹⁾ La asociación de alteraciones electrolíticas y SC endógeno es frecuente por lo que en pacientes que no se encuentre causa aparente o no respondan al tratamiento habitual, está indicado evaluar los niveles de cortisol como diagnóstico diferencial.

No existe una prueba única que permita confirmar o excluir el hipercortisolismo, por lo que se recomienda realizar al menos dos pruebas y repetirlas dada la alta variabilidad de los resultados. ^(5,6) El cortisol salival nocturno valora el mantenimiento del ciclo circadiano y equivale al cortisol plasmático. ^(5,7) En el caso presentado, el valor fue superior al valor normal, confirmando la pérdida del ritmo circadiano, compatible con SC de causa endógena.

El Test de Nugent evalúa la integridad del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. En individuos sanos, la dosis suprafisiológica de dexametasona inhibe la secreción de vasopresina y ACTH, y por lo tanto, disminuye la concentración de cortisol. Si hay hipercortisolismo endógeno, luego de administrar una dosis de 1 mg de dexametasona y dosificar la mañana siguiente el cortisol, se encontrarán valores mayores a 1.8 mcg/dl, como en la paciente. ⁽⁷⁾ La medición de cortisol libre urinario requiere de una función renal preservada, por lo que no se realizó en este caso.

Se realizó medición de ACTH confirmando Síndrome de Cushing ACTH dependiente.

El Test de Tyrrel, permite diferenciar la presencia de tumor ectópico productor de ACTH de la Enfermedad de Cushing, basándose en que los receptores de glucocorticoides en los adenomas del corticotropo conservan la capacidad de inhibir la secreción de ACTH ante la exposición a altas dosis de dexametasona; que no sucede en caso de los síndromes de secreción ectópica de ACTH. ⁽⁶⁾ En la paciente se constató una supresión del cortisol plasmático de más de 50% respecto del valor basal excluyendo secreción ectópica.

Por último, la RM de hipófisis con Gadolinio es el estudio de elección para identificar adenomas hipofisarios secretores de ACTH. ^(7,8) El tamaño del tumor no se asocia necesariamente con el nivel de hipercortisolismo en la Enfermedad de Cushing. ⁽⁸⁾ En este caso, se observó una imagen indicativa de microadenoma hipofisario lo cual, en conjunto con los resultados de las pruebas hormonales, apoya el diagnóstico de adenoma productor de ACTH.

La TC de cuello a pelvis con cortes finos es útil en búsqueda de tumores ectópicos productores de ACTH y tumores de glándulas suprarrenales; ⁽⁹⁾ la paciente no presentó alteraciones significativas en la misma.

En relación al tratamiento, la micro-adenomectomía transesfenoidal de hipófisis es el tratamiento de primera línea para los pacientes con EC. El objetivo es reseca el tumor preservando la función hipofisaria. La tasa de remisión bioquímica en centros especializados es de 80%, siendo menor en el macroadenoma. ^(1,4)

El periodo perioperatorio es el momento de más alta morbimortalidad, por lo que se debe optimizar el manejo de la hipertensión arterial, la hipopotasemia e hiperglucemia. Durante la intervención y días posteriores, los pacientes deben ser tratados con dosis altas de corticosteroides con la finalidad de evitar síntomas de privación aguda. ^(1,9)

El tratamiento farmacológico está indicado cuando no es posible realizar la cirugía debido a comorbilidades y/o manifestaciones clínicas graves, cuando la totalidad del tumor hipofisario ocupa alguno de los senos cavernosos, así como recurrencia o persistencia del tumor. ^(4,5)

Existen tres grupos de fármacos para el tratamiento de la EC:

- 1) inhibidores de la esteroidogénesis (ketoconazol),
- 2) fármacos dirigidos a la hipófisis (cabergolina) y
- 3) antagonistas del receptor de glucocorticoides (mifepristona, actualmente no disponible en Uruguay). ⁽⁶⁾

La radioterapia dirigida a la hipófisis, se puede utilizar como adyuvante para los pacientes que no lograron remisión con cirugía o recurrieron después de la cirugía, especialmente si el tumor es invasivo y no resecable. ^(4,5)

El pronóstico está supeditado a las dificultades diagnósticas y el tratamiento. La recurrencia de hipercortisolismo luego de la cirugía se presenta hasta en el 35% de los casos. ^(4,8)

Conclusiones

La Enfermedad de Cushing es una causa infrecuente de hipercortisolismo, donde existen características sugestivas, pero no patognomónicas. El diagnóstico temprano y preciso es fundamental para un tratamiento efectivo y evitar complicaciones a largo plazo. Se requiere un algoritmo de estudio con la combinación de 2 o más pruebas para arribar al diagnóstico.

Bibliografía

- 1- Castinetti F, Morange I, Conte-Devolx B, Brue T. Cushing's disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Jun 18;7:41. doi: 10.1186/1750-1172-7-41.
- 2- Muñoz-Torres M, Mezquita Raya P, Torres Vela E, López Rodríguez F, Escobar-Jiménez F. Enfermedad de Cushing. *Med Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2000;8(15):813-8. doi:10.1016/S0304-5412(00)70152-1
- 3- Ferriere A, Tabarin A. Cushing's disease. *Presse Med*. 2021 Dec;50(4):104091. doi: 10.1016/j.lpm.2021.104091.
- 4- Espinosa de los Monteros-Sánchez AL, Cuevas-Ramos D, Espinosa-Cárdenas E, Hinojosa-Amaya JM, Reza-Albarrán AA, Navas-Minero CE, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Cushing. Actualidades y posicionamiento del Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr*. 2023;10(91):9-32. doi: 10.24875/RME.M23000025
- 5- Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Dec;9(12):847-875. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7.
- 6- Reincke M, Fleseriu M. Cushing Syndrome: A Review. *JAMA*. 2023 Jul 11;330(2):170-181. doi: 10.1001/jama.2023.11305.
- 7- Araya VQ. Trastornos de la glándula suprarrenal: diagnóstico y tratamiento. *Rev Medica Clin Condes*. 2013;24(5):768-77.
- 8- Carroll T, Raff H, Findling JW. Late-night salivary cortisol measurement in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008 Jun;4(6):344-50. doi: 10.1038/ncpendmet0837.
- 9- Fleseriu M, Varlamov EV, Hinojosa-Amaya JM, Langlois F, Melmed S. An individualized approach to the management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2023 Oct;19(10):581-599. doi: 10.1038/s41574-023-00868-7.

Nota de contribución autorial

Luana Maggiari: conceptualización, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición

Carolina Castrillón: conceptualización, redacción – revisión y edición

Giovanna Laborde: conceptualización, redacción – revisión y edición

Nota de referencia autoral

Luana Maggiari: Residente de 4to año de Medicina Interna.

Carolina Castrillón: Especialista en Medicina Interna.

Giovanna Laborde: Especialista en Medicina Interna.

Nota del editor

El editor responsable del presente artículo es la **Dra. Mercedes Perendones**.