Síndrome de Cushing secundario a hiperplasia adrenal micronodular pigmentada primaria, revisión de caso

Cushing's syndrome secondary to primary pigmented nodular adrenocortical disease, review of a case

MA. GABRIELA RANGEL-SÁNCHEZ¹, GLORIA A. GONZÁLEZ-VILLASEÑOR^{2*}, EMANUEL GÁMEZ-ROSAS³, CARLOS A. GONZÁLEZ-GONZÁLEZ⁴, HARELY A. TORRES-PALACIOS² Y MIGUEL Á. JURADO-AGUIRRE²

¹Clínica de Hipófisis; ²Departamento de Endocrinología; ³Servicio de Patología; ⁴Servicio de Urología. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jalisco, México

RESUMEN

El síndrome de Cushing independiente de corticotropina (u hormona adrenocorticotropa, ACTH) es una entidad poco frecuente en la población, y dentro de sus posibles causas las hiperplasias nodulares bilaterales representan menos del 2% de los casos. Se presenta el caso de un adolescente que es derivado a nuestra unidad por retraso de crecimiento y desarrollo, acompañados de incremento de peso e hipertensión arterial sistémica de difícil control, posterior a no responder al tratamiento prescrito por médico general. Tras realizar abordaje se establece diagnóstico de síndrome de Cushing independiente de ACTH secundario a hiperplasia adrenal micronodular pigmentada primaria.

Palabras clave: Síndrome de Cushing. Independiente de ACTH. Hiperplasia adrenal micronodular.

ABSTRACT

Cushing's syndrome due to ACTH-independent hypercortisolism is a rare entity in the population. We present the case of an adolescent who is referred to our unit due to delayed growth and development, accompanied by continuous weight gain and difficult-to-control systemic hypertension, after not responding to treatment prescribed by a general practitioner. After laboratory and imaging tests, a diagnosis of ACTH-independent Cushing syndrome was established due to primary pigmented nodular adrenocortical disease.

Key words: Cushing's syndrome. ACTH-independent. Micronodular adrenal hyperplasia.

Correspondencia:

*Gloria A. González-Villaseñor
E-mail: gloriaendo@hotmail.com

Fecha de recepción: 26-06-2021

Fecha de aceptación: 30-08-2021

DOI: 10.24875/RME.M21000012

Disponible en internet: 06-10-2021

Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2021;8:(SUPL. 2):14-8

2462-4144 / © 2021 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cushing es una entidad poco frecuente en la población. La obesidad y el retraso de crecimiento representan las características más específicas para la sospecha de hipercortisolismo en niños y adolescentes; otras alteraciones metabólicas, como la intolerancia a carbohidratos o el diagnóstico de diabetes y/o hipertensión arterial en personas jóvenes obligan a descartar la presencia de síndrome de Cushing^{1,2}.

Una vez confirmado el síndrome de Cushing deberá diferenciarse, de acuerdo con los niveles de corticotropina (u hormona adrenocorticotropa, ACTH), entre la hiperfunción adrenal y la presencia de un adenoma hipofisario, siendo esta última la causa más común, lo que hace de las causas adrenales un verdadero reto diagnóstico¹.

REPORTE DE CASO

Paciente de sexo masculino de 17 años de edad, originario y residente en Guadalajara (Jalisco), que acudió a consulta por retraso de crecimiento y aumento de peso. Entre los antecedentes hereditarios, destacaba talla materna de 166.5 cm (se desconocía la del padre) y abuela materna con diagnóstico de hipotiroidismo. Entre los antecedentes personales no patológicos, alimentación adecuada, realizaba actividad física cinco días a la semana y esquema de vacunación completo. El peso y talla al nacer fueron normales. Entre los antecedentes personales patológicos, destaca hipertensión arterial sistémica (HAS) diagnosticada cuatro años atrás, en tratamiento con enalapril 10 mg cada 24 horas, amlodipino 10 mg cada 24 horas y furosemida 20 mg cada 12 horas.

A los 13 años es valorado por médico general debido a retraso en el crecimiento, falta de aparición de caracteres sexuales secundarios y aumento de peso de 10 kg, no asociado a hábitos alimentarios, además de HAS de reciente diagnóstico. Permaneció en seguimiento por tres años, indicando manejo con

hormona de crecimiento de forma irregular (se desconoce dosis y tiempo de duración), así como tres dosis de enantato de testosterona 250 mg intramuscular cada cuatro semanas y tratamiento antihipertensivo inicial a base de propanolol. Al permanecer sin cambios en talla, el continuo incremento de peso y HAS de difícil control, pese a incremento progresivo de medicamentos, acude con médico de segundo nivel, quien refiere a nuestra unidad.

A su valoración inicial, la exploración física mostraba talla de 139 cm y peso de 56 kg (índice de masa corporal 28.98 kg/m²), presión arterial 142/85 mmHg, frecuencia cardíaca 96 lpm y frecuencia respiratoria 19 rpm. El paciente se encontraba alerta, orientado en las tres esferas neurológicas, con facies de luna llena, pabellones auriculares bien implantados y presencia de rubicundez facial. Se observaba mucosas normales, cuello corto, acantosis grado 2, sin adenopatías, con presencia de giba en región dorsal e incremento de cojinetes grasos en región supraclavicular. La exploración torácica revelaba tórax simétrico, sin lesiones aparentes, ruidos cardíacos rítmicos, pero con tendencia a la taquicardia; resto normal. El abdomen no presentaba lesiones en la piel, pero se encontraba globoso a expensas de panículo adiposo, circunferencia abdominal de 54 cm, sin presencia de masas o visceromegalias a la palpación. Los genitales tenían apariencia de Tanner 1, con volumen testicular de 2 cm³. Las extremidades eran simétricas, con fuerza y movilidad conservada, brazada de 142 cm y segmento inferior 70 cm, pulsos y llenado capilar normal.

Entre las pruebas de laboratorio: glucosa 98 mg/dl, ácido úrico 4 mg/dl, creatinina 0.66 mg/dl, urea 24 mg/dl, colesterol 193 mg/dl, triglicéridos 111 mg/dl. Electrolitos séricos: Ca 9.4 mg/dl, Cl 102 mmol/l, P 5.1 mg/dl, Mg 2.1 mg/dl, K 4.5 mmol/l, Na 141 mg/l. Estudio de la edad ósea: se encontraba núcleo de osificación de pisiforme, líneas fisarias ausentes y no se aprecia sesamoideo, lo que indicaba una edad ósea de 12 años.

Como parte del abordaje inicial de hipercortisolismo endógeno se solicitó cortisol urinario de 24 horas, contando con dos muestras, en las cuales se reportan niveles de 450 y 589 µg/dl, así como prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona

con resultado de 2.95 µg/dl, lo que confirmaba el diagnóstico de hipercortisolismo.

Se procede a la determinación de ACTH, obteniendo un resultado < 5 pg/ml, lo que sugería que la etiología no era dependiente de ACTH, y por tanto, debía buscarse una causa primaria de glándulas suprarrenales.

El siguiente paso fue solicitar una tomografía axial computarizada (TC) de cortes finos de glándulas suprarrenales; las imágenes mostraban las glándulas normales, sin lesiones nodulares, únicamente con una ligera discrepancia del tamaño, presentando un mayor volumen en la glándula del lado derecho (Fig. 1). En sesión conjunta con el servicio de urología se decide realizar adrenalectomía unilateral derecha por cirugía laparoscópica, observando durante el procedimiento una glándula de contornos irregulares con coloración anormal (café oscuro). El estudio histopatológico mostró una corteza irregular congestiva, de coloración anormal, que contenía múltiples nódulos hiperpigmentados; constituidos por células claras con núcleos prominentes, con presencia de gránulos pigmentados en el citoplasma, y francamente distintas del parénquima adyacente (Fig. 2), inmunohistoquímica positiva para Melan-A y sinaptofisina. Hallazgos que sustentan el diagnóstico de hiperplasia adrenal micronodular pigmentada primaria.

EVOLUCIÓN

Posteriormente a la cirugía se observó un cambio evidente en el fenotipo, con pérdida de peso de 6 kg, redistribución de grasa corporal, aparición de caracteres sexuales secundarios (Tanner 2), cambio de la voz e incremento de 13 cm en la talla; los niveles de presión arterial normalizaron, encontrándose en la actualidad sin requerimiento de antihipertensivo. Se produjo una disminución progresiva de los niveles de cortisol, que, en la última medición, un mes después de la cirugía, era de 3 µg/dl, encontrándose actualmente con terapia de reemplazo con prednisona 5 mg/24 horas y remisión de los síntomas.

Figura 1. Imagen microscópica a 40x que muestra la corteza suprarrenal con una zona de hiperplasia.

Figura 2. Imagen microscópica a 100x que muestra células del nódulo hiperplásico (a la izquierda) en comparación con células de la corteza adyacente normal (derecha). Las células del nódulo hiperplásico presentan citoplasmas amplios y claros con pigmentación.

Tabla 1. Características diferenciales entre la hiperplasia adrenal macronodular y la micronodular bilateral independientes de corticotropina (u hormona adrenocorticotropa, ACTH)

	Hiperplasia adrenal bilateral macronodular	Hiperplasia adrenal bilateral micronodular
Incidencia	< 1%	< 1%
Sexo	Femenino	Femenino
Edad	50-60 años	< 30 años
Etiología	Mutación germinal ARMC5	Mutaciones inactivadoras PRKARIA
Clínica	Asintomática o manifestaciones leves	Cíclica
Imagen	Glándulas grandes, nódulos > 5 cm	Glándulas normales o contornos irregulares

DISCUSIÓN

El síndrome de Cushing se define como un conjunto de signos y síntomas derivados de la exposición crónica a un exceso de cortisol, pudiendo ser la fuente un medio exógeno como endógeno. En el caso del síndrome de Cushing endógeno, puede dividirse en dependiente de ACTH (80% de los casos) e independiente de ACTH (18-20%). En la población pediátrica, el síndrome de Cushing dependiente de ACTH es más común a partir de los siete años de edad².

Dentro del síndrome de Cushing independiente de ACTH, los adenomas adrenales representan el 60% de los casos, el carcinoma adrenocortical el 35-40% y las hiperplasias nodulares < 2%³. En nuestro caso, al tratarse de un hipercortisolismo independiente de ACTH se esperaba la presencia de un adenoma adrenal, pero el resultado de la TC fue normal, por lo que se tuvieron que abordar causas menos frecuentes.

Las hiperplasias nodulares bilaterales se clasifican de acuerdo con el tamaño de los nódulos, en micronodulares (≤ 1 cm) y macronodulares (> 1 cm)², ambas afectan principalmente al sexo femenino, pero presentan algunas diferencias que se describen en la tabla 1².

La adrenalectomía bilateral es la técnica más empleada como tratamiento de esta etiología. Aunque la mayoría de las series reportan el éxito del tratamiento, siempre hay que equilibrar riesgos y beneficios, sobre todo pensando en la calidad de vida. Es decir, posterior a la adrenalectomía bilateral el

paciente presentará insuficiencia de corticosteroides, mineralocorticoides y de andrógenos adrenales, con las complicaciones secundarias a estos y la disminución en la calidad de vida pese a su sustitución. Es por eso que en la última década se han realizado estudios que recomiendan realizar un enfoque más individualizado, basándonos en la edad de los pacientes, el estado general, las comorbilidades, las preferencias del paciente en cuanto a las opciones terapéuticas y el grado de hipercortisolismo, empleando como umbral una cifra de cortisol > 5 $\mu\text{g/dl}$ posterior a la prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona, el cual nos indica una mayor asociación a comorbilidades y un mayor riesgo de recurrencia cuando se realiza la adrenalectomía unilateral⁴⁻⁶. Las guías actuales recomiendan realizar medición de los niveles de ACTH entre seis semanas y tres meses después de la cirugía, y en caso de presentar una nueva supresión de ACTH, incremento en los niveles de cortisol libre en orina, recidiva y/o progresión de morbilidades relacionadas con hipercortisolismo recomiendan realizar adrenalectomía complementaria⁴.

El tratamiento médico se emplea como terapia puente a la cirugía con la finalidad de mejorar comorbilidades condicionadas por el hipercortisolismo, ayudando a disminuir así el riesgo quirúrgico.

En conclusión, existe un número importante de pacientes con hipercortisolismo sin diagnóstico adecuado o retraso en este. Pese a que el origen hipofisiario sigue siendo la causa más frecuente en este grupo de edad, la etiología suprarrenal adquiere relevancia, y su diagnóstico diferencial suele ser complicado cuando el estudio de imagen no es concluyente. Por último, la decisión sobre

adrenalectomía unilateral o bilateral debe de ser individualizada, siempre considerando riesgos y beneficios, además de antecedentes familiares.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Santos S, Santos E, Gaztambide S, Salvador J. Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(2):71-84.
2. Maillet M, Bourdeau I, Lacroix A. Update on primary micronodular bilateral adrenocortical diseases. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020;27(3):132-9.
3. Vaduva P, Bonnet F, Bertherat J. Molecular basis of primary aldosteronism and adrenal Cushing syndrome. *J Endocr Soc.* 2020;4(9):bvaa075.
4. Meloche-Dumas L, Mercier F, Lacroix A. Role of unilateral adrenalectomy in bilateral adrenal hyperplasias with Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(2):101486.
5. Bourdeau I, Lacroix A, Schürch W, Caron P, Antakly T, Stratakis CA. Primary pigmented nodular adrenocortical disease: paradoxical responses of cortisol secretion to dexamethasone occur in vitro and are associated with increased expression of the glucocorticoid receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3931-7.
6. Xu Y, Rui W, Qi Y, Zhang C, Zhao J, Wang X, et al. The role of unilateral adrenalectomy in corticotropin-independent bilateral adrenocortical hyperplasias. *World J Surg.* 2013;37(7):1626-32.