CASO CLÍNICO LA RIOJA – SOMIVRAN FEBRERO 2024

Introducción/planteamiento

Se plantea un caso clínico en el que alteraciones patológicas comunes, a través de una serie de claves clínicas y analíticas, llevaron a un diagnóstico no sospechado inicialmente, poco común y de mayor gravedad. Se analizan las claves diagnósticas actuales del síndrome en cuestión, y se apuntan las líneas terapéuticas más recientes.

Descripción

Se trata de un varón de 78 años, con antecedentes de tabaquismo e ingesta diaria de alcohol significativa, HTA y dislipemia; en tratamiento con Enalapril/tiazida, manidipino. Realiza una vida autónoma. Acude a urgencias por síntomas inespecíficos, con el hallazgo de TA muy elevada, hiperglucemia no conocida. En la exploración a reseñar TA 220/105 mmHg, hepatomegalia ligera, edemas en piernas. Analítica con hiperglucemia, potasio sérico 2.5 mmol/L, pro-BNP normal, ECG con p Pulmonale, radiografía de tórax sin datos patológicos destacables y ecografía de abdomen sin lesiones ocupantes de espacio. Ante estos hallazgos ingresa en Medicina Interna. Durante el ingreso es preciso intensificar de forma significativa el tratamiento antihipertensivo, iniciar hipoglucemiantes orales y alguna dosis de insulina rápida para el control de la glucemia, y se administra potasio en dosis crecientes, tras suspender tiazida, con persistencia de la hipopotasemia. Ante este último dato, se solicita una gasometría, que muestra alcalosis metabólica, y tras comprobar una eliminación de potasio y cloro en orina elevados, se solicita una determinación de renina y aldosterona, que se encuentran en limite bajo, lo que descarta hiperaldosteronismo, y una determinación de cortisol basal que se encuentra muy elevada, compatible con el patrón analítico descrito. Ante la sospecha de hipercortisolismo se realiza una determinación de cortisol tras supresión con 1 mg de dexametasona, y un cortisol libre urinario, ambos muy elevados, lo que confirma el hipercortisolismo (síndrome de Cushing). La determinación de ACTH se encontraba muy elevada, consistente con hipercortisolismo ACTH-dependiente. Se realiza una RM de hipófisis que muestra un nódulo de 3x5 mm, lo que no es diagnóstico de enfermedad de Cushing (origen hipofisario), ya que solo se considera este diagnóstico con nódulos de más de 6 mm y sobre todo de más de 10 mm. Ante la sospecha de síndrome de ACTH ectópica se realiza un estudio neurohormonal, con elevación importante de cromogranina, así como un TAC de tórax y abdomen y un PET, que evidencian un tumor pulmonar en hilio izquierdo con adenopatías mediastínicas y metástasis hepáticas y óseas. Una biopsia de la lesión mediante EBUS fue diagnóstica de carcinoma pulmón de células pequeñas. Durante el proceso diagnóstico el paciente sufre un progresivo deterioro general, por lo que se inicia tratamiento con osilodrostato, un potente inhibidor de la esteroidogénesis. Con esto se obtiene un importante descenso de los niveles de cortisol, mejoría de la alcalosis, la hipopotasemia y la hiperglucemia. Pese a ello el paciente falleció sin llegar a poderse plantear un tratamiento antitumoral.

Discusión

El síndrome de secreción de ACTH ectópica es un síndrome paraneoplásico poco frecuente. Más del 50% de los casos se deben a tumores de localización torácica, el más frecuente el carcinoide bronquial seguido del carcinoma microcítico de pulmón. Los tumores malignos se caracterizan por unos niveles muy elevados de ACTH, una rápida instauración del cuadro clínico y alteraciones como infecciones oportunistas, miopatía severa e hipopotasemia intensa; en cambio, los tumores benignos como los carcinoides pueden manifestarse de forma paulatina con la instauración del fenotipo clásico del síndrome de Cushing. En ocasiones el diagnóstico entre

hipercortisolismo dependiente de ACTH hipofisario o ectópico puede ser difícil, siendo la prueba de elección actualmente el cateterismo de senos petrosos. Además del tratamiento etiológico, el bloqueo de la esteroidogénesis juega un papel importante en el control del cuadro clínico; actualmente contamos con nuevos fármacos más potentes y con menos efectos secundarios.

Conclusiones

Actualmente el hipercortisolismo (síndrome de Cushing) debe ser sospechado no solo ante pacientes con un fenotipo clásico, sino también ante alteraciones como hipopotasemia refractaria, HTA, diabetes de difícil control o infecciones oportunistas inexplicadas. El diagnóstico bioquímico debe seguir unos pasos escalonados: confirmación de hipercortisolismo, dependencia o no de ACTH y, en caso de dependencia de ACTH, el origen hipofisario o ectópico de la misma. Aunque el tratamiento etiológico es la base de su manejo, el bloqueo de la esteroidogénesis juega un importante papel en el tratamiento sintomático de este síndrome.

LO QUE ESCONDE UNA HIPOPOTASEMIA

Beatriz Dendariena Borque

MIR 5°año - Hospital San Pedro, La Rioja.

INTRODUCCIÓN

- Varón 78 años
- Fumador 20 puritos/día. Enolismo importante.
- HTA. Cardiopatía hipertensiva.
- Vive solo, autónomo, vida activa.

En tratamiento con:

- Enalapril/hidroclorotiazida 20/12.5mg
- Manidipino10mg.

ACUDE POR CAÍDA EN VÍA PÚBLICA

TA 220/105
FC 84 lpm
SatO2 93% basal.

Consciente y orientado. Eupneico. Normocoloreado, normohidratado.

AC: rítmica, sin soplos.

AP: murmullo conservado, roncus dispersos.

HEPATOMEGALIA

EDEMAS DISTALES

ANALÍTICA SANGRE

BIOQUÍMICA

- **Glucosa 218 mg/dL**
- Urea 28 mg/dL
- Creatinina 0.67 mg/dL
- Sodio 139 mmol/L
- **Potasio 2.5 mmol/L**
- Cloro 91 mmol/L
- Troponina T ultrasensible 31 ng/mL
- NT-proBNP 401 pg/mL

HEMOGRAMA

- Hb 17.3 g/dL
- Plaquetas 150 x1000/microL
- Leucocitos 10 x1000/microL
  - Fórmula normal

GASOMETRÍA VENOSA

- **pH 7,53**
- pCO2 48 mmHg
- **HCO3 40 mmHg**
- **EB 15.1 mml/L**
- Lactato 12 mg7dL

JUICIO CLÍNICO INICIAL

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

con mal control.

HIPOPOTASEMIA MODERADA probablemente secundaria a tratamiento diurético.

EDEMAS posiblemente en relación a calcioantagonistas.

Probable diabetes tipo 2 no conocida.

Tabaquismo y consumo excesivo de alcohol.

Cardiopatía hipertensiva conocida.

EVOLUCIÓN

Potasio sérico (mmol/L)

2 → 2.5 → 2 → 2.8

¿Será un hiperaldosteronismo primario?

HORMONAS

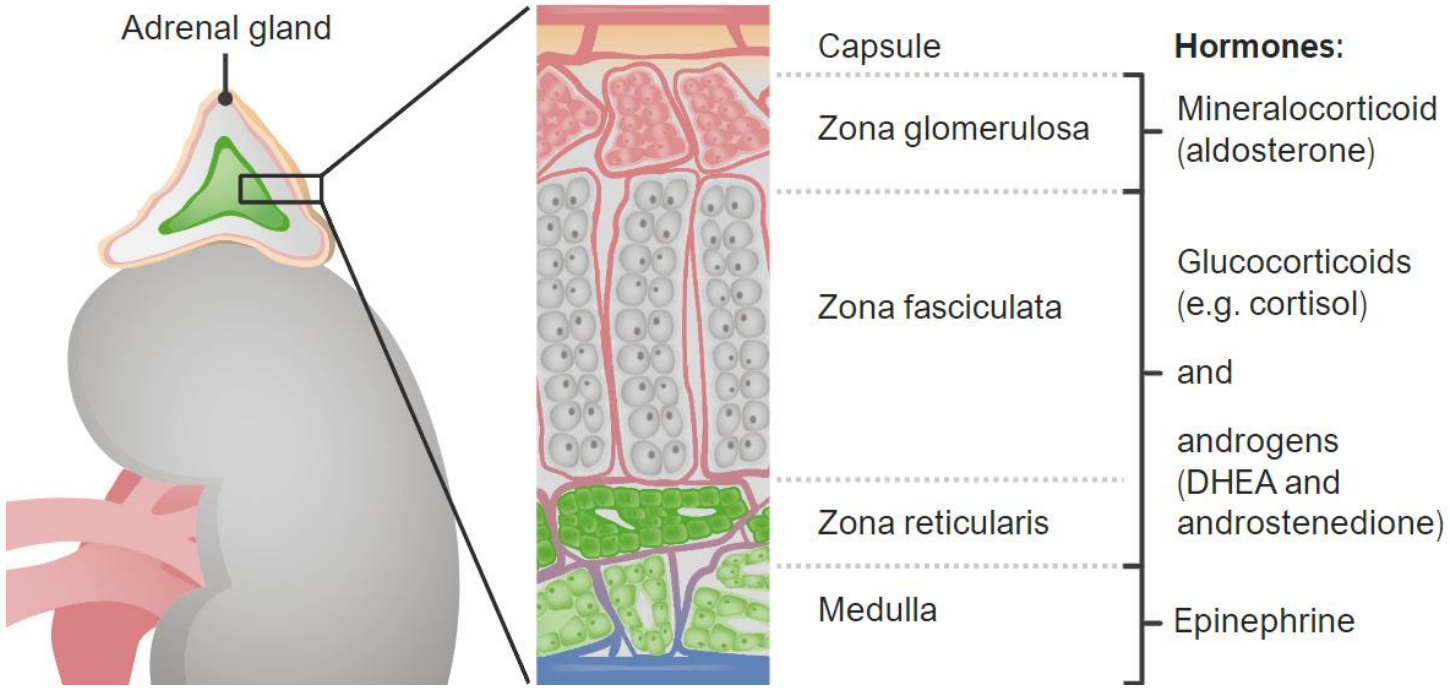
Tipo de muestra: suero

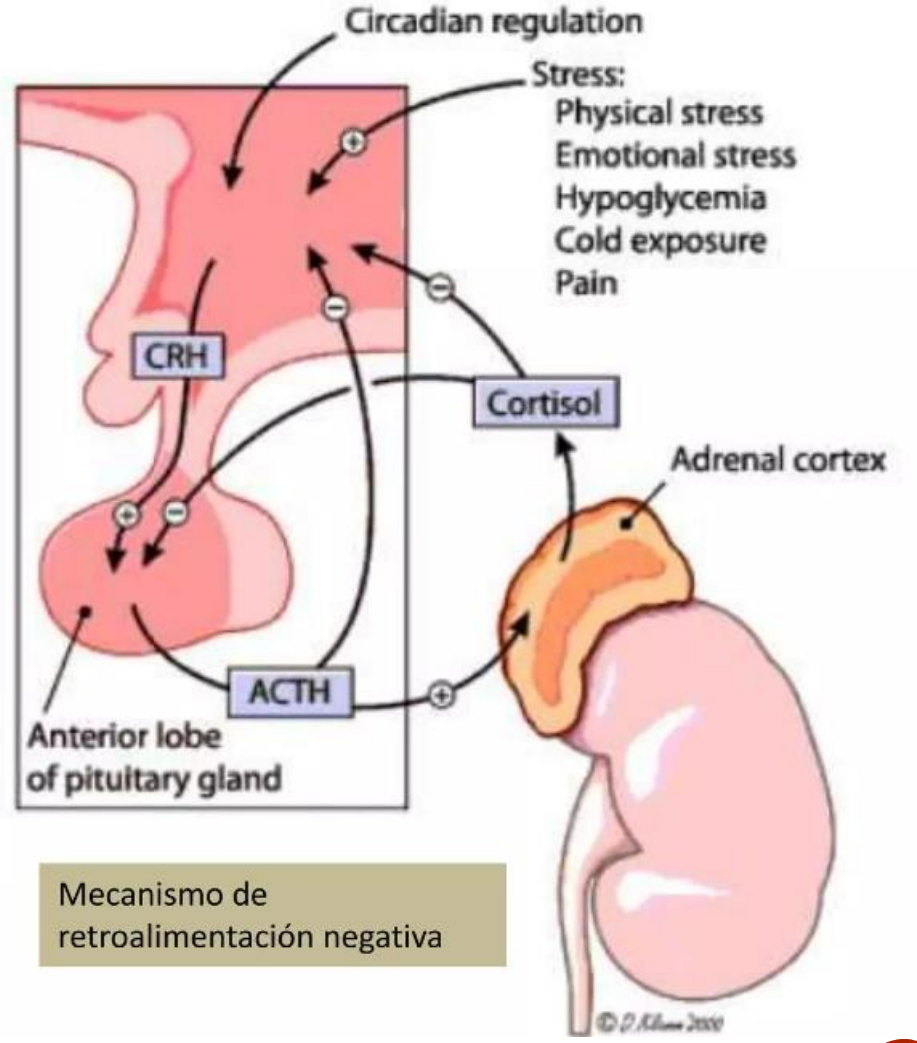
Pruebas validadas por: Sara F. Landázuri (FEA Análisis Clínicos)

Cortisol 8 h	* **58,7**	µg/dL	[4,8 - 19,5]
Aldosterona en suero	**33**	pg/mL	
Ingesta normal de sal, posición ortostática: 25-392 pg/mL			
Ingesta normal de sal, posición supina: 18-232 pg/mL			
Renina	**5,3**	µIU/mL	
Ingesta normal de sal, posición ortostática: 4.4-46.1µUI/mL			
Ingesta normal de sal, posición supina: 2.8-39.9 µUI/mL			
Cociente Aldosterona/Renina	**6,2**		[0,0 - 15,0]
Un resultado del cociente >30 juntamente con valores de aldosterona >200 pg/mL se asocia a hiperaldosteronismo primario.			

¿ HIPERCORTISOLISMO / SD. CUSHING ?

“Conjunto de signos y síntomas derivados de la exposición prolongada a niveles inapropiadamente elevados de glucocorticoides”





Mecanismo de retroalimentación negativa

Martín González, A., Tejada Montes, J. Patología suprarrenal. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. 9ª edición. Madrid: Content Ed Net; 2022. 794 - 814

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA UN SD.CUSHING?

1. SOSPECHA CLÍNICA

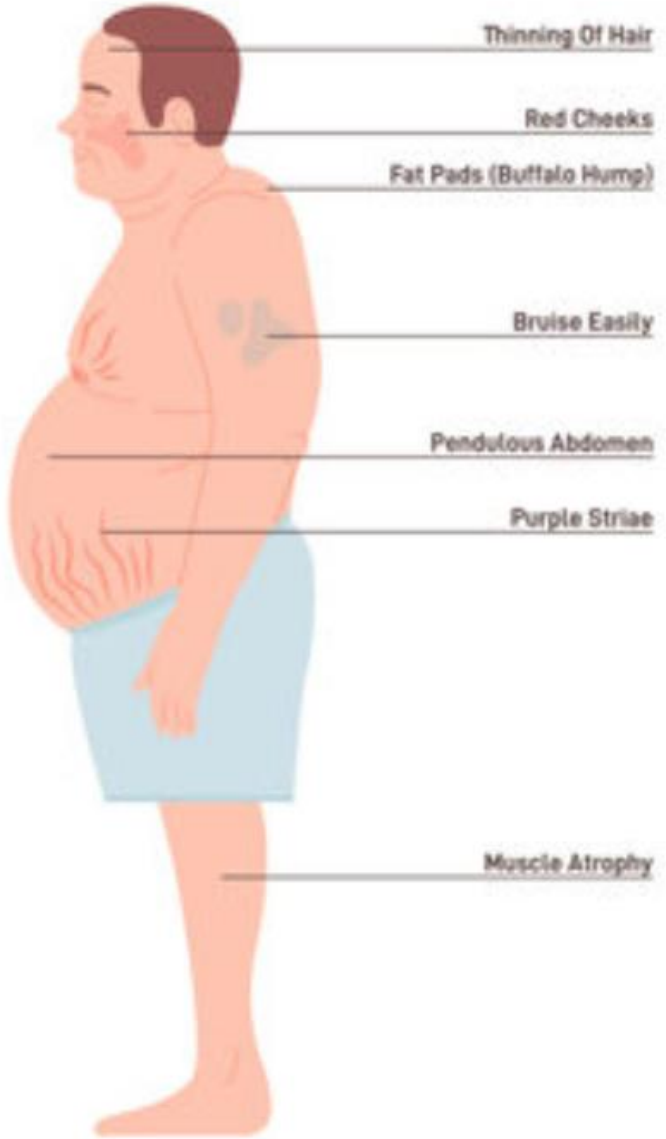
2. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

1. SOSPECHA CLÍNICA

OTRAS MANIFESTACIONES

- Hipertensión arterial
- Diabetes mellitus 2
- Esteatosis hepática
- Infecciones oportunistas
- Edemas
- Debilidad muscular proximal
- Lesiones óseas osteoporóticas
- Hiperpigmentación
- Pérdida de peso

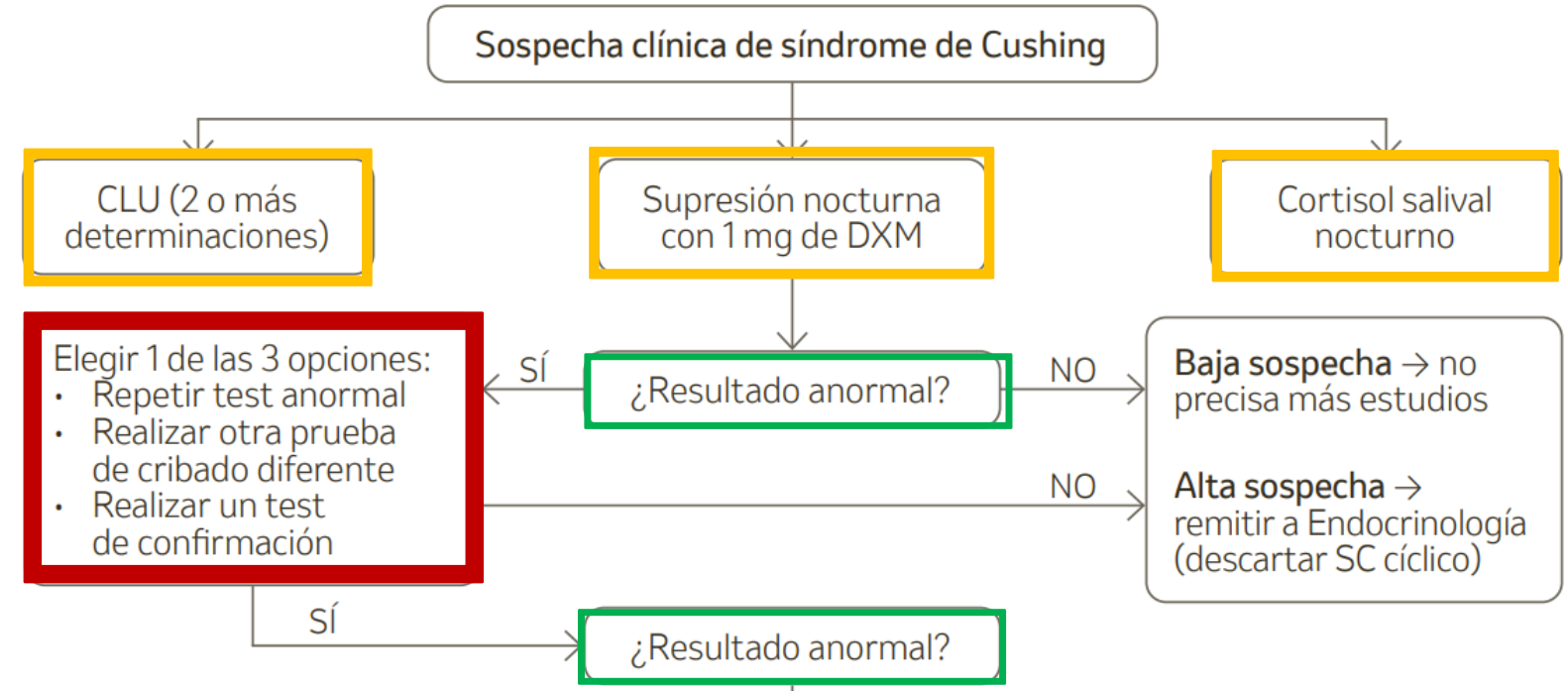
FENOTIPO CLÁSICO



Hayes AR, Grossman AB. Distinguishing Cushing's disease from the ectopic ACTH syndrome: Needles in a haystack or hiding in plain sight? Journal of Neuroendocrinology. 2022;34(8). doi:10.1111/jne.13137

Martín González, A., Tejada Montes, J. Patología suprarrenal. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. 9º edición. Madrid: Content Ed Net; 2022. 794 – 814

2. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO



HORMONAS

Tipo de muestra: suero

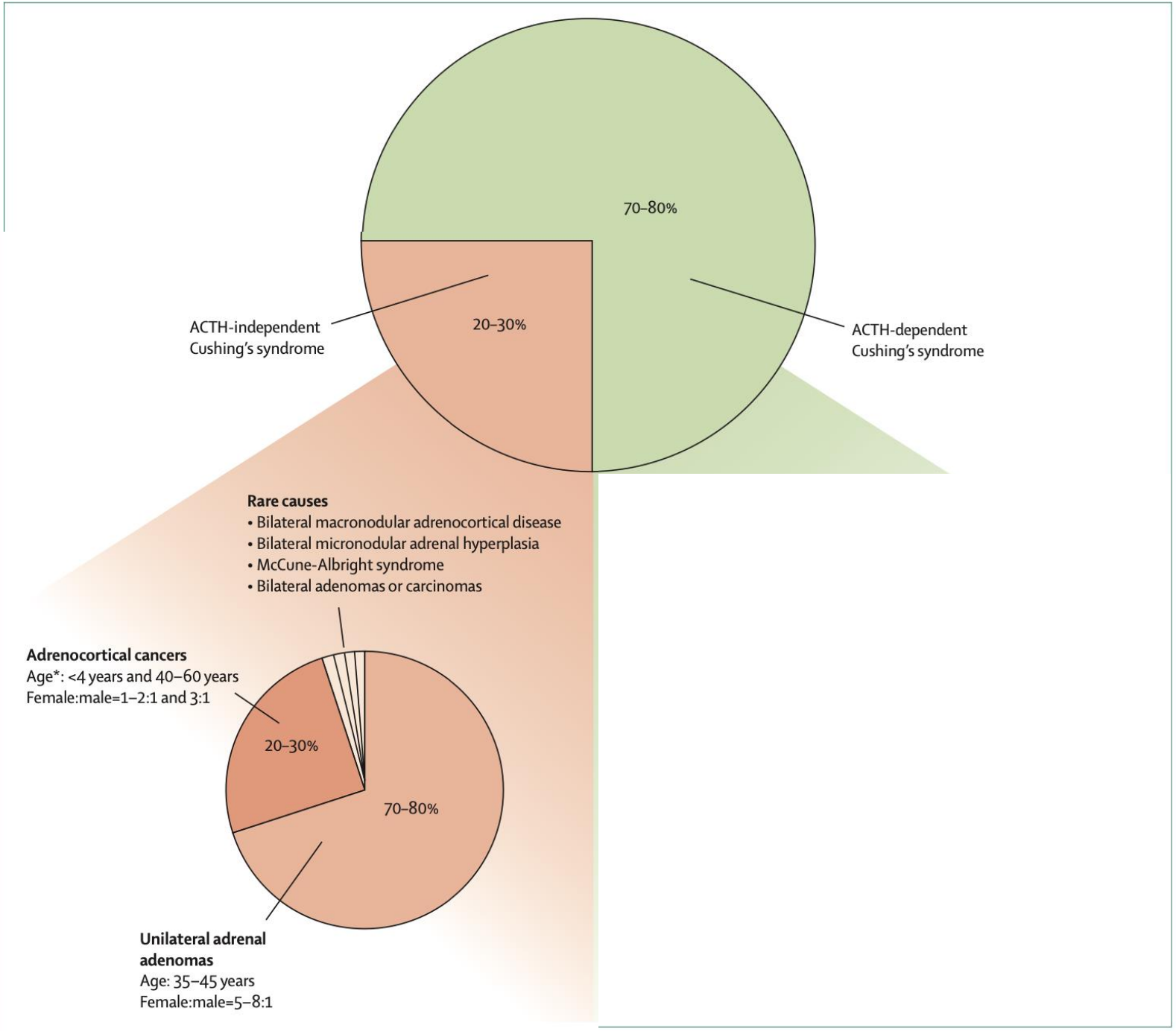
Pruebas validadas por: Sara F. Landázuri (FEA Análisis Clínicos)

Cortisol tras 1mg Dexametasona	* 66,5		

Cortisol libre urinario >2200 microgramos/24h.	(!)	µg/24h	[20 - 120]

SD. CUSHING / HIPERCORTISOLISMO

Gadelha M, Gatto F, Wildemberg LE, Fleseriu M. Cushing's syndrome. Lancet 2023; 402: 2237-52.



DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

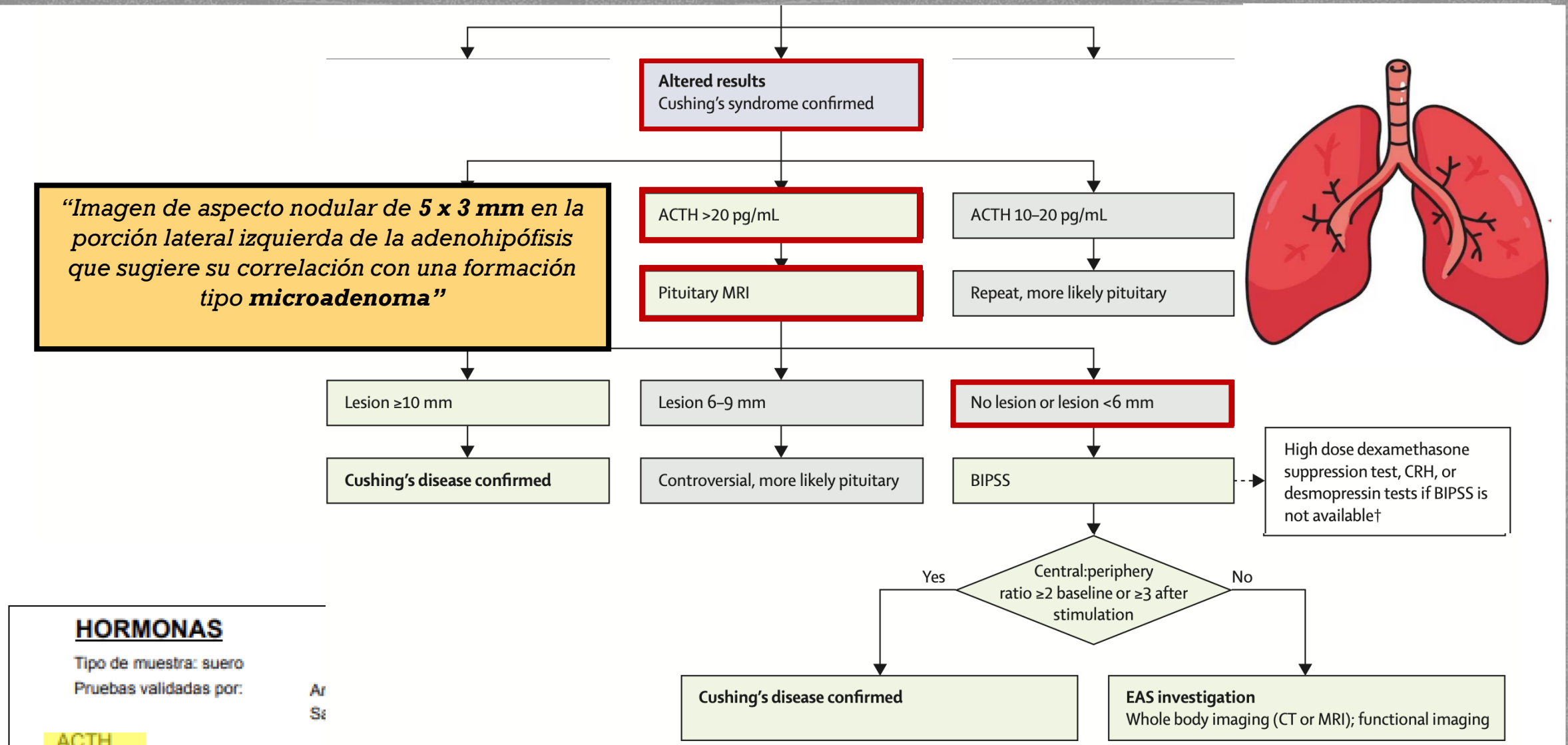
*"Imagen de aspecto nodular de **5 x 3 mm** en la porción lateral izquierda de la adenohipófisis que sugiere su correlación con una formación tipo **microadenoma**"*

HORMONAS

Tipo de muestra: suero

Pruebas validadas por:

ACTH

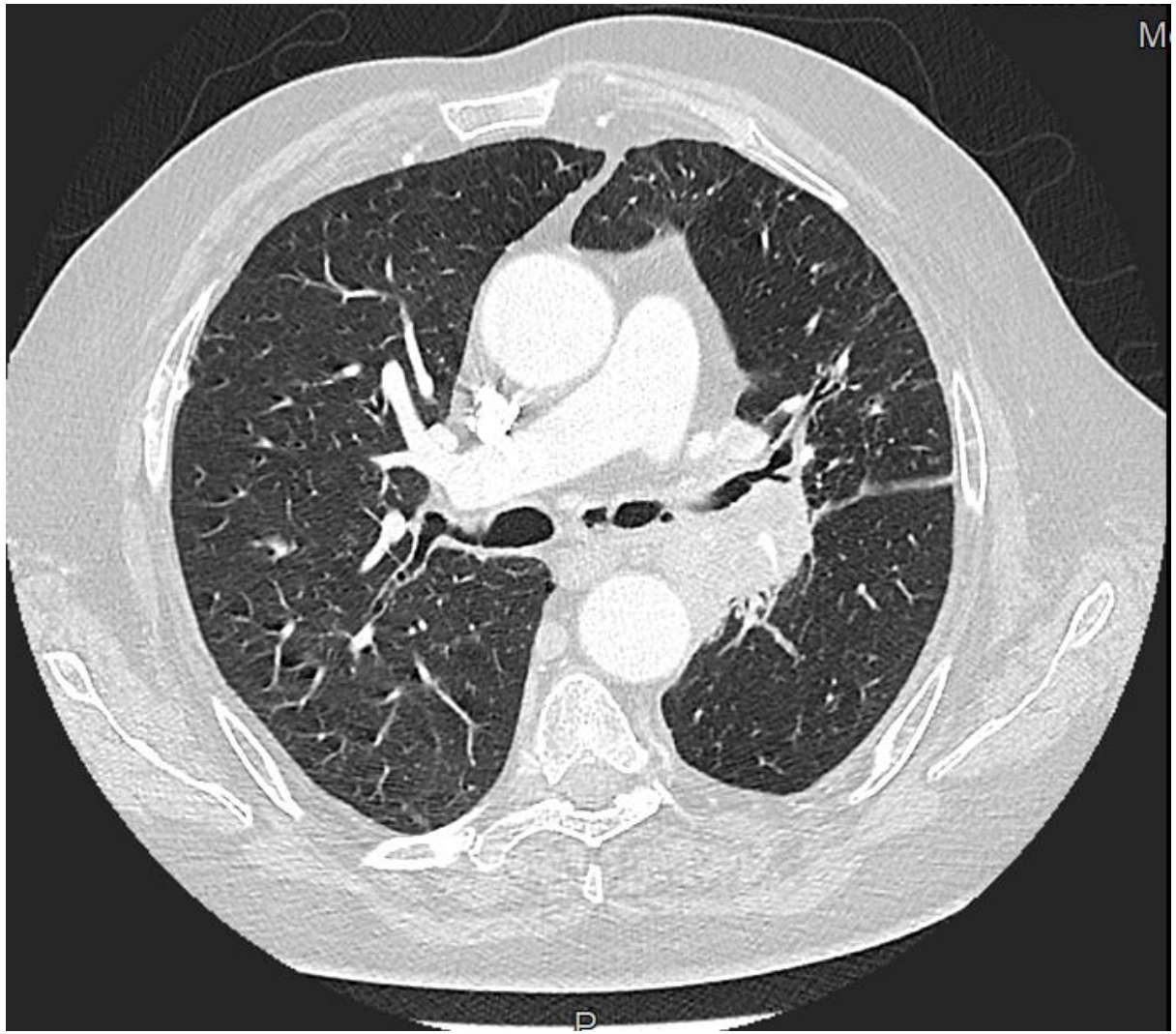


Gadelha M, Gatto F, Wildemberg LE, Fleseriu M. Cushing's syndrome. Lancet 2023; 402: 2237-52.

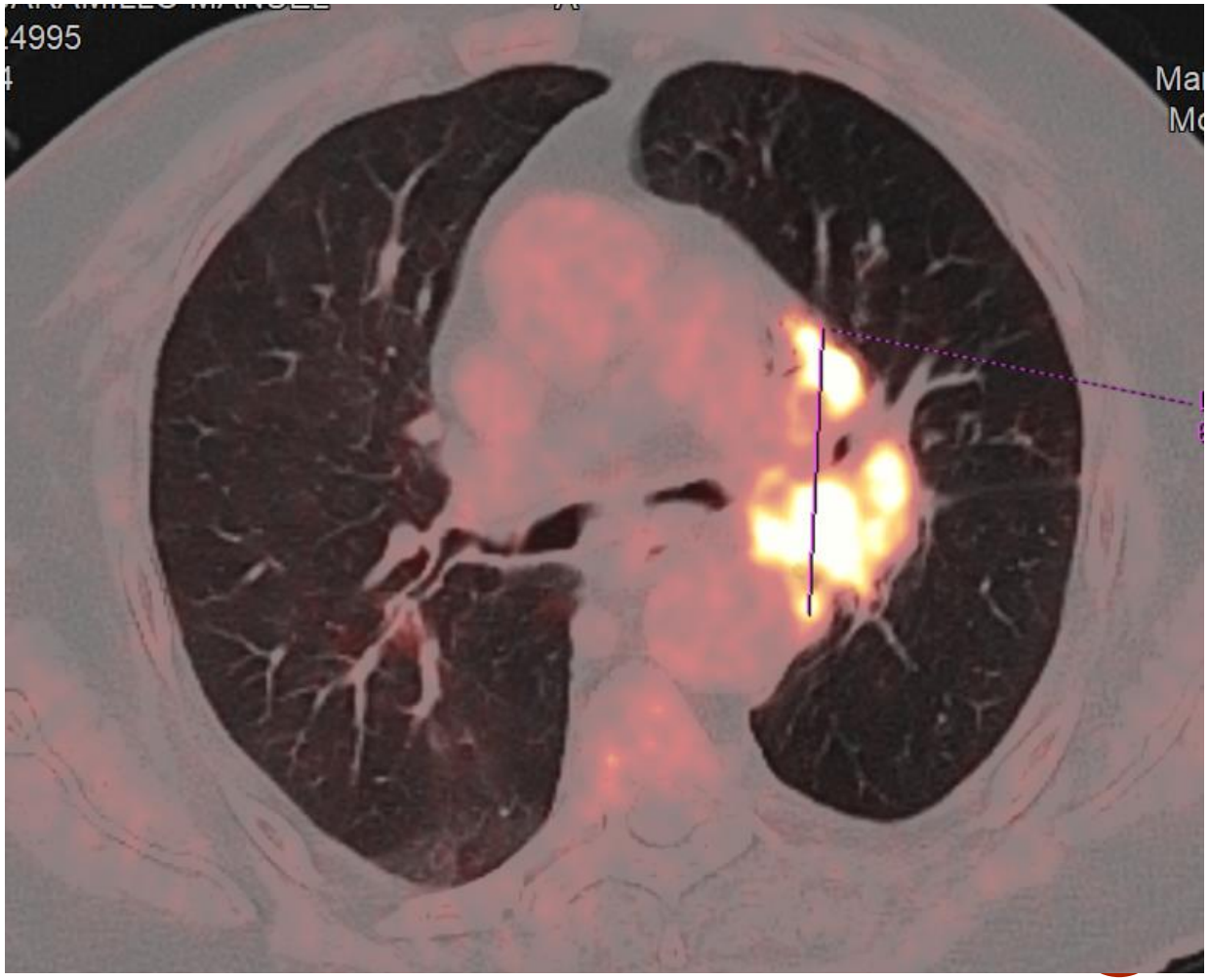
SECRECIÓN ECTÓPICA DE ACTH

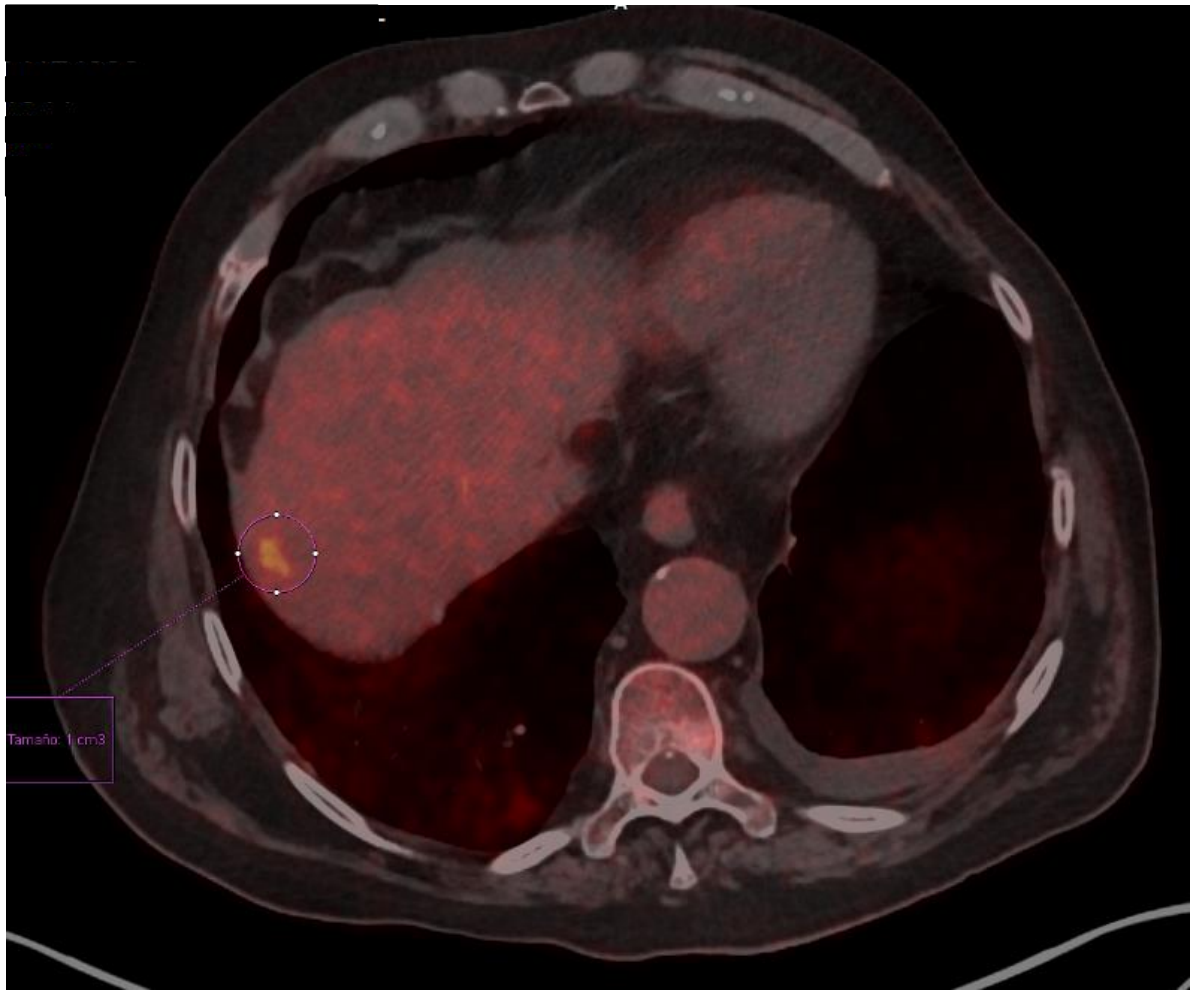
- Carcinoides pulmonares (25%)
- Microcíticos de pulmón (20%)
- Timo (11%)
- Páncreas (8%)
- Carcinoma medular de tiroides (6%)
- Feocromocitoma (5%)

Hayes AR, Grossman AB. The ectopic adrenocorticotropic hormone syndrome. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2018; 47(2): 409–25. doi:10.1016/j.ecl.2018.01.005



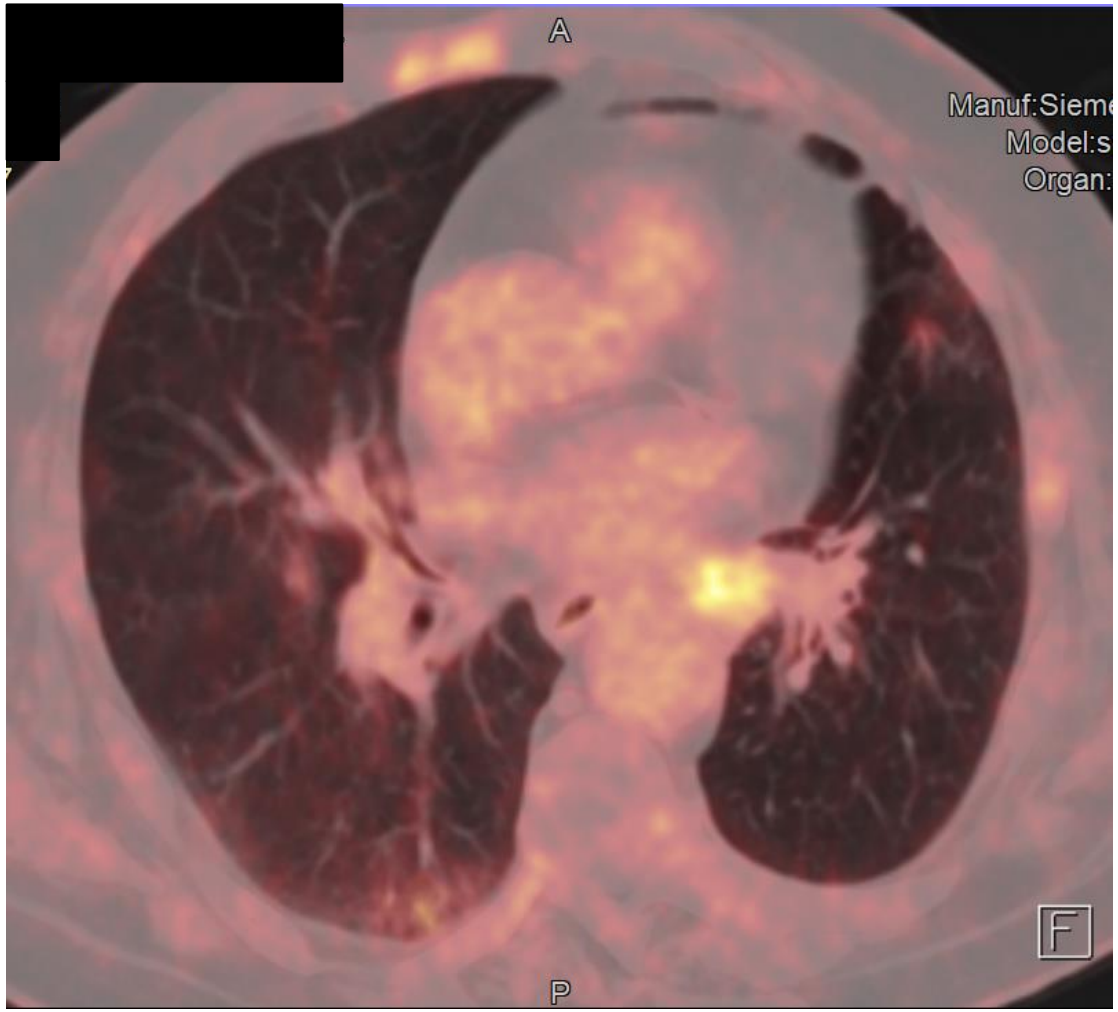
Hallazgos compatibles con **neoformación pulmonar primaria** localmente avanzada, con **afectación linfática**. Probable afectación **secundaria hepática y ósea.**



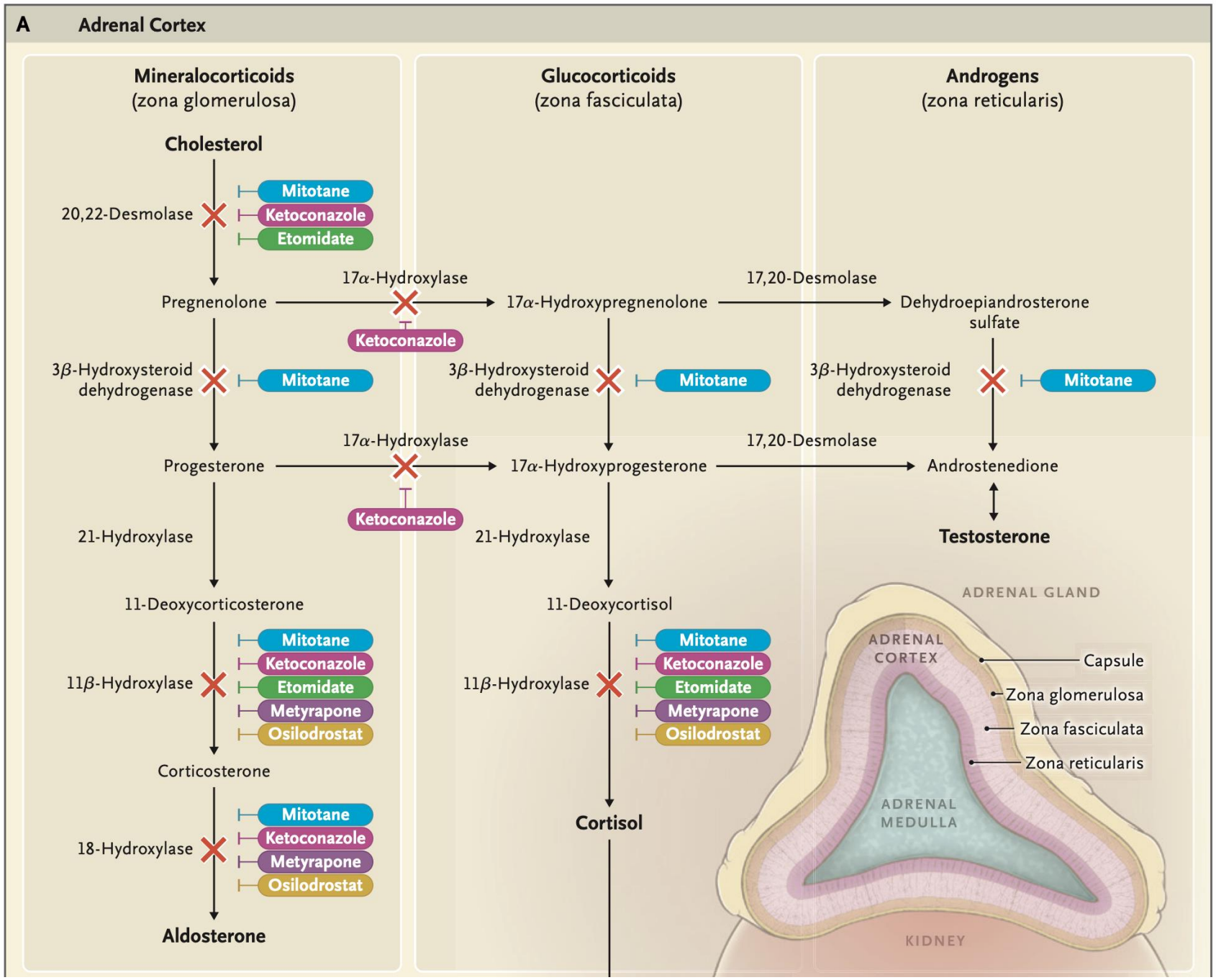


Neoplasia pulmonar de alto grado *en hilio izquierdo con extensa afectación* ***local***, ***ganglionar*** *locorregional y a distancia en ambas* ***suprarrenales, hígado y hueso*** ***(CT4N3M1c – Estadio IV)***.

BRONCOSCOPIA
FBC-EBUS LINEAL



¡Mientras tanto nuestro paciente sigue estando sometido a esa tormenta de cortisol!

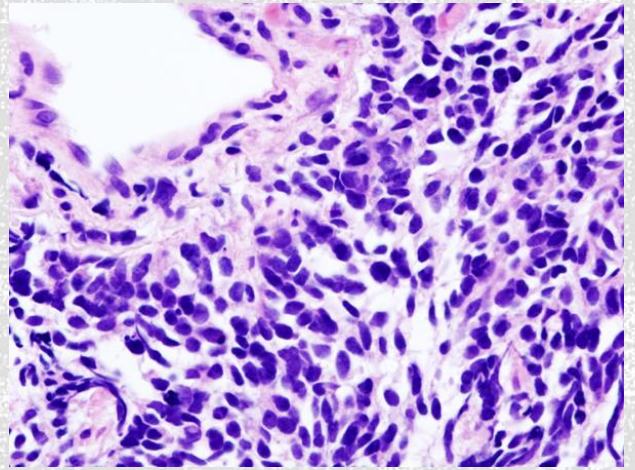


TRATAMIENTO

- MITOTANE
- KETOCONAZOLE
- ETOMIDATE
- METYRAPONE
- OSILODROSTAT

Vokoun CW, Murphy MC, Reynolds KL, Haines MS. Case 1-2023: A 49-Year-Old Man with Hypokalemia and Paranoia. N Engl J Med 2023; 388: 165-75. **DOI: 10.1056/NEJMcpc2211366**

EVOLUCIÓN



10/10	16/10	20/10	30/10	02/11	08/11	13/11
58.7	56.9	66.3	102	96.3	53	26

CORTISOL BASAL 8H

OCTREOTIDO

OSILODROSTATO

CARCINOMA MICROCÍTICO/ DE CÉLULA PEQUEÑA PULMONAR

SD. CUSHING POR SECRECIÓN ECTÓPICA DE ACTH POR UN CÁNCER MICROCÍTICO DE PULMÓN AVANZADO

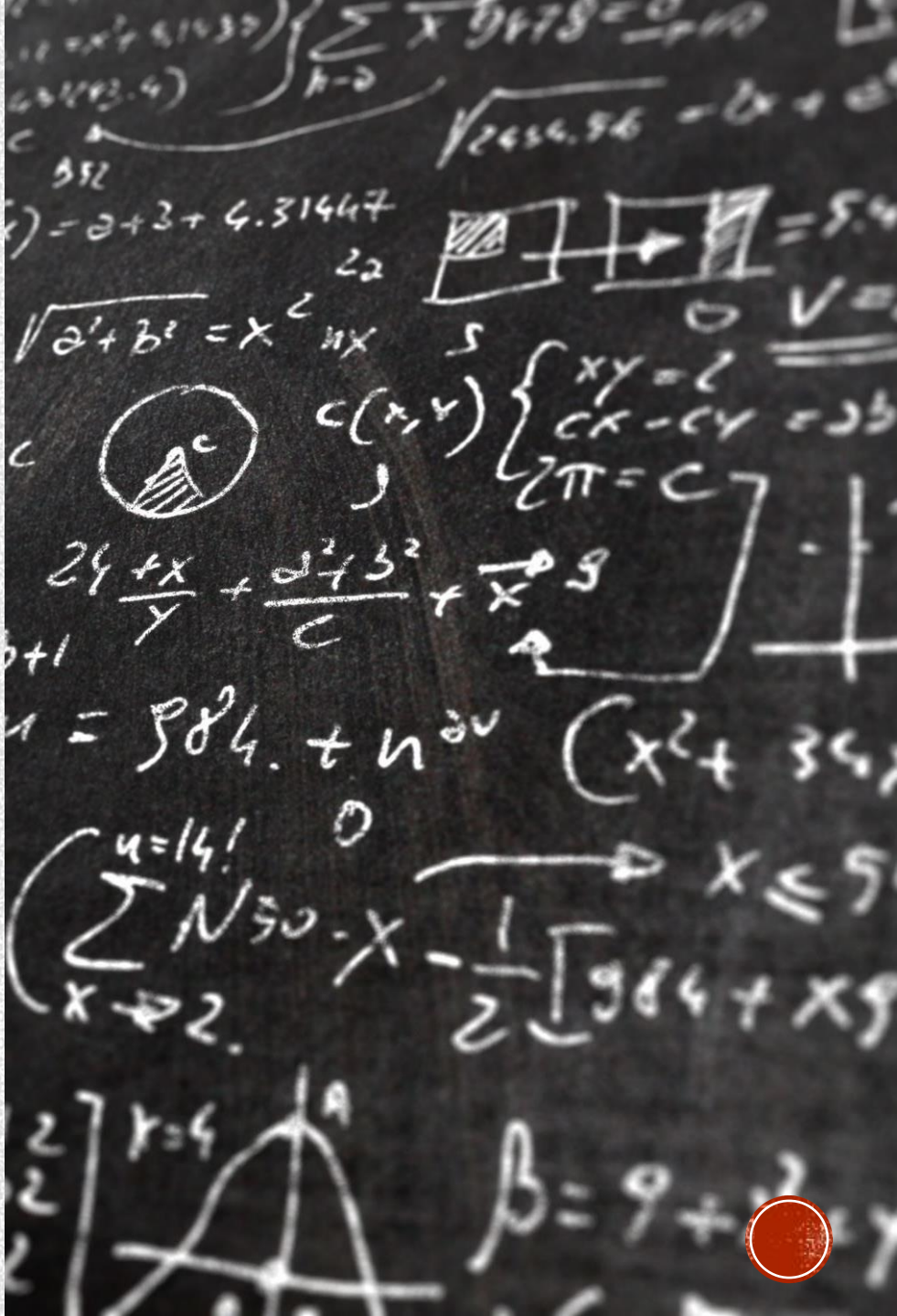
CONCEPTOS CLAVE

SOSPECHA DE HIPERCORTISOLISMO

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DE HIPERCORTISOLISMO

HIPERCORTISOLISMO ACTH DEPENDIENTE / INDEPENDIENTE

ACTH DEPENDIENTE: HIPOFISARIO O ECTÓPICO



CONCEPTOS CLAVE

HETEROGENEIDAD

LENTA Y PROGRESIVA	RÁPIDA Y ABRUPTA
Manifestaciones clínicas típicas	- Hipopotasemia refractaria - HTA difícil control - Infecciones oportunistas