

Hipokalemia severa como manifestación de síndrome de Cushing ectópico asociado a colangiocarcinoma

Citlalli Elizabeth Mora-Navarro¹, Heriberto González-Andrade¹, Sandra Muñoz-Plascencia¹, Jorge González-Estrada², José Ismael Espejo-Plascencia³

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías ISSSTE. Jalisco, México

²Servicio de Endocrinología. Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías ISSSTE. Jalisco, México

³Servicio de Patología. Instituto Jalisciense de Cancerología. Jalisco, México

Recibido: 23/11/2020

Aceptado: 29/01/2021

En línea: 30/04/2021

Citar como: Mora-Navarro CE, González-Andrade H, Muñoz-Plascencia S, González-Estrada J, Espejo-Plascencia JI. Hipokalemia severa como manifestación de síndrome de Cushing ectópico asociado a colangiocarcinoma. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (abril); 6(1): 23-26. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a8.

Cite this as: Mora-Navarro CE, González-Andrade H, Muñoz-Plascencia S, González-Estrada J, Espejo-Plascencia JI. Severe hypokalemia as a manifestation of ectopic Cushing's syndrome associated with cholangiocarcinoma. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (April); 6(1): 23-26. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a8.

Autor para correspondencia: Citlalli Elizabeth Mora-Navarro. elimora03@hotmail.com

Palabras clave

- ▷ Hipokalemia
- ▷ Síndrome de Cushing
- ▷ Secreción ectópica de hormona adrenocorticotropa
- ▷ Colangiocarcinoma

Keywords

- ▷ Hypokalemia
- ▷ Cushing's Syndrome
- ▷ Ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion
- ▷ Cholangiocarcinoma

Resumen

El síndrome de Cushing ectópico es una entidad poco frecuente, pero generalmente grave, debido a la secreción de hormona adrenocorticotropa o, en casos excepcionales, de hormona liberadora de corticotropina por tumores extra hipofisarios. Se ha de considerar una emergencia endocrinológica que requiere un manejo multidisciplinario y simultáneo del hipercortisolismo, comorbilidades asociadas y tratamiento etiológico. Presentamos un caso de síndrome de Cushing ectópico, donde damos a conocer las principales características clínicas y bioquímicas asociadas al hipercortisolismo intenso, y su rápida evolución clínica secundario a un colangiocarcinoma.

Abstract

Ectopic Cushing's syndrome is a rare, but generally serious entity due to the adrenocorticotrophic hormone secretion or, in exceptional cases, corticotropin-releasing hormone secretion by extra pituitary tumors. It should be considered an endocrine emergency that requires multidisciplinary and simultaneous management of hypercortisolism, associated comorbidities and etiological treatment. We present a case of ectopic Cushing's syndrome to describe the main clinical and biochemical features associated with intense hypercortisolism and its rapid clinical evolution associated with cholangiocarcinoma.

Puntos destacados

- ▷ La evolución de los pacientes con síndrome de Cushing ectópico es usualmente acelerada, con síntomas predominantemente catabólicos.
- ▷ El diagnóstico temprano y la localización del tumor son puntos cruciales para el tratamiento y pronóstico de los pacientes.

Introducción

El síndrome de Cushing (SC) causado por secreción ectópica de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y/o hormona liberadora de corticotropina (CRH) representa entre el 9-18% de los casos de SC ACTH-dependiente¹. Entre las causas más comunes se encuentran el carcinoma de células pequeñas de pulmón y los tumores con diferenciación neuroendocrina^{2,3}. Se caracteriza por una progresión rápida de los síntomas como: hipertensión, alteración del metabolismo de la glucosa, debilidad muscular proximal e hipokalemia severa^{1,3}.

El diagnóstico precoz y la localización de la fuente ectópica de ACTH es crucial para el pronóstico del paciente. La resección del tumor es el tratamiento ideal; sin embargo, continúa siendo un desafío diagnóstico^{2,3}.

Caso clínico

Antecedentes personales y enfermedad actual

Varón de 51 años de edad, con antecedente de consumo de alcohol durante 30 años. Niega tabaquismo y uso de otras drogas.

Un año previo a su ingreso se le diagnosticó hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2 que debutó con estado hiperosmolar hiperglucémico.

Comenzó con pérdida de peso de 25 kg en 8 meses y cambio de coloración de la piel. Posteriormente se suma debilidad en extremidades inferiores que condicionó caídas en múltiples ocasiones.

Acude al servicio de Urgencias por aumento de debilidad que le imposibilitaba la deambulación, además de náuseas y vómito.

Exploración física

- Tensión arterial: 130/75 mmHg; frecuencia cardíaca: 94 lpm.
- Piel y mucosas: escleras ictéricas, acantosis *nigricans*, Petequias en tórax, abdomen y extremidades superiores e hiperpigmentación en axilas y región inguinal (**Figura 1**).
- Abdomen: hepatomegalia 3 cm por debajo del borde costal.
- Extremidades hipotróficas, fuerza 3/5 proximal y 4/5 distal en escala de Daniels.



Figura 1. Hiperpigmentación en zona inguinal.

Pruebas complementarias

En los estudios de laboratorio iniciales se documentó alteración en las pruebas de función hepática, hipokalemia severa y alcalosis metabólica (**Tabla 1**).

Estudio	Unidades	Resultado	Valores de referencia
Hemoglobina	g/dL	13,5	13,2-18
Plaquetas	10 ³ µL	161	150-400
Leucocitos	10 ³ µL	13,39	4,5-10,5
Neutrófilos	%	90,3	50-70
Linfocitos	%	7,4	20-40
Glucosa	mg/dL	407	74-106
Creatinina	mg/dL	0,45	0,7-1,2
Sodio	mmol/L	134,9	136-145
Potasio	mmol/L	1,94	3,5-5,1
ALT/TGP	U/L	79	< 41
AST/TGO	U/L	52,7	< 40
Bilirrubina total	mg/dL	3,65	0-1,2
Bilirrubina directa	mg/dL	2,69	0-0,5
DHL	U/L	1025	240-480
Gasometría arterial			
pH		7,63	7,38-7,42
HCO ₃	mmol/L	42,5	22-26
PCO ₂	mmHg	44	38-42
OTROS	Serologías para VIH, Hepatitis B y C negativas		

Tabla 1. Exámenes de laboratorio iniciales: biometría hemática, química sanguínea y pruebas de función hepática.

Ecografía abdominal: glándula hepática de dimensiones incrementadas y ecogenicidad heterogénea.

Evolución

Persistía con hipokalemia severa a pesar de continuar con reposición intravenosa de potasio. Se solicitaron niveles de K urinario 37,3 mmol (< 15) y gradiente transtubular de potasio 15 (> 7 sugestivo de aumento de actividad mineralocorticoide), renina 3,8 UI/mL (4,4-46,1) (**Figura 2**).

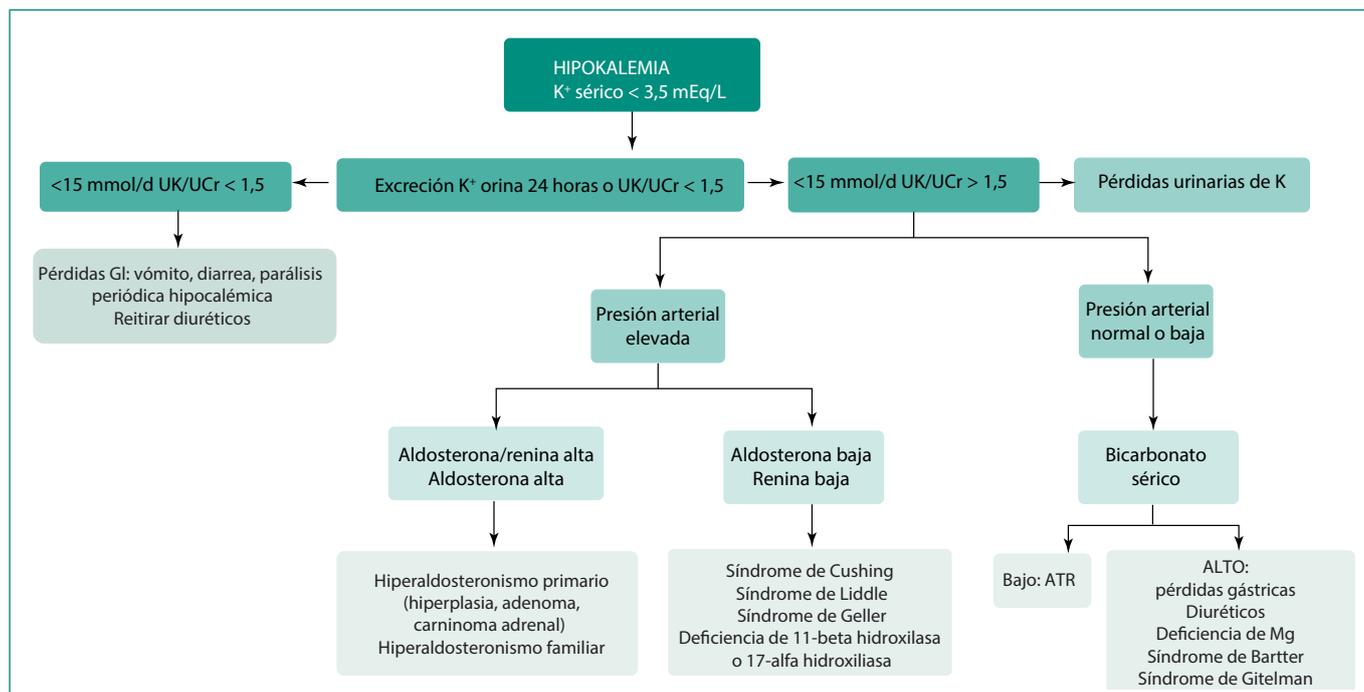


Figura 2. Flujoograma para abordaje diagnóstico de hipokalemia⁴. GI: gastrointestinal. ATR: acidosis tubular renal.

Se solicitó cortisol sérico nocturno: 55,82 mcg/dL (4,5-24). Se corroboró con prueba de supresión con 1 mg de dexametasona (cortisol mayor a 80 mcg/dL). Posteriormente se solicitó ACTH: 149 pg/mL (< 46).

Ante la sospecha clínica de SC ectópico se solicitó tomografía contrastada de cuello, tórax y abdomen, que muestra hígado aumentado de tamaño, bordes irregulares, densidad heterogénea con lesiones en todo el parénquima hepático desde 11 a 60,6 mm de diámetro (Figura 3).

Marcadores tumorales: antígeno carcinoembrionario (ACE) 11,81 ng/mL (< 4), CA 19,9 en 434,1 U/mL (< 37).

Se realiza biopsia que muestra una neoplasia con células pequeñas, poligonales, con citoplasma basófilo tenue, núcleos asimétrico con incremento de cromatina y mitosis anormales; acúmulos glandulares irregulares, entre un tejido fibroso con mínimo infiltrado inflamatorio.



Figura 3. TC abdominal. Lesiones hiperdensas que captan medio de contraste y presentan realce periférico.

El estudio inmunohistoquímico presentaba positividad para pancitoqueratina, citoqueratina (CK) 19 positiva ++, CK 7 negativa, HepPar-1 negativo, HepPar-2, ACE positivo en el 20% de células y glándulas neoplásicas con intensidad +, (Figura 4). Hallazgos correspondientes a un colangiocarcinoma.

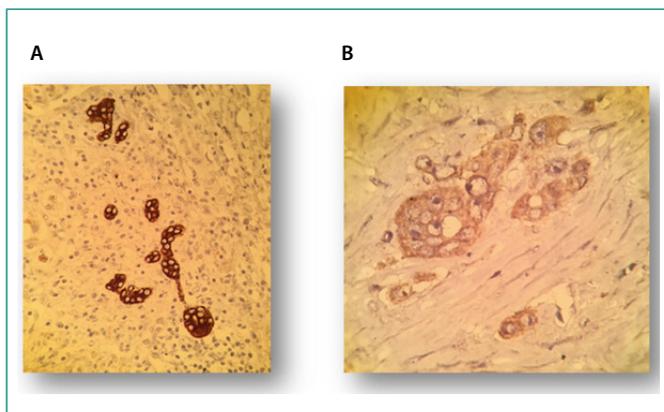


Figura 4. Inmunohistoquímica. **A.** Pancitoqueratina positiva ++++. **B.** Estructuras glandulares anormales, acinares o pseudopapilares entre un tejido fibroso con positividad para HepPar-2 (++). Tomadas a 100x.

Se inició tratamiento con ketoconazol y espirolactona. Además se indicó capecitabina por oncología. Solicitamos apoyo al servicio de cirugía general para realizar adrenalectomía bilateral debido a la pobre respuesta al tratamiento;

sin embargo, no fue posible por presentar múltiples lesiones metastásicas y adherencias.

Finalmente, presenta insuficiencia respiratoria asociada a infección de vías respiratorias bajas que condicionó la muerte del paciente.

Diagnóstico

Síndrome de Cushing ectópico asociado a colangiocarcinoma.

Discusión y conclusión

El síndrome de Cushing ectópico es causado por la secreción de ACTH y/o anecdóticamente CRH por tumores extra hipofisarios^{1,3,5}. La localización es intratorácica en un 40-60% de los casos.

Antes la causa más común era el carcinoma de células pequeñas de pulmón; sin embargo, en la actualidad se asocia a diversos tumores con diferenciación neuroendocrina (TNE) como los tumores carcinoides, de timo, páncreas, tiroides, feocromocitomas, entre otros, y, en raras ocasiones, a tumores de órganos sólidos^{2,3,5}.

La presentación clínica tiene una evolución acelerada y un fenotipo atípico en comparación con la enfermedad de Cushing (EC). Presenta síntomas como hipokalemia severa (hasta en un 70%), hipertensión arterial, alteración del metabolismo de la glucosa, debilidad y atrofia muscular proximal, alcalosis metabólica, edema, fragilidad capilar e hiperpigmentación cutánea^{1,3,6}.

Ante la sospecha clínica de SC y excluyendo el uso de glucocorticoides exógeno, se debe establecer el diagnóstico a través de los siguientes pasos^{3,6-8}:

- La confirmación del hipercortisolismo.
- La diferenciación entre los casos dependientes e independientes de ACTH.
- La diferenciación entre la fuente pituitaria o ectópica.

Cuando se ha descartado la EC por medio de resonancia magnética (RM) hipofisaria o cateterismo de seno petroso inferior, se debe iniciar una búsqueda intencionada de la fuente ectópica de ACTH^{2,8}. La tomografía computarizada (TC) con medio de contraste servirá para identificar las causas más comunes en cuello, tórax y abdomen^{2,3,6}. En caso de no localizarse en dichos estudios se deben realizar otras pruebas como TC por emisión de positrones (PET/CT) con Galio-68 o 18-fluorodeoxiglucosa, gammagrafía con octreotida o Indio-111^{2,3,8}.

La localización del tumor puede ser difícil y retardar el diagnóstico meses, o incluso años. En algunos casos no se logra identificar la neoplasia, permaneciendo oculta entre el 12,5% y el 38% de los casos^{3,5,7}.

El tratamiento ideal es la resección quirúrgica de la lesión primaria³; sin embargo, en muchos casos, la enfermedad tumoral se encuentra avanzada^{2,3,7}. En estos pacientes la alternativa de tratamiento incluye fármacos que inhiban la síntesis de glucocorticoides (ketoconazol, metirapona) y que permitan el control total o parcial del hipercortisolismo³. Para los pacientes con tumores ocultos o que no responden al tratamiento médico, existen otras alternativas como la adrenalectomía bilateral^{1,3,6}.

La mortalidad es muy variable en las distintas series según los tipos de tumores identificados oscilando entre el 21 y el 63%^{1,2}.

Bibliografía

1. Sathyakumar S, Paul TV, Asha HS, Gnanamuthu BR, Paul MJ, Abraham DT, et al. ECTOPIC CUSHING SYNDROME: A 10-YEAR EXPERIENCE FROM A TERTIARY CARE CENTER IN SOUTHERN INDIA. *Endocr Pract.* 2017; 23(8): 907-914. doi: 10.4158/EP161677.OR.
2. Wagner-Bartak NA, Baiomy A, Habra MA, Mukhi SV, Morani AC, Korivi BR, et al. Cushing Syndrome: Diagnostic Workup and Imaging Features, With Clinical and Pathologic Correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2017; 209(1): 19-32. doi: 10.2214/AJR.16.17290.
3. Gutiérrez-Restrepo J, Román-González A. Síndrome de Cushing ectópico: revisión de la literatura. *Rev Colomb Cancerol.* 2016; 20(4): 175-182. doi: 10.1016/j.rccan.2016.03.001.
4. Tinawi M. Hypokalemia: A Practical Approach to Diagnosis and Treatment. *Archives of Clinical and Biomedical Research* 4 (2020): 048-066. doi: 10.26502/acbr.50170088.
5. Araujo Castro M, Marazuela Azpiroz M. Two types of ectopic Cushing syndrome or a continuum? Review. *Pituitary.* 2018; 21(5): 535-544. doi: 10.1007/s11102-018-0894-2.
6. Debono M, Newell-Price JD. Cushing's Syndrome: Where and How to Find It. *Front Horm Res.* 2016; 46: 15-27. doi: 10.1159/000443861.
7. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur J Endocrinol.* 2020; 182(4): R29-R58. doi: 10.1530/EJE-19-0877.
8. Raff H, Carroll T. Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. *J Physiol.* 2015; 593(3): 493-506. doi:10.1113/jphysiol.2014.282871.