

## REVISIÓN

# Síndrome de Cushing ectópico: revisión de la literatura



Johnayro Gutiérrez-Restrepo<sup>a,b,\*</sup> y Alejandro Román-González<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

<sup>b</sup> Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>c</sup> Unidad de Medicina Interna, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

Recibido el 19 de octubre de 2015; aceptado el 19 de marzo de 2016

Disponible en Internet el 18 de octubre de 2016

### PALABRAS CLAVE

Síndrome de Cushing;  
Tumores  
neuroendocrinos;  
Carcinoides;  
Síndrome  
paraneoplásicos  
endocrinos;  
Síndrome de ACTH  
ectópico

### KEYWORDS

Cushing's syndrome;  
Neuroendocrine  
Tumors;  
Carcinoids;  
ACTH syndrome  
ectopic;  
Paraneoplastic  
endocrine syndrome

**Resumen** El síndrome de Cushing es una enfermedad muy rara pero asociada a una morbimortalidad significativa. Se clasifica como dependiente de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH: tumores hipofisarios y ectópicos) o independiente de ACTH (lesiones de origen adrenal). En la mayoría de los casos, las lesiones responsables del síndrome corresponden a tumores hipofisarios, seguida de lesiones adrenales y por último de tumores ectópicos (5-15% de todos los casos). En este artículo se hará una revisión de los aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos más importantes de los tumores ectópicos causantes del síndrome de Cushing.  
© 2016 Instituto Nacional de Cancerología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Ectopic Cushing Syndrome: A literature review

**Abstract** Cushing's syndrome is a very rare disease associated with significant morbidity and mortality. It is classified as adrenocorticotrophic hormone (ACTH) dependent (Pituitary and ectopic tumors) or ACTH independent (lesions of adrenal origin). In most cases, pituitary tumors are responsible for the Cushing's syndrome, followed by adrenal lesions and finally by ectopic tumors (5-15% of all cases). This article describes the most important epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic aspects of ectopic tumors causing Cushing's syndrome.  
© 2016 Instituto Nacional de Cancerología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El síndrome de Cushing (SC) es una entidad muy rara. Previamente se reportó una incidencia de 1 caso por cada 13

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: johnayro@hotmail.com  
(J. Gutiérrez-Restrepo).

millones de habitantes<sup>1</sup>. Sin embargo, recientemente se ha reportado una incidencia de 2-3 casos por millón de habitantes por año, que probablemente sea mucho mayor, alrededor de 5-25 casos por millón de habitantes por año, ya que hasta el 10% de los incidentalomas adrenales pueden sintetizar cortisol en exceso<sup>2</sup>. El SC se clasifica como dependiente de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), de origen hipofisiario (80-85%) o ectópico (15-20%), e independiente de la ACTH, de origen adrenal. En el 5 al 15% de todos los casos el SC se debe a un tumor ectópico (tumores neuroendocrinos (TNE) y algunos tumores de órganos sólidos)<sup>3,4</sup>. En esta revisión se tratarán los aspectos más relevantes del síndrome de Cushing ectópico (SCE).

## Métodos

Para esta revisión se realizó una búsqueda con los términos MESH "ACTH syndrome, ectopic", "paraneoplastic endocrine syndrome" y "Cushing syndrome" en inglés en las bases de datos Medline, Scielo, Lilacs y Bireme. En la búsqueda se incluyeron estudios originados en Colombia: un trabajo original<sup>5</sup>, dos revisiones de tema<sup>6,7</sup> y dos reportes de caso<sup>8,9</sup>. Se excluyó además un reporte de caso por ser de carcinoma adrenal y una revisión de tema no relacionado con el objetivo de este trabajo.

## Epidemiología

La edad de presentación es más tardía en comparación con otros casos de SC (hasta 10 años), y en general no hay un predominio tan marcado en las mujeres como sí ocurre en el SC de otras etiologías. Se han descrito relaciones mujer:hombre de 1:1 o 1:2 en las diferentes publicaciones<sup>3,10-12</sup>.

El 40 al 60% de los tumores responsables del SCE se encuentran en el tórax<sup>4,11,12</sup>. Las neoplasias más relacionadas son los carcinoides bronquiales (25-32%), carcinomas de células pequeñas del pulmón (20%), TNE del timo (7-11%) y de las células de los islotes pancreáticos (8%), feocromocitomas (3,4-5%) y carcinoma medular de tiroides (0,6-7,5%). También se han descrito casos de SCE en tumores sin diferenciación neuroendocrina (6-8% de los casos): adenocarcinoma de ovario, cérvix, anorectal, pulmón, próstata y neuroblastoma<sup>4,8,11-18</sup>. Los TNE se caracterizan por la producción de una o varias hormonas (gastrina, catecolaminas, serotonina, calcitonina, péptido intestinal vasoactivo, bombesina, entre otras) que causan diferentes síndromes clínicos. Además pueden producir varios marcadores neuroendocrinos (cromogranina A, sinaptofisina, ácido 5 hidroxil indol acético) que pueden orientar al diagnóstico de TNE como ocurre por ejemplo con la cromogranina A<sup>10,13,18</sup>. La hormona que se produce con más frecuencia en el SCE es la ACTH, y en una proporción mucho menor la hormona estimulante de corticotrópos (CRH). Se ha descrito la secreción concomitante de ambas hormonas<sup>19</sup>, y en un caso se encontró un TNE del timo con expresión de ACTH al que se le hizo manejo quirúrgico del tumor primario con resolución del hipercortisolismo, pero en una recaída posterior del SCE a los 6 años la hormona que se identificó fue la CRH<sup>20</sup>.

En un estudio retrospectivo realizado entre 1986 y 2010 en el Hospital San Vicente Fundación (HSVF) de Medellín (Colombia)<sup>5</sup> se encontraron 30 casos de SC, de los cuales

4 eran de origen ectópico (dos tumores neuroendocrinos: bronquial y pancreático, un carcinoma medular de tiroides con expresión de ACTH y un tumor no identificado - oculto), correspondientes al 13% del total de la muestra. Los pacientes tenían una edad promedio de 33,5 años (25-46 años); tres fueron mujeres y uno hombre. Como en esta serie, en algunos casos no se logra identificar la neoplasia responsable del hipercortisolismo, con frecuencias variables en las diferentes publicaciones que oscilan entre el 12,5% al 38%<sup>3,10-12,21</sup>. Sin embargo, es muy probable que en la actualidad esta cifra sea mucho menor debido a la mejoría significativa en los estudios de localización<sup>18</sup>.

## Clínica

La liberación de estas hormonas puede causar un SC con los hallazgos clínicos característicos de esta entidad, resaltando la hipertensión y alteración en el metabolismo de la glucosa, la debilidad y atrofia muscular proximal, la hipocalcemia (en más del 70% de los casos), la fragilidad capilar e hiperpigmentación cutánea<sup>3,4,7,11-13,18,22,23</sup>. En muchas circunstancias los síntomas son muy graves y de rápida instauración como ocurre en los tumores de células pequeñas del pulmón y otros TNE bronquiales, mientras que en otros casos el comportamiento es insidioso como ocurre en los TNE de otros órganos<sup>3,13,18,22,23</sup>. En el SCE se han descrito alteraciones psiquiátricas, osteoporosis, infecciones y fracturas hasta en el 50% de los afectados. También se ha reportado un aumento en la incidencia de enfermedad tromboembólica<sup>10,12,18,24</sup>. En los casos de rápido inicio de la enfermedad los pacientes pueden tener ausencia de signos clásicos del SC como las facies de luna llena y la obesidad centrípeta y pueden tener hiperpigmentación marcada<sup>18</sup>, y muchos pueden perder peso en vez de ganarlo<sup>10,12</sup>. Los síntomas de hipercortisolismo pueden ser la manifestación inicial o pueden aparecer varios meses e incluso años después del descubrimiento del tumor primario<sup>3,18</sup>. En la serie del HSVF<sup>5</sup> se encontró en todos los pacientes diabetes, HTA, dislipidemia, obesidad centrípeta y estrías gruesas y pigmentadas en flancos; dos de las pacientes tenían además osteoporosis, y una de ellas tuvo múltiples fracturas vertebrales. Tres de los cuatro pacientes tuvieron hipocalcemia, la cual fue de difícil corrección. Ninguno tuvo hiperpigmentación. Una paciente con carcinoma medular tenía metástasis hepáticas y presentó un cuadro de diarrea crónica y *flushing*<sup>5,8</sup>.

## Diagnóstico

En la figura 1 se anexa el algoritmo diagnóstico utilizado para el diagnóstico del SC y sus variantes<sup>7</sup>. En el SCE, el valor del cortisol urinario libre de los metabolitos del cortisol y las concentraciones de ACTH son mucho mayores con respecto al SC causado por adenomas hipofisarios<sup>7,11,13,14,18,23</sup>, aunque también se ha descrito que los valores de ACTH se pueden sobreponer con los de pacientes con enfermedad de Cushing<sup>3</sup>. En el SC de origen ectópico, se debe tener en cuenta que hasta el 10% de la población normal puede tener incidentalomas hipofisarios, por lo que en muchas ocasiones se deben hacer pruebas dinámicas complementarias para poder hacer un diagnóstico diferencial apropiado y evitar cirugías transesfenoidales innecesarias<sup>3,4,25</sup>.

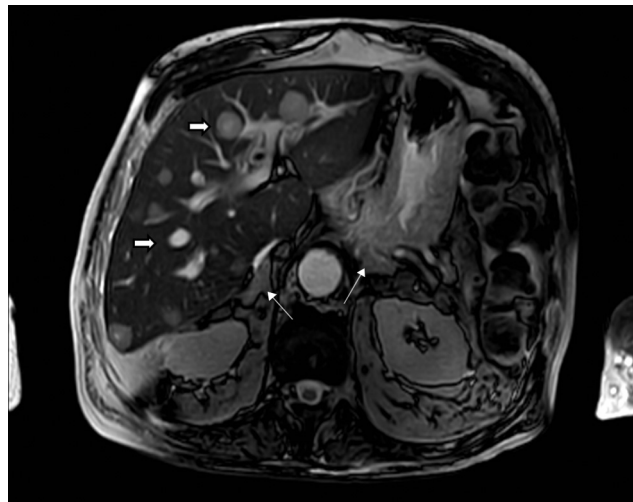


**Figura 1** Paciente con tumor neuroendocrino pulmonar (carcinoma típico) con metástasis hepáticas y síndrome de Cushing. Se aprecia hiperplasia suprarrenal bilateral (flechas).

El principal diagnóstico diferencial del SCE es la enfermedad de Cushing<sup>7,18</sup>. Se ha demostrado que los tumores hipofisarios son los menos autónomos de los causantes del SC, y que las dosis altas de esteroides (p.e dexametasona) suprimen la secreción de cortisol en adenomas hipofisarios (en más del 50% tras una dosis de 8 mg), mientras que en la mayoría de los tumores ectópicos (90%) no suprime<sup>7,26,27</sup>. En la serie del HSVF la ACTH promedio fue de 130,5 pg/ml y los valores de cortisol en orina de 24 horas fueron los más altos de toda la cohorte: 2.975 ug, (VR 20-148). En dos de tres pacientes el cortisol post-dosis altas de dexametasona (8 mg) suprimió en más del 50% respecto al basal<sup>5</sup>.

La mayoría de las lesiones que causan un SCE por producción de ACTH no expresan receptores para CRH, por lo cual el uso de una prueba de estímulo con esta hormona puede ayudar a hacer el diagnóstico diferencial entre estas dos entidades. Para esta prueba se usa CRH ovina (1 µg/kg) o humana (100 µg), aplicada por vía intravenosa a las 9 AM, seguida de la medición de ACTH y cortisol desde los -15 minutos hasta los 60 a 120 minutos post-aplicación. Se espera un aumento de la ACTH mayor al 35% a los 15 a 30 minutos en los casos de enfermedad de Cushing tras la aplicación de la CRH, con una sensibilidad reportada del 93% y una especificidad del 100%<sup>7,26,27</sup>. En los casos de SCE no habrá respuesta o el aumento será menor de 1,5 veces con respecto al valor inicial<sup>28</sup>.

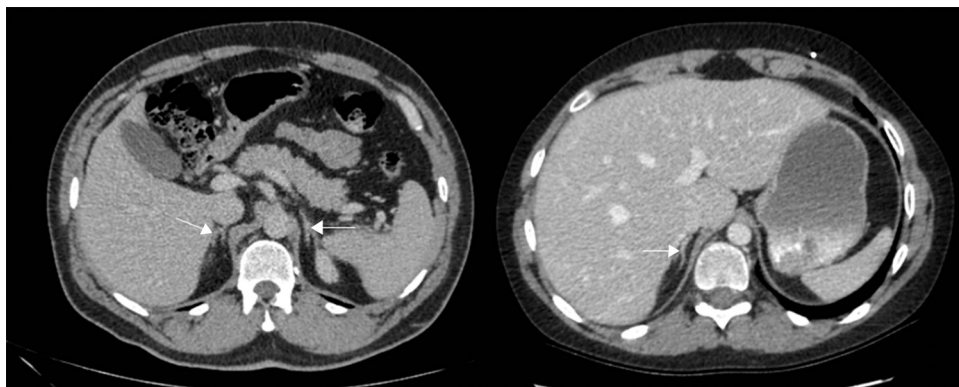
En la enfermedad de Cushing también se puede ver un aumento del cortisol del 14% al 20%, dependiendo de la presentación de CRH usada, con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 88%<sup>7,26,27</sup>. A pesar de lo anterior, se debe tener en cuenta que hasta un 10-15% de los tumores ectópicos pueden responder al estímulo con CRH o suprimir el cortisol con dosis altas de dexametasona, por lo que en casos dudosos se deben combinar las dos pruebas para lograr tener una mejor certeza diagnóstica<sup>7,26,27</sup>. Si esto no es posible o los resultados son contradictorios, se debe hacer un cateterismo del seno petroso, el cual es el estándar de referencia para hacer el diagnóstico diferencial entre una enfermedad de Cushing y un tumor ectópico, y consiste en la medición de la ACTH que drena directamente de la hipófisis y con base en ello se establece un gradiente de concentración con la ACTH de una vena periférica. El examen se puede hacer también



**Figura 2** Síndrome de Cushing ectópico por carcinoma neuroendocrino pancreático. Resonancia abdominal de un paciente con carcinoma neuroendocrino (Ki67 40%) de origen pancreático con metástasis hepáticas (flecha gruesa) y síndrome de Cushing con hiperplasia suprarrenal bilateral (flecha delgada).

tras la aplicación de CRH, que estimulará a las células del adenoma para producir ACTH. Si se obtiene un gradiente de ACTH seno petroso/vena periférica mayor de 2 sin estímulo, o mayor de 3 con estímulo con CRH es indicativo de una enfermedad de Cushing con una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%, y una relación mayor de 1,4 entre un lado de la hipófisis respecto al otro indica el sitio donde se encuentra el adenoma (aunque la sensibilidad para la localización del adenoma no es tan buena y está alrededor del 78%)<sup>6,21,29-34</sup>. Como alternativa a la CRH (difícil de conseguir en nuestro medio), se puede usar la desmopresina (sensibilidad y especificidad de 92,1% y 100% respectivamente), y la interpretación es igual a como se mencionó con la CRH<sup>6</sup>. Para confirmar que el cateterismo fue exitoso, se puede hacer una medición de prolactina y calcular el gradiente prolactina seno petroso/vena periférica, donde un valor mayor de 1,8 indica que el catéter se posicionó adecuadamente en el seno petroso<sup>6,35</sup>. En los estudios realizados a la fecha el cateterismo ha demostrado ser útil para hacer una diferenciación entre enfermedad de Cushing y tumores ectópicos<sup>25</sup>. Si la relación de ACTH seno petroso/vena periférica es menor de 2 sin estímulo o menor de 3 con estímulo, se debe proceder a la realización de imágenes en tórax, abdomen y cuello para tratar de identificar un tumor ectópico que explique el cuadro clínico<sup>6,7,18,34</sup>.

Los estudios de imágenes convencionales (fig. 2) permiten la localización de estos tumores, pero cuando son negativos (lo que puede ocurrir en el 20% de los casos) se pueden usar imágenes de medicina nuclear con Indio<sup>111</sup>-octreotido, Yodo<sup>123</sup>-metabencilguanidina (MIBG), entre otros, que permiten el diagnóstico en algunos de los casos no identificados por otros medios de imágenes<sup>23,36-39</sup>. Sin embargo, al realizar estudios con análogos de somatostatina radiomarcados se debe tener en cuenta que no todos los tumores poseen receptores o los subtipos para los cuales los análogos de somatostatina son más afines (receptores 2 y 5), y pueden existir falsos positivos en patologías



**Figura 3** Adrenales normales. Para comparación se presenta la tomografía de un paciente de 18 años donde se aprecian las glándulas suprarrenales de tamaño normal. Compárese el tamaño con las figuras 1 y 2

no neoplásicas como neumonía, enfermedades granulomatosas o fibrosis postradioterapia<sup>23,36,37</sup> y en varias series de casos de SCE el rendimiento diagnóstico de estas imágenes no ha sido el mejor, con una sensibilidad de tan solo el 50-60%<sup>23,36,37</sup>. Además en la mayoría de casos en los que la tomografía o la resonancia fueron negativos, el estudio de medicina nuclear también fue negativo<sup>10-12</sup>. Recientemente se ha venido utilizando la tomografía con emisión de positrones (PET/CT), donde el marcador galio (<sup>68</sup>Ga-DOTATATE) ha demostrado que puede ser útil en la localización de tumores no detectados en otras imágenes, con una mayor sensibilidad en comparación al marcador tradicional 18 fluorodeoxiglucosa (FDG-PET, 82% vs. 66%) en tumores bien diferenciados<sup>4,25,38-40</sup>. En tumores de alto grado o indeterminados la combinación de <sup>68</sup>Ga-DOTATATE con PET/CT con 18 fluorodeoxiglucosa (FDG) podría mejorar la sensibilidad diagnóstica a un 92%<sup>39</sup>. También se ha usado el marcador <sup>18</sup>F-DOPA con buenos resultados<sup>20,41</sup>. En estos estudios también se pueden presentar falsos positivos, como en el caso de procesos inflamatorios (colecistitis, enfermedades granulomatosas, cicatrices previas) y falsos negativos (lesiones menores de 1 cm, insulinomas benignos, TNE malignos)<sup>40</sup>. En una revisión sistemática de la literatura<sup>42</sup> se comparó la eficacia de diferentes estudios de imágenes en la localización de TNE causantes del SCE: tomografía 66,2%; RM 51,5%; Indio<sup>111</sup>-octreotido 48,9%; FDG-PET 51,7%; F-DOPA-PET 57,1%; MIBG 30,8%, y Ga<sup>68</sup> con análogo de somatostatina-PET 81,8%. Los estudios con galio tuvieron una sensibilidad del 100% para la localización del TNE en SCE con tumores ocultos (figs. 3 y 4).

## Tratamiento

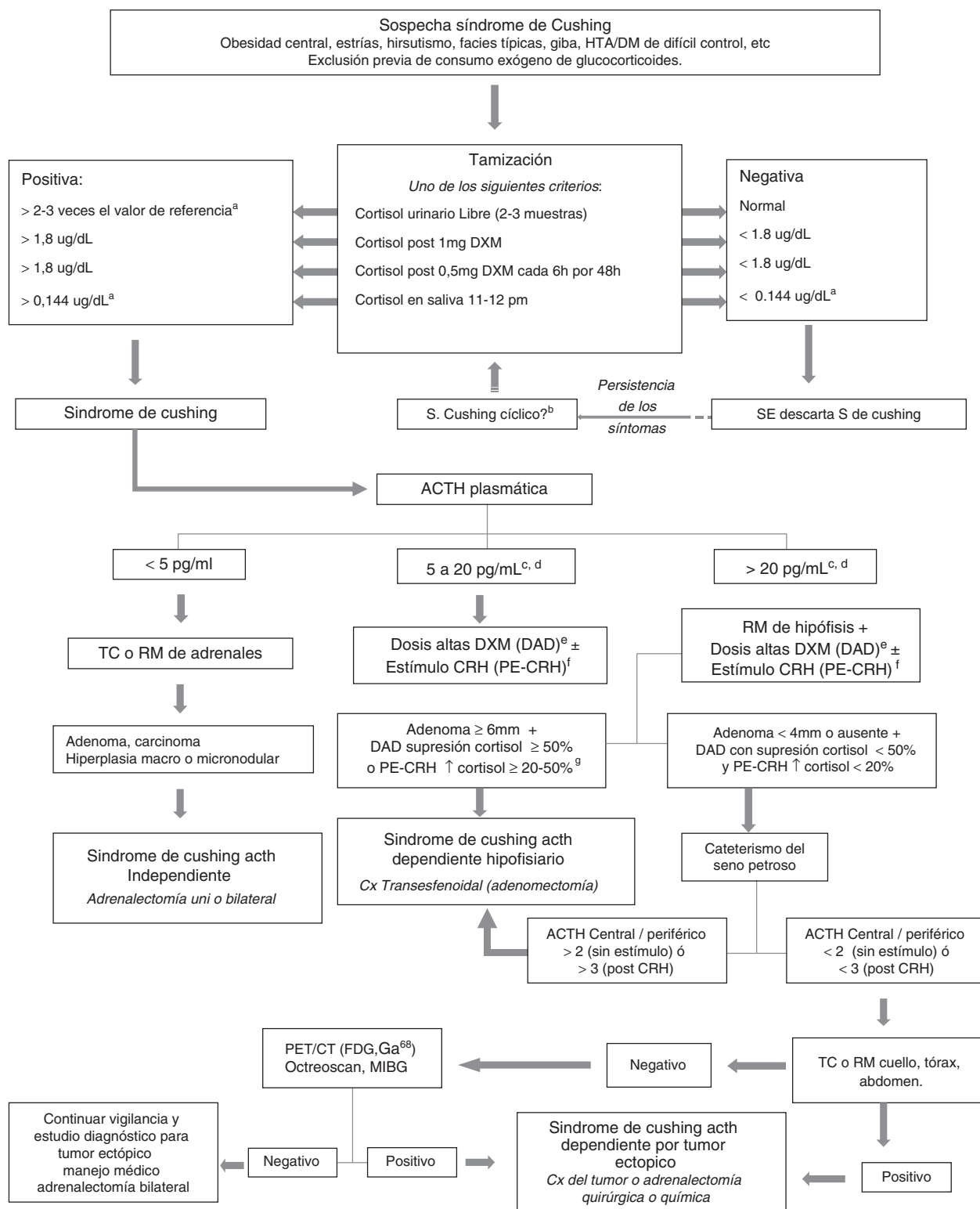
En cuanto al tratamiento, en el SCE se debe hacer manejo quirúrgico de la lesión primaria, y en las distintas series, este procedimiento se asocia a tasas de curación del hipercortisolismo muy variables (12% a 71%) ante los múltiples tipos de tumores que lo pueden causar y que tienen comportamientos biológicos muy diferentes que en muchas ocasiones impiden su resección quirúrgica<sup>10-12,15</sup>. Las cifras de curación tumoral oscilan entre el 29 al 35%<sup>11,25</sup>, aunque algunas neoplasias como los tumores neuroendocrinos bronquiales pueden tener mejores resultados (curación en el 72-83%

de los casos)<sup>5,10,25</sup>. La supervivencia reportada es del 32,2% a 35%<sup>10-12</sup>. La mortalidad también es muy variable en las distintas series debido a los diferentes tipos de tumores identificados en las mismas: 21% a 63%<sup>11,12,15,16</sup>. En estos pacientes el pronóstico depende del tipo de tumor (por ejemplo, en el carcinoma de células pequeñas de pulmón la sobrevida promedio es de 6-8 meses mientras que en los carcinoides y tumores ocultos es mucho mayor) y de la presencia de metástasis al momento del diagnóstico del SC (como ocurre en el carcinoma medular de tiroides y los TNE de las células de los islotes pancreáticos)<sup>8,13,18,23,43,44</sup>.

En muchos casos la enfermedad tumoral está muy avanzada y no se puede hacer resección del tumor o el hipercortisolismo es tan grave que se requiere un control rápido del mismo. Para estos pacientes existen otras alternativas como la adrenalectomía bilateral, la cual se asocia a una rápida resolución del hipercortisolismo. Se ha reportado una mejoría significativa tras la cirugía en muchas de las manifestaciones del Cushing como hipertensión, diabetes, debilidad muscular, alteraciones menstruales, obesidad, cambios fenotípicos y calidad de vida<sup>45-48</sup>, aunque la fatiga y los trastornos psiquiátricos pueden persistir en el tiempo<sup>48,49</sup>. En general, la adrenalectomía es segura y es una excelente alternativa para pacientes sin adecuada respuesta al tratamiento médico, con cortos tiempos de estancia hospitalaria (3 días) y baja tasa de complicaciones<sup>45</sup>. La adrenalectomía laparoscópica se asocia a menor incidencia de sangrado, menor estancia hospitalaria y morbilidad respecto a la adrenalectomía abierta, pero no ha demostrado unas menores tasas de mortalidad<sup>45-48,50</sup>.

La supervivencia de los pacientes operados es mejor al compararlos con pacientes no intervenidos (sobrevida a un año de 67% vs. 0%), en especial con tumores no identificados en el estudio diagnóstico<sup>47</sup>, y puede llegar a ser hasta 2,5 años mayor en pacientes con TNE del páncreas<sup>50</sup>. Las tasas de mortalidad tras la adrenalectomía bilateral a 30 días son mayores en los casos de SCE en comparación con la enfermedad de Cushing (4% vs. 1%), siendo las infecciones y sepsis las causas principales. Es probable que esto se deba a una mayor gravedad del hipercortisolismo y de la inmunosupresión y una enfermedad tumoral más avanzada en los primeros. A largo plazo (35 meses), la media de la mortalidad fue del 39%<sup>48</sup> y del 44% a 10 años<sup>49</sup>, principalmente por progresión del SC<sup>48</sup>.





**Figura 4 Algoritmo diagnóstico en el síndrome de Cushing.** a. Los valores varían según rangos de referencia del laboratorio. b. Si persiste la sospecha repetir los estudios periódicamente. c. Considerar síndrome de Cushing ACTH dependiente que ha conducido a una hiperplasia adrenal que se ha automatizado. d. se interpreta igual que en los casos con ACTH mayor de 20 pg/mL. e. Si con la prueba con dosis bajas de DXM suprimió más del 50% de la concentración basal de cortisol, se puede omitir. f. Si en la prueba con dosis altas de dexametasona no hay supresión del cortisol mayor del 50% se debe hacer el estímulo con CRH. g. También se puede considerar el aumento de la ACTH del 35-50% tras CRH como prueba positiva. CX: cirugía; DM: diabetes Mellitus; DXM: dexametasona; HTA: hipertensión arterial; TC: tomografía; RM: resonancia magnética; PET: tomografía por emisión de positrones.

Otra alternativa es el uso de medicamentos que inhiban la síntesis de glucocorticoides (ketoconazol, metirapona) o que sean adrenolíticos (mitotane), que permiten el control total o parcial del hipercortisolismo (cortisol urinario libre dentro del valor normal de referencia del laboratorio), y se pueden usar de forma conjunta con la quimioterapia u otras modalidades terapéuticas para el manejo de la neoplasia de base, como terapia puente antes de la cirugía u otras intervenciones y como terapia inicial en SCE secundario a tumores ocultos. Estas terapias se asocian a tasas variables de control del hipercortisolismo y pueden causar toxicidad significativa (vómito, diarrea, dolor abdominal, hepatitis aguda, hipogonadismo masculino, alteraciones neurológicas, alargamiento del QT, inducción de insuficiencia adrenal, entre otras) e interacciones farmacológicas (actúan sobre la enzima CYP3A4) que pueden dificultar la tolerancia y el uso a largo plazo<sup>11,51-54</sup>. Sin embargo, se han descrito algunos casos de pacientes que recibieron tratamiento combinado con estas medicaciones (metirapona y ketoconazol; metirapona, ketoconazol y mitotane) con control del hipercortisolismo por varios años con buena tolerancia<sup>55-57</sup>.

Los tumores productores de ACTH pueden expresar receptores de somatostatina y de dopamina, y al actuar sobre ellos se puede regular la producción de cortisol. Se han reportado casos manejados con análogos de somatostatina en monoterapia (octreotide)<sup>58,59</sup> o en combinación con agonistas del receptor D2 de dopamina (cabergolina)<sup>11,60-62</sup> con reportes de control variable del hipercortisolismo pero sin impacto sobre el crecimiento tumoral. A la fecha no hay estudios que evalúen la terapia con pasireotide en SCE. No obstante, existen varios protocolos que evaluarán la utilidad en pacientes con tumores neuroendocrinos con manifestaciones clínicas ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov))

En casos de TNE agresivos (carcinomas neuroendocrinos) o con metástasis asociadas se ha utilizado la quimioterapia<sup>63</sup>. También se ha descrito la terapia con radioisótopos en casos de enfermedad metastásica o no susceptible de resección (principalmente en TNE gastroenteropancreáticos y de pulmón) e inclusive como adyuvancia prequirúrgica con sustancias como itrio (<sup>90</sup>Y-DOTATOC) y lutecio (<sup>177</sup>Lu-OCTREOTATE), los cuales se asocian a tasas de control variables (4 a 33%) y medias de supervivencia de 22 a 46 meses<sup>37</sup>. También se ha encontrado mejoría en la calidad de vida, control sintomático en el 40 a 70% de los casos, y una supervivencia libre de progresión de 17 a 29 meses<sup>40,64</sup>. Se ha utilizado también la radiofrecuencia o la quimioembolización para el manejo de metástasis hepáticas y de radioterapia en lechos tumorales o en sitios de metástasis<sup>11,40</sup>. En pacientes con SCE secundario a carcinoma medular de tiroides<sup>65</sup> se ha logrado el control del hipercortisolismo con el uso de los inhibidores de tirosina quinasa<sup>66</sup> vandetanib y sorafenib<sup>67-69</sup>.

En la serie del HSVF hubo control completo del hipercortisolismo en los dos pacientes con TNE, tras la resección exitosa del tumor y la adrenalectomía bilateral abierta en la paciente con tumor neuroendocrino pancreático. Sin embargo, la paciente con TNE bronquial presentó una recaída del SC siete años después al presentar recidiva tumoral en el mismo sitio; tras la cirugía volvió a entrar en remisión sin recaídas hasta el último seguimiento disponible en 2013. La paciente con carcinoma medular de tiroides tenía enfermedad metastásica avanzada que impidió la resección tumoral, pero tuvo mejoría de las

manifestaciones del SC tras la realización de adrenalectomía bilateral y control parcial de la diarrea crónica y del *flushing* con un análogo de somatostatina<sup>5,8</sup>. Posteriormente falleció ante el extenso compromiso tumoral que presentaba<sup>8</sup>. El paciente con TNE no identificado se manejó con ketoconazol, con el que se logró controlar el hipercortisolismo y mejoró notoriamente el control glucémico y de su hipertensión. Sin embargo, se desconoce su evolución posterior porque se perdió del seguimiento. La hipocalcemia se resolvió por completo en todos los pacientes<sup>5</sup>.

En conclusión, el SCE es una entidad poco frecuente que puede tener manifestaciones clínicas, tasas de supervivencia y pronóstico muy variables dependiendo del tipo de tumor que la cause. Esta entidad representa un gran reto diagnóstico para el clínico y su tratamiento está encaminado a la resección del tumor primario o a su control con terapia sistémica, y en muchas ocasiones se requiere de forma concomitante el manejo del hipercortisolismo con medicamentos que inhiben la síntesis adrenal de glucocorticoides o mediante la realización de adrenalectomía bilateral.

## Fuente de financiación

Ninguna.

## Agradecimientos

Ninguna.

## Bibliografía

1. AbdelMannan D, Selman WR, Arafah BM. Peri-operative management of Cushing's disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11:127-34.
2. Hatipoglu BA. Cushing's syndrome. *J Surg Oncol*. 2012;106:565-71.
3. Alexandraki KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11:117-26.
4. Ferone D, Albertelli M. Ectopic Cushing and other paraneoplastic syndromes in thoracic neuroendocrine tumors. *Thorac Surg Clin*. 2014;24:277-83.
5. Gutiérrez-Restrepo J, Builes-Barrera CA, Toro-Escobar JM, Gómez-Corrales JD, Toro-Lugo C, Uribe-Londoño F, et al. Características clínicas y epidemiológicas del síndrome de Cushing. *Medellín, 1986-2010. Medicina y Laboratorio*. 2013;19:473-85.
6. Montoya-Escobar J, Builes-Montaña C, Gutiérrez-Restrepo J, Campuzano-Maya G. Muestreo de senos petrosos inferiores en el diagnóstico de pacientes con síndrome de Cushing dependiente de hormona adrenocorticotrófica. *Medicina & Laboratorio*. 2013;19:411-50.
7. Gutiérrez-Restrepo J, Latorre-Sierra G, Campuzano-Maya G. Síndrome de Cushing. *Medicina & Laboratorio*. 2009;15:411-30.
8. Gutiérrez-Restrepo J, Castro-Martínez DC, Vélez-Hoyos A, Pérez-Cadavid JC. Síndrome de Cushing secundario a carcinoma medular de tiroides: descripción de un caso y revisión de la literatura. *latreia*. 2014;27:90-8.
9. Valenzuela A, Zuñiga E. Ectopic Cushing diagnosis and hybrid SPECT/CT Octreotide-In111 images. *Acta Med Colomb*. 2006;31:47.
10. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick RH, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:371-7.

11. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4955-62.
12. Ejaz S, Vassilopoulou-Sellin R, Busaidy NL, Hu MI, Waguespack SG, Jimenez C, et al. Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion: the University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience. *Cancer.* 2011;117:4381-9.
13. Wajchenberg BL, Mendonça B, Liberman B, Adelaide M, Pereira A, Kirschner MA. Ectopic ACTH syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995;53:139-51.
14. Barbosa SL, Rodien P, Leboulleux S, Niccoli-Sire P, Kraimps JL, Caron P, et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone-syndrome in medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective analysis and review of the literature. *Thyroid.* 2005;15:618-23.
15. Aniszewski JP, Young WF, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J Surg.* 2001;25:934-40.
16. Isidori AM, Kaltsas GA, Grossman AB. Ectopic ACTH syndrome. *Front Horm Res.* 2006;35:143-56.
17. Silye R, Rieger R, Topakian R, Dunzinger A, Aigner RM, Pichler R. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotropin secretion by oncocytic thyroid nodule. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:39-40.
18. Isidori AM, Lenzi A. Ectopic ACTH syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:1217-25.
19. Asa SL, Kovacs K, Vale W, Petrusz P, Vecsei P. Immunohistologic localization of corticotrophin-releasing hormone in human tumors. *Am J Clin Pathol.* 1987;87:327-33.
20. Schalin-Jääntti C, Asa SL, Arola J, Sane T. Recurrent acute-onset Cushing's syndrome 6 years after removal of a thymic neuroendocrine carcinoma: from ectopic ACTH to CRH. *Endocr Pathol.* 2013;24:25-9.
21. Salvatori R. Ectopic Cushing's syndrome: some facts. *Indian J Med Res.* 2009;129:4-6.
22. Smallridge RC, Bourne K, Pearson BW, Van Heerden JA, Carpenter PC, Young WF. Cushing's syndrome due to medullary thyroid carcinoma: diagnosis by proopiomelanocortin messenger ribonucleic acid in situ hybridization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4565-8.
23. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's Syndrome *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37:135-49, ix.
24. Van Zaane B, Nur E, Squizzato A, Dekkers OM, Twickler MT, Fliers E, et al. Hypercoagulable state in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2743-50.
25. Kakade HR, Kasaliwal R, Jagtap VS, Bukan A, Budyal SR, Khare S, et al. Ectopic ACTH-secreting syndrome: a single-center experience. *Endocr Pract.* 2013;19:1007-14.
26. Newell-Price J, Morris DG, Drake WM, Korbonits M, Monson JP, Besser GM, et al. Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1640-5.
27. Invitti C, Pecori Giralardi F, de Martin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:440-8.
28. Doi M, Sugiyama T, Izumiya H, Yoshimoto T, Hirata Y. Clinical features and management of ectopic ACTH syndrome at a single institute in Japan. *Endocr J.* 2010;57:1061-9.
29. Kola B, Grossman AB. Dynamic testing in Cushing's syndrome. *Pituitary.* 2008;11:155-62.
30. Kaltsas GA, Giannulis MG, Newell-Price JD, Dacie JE, Thakkar C, Afshar F, et al. A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:487-92.
31. Utz A, Biller BM. The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:1329-38.
32. Colao A, Faggiano A, Pivonello R, Pecori Giralardi F, Cavagnini F, Lombardi G, et al. Inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: results of an Italian multicenter study. *Eur J Endocrinol.* 2001;144:499-507.
33. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA, et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 1991;325:897-905.
34. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1526-40.
35. Castinetti F, Morange I, Dufour H, Jaquet P, Conte-Devoux B, Girard N, et al. Desmopressin test during petrosal sinus sampling: a valuable tool to discriminate pituitary or ectopic ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:271-7.
36. Tsagarakis S, Christoforaki M, Giannopoulou H, Rondogianni F, Housianakou I, Malagari C, et al. A reappraisal of the utility of somatostatin receptor scintigraphy in patients with ectopic adrenocorticotropin Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4754-8.
37. Tabarin A, Valli N, Chanson P, Bachelot Y, Rohmer V, Bex-Bachellet V, et al. Usefulness of somatostatin receptor scintigraphy in patients with occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1193-202.
38. Venkitaraman B, Karunanithi S, Kumar A, Bal C, Ammini AC, Kumar R. <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET-CT in the localization of source of ectopic ACTH in patients with ectopic ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Clin Imaging.* 2014;38:208-11.
39. Kayani I, Bomanji JB, Groves A, Conway G, Gacinovic S, Win T, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using <sup>68</sup>Ga-DOTATATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and <sup>18</sup>F-FDG. *Cancer.* 2008;112:2447-55.
40. Bodei L, Cremonesi M, Kidd M, Grana CM, Severi S, Modlin IM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy for advanced neuroendocrine tumors. *Thorac Surg Clin.* 2014;24:333-49.
41. Kauhanen S, Seppänen M, Ovaska J, Minn H, Bergman J, Korsoff P, et al. The clinical value of [<sup>18</sup>F]fluorodihydroxyphenylalanine positron emission tomography in primary diagnosis, staging, and restaging of neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16:255-65.
42. Isidori AM, Sbardella E, Zatelli MC, Boschetti M, Vitale G, Colao A, et al. Conventional and nuclear medicine imaging in ectopic Cushing's syndrome: A systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;JC20151589.
43. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009;19:565-612.
44. Teves DA. Clinical approach of Cushing syndrome resulting from ACTH-producing metastatic neuroendocrine tumor. *The Endocrinologist.* 2005;15:401-4.
45. Salameh JR, Borman KR, Varkarakis GM. Laparoscopic bilateral adrenalectomy for occult ectopic ACTH syndrome. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2008;18:52-5.
46. McCance DR, Russell CF, Kennedy TL, Hadden DR, Kennedy L, Atkinson AB. Bilateral adrenalectomy: low mortality and morbidity in Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;39:315-21.
47. Li H, Yan W, Mao Q, Lu Z, Zeng Z. Role of adrenalectomy in ectopic ACTH syndrome. *Endocr J.* 2005;52:721-6.
48. Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, Osswald A, Schneider HJ, Schopohl J, et al. Clinical review: Outcome of bilateral

- adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3939–48.
49. Oßwald A, Plomer E, Dimopoulou C, Milian M, Blaser R, Ritzel K, et al. Favorable long-term outcomes of bilateral adrenalectomy in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2014;171:209–15.
  50. Amikura K, Alexander HR, Norton JA, Doppman JL, Jensen RT, Nieman L, et al. Role of surgery in management of adrenocorticotrophic hormone-producing islet cell tumors of the pancreas. *Surgery.* 1995;118:1125–30.
  51. Fleseriu M, Petersenn S. Medical therapy for Cushing's disease: adrenal steroidogenesis inhibitors and glucocorticoid receptor blockers. *Pituitary.* 2015.
  52. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2807–31.
  53. Tabarin A, Navarranne A, Guérin J, Corcuff JB, Parneix M, Roger P. Use of ketoconazole in the treatment of Cushing's disease and ectopic ACTH syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;34:63–9.
  54. Farwell AP, Devlin JT, Stewart JA. Total suppression of cortisol excretion by ketoconazole in the therapy of the ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Am J Med.* 1988;84:1063–6.
  55. Sharma ST, Nieman LK. Prolonged remission after long-term treatment with steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome caused by ectopic ACTH secretion. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:531–6.
  56. Corcuff JB, Young J, Masquefa-Giraud P, Chanson P, Baudin E, Tabarin A. Rapid control of severe neoplastic hypercortisolism with metyrapone and ketoconazole. *Eur J Endocrinol.* 2015;172:473–81.
  57. Valassi E, Crespo I, Gich I, Rodríguez J, Webb SM. A reappraisal of the medical therapy with steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77:735–42.
  58. Bertagna X, Favrod-Coune C, Escourolle H, Beuzebec P, Christoforov B, Girard F, et al. Suppression of ectopic adrenocorticotrophic secretion by the long-acting somatostatin analog octreotide. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68:988–91.
  59. von Werder K, Muller OA, Stalla GK. Somatostatin analogs in ectopic corticotropin production. *Metabolism.* 1996;45:129–31.
  60. Pivonello R, Ferone D, Lamberts SW, Colao A. Cabergoline plus lanreotide for ectopic Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:2457–8.
  61. Gatto F, Hofland LJ. The role of somatostatin and dopamine D2 receptors in endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18:R233–51.
  62. de Bruin C, Feelders RA, Lamberts SW, Hofland LJ. Somatostatin and dopamine receptors as targets for medical treatment of Cushing's Syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009;10:91–102.
  63. Rajeev SP, McDougall S, Terlizzo M, Palmer D, Daousi C, Cuthbertson DJ. Evolution in functionality of a metastatic pancreatic neuroendocrine tumour (pNET) causing Cushing's syndrome: treatment response with chemotherapy. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:70.
  64. van der Zwan WA, Bodei L, Mueller-Brand J, de Herder WW, Kvols LK, Kwekkeboom DJ. GEPNETs update: Radionuclide therapy in neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol.* 2015;172:R1–8.
  65. Gómez K, Varghese J, Jiménez C. Medullary thyroid carcinoma: molecular signaling pathways and emerging therapies. *J Thyroid Res.* 2011;2011:815826.
  66. Cabanillas ME, Hu MI, Jimenez C. Medullary thyroid cancer in the era of tyrosine kinase inhibitors: to treat or not to treat—and with which drug—those are the questions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4390–6.
  67. Barroso-Sousa R, Lerario AM, Evangelista J, Papadia C, Lourenço DM, Lin CS, et al. Complete resolution of hypercortisolism with sorafenib in a patient with advanced medullary thyroid carcinoma and ectopic ACTH (adrenocorticotrophic hormone) syndrome. *Thyroid.* 2014;24:1062–6.
  68. Baudry C, Paepgeaey AC, Groussin L. Reversal of Cushing's syndrome by vandetanib in medullary thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369:584–6.
  69. Pitoia F, Bueno F, Schmidt A, Lucas S, Cross G. Rapid response of hypercortisolism to vandetanib treatment in a patient with advanced medullary thyroid cancer and ectopic Cushing syndrome. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59:352–5.