

# Síndrome de Cushing secundario a un carcinoma suprarrenal metastásico como causa de hipertensión resistente

*Cushing's syndrome secondary to metastatic suprarrenal carcinoma as cause of resistant hypertension*

**Meritxell Gavaldà Manso** , **Gemma Mut Ramon** , **Lluís Planas Bibiloni** ,  
**Andrés Arturo Arteaga Lujan** , **Maria Magdalena Femenías Sureda** 

*Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Son Espases*

## Autor correspondencia

Meritxell Gavaldà Manso

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Son Espases

Carretera de Valldemossa, 79 - 07120 Palma, Mallorca

E-mail: meritxellgavaldamanso@gmail.com

**Recibido:** 8 - IX - 2021

**Aceptado:** 23 - XI - 2021

**doi:** 10.3306/AJHS.2021.36.04.182

## Resumen

Mujer de 67 años con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus, ingresada en Traumatología por una infección protésica precoz. Se solicitó valoración por Medicina Interna debido a mal control tensional y glucémico asociado a alteración conductual. En la analítica destacaban una alcalosis metabólica, hemoglobina de 10.1 mg/dl con VCM de 101 fl, función renal preservada con hipocaliemia y perfil lipídico sin alteraciones. Se realizó un estudio de hipertensión secundaria, detectando un cortisol urinario elevado (2396.8 ug/24h), con ACTH en plasma normal. Por la sospecha de síndrome de Cushing, se solicitó una TC toraco-abdominal que reveló una gran masa suprarrenal heterogénea sugestiva de neoforación junto con micronódulos pulmonares (sospechosos de M1). La anatomía patológica reveló un carcinoma adrenocortical tipo oncocítico de alto grado. El TC de control a los 3 meses reveló progresión local y metastásica. Finalmente la paciente fue éxito durante el seguimiento.

**Palabras clave:** Hipertensión, síndrome de Cushing, neoplasia adrenal.

## Abstract

A 67 years old woman with a medical history of hypertension and diabetes mellitus was admitted to the Traumatology ward to treat early prosthetic infection. A consult to Internal Medicine was done due to poor blood pressure and glycaemic control as well as behavioural swings. The blood tests showed metabolic alkalosis, haemoglobin of 10.1 mg/dl with MCV of 101 fl, preserved renal function with hypokalaemia and lipid profile without alterations. Secondary hypertension was screened for, detecting high urinary cortisol (2396.8 ug/24h) with normal serum ACTH. A thoracoabdominal CT scan was asked for, suspecting Cushing syndrome. The CT scan revealed a big heterogenic adrenal mass as well as pulmonary micronodules, that seemed to be compatible with neoplastic origin with metastasis. The anatomopathological report disclosed a high nuclear grade oncocytic adrenocortical carcinoma. Control CT scan revealed local and metastatic progression. Finally the patient passed away during the follow-up.

**Keywords:** Hypertension, Cushing syndrome, adrenal neoplasm.

## Caso clínico

Una mujer de 67 años se encontraba ingresada en la planta de traumatología por una infección protésica precoz de una prótesis de fémur. Como antecedentes personales, la paciente era natural de Alemania, vivía sola sin apoyo familiar y negaba consumo de tóxicos. Como antecedentes patológicos presentaba una hipertensión arterial en tratamiento con ramipril, diabetes mellitus tipo II en tratamiento con insulina y una fractura subcapital de cadera derecha en fase de convalecencia que había sido intervenida el mes previo. La paciente no había acudido al centro de salud en los 7 años previos ni a la consulta de control tras la intervención quirúrgica.

Se solicitó valoración por Medicina Interna debido a mal control tensional a pesar de tratamiento con 5 fármacos (enalapril, espironolactona, carvedilol, amlodipino y furosemida) y mal control glucémico. En la exploración inicial se objetivó anasarca, equimosis cutánea y alteración conductual. En la analítica destacaban alcalosis metabólica, hipocaliemia e hipoalbuminemia severa. Ante dichos hallazgos se amplió el estudio con orina de 24 horas incluyendo cortisol y actividad de la renina y aldosterona en plasma para descartar un posible origen secundario de la hipertensión. El cociente aldosterona/renina fue 0.05 (normal hasta 1.2)

Se detectó un cortisol urinario elevado a 2396.8 ug/24h (límite de la normalidad 176 ug/24h), con hormona adrenocorticotropa (ACTH) en plasma normal (19,4 ug/dl). Por la sospecha de síndrome de Cushing, se solicitó una TC toraco-abdominal que reveló una gran masa suprarrenal heterogénea sugestiva de neoformación junto con micronódulos pulmonares (sospechosos de M1). Para completar el estudio se realizó una PET-TC que detectó una M1 hepática. Se solicitaron hormonas sexuales, que mostraron hiperandrogenismo. El caso se orientó como síndrome de Cushing e hiperandrogenismo por probable carcinoma suprarrenal.

Tras los resultados de las pruebas de imagen se inició ketoconazol, con mejoría de la tensión arterial. Se presentó el caso en sesión médico-quirúrgica y se decidió realizar cirugía citorrreductora. Se realizó una extracción completa de la masa. El estudio macroscópico objetivó un tumor de 15x14x13.5 cm con extensas áreas de necrosis y hemorragia. El análisis microscópico reveló que se trataba de un carcinoma adrenocortical tipo oncocítico de alto grado que sobrepasaba la cortical glandular, sin invasión linfática, vascular ni perineural.

Tras la intervención, se inició mitotano debido a que se trataba de una neoplasia avanzada y se pautó hidrocortisona como sustitución adrenal. Se solicitó una TC de control a los 3 meses de la cirugía, que reveló incontables nódulos pulmonares bilaterales y múltiples lesiones hepáticas que habían aumentado en tamaño y en número, así como una lesión de aspecto quístico con masas sólidas lobuladas en el lecho quirúrgico en relación con recidiva tumoral. También se solicitaron varios controles de hormonas androgénicas, que persistieron elevadas. Por lo tanto, la paciente presentó una progresión tumoral tanto a nivel radiológico como hormonal. Finalmente, la paciente fue dada de alta a un centro sociosanitario y fue éxitus.

## Discusión

La hipertensión resistente se define como aquella superior a 140/90 mmHg a pesar de 3 fármacos (siendo 1 de ellos un diurético). Inicialmente hay que descartar mal cumplimiento terapéutico, una medición incorrecta de la tensión arterial y el efecto de bata blanca<sup>1</sup>. El segundo paso es descartar una hipertensión arterial secundaria, cuyas causas más frecuentes son: apnea obstructiva del sueño, enfermedad renal, estenosis de la arteria renal, hiperaldosteronismo primario, enfermedad tiroidea, síndrome de Cushing, feocromocitoma y coartación de aorta<sup>2</sup>.

Debe realizarse una exploración física completa a todos los pacientes, prestando atención a los pulsos y a soplos. Además, es imprescindible un ECG, una radiografía de tórax, una analítica con función renal, ionograma, perfil

lipídico, ácido úrico y hormonas tiroideas, un sedimento de orina, el cociente albúmina/creatinina en orina, una ecografía renal y un ecocardiograma. Según los resultados de las pruebas de primera línea y según la sospecha diagnóstica, se realizaran otras pruebas más dirigidas (aldosterona y renina séricas, cortisol en orina, metanefrinas en orina, angioRM renal, estudio del sueño o TC toraco-abdominal)<sup>3</sup>.

En nuestro caso la exploración cardiopulmonar y abdominal fueron anodinas y los pulsos estaban presentes y eran simétricos. La paciente pesaba 85 kg y medía 174 cm (IMC 28 kg/m<sup>2</sup>). En la analítica destacaban una alcalosis metabólica, hemoglobina de 10.1 mg/dl con volumen corpuscular medio (VCM) de 101 fl, hiperglucemia, función renal preservada con hipocaliemia y perfil lipídico sin alteraciones (TG 76 mg/dl, colesterol total 108 mg/dl, LDL 61 mg/dl, HDL 32 mg/dl). El ECG mostró un bloqueo de rama derecha. No hubo hallazgos significativos en la radiografía de tórax ni en la ecografía renal. En el ecocardiograma se objetivó una función de eyección preservada, disfunción diastólica grado I, hipertrofia concéntrica ligera del ventrículo izquierdo y ausencia de alteraciones en aorta ascendente.

En nuestra paciente se llegó a sospechar una enfermedad renal debido a la anasarca y la hipoalbuminemia, pero la paciente no presentó alteración de la función renal. Se solicitó orina de 24h, que descartó proteinuria en rango nefrótico. La paciente no presentó hematuria ni alteración de la función renal durante el ingreso. En la ecografía renal no se visualizaron alteraciones del parénquima renal.

Dadas la alcalosis metabólica y la hipocaliemia, se sospechó un posible hiperaldosteronismo; sin embargo, los niveles de renina, aldosterona y el cociente entre ambas fueron normales.

La masa suprarrenal también podría orientarse como un feocromocitoma, aunque la paciente no presentaba la clínica típica de crisis paroxísticas de hipertensión arterial, cefalea, palpitaciones, palidez y sudoración. Se solicitaron metanefrinas en orina, que fueron negativas.

La estenosis de la arteria renal se sospecha habitualmente por empeoramiento agudo de la función renal al iniciar IECA, cosa que no sucedió con nuestra paciente. En la TC realizada no se visualizó esta alteración vascular. Otros diagnósticos posibles que se descartaron con las exploraciones complementarias fueron la alteración de las hormonas tiroideas y la coartación de aorta.

El síndrome de apnea obstructiva del sueño es una causa frecuente de hipertensión resistente, pero nuestra paciente no presentaba la clínica típica de ronquidos, apneas, somnolencia diurna y cefalea, por lo que no se solicitó una polisomnografía en el estudio inicial.

En nuestro caso se llegó al diagnóstico de síndrome de Cushing por los niveles elevados de cortisol en orina. El siguiente paso es localizar el origen de la producción de cortisol. La primera causa es la aportación exógena, que quedó excluida porque la paciente se encontraba ingresada. Un adenoma hipofisario productor de ACTH o la producción ectópica de ACTH secundaria a un tumor neuroendocrino se descartaron porque los niveles de ACTH eran normales. Se solicitó una TC toracoabdominal buscando una etiología suprarrenal (adenoma adrenal, carcinoma suprarrenal o hiperplasia suprarrenal bilateral)<sup>5</sup>. La TC mostró la masa suprarrenal sugestiva de neoformación que posteriormente se confirmó con la anatomía patológica de la muestra.

El síndrome de Cushing es una causa infrecuente de hipertensión arterial secundaria, con una prevalencia de 0.5% en pacientes hipertensos. Se sospecha por hábito

pícnico, plétora facial, hirsutismo y estrías violáceas. A su vez, el carcinoma suprarrenal también es raro. Según las guías Europeas de carcinoma suprarrenal de 2018, la incidencia de este tipo de tumor es entre 0.7-2 por millón de personas por año. Pueden aparecer a cualquier edad, pero hay un pico de incidencia entre los 40 y 60 años y es más frecuente en mujeres. Habitualmente son esporádicos en adultos, pero también pueden formar parte de síndromes hereditarios (como el síndrome de Lynch). Los carcinomas se pueden presentar como exceso hormonal (50-60%) como en nuestra paciente, por síntomas inespecíficos de masa abdominal (30-40%) o como hallazgo incidental (10-15%). La mediana de supervivencia es de entre 3 y 4 años<sup>5,6</sup>.

### Conflicto de interés

Los investigadores declaran no tener conflicto de interés.

### Bibliografía

1. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-1357. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
2. American Academy of Family Physicians. L, Triscott J, Dobbs B. AFP-secondary HTN- discovering the underlying cause. *Am Fam Physician*. 2017;96(7):453-461. <https://www-aaafp-org.proxy1.lib.tju.edu/afp/2017/1001/p453.html>.
3. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: When, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014;35(19):1245-1254. doi:10.1093/eurheartj/ehf534
4. Santos S, Santos E, Gaztambide S, Salvador J. Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. *Endocrinol y Nutr*. 2009;56(2):71-84. doi:10.1016/S1575-0922(09)70555-8
5. Vieira H, Brain C. Cushing syndrome associated with an adrenal tumour. *BMJ Case Rep*. 2012;3-5. doi:10.1136/bcr-2012-006685
6. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger R, et al. European society of endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the study of adrenal tumors. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(4):G1-G46. doi:10.1530/EJE-18-0608