

Hipercortisolismo cíclico a estudio

M^a Teresa Porter Almaraz
Servicio Endocrinología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Hipercortisolismo a estudio

Niño de 12 años que acude a Urgencias derivado por su pediatra por sospecha de síndrome de Cushing: refieren aumento de **7 kg de peso y 5 cm de talla** en 3 meses, **cara de luna llena, giba de búfalo, acné** en la frente y cuero cabelludo.

La madre refiere además, en los últimos 3 años, 2 **episodios/año** de 1-2 meses de duración de **edemas** en tronco y cara con **hiperfagia** asociada.

Tensión arterial dentro de percentiles (p50-75).

Niega ingesta de fármacos (metilfenidato hasta hace un mes), usa cremas con corticoides (lexxema) de forma ocasional.

Niega trastornos mentales/conductuales, cansancio, debilidad o trastornos del sueño .

Niega situaciones de estrés, ambiente familiar problemático, o situación de abuso en el colegio.



Hipercortisolismo a estudio

Exploración física en 1ª consulta:

Edad: 12 años.

Peso: 50.1 kg (p 54, 0.11 DE).

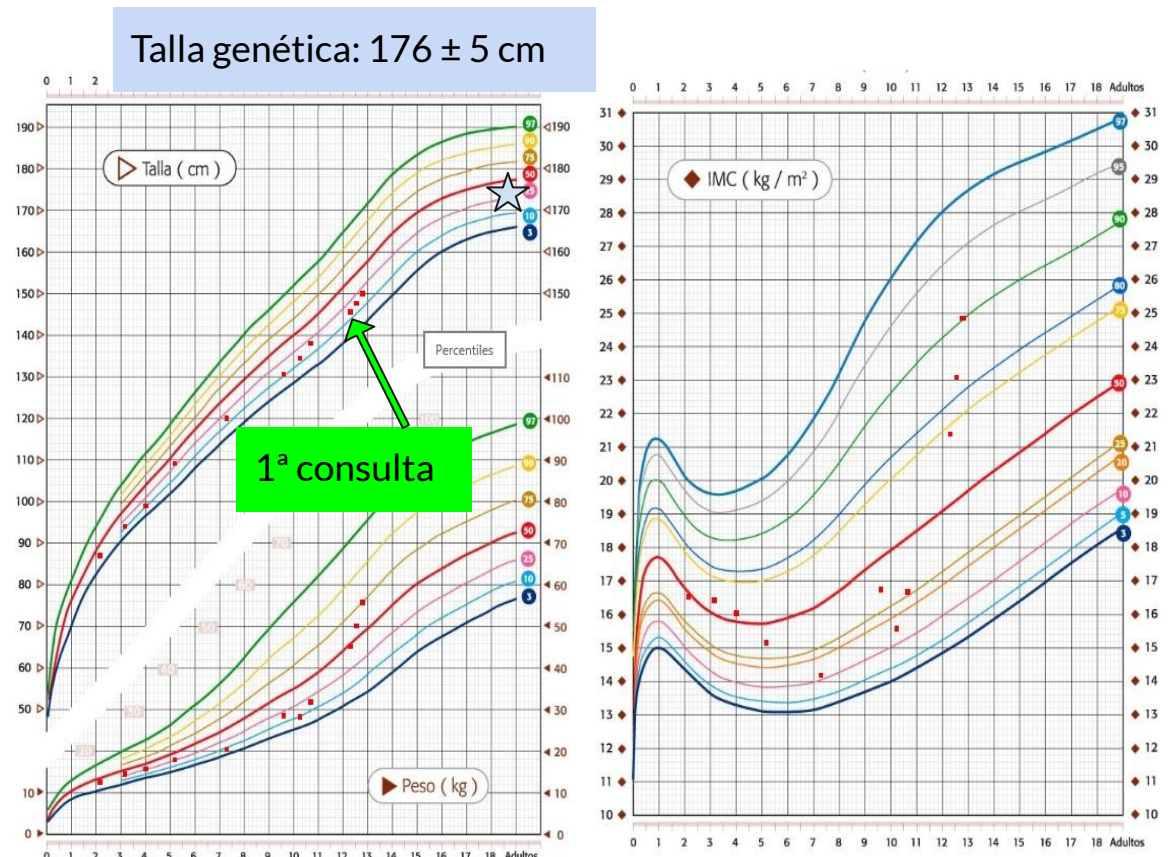
Talla: 147.5 cm (p 16, -1.02 DE).

IMC: 23.03 % (p 78, 0.79 DE).

Superficie Corporal: 1.43 m².

Adiposidad central, cara de luna llena, giba, acné con pústulas y comedones en frente y cuero cabelludo.

Desarrollo puberal: Pubarquia I; Axilarquia -; Testes de 3-4 cc; Tanner II.



Hipercortisolismo a estudio

Pruebas de laboratorio.

	Agosto 2021
ACTH (5-46)	< 5 pg/mL
Cortisol basal (5.3-22.5)	
CLU (20-90)	85 ug/24h // 70 ug/24h
Cortisol tras DXM	10.2 mcg/dL
FSH	0.54 mUI/mL
LH	< 0.07 mUI/mL
Testosterona	< 0.07 ng/mL

1 mg de DXM
(Test de Nugent)

Inadecuada
frenación

Hipercortisolismo

Hipercortisolismo a estudio

Pruebas de laboratorio.

	Agosto 2021	Octubre 2021
ACTH (5-46)	< 5 pg/mL	17 pg/mL
Cortisol basal (5.3-22.5)		5.7 ug/dL (2.8 nocturno)
CLU (20-90)	85 ug/24h 70 ug/24h	
Cortisol tras DXM	10.2 mcg/dL	4.4 ug/dL (-22%)
Cortisol salivar nocturno (0-0.25)		< 0.05 ug/dL
FSH	0.54 mUI/mL	1.07 mUI/mL
LH	< 0.07 mUI/mL	0.40 mUI/mL
Testosterona	< 0.07 ng/mL	< 0.07 ng/mL

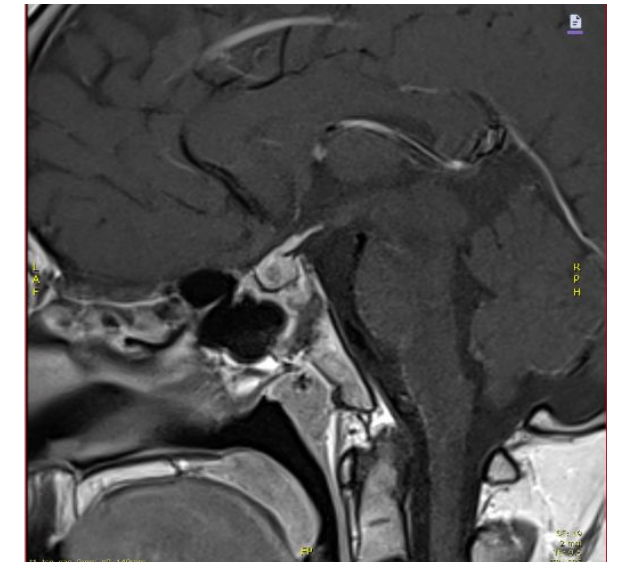
1 mg de DXM
(Test de Nugent)

8 mg de DXM

- No se puede descartar que la supresión de la ACTH ni el valor de cortisol más elevado no se deban a la toma de DXM la noche previa.
- En este ingreso, la ACTH no se encuentra suprimida.
- Se baraja origen hipofisario.



RMN cerebral



Hipercortisolismo a estudio

Pruebas de laboratorio.

Episodios de hipercortisolismo cíclico de características periféricas



Test de Liddle clásico

	Agosto 2021	Octubre 2021	Enero 2022
ACTH (5-46)	< 5 pg/mL	17 pg/mL	< 5 pg/mL
Cortisol basal (5.3-22.5)		5.7 ug/dL (2.8 nocturno)	9.6 ug/dL
CLU (20-90)	85 ug/24h 70 ug/24h		352 ug/24h
Cortisol tras DXM	10.2 mcg/dL	4.4 ug/dL (-22%)	
Cortisol salivar nocturno (0-0.25)		< 0.05 ug/dL	
FSH	0.54 mUI/mL	1.07 mUI/mL	0.3 mUI/mL
LH	< 0.07 mUI/mL	0.40 mUI/mL	< 0.07 mUI/mL
Testosterona	< 0.07 ng/mL	< 0.07 ng/mL	< 0.07 ng/mL

1 mg de DXM
(Test de Nugent)

8 mg de DXM

Hipercortisolismo a estudio

Aumento paradójico del 50%, sugiriendo Enfermedad adrenocortical nodular pigmentada (PPNAD)

Pruebas de laboratorio.

	Agosto 2021	Octubre 2021	Enero 2022	Marzo 2022
ACTH (5-46)	< 5 pg/mL	17 pg/mL	< 5 pg/mL	11 pg/mL
Cortisol basal (5.3-22.5)		5.7 ug/dL (2.8 nocturno)	9.6 ug/dL	7.4 ug/dL
CLU (20-90)	85 ug/24h 70 ug/24h		352 ug/24h	Basal: 33 ug/24h 6° día: 543 ug/24h
Cortisol tras DXM	10.2 mcg/dL	4.4 ug/dL (-22%)		
Cortisol salivar nocturno (0-0.25)		< 0.05 ug/dL		
FSH	0.54 mUI/mL	1.07 mUI/mL	0.3 mUI/mL	2.76 mUI/mL
LH	< 0.07 mUI/mL	0.40 mUI/mL	< 0.07 mUI/mL	2.36 mUI/mL
Testosterona	< 0.07 ng/mL	< 0.07 ng/mL	< 0.07 ng/mL	2.48 ng/mL

1 mg de DXM
(Test de Nugent)

8 mg de DXM

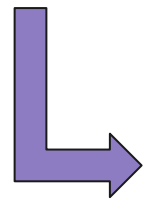
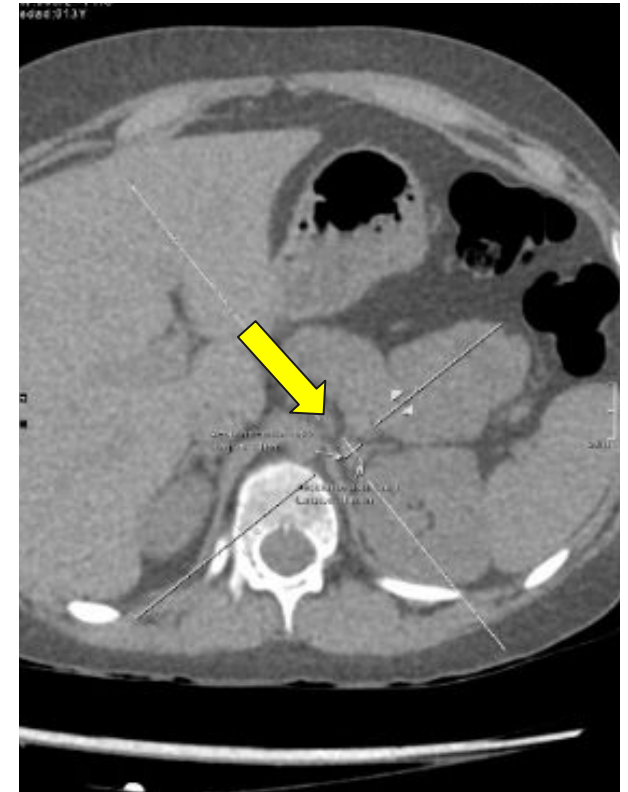
Dosis crecientes DXM
(Test de Liddle clásico)

Hipercortisolismo a estudio

Sospecha de PPNAD...

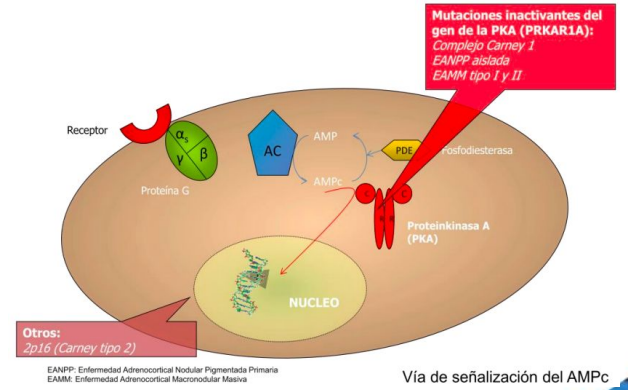
→ TAC abdominal: Engrosamiento de aspecto nodular del brazo medial de la glándula adrenal izquierda. Adrenal derecha de tamaño y morfología preservada.

→ Estudio genético del gen PRKAR1A: variante NM_002734.5:c.491_492del p.(Val164Aspfs*5) en heterocigosis en el exón 5 del gen *PRKAR1A*, clasificada como patogénica y causante de dicha enfermedad.



¿Complejo de Carney?

- Grupo dentro de las neoplasias endocrinas múltiples.
- Herencia autosómica dominante → mutación germinal en heterocigosis del gen *PRKAR1A*



Hipercortisolismo a estudio

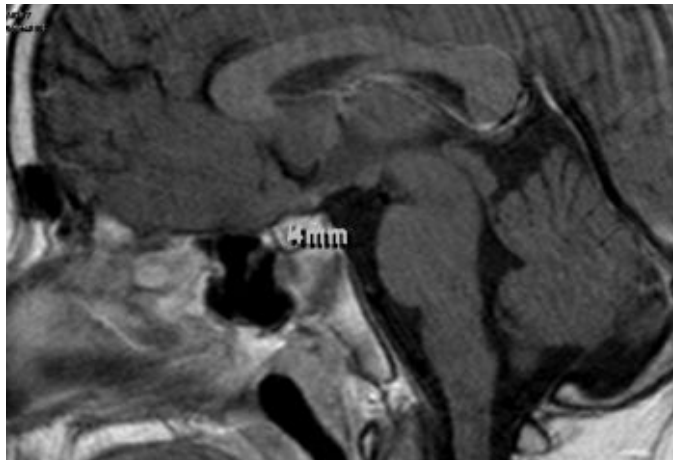
Complejo de Carney: Tumores endocrinos (corteza adrenal, hipófisis, tiroides y testículo) y no endocrinos (cardíacos, nerviosos, cutáneos, de mama u óseos).

- Estudios de extensión:

- Evaluación oftalmológica, DMO, serie ósea, ecografía cervical): sin alteraciones.
- Evaluación dermatológica: **mácula melanótica en glande.**
- Ecografía testicular: **lesiones ecogénicas bilaterales próximas a mediastino testicular, alguna calcificada.** No se puede descartar que sean un tumor de Sertoli multifocal (variante de célula grande calcificante).
- Ecocardiograma: No mixomas.
- RMN hipofisaria de control: sin cambios significativos respecto al control previo. **Estabilidad** de la lesión en la vertiente derecha de adenohipófisis sugestiva de microadenoma.

Órgano o sistema	Tipo de lesión	Frecuencia
Piel/mucosas	→ Lentiginosis (labios, conjuntiva y mucosa de pene y vagina)	70%
	→ Otros nevus o lesiones cutáneo/mucosas (incluye mixoma)	50%
Corazón	✗ Mixoma cardíaco	32%
Tumor endocrino	→ Enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria	60%
	✗ Acromegalia (adenoma productor de GH)	12%
	✗ Nódulos tiroideos (benigno o maligno)	25%
Tumores gonadales	→ Tumor testicular (calcificante de Sertoli)	41%
	→ Quistes ováricos	14%
Cresta neural	Schwanoma	5%
Mama	Adenoma ductal mamario (mixomatosis)	20%
Hueso	✗ Osteocondromixoma	<10%

Hipercortisolismo a estudio



RMN hipofisaria
de control

Niveles de IGF-1 e
IGF-BP3 normales

Ecografía
testicular

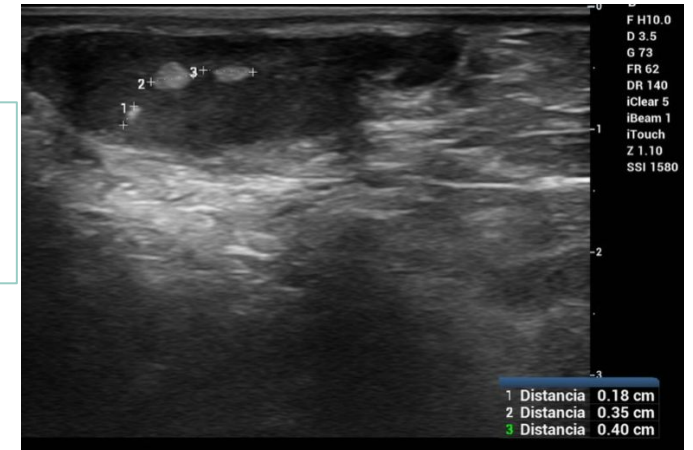


Tabla 42.2.3.3 Criterios diagnósticos de Complejo Carney.

2 o más criterios clínicos (con confirmación histológica para los marcados con *):

1. Lentigos con distribución típica (labios, conjuntiva y canto externo o interno, vagina y mucosa peneana)
2. Mixomas (cutáneos y/o mucosos)*
3. Mixoma cardíaco*
4. Mixomatosis de mama* o imagen en resonancia magnética sugerente de este diagnóstico
5. Adenoma ductal de mama*
6. Enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria* o respuesta paradójica de CLU a test de Liddle
7. Acromegalia por adenoma productor de GH*
8. Tumor de células gigantes de Sertoli calcificantes* o imagen característica de calcificaciones testiculares en ecografía.
9. **Carcinoma tiroideo*** o Nodulos hipoecoicos múltiples en persona joven
10. Schwannoma psamomatoso melanótico*
11. Nevus azules tipo epitelioides*
12. Osteocondromixoma*

1 criterio anterior y 1 suplementario de los siguientes:

1. Familiar de primer grado afecto de CC según estos mismos criterios
2. **Mutación germinal inactivante de gen PRKAR1A**

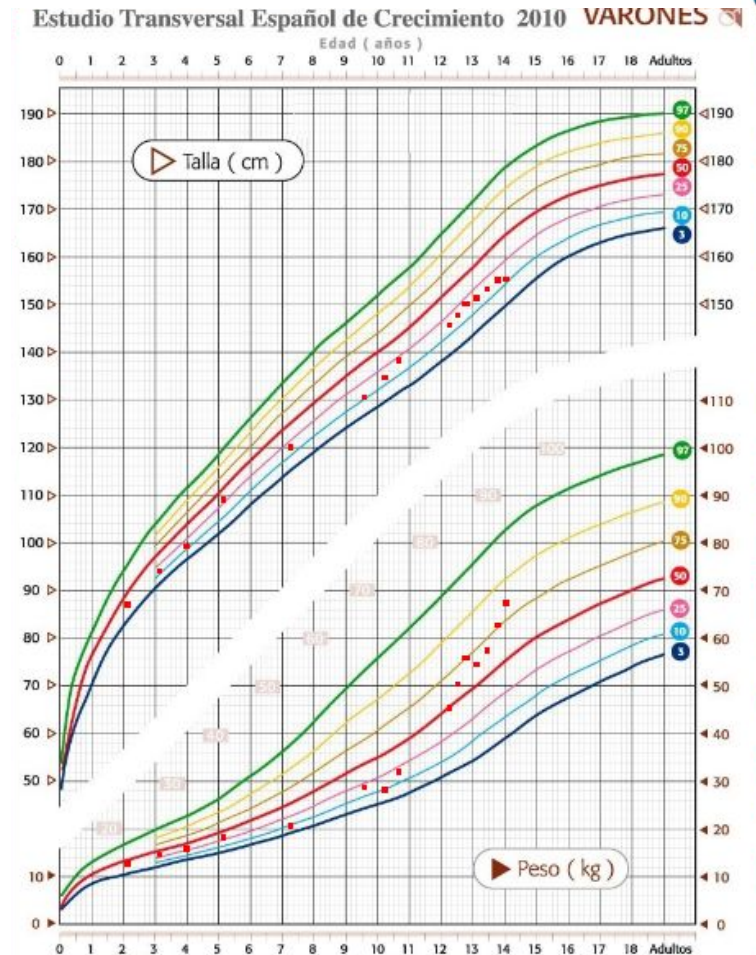
Hipercortisolismo a estudio

Evolución:

- Episodios clínicos similares. Interepisódicamente sintomatología compatible con **hipocortisolismo** precisando tratamiento con hidrocortisona oral 10mg/12h (12.8 mg/m²/día) durante 10 días con pauta descendente posterior con buena respuesta.
- **Inicialmente actitud expectante** dada la escasa repercusión en el crecimiento y el carácter cíclico del hipercortisolismo.
- Posteriormente: incremento en la **frecuencia** de los episodios, repercusión en la **talla**.



Replanteamiento en el manejo, como primera posibilidad **suprarrenalectomía bilateral (lista de espera quirúrgica)**.





DECLARACIÓN DE POTENCIALES CONFLICTOS DE INTERESES

Hipercortisolismo cíclico a estudio

Relativas a esta presentación existen las siguientes relaciones que podrían ser percibidas como potenciales conflictos de intereses: No existe conflicto de intereses.

M^a Teresa Porter Almaraz, Atilano Carcavilla Urqui, Eduardo Martínez Rodríguez, M^a Teresa Moreno de Guerra Beato, Paloma Ferreiro-Mazón García-Plata, Isabel González Casado.

Servicio Endocrinología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid.