

# SÍNDROME DE CUSHING ECTÓPICO SECUNDARIO A TUMOR CARCINOIDE TÍMICO.

*Angela Valencia-West<sup>1</sup>, Peter Gericke-Brumm<sup>2</sup>, Eduardo Reyna-Villasmi<sup>3</sup>.*

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. <sup>3</sup>Departamento de Investigación y Desarrollo, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2022;20(3): 178-184

## RESUMEN

**Objetivo:** Presentar un caso de síndrome de Cushing ectópico secundario a tumor carcinoide tímico.

**Caso Clínico:** Mujer de 51 años, quien consultó por dolor torácico pleurítico, acompañado de tos, debilidad generalizada, polidipsia y aumento de peso. Al examen físico se observó facie redonda, edema palpebral bilateral, presencia de acné, seborrea y telangectasias. Las pruebas de laboratorio mostraron hipopotasemia, hipofosfatemia e hiperglucemia en ayunas; elevación del cortisol sérico, cortisol libre urinario y hormona adenocorticotropa. La administración de dexametasona a dosis bajas y altas falló en suprimir el cortisol sérico, sugiriendo el síndrome de Cushing por secreción ectópica de hormona adenocorticotropa. La tomografía computada torácica reveló tumor mediastinal multinodular y presencia de múltiples linfadenopatías regionales. Se realizó resección quirúrgica total del tumor nodular bien circunscrito dentro del parénquima del timo en el mediastino anterior. El análisis anatomopatológico llevó al diagnóstico de tumor carcinoide tímico atípico.

**Conclusión:** El síndrome de Cushing ectópico debido a tumor carcinoide tímico es una condición rara, ya que la mayoría de las lesiones no son funcionantes y rara vez producen secreción ectópica de hormona adenocorticotropa. La cirugía es el tratamiento recomendado en estos casos, ya que evita las complicaciones tumorales y disminuye las concentraciones de precursores hormonales - hormonas y las manifestaciones clínicas del síndrome luego de la resección tumoral.

**Palabras clave:** Síndrome de Cushing ectópico; tumor carcinoide; timo; hormona adenocorticotropa.

## ECTOPIC CUSHING SYNDROME SECONDARY TO THYMIC CARCINOID TUMOR.

### ABSTRACT

**Objective:** To present a case of ectopic Cushing's syndrome secondary to a thymic carcinoid tumor.

**Clinical Case:** A 51-year-old woman consulted for pleuritic chest pain, accompanied by cough, generalized weakness, polydipsia and weight gain. Physical examination revealed a round facies, bilateral palpebral edema, the presence of acne, seborrhea, and telangectasias. Laboratory tests showed hypokalemia, hypophosphatemia, and fasting hyperglycemia; elevated serum cortisol, urinary free cortisol, and adenocorticotrophic hormone. Low- and high-dose dexamethasone administration failed to suppress serum cortisol, suggesting Cushing's syndrome due to ectopic secretion of adenocorticotrophic hormone. Thoracic computed tomography revealed

---

Artículo recibido en: octubre 2021. Aceptado para publicación en: julio 2022.

Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmi. Email: sippenbauch@gmail.com

a multinodular mediastinal tumor and the presence of multiple regional lymphadenopathies. A total surgical resection of the nodular and well-circumscribed tumor within the thymic parenchyma in the anterior mediastinum was performed. Pathologic analysis led to the diagnosis of an atypical thymic carcinoid tumor.

**Conclusion:** Ectopic Cushing's syndrome due to a thymic carcinoid tumor is a rare condition, as most lesions are non-functioning and rarely produce ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. Surgery is the recommended treatment in these cases, as it avoids tumor complications and decreases hormone precursor-hormone concentrations and clinical manifestations of the syndrome after tumor resection.

**Keywords:** Cushing syndrome; carcinoid tumor; thymus; adrenocorticotrophic hormone.

## INTRODUCCIÓN

El tumor carcinoide del timo es una neoplasia neuroendocrina maligna rara que surge de las células neuroendocrinas de la cresta neural<sup>1</sup>. Representa 2 a 7% de las lesiones mediastínicas anteriores y son más comunes en hombres durante la sexta década de vida. Puede tener un curso clínico asintomático, producir dolor torácico o asociarse a enfermedades endocrinas<sup>2</sup>. Alrededor de 50 casos de carcinoma neuroendocrino del timo han sido reportados con producción paraneoplásica de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y síndrome de Cushing ectópico<sup>3,4</sup>. En general tiene comportamiento agresivo con invasión local al momento del diagnóstico y diseminación ganglionar y a distancia en más de la mitad de los casos<sup>5</sup>. Se presenta un caso de síndrome de Cushing ectópico secundario a tumor carcinoide tímico.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 51 años quien consultó por presentar dolor torácico pleurítico, de leve a moderada intensidad, de aproximadamente dos meses de evolución, que inicialmente calmaba con el uso de analgésicos, acompañado de tos, debilidad generalizada, polidipsia y aumento de peso (aproximadamente 10 Kg en los últimos 6 meses). También refería antecedente de hábito tabáquico (20 cigarrillos al día por 20 años).

En la exploración física se encontró talla de 1,60 m y peso de 75 Kg de peso, índice de masa corporal 29,2 Kg/m<sup>2</sup> y presión arterial de 155/95 mm de Hg. El examen físico reveló cara redonda con piel grasosa, telangectasias

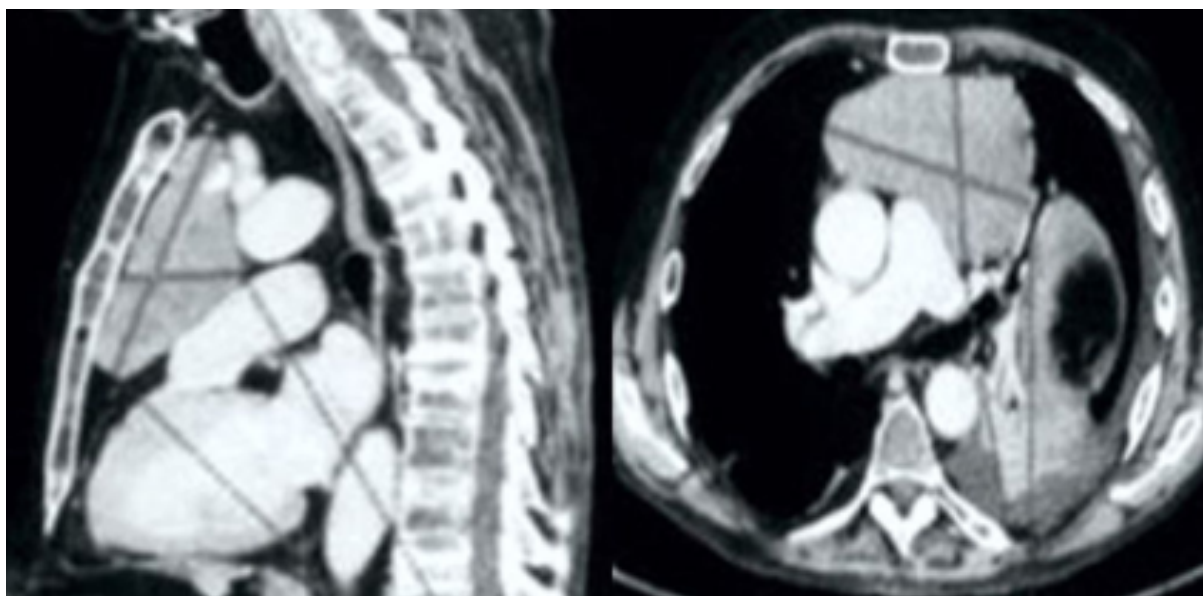
faciales, piel submandibular redundante, tronco grueso, extremidades delgadas, joroba de búfalo, acumulación de grasa supraclavicular y aumento de volumen palpebral bilateral. También se encontraron acné e hirsutismo en diferentes áreas de cara, atrofia cutánea y estrías rojas en miembros superiores, abdomen y porciones proximales de ambos miembros inferiores.

Los resultados de las pruebas de laboratorio se muestran en la tabla I. Se observó hipopotasemia, hipofosfatemia e hiperglucemia, acompañado de aumento de los valores de ACTH, cortisol a las 8 a.m. y cortisol libre urinario. Los valores de metanefrinas y cromogranina estaban dentro de límites normales. La prueba de dexametasona a dosis bajas y altas durante la noche no produjo supresión de las concentraciones de cortisol sérico. Los valores de los marcadores tumorales (antígeno carcinoembrionario y alfafetoproteína) estaban dentro de límites normales. Todos estos hallazgos sugerían la posibilidad de síndrome de Cushing por secreción ectópica de ACTH.

La radiografía de tórax mostró ensanchamiento del mediastino superior. La tomografía computada torácica reveló presencia de tumor mediastinal anterior, multinodular, de densidad heterogénea, de 85 x 40 milímetros con bordes irregulares, con calcificaciones en su interior y múltiples linfadenopatías regionales, la mayor de 30 milímetros de diámetro (figura 1). No se evidenciaron alteraciones pancreáticas o suprarrenales. La resonancia magnética cerebral fue normal. La biopsia percutánea de la lesión mediastinal fue reportada como carcinoma neuroendocrino atípico del timo.

**Tabla I.** Valores de los parámetros de laboratorio.

Parámetro	Pre-operatorio	Post-operatorio mediano	Post-operatorio tardío	Valor normal
Potasio (mmol/L)	2,1	3,9	4,1	3,5 - 5,5
Fosfato (mg/dL)	2,1	3,5	3,4	2,8 - 4,5
Cloro (mEq/L)	99	101	105	96 - 106
Glicemia ayunas (mg/dL)	300	91	88	< 100
Cortisol 8 am (µg/dL)	58	16	21	5 - 25
Cortisol libre urinario (ug/24 hs)	270	21	34	10 - 55
Normetanefrina (pg/mL)	51			18 - 111
Metanefrina (pg/mL)	42			12 - 60
Supresión de cortisol a dosis bajas de dexametasona (µg/dL)	49	9	12	
Supresión de cortisol a dosis altas de dexametasona (µg/dL)	51	5	6	

**Fig. 1.** Imágenes de tomografía computarizada de tórax que revela tumoración en el mediastino supero-anterior.

Se procedió a realizar la resección quirúrgica a través de esternotomía mediana estándar. El tumor era de tipo nodular y bien circunscrito dentro del parénquima del timo en el mediastino anterior. La lesión fue extirpada totalmente, junto al tejido adiposo entre los nervios frénicos del diafragma

al cuello y una porción del pericardio. No se encontró alguna otra evidencia de diseminación tumoral local.

La evaluación anatomopatológica mostró tumor de aproximadamente 70 mm x 50 mm incluido

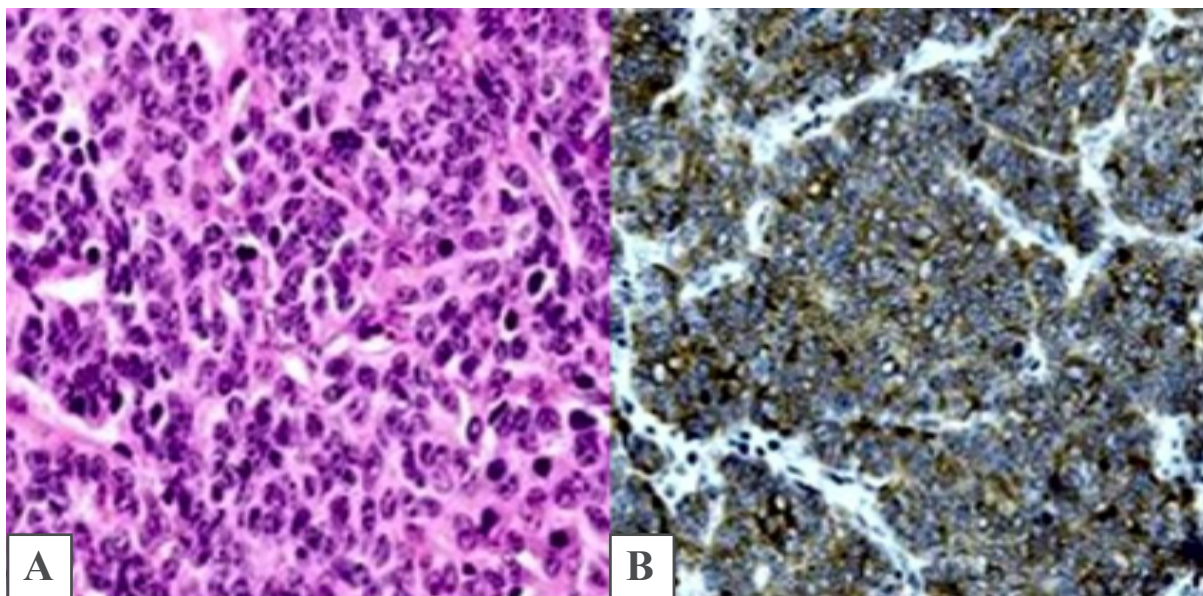
en el tejido tímico con invasión vascular y de los ganglios linfáticos dentro del tejido adiposo. El análisis microscópico mostró nidos de células poligonales a fusiformes con núcleos redondos a ovalados. El recuento mitótico era superior a 2 por campo de alto poder. La inmunohistoquímica demostró fuerte positividad a enolasa específica de las neuronas con positividad focal a pancitoqueratina y sinaptofisina y negativo a cromogranina A (figura 2). La tinción para ACTH fue negativa. El índice proliferativo Ki-67 fue de 20%. El diagnóstico definitivo final fue tumor carcinoide tímico atípico.

La paciente fue dada de alta a los 4 días sin complicaciones. Durante el postoperatorio la sintomatología y las alteraciones de laboratorio presentaron mejoría sin necesidad de tratamiento adyuvante. Aunque la paciente fue referida al servicio de oncología médica, se negó a recibir cualquier tipo de tratamiento quimioterapéutico. Diez meses después de la cirugía la paciente no ha presentado recurrencia tumoral, las manifestaciones clínicas habían casi desaparecido. Los valores de laboratorio luego de la cirugía se muestran en la tabla I.

## DISCUSIÓN

Los tumores carcinoides del timo han pasado a denominarse tumores neuroendocrinos tímicos debido a su comportamiento más agresivo comparado con sus homólogos en otras localizaciones<sup>6</sup>. La relación de sexo masculino: femenino es de 3:1, el rango de edad de presentación es entre 50 - 60 años y fuerte asociación con el hábito tabáquico<sup>7</sup>. Estos tumores han sido clasificados en cuatro categorías: típico, atípico (más frecuente en la glándula tiroides), de células grandes y de células pequeñas. Es muy raro que estos tumores sean funcionantes<sup>6,8</sup>.

El síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) es un trastorno autosómico dominante asociado a mutaciones proteicas y causantes de las alteraciones neuroendocrinas. Las anomalías de secuencia del gen MEN1 están asociadas con alteraciones funcionales de la proteína nuclear menina involucrada en la proliferación celular que están asociadas a diversas neoplasias endocrinas. La región C-terminal tiene un papel en su localización en el núcleo y en su interacción con la matriz nuclear<sup>9</sup>. El síndrome MEN 1



**Fig. 2.** Imagen histopatológica del tumor carcinoide tímico. A) Células redondas ovaladas con escaso citoplasma y escasa actividad mitótica (Coloración hematoxilina – eosina). B) Positivo para sinaptofisina.

debe descartarse en los pacientes con tumor carcinoide tímico, ya que hasta 25% de los casos pueden presentar ambas condiciones, por lo que las pruebas genéticas están justificadas en estos casos<sup>3,5</sup>. Además, un tercio de los pacientes con ambas condiciones presentan endocrinopatías asociadas, y de estos, 30% de los tumores producen ACTH ectópica<sup>5</sup>. No obstante, aún se desconoce si la producción hormonal está asociada a progresión de la enfermedad<sup>2</sup>. Por otra parte, los tumores funcionantes son más agresivos que sus homólogos no funcionantes<sup>5,10</sup>.

Aunque el tumor carcinoide tímico atípico no mostró tinción inmunohistoquímica positiva para ACTH, las concentraciones séricas disminuyeron hasta alcanzar valores normales luego de la cirugía. Por lo tanto, es posible que la producción de ACTH ectópica sea el resultado del aumento de la producción del precursor proopiomelanocortina, que se ha demostrado que puede estar sobreexpresada en el tejido carcinoide tímico, o de la hormona liberadora de ACTH. Este hecho es apoyado porque solo 28% de los tumores neuroendocrinos tímicos secretan ACTH ectópica<sup>5,10</sup>. En este caso no fue posible la detección de algunas de estas sustancias por razones técnicas.

El diagnóstico diferencial entre síndrome de Cushing ectópico y el secundario a tumores hipofisarios secretores de ACTH es, a menudo, un reto diagnóstico. La causa más común del síndrome (70% de los casos) es un tumor hipofisario productor de ACTH. Aproximadamente 20% son secundarios a patología de las glándulas suprarrenales y el 10% restante, a producción ectópica, siendo los más comunes: tumores carcinoides bronquiales, apendiculares, pancreáticos y tímicos, gastrinomas, cáncer de pulmón de células pequeñas, feocromocitoma, cáncer medular tiroideo y estesioblastoma<sup>3,5,11</sup>. Su localización en el timo es muy infrecuente<sup>3,11</sup>.

La sintomatología de estos casos es variable y puede cursar sin síntomas hasta la aparición de alteraciones endocrinas asociadas a la actividad del tumor<sup>3</sup>. En este caso la paciente consultó por presentar dolor torácico acompañado de

alteraciones endocrinas características de hipercortisolismo.

El diagnóstico definitivo de los tumores carcinoides tímicos está basado en los hallazgos por imágenes, principalmente la tomografía computada de tórax. Como en este caso, los tumores generalmente aparecen como lesiones irregulares, en ocasiones con calcificaciones intratumorales, y en algunos casos con invasión a pleura, pericardio y parénquima pulmonar<sup>12</sup>. La gammagrafía con octreotide puede contribuir en la detección de metástasis a distancia y seguimiento, en aquellos tumores con presencia de receptores de somatostatina. Tanto la resonancia magnética nuclear como la tomografía computarizada por emisión de fotones individuales también pueden ser útiles para el diagnóstico<sup>7</sup>. La tomografía por emisión de positrones ha demostrado ser útil en la evaluación de tumores tímicos agresivos<sup>13</sup>.

El tratamiento de elección es la resección radical y en bloque que incluye timentomía junto a la grasa mediastínica adyacente y porciones de pericardio, pleura y/o grandes vasos de ser necesario. Generalmente la resección completa lleva a resolución de los síntomas y a curación a largo plazo del síndrome de Cushing ectópico<sup>4</sup>. En este caso se observó que la paciente presentó desaparición de los síntomas y normalización de los valores de laboratorio después de la cirugía. Entre 20-30% de los pacientes tienen metástasis al momento del diagnóstico, con mayor frecuencia en ganglios linfáticos, pulmones, pared torácica, pleura, hueso, esófago, bazo e hígado<sup>1,6</sup>.

Hasta el momento se desconoce la efectividad de la radioterapia y quimioterapia en estos casos. Algunos autores han propuesto que la radioterapia puede ser útil en la prevención de las recidivas. La quimioterapia sistemática puede ser útil en la disminución de la frecuencia de metástasis a distancia<sup>8</sup>. La somatostatina, y en especial sus análogos de semivida prolongada, tienen gran eficacia en el control de los síntomas en pacientes con tumores funcionales activos, y más recientemente, gracias a su papel en el transporte de partículas radiactivas, es un elemento importante en la terapia antineoplásica. La

justificación para su uso en el tratamiento médico de los tumores neuroendocrinos está basada en la inhibición de la síntesis hormonal, efecto antitumoral directo (inhibición de la proliferación e invasión tumoral junto a inducción de apoptosis) y efecto antitumoral indirecto por inhibición del eje de factores de crecimiento similares a la insulina<sup>14</sup>. El tratamiento con octreotide puede ser efectivo, debido a su actividad antiproliferativa, en pacientes con metástasis a distancia. Pero es necesario establecer el estado de receptores de somatostatina<sup>15</sup>.

Los factores más frecuentes asociados a recidiva incluyen resección incompleta y un estadio avanzado. La supervivencia varía en pacientes con resección completa de 77% y 30% a los 5 y 10 años, respectivamente, mientras que para aquellos casos con resección parcial es de 65% y 19% y para aquellos casos sin resección es de 28% y 0% para los mismos periodos. Con respecto al grado de diferenciación tumoral, el tiempo de supervivencia es de 9 años, 7 años y 18 meses para los tumores de bajo, intermedio y alto grado, respectivamente<sup>16</sup>.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

## CONCLUSIÓN

El síndrome de Cushing ectópico secundario a tumores carcinoide tímicos es una condición rara. La mayoría de las lesiones malignas del timo no son funcionantes y rara vez producen secreción ectópica de ACTH. La cirugía es el tratamiento de elección para estos casos, ya que disminuye las concentraciones de precursores hormonales, de hormonas y de las manifestaciones clínicas del síndrome luego de la resección tumoral.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Livolsi VA. Neuroendocrine tumors of the thyroid and their mimics. *Endocr Pathol* 2021;32:211-221.
2. Scarpetta-Gonzalez DF, Morales EI, Sua LF, Velásquez M, Sangiovanni S, Fernández-Trujillo L. Primary thymus tumors: retrospective case analysis at a reference center in Latin America, 2011-2019. *BMC Cancer* 2021;21:279. doi: 10.1186/s12885-021-07920-7.
3. Walts AE, Frye J, Engman DM, Marchevsky AM. Carcinoid tumors of the thymus and Cushing's syndrome: Clinicopathologic features and current best evidence regarding the cell of origin of these unusual neoplasms. *Ann Diagn Pathol* 2019;38:71-79.
4. Bi YF, Ye L, Chen YH, Ning G, Sun SY, Jiang L, Zhu N, Zhou WW, Wang WQ. Characteristics of ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome due to thymic carcinoid and analysis of the molecular mechanism. *Chin Med J (Engl)* 2008;121:667-670.
5. Duran C, Karanis MIE, Bakdik S, Aslan U, Calik M, Calik SG. Ectopic Cushing's syndrome due to adrenocorticotrophic hormone secreting atypical thymic carcinoid tumor. *North Clin Istanbul* 2018;6:85-88.
6. Landry I, Medina Mora LA, Siddiqui R, Tumarinson T, Reich DM. Atypical carcinoid tumor of the mediastinum presenting as Cushing's syndrome in an otherwise healthy young male. *Cureus* 2021;13:e14940. doi: 10.7759/cureus.14940.
7. Lim LC, Tan MH, Eng C, Teh BT, Rajasoorya RC. Thymic carcinoid in multiple endocrine neoplasia 1: genotype-phenotype correlation and prevention. *J Intern Med* 2006;259:428-432.
8. Bohnenberger H, Dinter H, König A, Ströbel P. Neuroendocrine tumors of the thymus and mediastinum. *J Thorac Dis* 2017;9 (Suppl 15):S1448-S1457. doi: 10.21037/jtd.2017.02.02.
9. Hu X, Guan J, Wang Y, Shi S, Song C, Li ZP, Feng ST, Chen J, Luo Y. A narrative review of multiple endocrine neoplasia syndromes: genetics, clinical features, imaging findings, and diagnosis. *Ann Transl Med* 2021;9:944. doi: 10.21037/atm-21-1165.
10. Xuan WX, Li JJ, Shi YJ, Zhang XJ. Atypical carcinoid: A rare finding of a man with mediastinal mass: A case report. *Mol Clin Oncol* 2020;12:325-328.
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;90:4955-4962.
12. Shimamoto A, Ashizawa K, Kido Y, Hayashi H, Nagayasu T, Kawakami A, Mukae H, Hayashi T, Ohtsubo M, Shigematsu K, et al. CT and MRI findings of thymic carcinoid. *Br J Radiol* 2017;90:20150341. doi: 10.1259/bjr.20150341
13. Balogova S, Talbot JN, Nataf V, Michaud L, Huchet V, Kerrou K, Montravers F. 18F-fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:943-966.
14. Crook C, Zhang YH, Li D. Pharmacotherapeutic management of well-differentiated neuroendocrine tumors in older patients: Current status and potential therapies. *Drugs Aging* 2022;39:257-269.
15. Yanagisawa A, Hirano S, Shimizu S, Hiroishi T, Shikano K, Hayama N, Fujita T, Amano H, Nakamura M, Nakamura S,

- et al. Metastatic recurrence of typical pulmonary carcinoid accompanied by carcinoid syndrome, successfully treated with octreotide LAR. *Case Rep Oncol Med* 2017;2017:1564819. doi: 10.1155/2017/1564819.
16. Viti A, Bertolaccini L, Terzi A. What is the role of lymph nodal metastases and lymphadenectomy in the surgical treatment and prognosis of thymic carcinomas and carcinoids? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;19:1054-1058.