

COMUNICACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Secreción ectópica de ACTH: Presentación infrecuente de un estresioneuroblastoma

An Infrequent Presentation of Esthesioneuroblastoma with Ectopic ACTH Syndrome

Cecenarro LA¹; Rodrigo Fantón ET²; Estario P³; Mezzano E⁴; Berra MS⁴; Olocco RV⁴; Bengió V⁵; Papalini FR⁶; Estario ME⁷

¹Médico Residente. S. de Endocrinología. Hospital Córdoba, ²Médico Residente. S. de Neurocirugía. Hospital Córdoba, ³Médico Especialista. S. de Endocrinología. Hospital Córdoba, ⁴Médico Especialista. S. de Neurocirugía. Hospital Córdoba, ⁵Jefe de Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Córdoba, ⁶Jefe de Servicio de Neurocirugía. Hospital Córdoba, ⁷Jefe de Servicio de Endocrinología. Hospital Córdoba

RESUMEN

Introducción: El estresioneuroblastoma es un tumor derivado de los neuroblastos del epitelio respiratorio neuroectodérmico. Representa entre el 3 al 6 % de los tumores intranasales. La secreción ectópica de Hormona Adrenocorticotrofina (ACTH) es la causa del 10 al 20 % de Síndrome de Cushing dependiente de ACTH, siendo el estresioneuroblastoma una rara causa de secreción ectópica de ACTH. **Presentación del caso:** Paciente de sexo femenino de 63 años que consulta por mareos, náuseas, debilidad muscular, y rinorrea de dos años de evolución tratada con corticoides tópicos en forma prolongada. Al examen físico mostraba fenotipo Cushing característico. El laboratorio confirmó valores de ACTH veinte veces por encima de los rangos normales. En IRM cerebral se evidencia lesión expansiva en región etmoidal con compromiso de órbita y base de cráneo. Se resuelve tratamiento quirúrgico ante la necesidad de descompresión tumoral y tratamiento médico para hipercortisolismo en el período pre y posquirúrgico. La anatomía patológica informó proliferación neoplásica maligna de origen neurogénico y las pruebas inmunohistoquímicas confirmaron positividad para ACTH. **Comentario:** El Síndrome de Cushing por secreción ectópica de ACTH a partir de estresioneuroblastoma es muy poco frecuente, reportándose solo once casos a la fecha en la literatura médica indexada. El tratamiento es complejo y requiere de equipo interdisciplinario. **Rev Argent Endocrinol Metab 51:192-196, 2014**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: Neuroblastoma Olfatorio, Síndrome de Cushing, Síndrome de ACTH Ectópico

ABSTRACT

Introduction: Esthesioneuroblastoma is a tumor originating from the neuroblasts in the neuroectodermal olfactory epithelium. It accounts for 3 % to 6 % of nasal tumors. Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) ectopic secretion is the cause for 10 % to 20 % of ACTH-dependent Cushing Syndrome cases. Esthesioneuroblastoma constitutes a rare cause of ectopic ACTH secretion. **Case presentation:** A 63 year-old female patient presented with dizziness, nausea, muscle weakness, and rhinorrhea of two-year duration under long-term treatment with topical corticosteroids. On physical examination, she showed typical Cushingoid phenotype. Brain MRI revealed an expanding lesion in the ethmoid area involving the orbit and the cranial base. Submaxillary metastasis was also detected. Lab tests confirmed ACTH values 20-fold above normal. The patient underwent treatment for hypercortisolism prior to surgery. Surgical treatment was prompted by the need to decompress the tumor. **Comment:** Esthesioneuroblastoma is a rare tumor. Although approximately 1,000

Recibido: 18-03-2014 Aceptado: 24-07-2014

Correspondencia: Servicio de Endocrinología. Servicio de Neurocirugía. Servicio de Anatomía patológica. Hospital Córdoba Av. Patria 656. B° Pueyrredón. Córdoba 5000, Argentina - lurycece@gmail.com - Tel.: 0351- 4246707. 0351-156339433

cases have been published in the last 20 years, only eleven of them were due to ACTH secretion. Treatment is complex and requires an interdisciplinary team. **Rev Argent Endocrinol Metab 51:192-196, 2014**

No financial conflicts of interest exist.

Key words: Ectopic ACTH Syndrome, Esthesioneuroblastoma, Olfactory Neuroblastoma

ESTESIONEUROBLASTOMA SECRETOR DE ACTH

INTRODUCCIÓN

El neuroblastoma olfatorio o estesioneuroblastoma (ENB) fue descrito originalmente por Berger y col. en 1924. Es un tumor embrionario derivado de los neuroblastos del epitelio respiratorio neuroectodérmico⁽¹⁾. Representa aproximadamente entre el 3 y el 6 % de los tumores intranasales. Su curso evolutivo es lento, afectando primariamente la mucosa nasal y la lámina cribiforme, con posterior invasión de los senos paranasales. Puede llegar a tener gran tamaño e invadir órbita, base de cráneo y lóbulo frontal⁽²⁾.

La secreción ectópica de Hormona adrenocorticotrofina (ACTH) es causa del 10 al 20 % de Síndrome de Cushing⁽³⁾. Las causas más frecuentes de Síndrome de ACTH ectópica (SAE) son debidas a carcinoma pulmonar de células pequeñas (50 %), tumor carcinoide bronquial (25 %), tumor carcinoide pancreático (16 %) y tumor carcinoide tímico (11 %). Menos frecuentemente se han descrito asociados a cáncer de mama, colon y próstata^(4,5). El SAE causado por ENB es una rara causa de Síndrome de Cushing, reportándose solo once casos a la fecha en revistas médicas indexadas⁽⁶⁾.

El objetivo es presentar el caso de una paciente con ENB avanzado que desarrolla un cuadro de SAE.

HISTORIA CLÍNICA Y DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de sexo femenino de 63 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, que consulta a la guardia por mareos, náuseas, debilidad muscular proximal, alteraciones visuales, abulia, depresión y bradipsiquia. Refiere antecedentes de rinorrea de dos años de evolución por lo que consultó con servicio de ORL donde, según testimonio de la paciente, diagnostican pólipos nasales e instauran tratamiento con corticoides tópicos (dexarhinospray®) tres veces

por día durante los últimos dos años. Niega otros antecedentes personales patológicos. Al examen físico, se constatan aspectos fenotípicos propios de hipercortisolismo: facie de luna llena, giba de búfalo, exoftalmía bilateral a predominio derecho con disminución de la agudeza visual, dermis de turgor disminuido, hematomas generalizados, obesidad central, miembros hipotróficos y huecos supraclaviculares ocupados. La paciente no puede determinar con exactitud el tiempo de aparición de estos hallazgos. Debido al cuadro clínico, se decide la internación de la paciente para la realización de estudios más complejos.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

IRM cerebral: se evidencia lesión expansiva heterogénea en región etmoidal con compromiso de órbita, base de cráneo y extensión frontal bilateral (Figura 1). Se detecta además nódulo submaxilar (Figura 2). No se visualizan anormalidades en región selar. *Laboratorio:* glucemia 284 mg/dl, potasemia 3 mEq/l, alcalosis metabólica (pH: 7.52; HCO₃: 44.3 mEq/l), albuminemia 3.1 g/dl. El estudio hormonal mostró, ACTH: 1691 pg/ml (valor normal: 10-60 pg/ml), Cortisol matinal: 53.26 ug/dl (valor normal: 5 a 25 ug/dl), T4 libre: 0,54 (valor normal: 0,9 a 1,7ug/dl). No se realizó cortisol libre urinario ni cortisolemia nocturna debido a que no se dispone de los recursos necesarios para dichos estudios en la institución hospitalaria.

Debido a la clínica, los altos valores de ACTH y cortisol y a la ausencia de adenoma hipofisario, se sospecha Síndrome de Cushing por SAE asociado a neuroblastoma olfatorio, se realiza TC de tórax, abdomen y pelvis sin evidencia de lesiones tumorales. Se inicia tratamiento médico con Ketoconazol 400 mg dos veces por día, reposición de potasio, manejo de hiperglucemia con insulina, monitoreo del medio interno con el fin de normalizar la severa hipopotasemia y el cuadro de alcalosis metabólica de la paciente, para su posterior intervención quirúrgica.

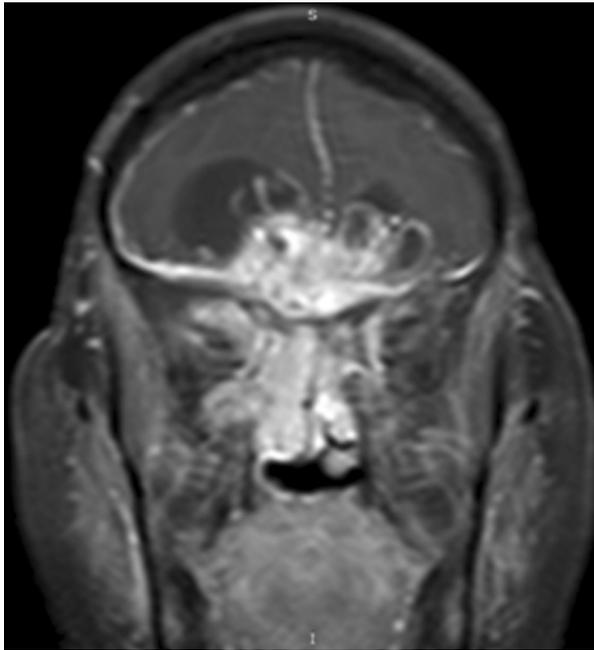


Figura 1. RMN de Cerebro (T1 con gadolinio, T2). Tumor que involucra la cavidad nasal, seno etmoidal y seno esfenoidal, con extensión frontal bilateral a predominio derecho, con edema perilesional.



Figura 2. TC de cabeza y cuello con contraste. Nódulo metastásico submaxilar.

Tres semanas después la paciente fue intervenida quirúrgicamente. Se efectuó abordaje transcraneal. Se realizó exéresis en forma intradural y extradural con resección macroscópica tumoral del 80 % aproximadamente. Los valores de ACTH en el

posquirúrgico disminuyeron a la mitad (Figura 3), manteniendo hipopotasemia severa, por lo que continuó con tratamiento médico.

Anatomía Patológica: proliferación neoplásica maligna de origen neurogénico formado por células con núcleos pequeños, leve pleomorfismo, ovales y escaso citoplasma, dispuestas en nidos, inmerso en estroma fibrilar ricamente vascularizado. La pruebas *Inmunohistoquímicas* confirmaron positividad para Enolasa no específica (NSE), Sinaptofisina, Cromogranina A y positividad focal para ACTH, realizándose diagnóstico de Estesioneuroblastoma (Figura 4).

Se propone en comité interdisciplinario radioterapia complementaria y suprarrenalectomía laparoscópica. La paciente y sus familiares rechazan todo tipo de tratamiento, solicitando alta voluntaria y falleciendo en su domicilio a los 40 días posquirúrgicos.

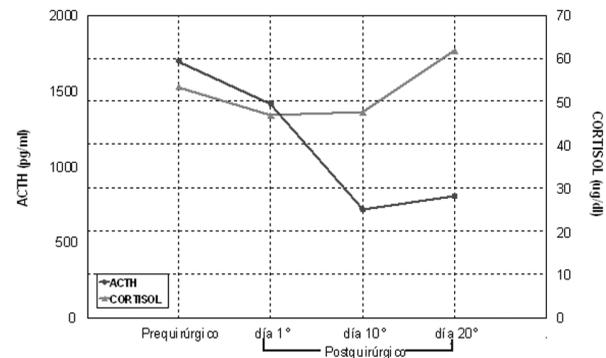


Figura 3. Cambios de ACTH y Cortisol plasmáticos durante el curso clínico.

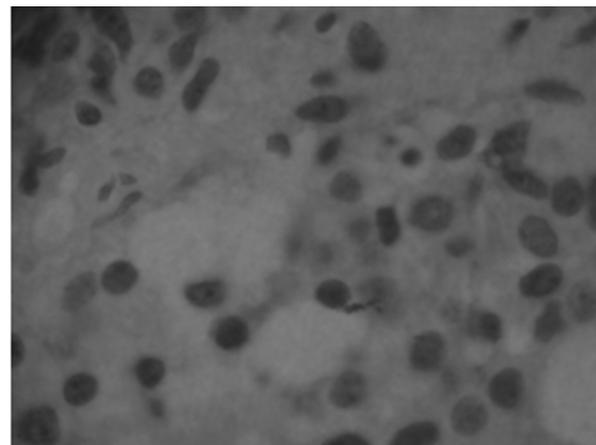


Figura 4. Estesioneuroblastoma, inmunomarcación positiva focal para ACTH citoplasmática.

COMENTARIO FINAL

El ENB es un tumor neuroendocrino muy poco frecuente⁽⁷⁾. No es raro que desarrolle metástasis regionales por vía linfática (10 % al 30 %), pero las metástasis por vía hematológica se observan en menor porcentaje⁽⁸⁾. La cirugía es el Gold Standard en el tratamiento de estos tumores, ya sea como tratamiento único en los estadios iniciales y de pequeño tamaño, o como parte del tratamiento combinado con radioterapia⁽⁹⁾.

La mayoría de los autores recomiendan la cirugía seguida por la radioterapia pero hay una tendencia más reciente a aplicar la radioterapia previamente a la cirugía en todos los estadios de la enfermedad^(10,11).

Nuestro equipo decidió conducta quirúrgica inicial debido al grado de invasión tumoral y teniendo en cuenta el compromiso ya existente de ambos nervios ópticos.

La sospecha diagnóstica de SAE por ENB surge a partir del cuadro clínico de la paciente, el laboratorio hormonal con valores de cortisol matinal elevados (53,26 ug/dl) y concentraciones de ACTH veinte veces superiores a los parámetros de referencia (1691 pg/ml). Dichos valores de ACTH se obtuvieron durante la internación de la paciente quien se encontraba bajo tratamiento (indicado por servicio de neurocirugía) con corticoides endovenosos (dexametasona 24 mg/día) desde su ingreso hospitalario dada la necesidad de disminuir edema perilesional y efecto de masa, por lo cual es test de supresión con dexametasona no fue necesario. A esto se agrega ausencia de lesión selar y rastreos negativos en TC toracoabdominal con disminución de los valores de ACTH (711,6 pg/ml) y cortisol (47 ug/dl) luego de la resección quirúrgica de la lesión. La sospecha de SAE por ENB fue confirmada por los resultados de inmunohistoquímica que mostraron expresión focal positiva para ACTH y cromogranina A en el tejido tumoral.

Otras de las técnicas de imágenes descriptas en la bibliografía para la detección de tumor secretor de ACTH cuando los estudios de TC y/o IRM son negativos es el Centellograma con análogo de Somatostatina (octreótide) cuya utilidad funcional depende de la presencia de receptores de alta afinidad para somatostatina en el tumor productor⁽¹²⁾. En nuestro caso dicho estudio no se realizó debido a la imposibilidad económica de acceder al mismo.

En los reportes de SAE por ENB⁽¹³⁾, la sospecha y confirmación diagnóstica coincide con la metodología utilizada en nuestro caso, es decir, estuvo

basada en el cuadro clínico, los valores altamente elevados de ACTH y cortisol con la correspondiente disminución luego de la resección quirúrgica y la confirmación por inmunohistoquímica. Asimismo, otros autores⁽¹⁴⁾ utilizaron además en la secuencia diagnóstica, el ya mencionado centellograma con octreótide y el cateterismo de senos petrosos⁽¹⁵⁾. Sin embargo en este último reporte, donde la relación central/periférico de ACTH fue de 2,8 pero sin correlacionarse con imágenes en la región selar, nos manifiesta la posibilidad de que la fuente central de ACTH se deba a la localización adyacente del seno etmoidal que desemboca en el drenaje venoso hipofisario.

En los últimos 20 años se han comunicado aproximadamente 1.000 casos de ENB, dentro de los cuales solo once eran productores de ACTH⁽⁷⁾. El tratamiento es complejo y requiere de equipo interdisciplinario.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC.** Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol* 2:683-690, 2001
2. **Faragalla H, Hala MD, Weinreb H, Ilan MD.** Olfactory neuroblastoma. A review and update. *AdvAnatPathol* 16:322-31, 2009
3. **Aniszewski JP, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Van Heerden JA.** Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J. Surg* 25:934-940, 2001
4. **Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK.** Cushing's syndrome due to ectopic corticotrophin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4955-4962, 2005
5. **Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick RH, Jenkins PJ, Monsion JP, Grossman G. AB, Besser GM.** The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 91:371-377, 2006
6. **Mintzer D, Zheng S, Nagamine M, Newman J, Benito M.** Esthesioneuroblastoma (Olfactory Neuroblastoma) with Ectopic ACTH Syndrome: A Multidisciplinary Case Presentation from the Joan Karnell Cancer Center of Pennsylvania Hospital. *The oncologist* 15:51-58, 2010
7. **Bachar G, Goldstein DP, Shah M, Tandon A, Ringash J, Pond G, Gullane PJ, Perez-Ordóñez B, Gilbert RW, Brown DH, Gentili F, O'Sullivan B, Irish JC.** Esthesioneuroblastoma: The Princess Margaret Hospital experience. *Head Neck* 30:1607-14, 2008
8. **Nakao K, Watanabe K, Fujishiro Y, Ebihara Y, Asakage T, Goto A, Kawahara N.** Olfactory neuroblastoma: long term clinical outcome at a single

- institute between 1979 and 2003. *Acta Otolaryngologica* 27:113-7, 2007
9. **Jethamanest D, Morris LG, Sikora AG, Kutler DI.** Esthesioneuroblastoma. A population –based analysis of survival and prognostic factors. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg* 133:276-80, 2007
 10. **Bragg T, Scianna J, Kassam A, Emami B, Brown HG, Hacein-Bey L, Clark JI, Muzaffar K, Boulis N, Prabhu, VC.** Clinicopathological Review: Esthesioneuroblastoma. *Neurosurgery* 64:764-70, 2009
 11. **Pardes EM.** Enfermedad de Cushing. *Hipófisis Fisiopatología.* Staldecke G.Ed. Medicina. Buenos Aires, 236-241, 2004
 12. **Josephs L, Jones L, Marenette L, McKeever P.** Cushing´s Syndrome: An unusual Presentation of Olfactory Neuroblastoma. *Skull Base* 18:73-76, 2008
 13. **Kanno K, Morokuma Y, Tateno T, Hirono Y, Taki K, Osamura Y, Hirata Y.** Olfactory Neuroblastoma Causing Ectopic ACTH Syndrome. *Endocrine Journal* 52 (6): 675-681, 2005