

Demencia rápidamente progresiva como forma de presentación del síndrome de Cushing



Rapidly progressing dementia as a form of presentation of Cushing syndrome

El síndrome de Cushing es una entidad poco habitual, con una prevalencia estimada en torno a 1/26.000 habitantes (si bien parece que la forma subclínica es más frecuente), de predominio femenino y pico de incidencia a los 25-40 años de edad. Es un trastorno sistémico, entre cuyas manifestaciones se encuentran alteraciones psiquiátricas hasta en el 66% de los casos, especialmente en forma de síntomas depresivos¹; sin embargo, es una causa rara de demencia. No obstante, se recomienda su despistaje en pacientes con demencia tipo Alzheimer, rápidamente progresiva², especialmente si se acompaña de hipopotasemia³, ya que se han descrito casos de demencia precipitada en el contexto de hipercortisolismo endógeno y se trata de una causa potencialmente reversible.

Mujer de 68 años hipertensa, diabética y dislipémica con antecedente de adenocarcinoma de colon *in situ* resecaado y 2 ingresos por diverticulitis perforada que consulta por una historia de 2 años de evolución de alteración de la marcha progresiva, sin diagnóstico, a lo que se añade en los últimos 5 meses una alteración del comportamiento en forma de desinhibición, empobrecimiento del lenguaje y abandono de sus actividades cotidianas. En la exploración inicial se evidenció un síndrome frontal consistente en inatención, perseverancia, bradipsiquia, lenguaje muy parco con discurso delirante, reflejos de liberación frontal presentes y alteración de maniobras alternantes, así como una debilidad proximal en miembros compatible con una miopatía. Se realizó un estudio de demencia rápidamente progresiva que mostró atrofia cortical generalizada en TC craneal y diversas alteraciones analíticas: hipernatremia (156 mEq/l), hipopotasemia (2,98 mEq/l), alcalosis metabólica (pH 7,61, pCO₂ 41 mmHg, HCO₃ 41 mM), mal control glucémico en los últimos meses (hemoglobina glicada 9%), neutrofilia (6.600 μ l) con linfopenia (600 μ l) y eosinopenia (0 μ l), elevación de VSG (65 mm) e hipoproteinemia (5,1 g/dl). Por su parte, la orina mostró hiperglucosuria (1.005 mg/dl) y cifras de potasio ligeramente aumentadas (83,4 mEq/l). Dichos hallazgos orientaron el caso hacia una enfermedad hormonal, por lo que se amplió el estudio en este sentido y se demostró un hipercortisolismo sérico (44,91 μ g/dl) y urinario (> 1.500 μ g/l), ACTH dependiente (88,36 pg/ml), hipotiroidismo subclínico central (TSH 0,37 μ UI/ml, T3 libre 1,21 pg/ml, T4 libre 0,81 ng/dl) e hipogonadismo hipogonadotrópico (FSH 0,21 mUI/l, LH < 0,100 mUI/l). Por su parte, la RM craneal evidenció un macroadenoma hipofisario con erosión de la silla turca. Con la sospecha de un síndrome de Cushing secundario a un macroadenoma productor de ACTH, se realizaron test de supresión débil y fuerte con dexametasona que resultaron negativos, lo que junto con los niveles llamativamente elevados de cortisoluria (poco frecuente en casos de origen central) obligaron a descartar la presencia de un tumor sincrónico secretor de ACTH mediante TC

body, que fue negativo. Una vez realizado el diagnóstico, se corrigieron los desequilibrios metabólicos, y se inició tratamiento con espironolactona, metopirona y ketoconazol hasta la supresión de producción de cortisol endógeno, procediendo a la ulterior sustitución con hidrocortisona. Tras dichos ajustes terapéuticos, la paciente presentó una marcada recuperación de sus funciones corticales superiores en el plazo de 2 semanas, fundamentalmente a expensas de la resolución de las alteraciones comportamentales, y la recuperación de un lenguaje fluido y coherente. Durante este tiempo, se realizaron 3 estudios electroencefalográficos en distintos períodos de evolución clínica: el primero tras un episodio de alteración del comportamiento previo al ingreso, que no objetivó anomalías, el segundo, el primer día de hospitalización, que mostró elementos lentos en ambas regiones frontales inespecíficos, y el tercero, tras la supresión de secreción de cortisol endógena mediante tratamiento médico que resultó normal. La paciente fue trasladada a endocrinología para su tratamiento médico y, encontrándose pendiente de cirugía, sufrió una hemorragia digestiva alta por una úlcera bulbar, falleciendo a los pocos días por un *shock* séptico de origen abdominal.

Presentamos un caso de demencia, rápidamente progresiva, de perfil frontotemporal, con resolución de la clínica neuropsiquiátrica, tras el control de las alteraciones analíticas secundarias a un síndrome de Cushing subyacente, por macroadenoma hipofisario productor de ACTH. Si bien la demencia es una manifestación muy infrecuente de este cuadro, se ha postulado que la hipercortisolemia puede acelerar el curso de la demencia tipo Alzheimer³, y se ha propuesto que podría ser causa única y directa de demencia con características de enfermedad de Alzheimer⁴, aunque siempre de perfil cortical, a diferencia de nuestra paciente. La fisiopatología se explica por los efectos de los glucocorticoides a nivel cerebral, que son mediados por 2 tipos de receptores: el tipo I, de mayor afinidad, y que se expresa fundamentalmente a nivel hipocampal y límbico, y el tipo II, que necesita de mayores concentraciones de ligando para ser activado, y se encuentra distribuido en diversas áreas cerebrales. Se han demostrado experimentalmente cambios neuronales secundarios a niveles suprafisiológicos de glucocorticoides como atrofia reversible de dendritas en neuronas piramidales hipocampales en CA3⁵ o alteración de la concentración intracelular de calcio. Asimismo, a nivel macroscópico se ha objetivado pérdida de volumen hipocampal y atrofia cerebral generalizada⁶, y todo ello se correlaciona con alteraciones funcionales, fundamentalmente déficits amnésicos, habiéndose observado una disminución significativa de las comunicaciones córtico-corticales en pacientes con hipercortisolismo, que a su vez se asocian con el grado de atrofia cortical⁷. Por otra parte, se ha demostrado en pacientes jóvenes con síndrome de Cushing, asintomáticos desde el punto de vista neuropsiquiátrico, signos indirectos de atrofia cerebral tales como aumento del tamaño ventricular, y que dichos cambios son parcialmente reversibles tras la corrección de la hipercortisolemia mediante tratamiento quirúrgico hipofisario o adrenal⁸. En cuanto a pacientes sintomáticos, en otro trabajo se ha observado una resolución de las manifestaciones neuropsiquiátricas y un cese de progresión del deterioro

cognitivo tras la intervención quirúrgica³, recalando así la importancia de una correcta identificación de esta entidad en pacientes con demencia.

Otro aspecto interesante de este caso es el seguimiento electroencefalográfico realizado. En una serie de 33 enfermos con síndrome de Cushing, se han descrito tanto patrones normales como alteraciones inespecíficas en forma de enlentecimiento y desorganización de la actividad de fondo⁹. Nuestro caso demuestra que esta variabilidad es extrapolable al paciente individual, ya que se han objetivado ambos patrones en 2 registros distintos separados varios días, durante los cuales la paciente presentaba sintomatología neuropsiquiátrica aguda, lo que revela que esta prueba no resulta útil ni para el diagnóstico ni para el seguimiento clínico.

En conclusión, presentamos el primer caso descrito en la literatura de una demencia de perfil frontotemporal en el seno de un síndrome de Cushing. Sin embargo, el fallecimiento por otra causa impidió realizar un seguimiento tras la cirugía, y a largo plazo de la evolución clínica y radiológica de la paciente, más allá de la resolución de la sintomatología cognitiva, lo que no permite determinar si la paciente padecía una demencia frontotemporal subclínica de base agravada por un síndrome de Cushing o si todas las alteraciones se debieron al propio hipercortisolismo.

Bibliografía

1. Dorn LD, Burgess ES, Dubbert B, Simpson SE, Friedmann T, Kling M, et al. Psychopathology in patients with endogenous Cushing's syndrome: "Atypical" or melancholic features. *Clin Endocrinol*. 1995;43:433–42.
2. Csernansky JG, Dong H, Fagan AM, Wang L, Xiong C, Holtzman DM, et al. Plasma cortisol and progression of dementia in subjects with Alzheimer-type dementia. *Am J Psychiatry*. 2006;163:2164–9.
3. Haraguchi Y, Mizoguchi Y, Noguchi T, Arai T, Fukuyama J, Kato TA, et al. A patient with Alzheimer's disease complicated by elderly-onset Cushing's syndrome who had undergone surgical treatment for adrenocorticotrophic hormone-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Psychogeriatrics*. 2016;16:274–6.
4. Guldiken S, Guldiken B. Subclinical Cushing's syndrome is a potential cause of metabolic dementia and rapidly progressive Alzheimer-type dementia. *Med Hypotheses*. 2008;71:703–5.
5. Kole MH, Czeh B, Fuchs E. Homeostatic maintenance in excitability of tree shrew hippocampal CA3 pyramidal neurons after chronic stress. *Hippocampus*. 2004;14:742–51.
6. Tessner KD, Walker EF, Dhruv SH, Hochman K, Hamann S. The relation of cortisol levels with hippocampus volumes under baseline and challenge conditions. *Brain Res*. 2007;1179:70–8.
7. Schutter DJ, van Honk J, de Haan EH, van Huffelen AC, Koppeschaar HP. Cortisol, depression and reduced cortico-cortical cross-talk in Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2004;27:683–6.
8. Bourdeau I, Bard C, Noël B, Leclerc I, Cordeau MP, Bélaïr M, et al. Loss of brain volume in endogenous Cushing's syndrome and its reversibility after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1949–54.
9. Tucker RP, Weinstein HE, Schteingart DE, Starkman MN. EEG changes and serum cortisol levels in Cushing's syndrome. *Clin Electroencephalogr*. 1978;9:32–7.

C. Rodríguez-López*, M.P. Guerrero Molina
y A. Martínez Salio

Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: claudiarl90@hotmail.com
(C. Rodríguez-López).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.09.007>
0213-4853/

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Hemorragia de Duret durante la perfusión de tratamiento fibrinolítico



Duret haemorrhage during intravenous administration of thrombolytic therapy

Sr. Editor:

Las hemorragias intraparenquimatosas sintomáticas son una complicación poco frecuente (1,7-4,6%) del tratamiento fibrinolítico, con una mortalidad entre el 54-75%¹⁻³. Hasta un 55% de estas hemorragias (3,3% del total de pacientes tratados) presentan una localización remota respecto al área de infarto cerebral^{3,4}.

Presentamos el caso de una paciente que falleció tras presentar una hemorragia de tronco masiva, posiblemente secundaria a hernia transtentorial (hemorragia de Duret) durante el tratamiento con rtPA intravenoso de una oclusión

proximal de la arteria cerebral media (ACM) derecha. Se trata de una mujer de 59 años, natural de Rumanía, con obesidad e hipertensión arterial de tiempo de evolución desconocido y bajo tratamiento con IECA, que presentó un cuadro brusco de hemiparesia izquierda y disartria. Durante el traslado a nuestro centro, se detectó ritmo de fibrilación auricular no conocida, con respuesta ventricular controlada y tensión arterial de 200/100 mmHg, que posteriormente descendió sin necesidad de administrar tratamiento hipotensor. A su llegada, se objetivó síndrome hemisférico derecho (NIHSS = 13). Se realizó analítica urgente que mostró macrocitosis sin anemia (Hb 13,9 g/dl, VCM 106,5 fl), plaquetas y leucocitos dentro de la normalidad, y valores de INR en límite alto de la normalidad (1,28) con tiempo de cefalina normal. Se realizó TC cerebral multiparamétrico (TC cerebral basal, TC perfusión y angio-TC) en el que se objetivó oclusión a nivel de M1 distal derecha, sin infarto establecido en TC cerebral basal, y mapas de volumen simétricos con alargamiento del tiempo al pico en todos los territorios corticales dependientes de la ACM derecha