

# Síntomas psicóticos, paranoides y catatónicos como debut de enfermedad de Cushing en una paciente con síndrome de Turner. Reporte de caso y revisión de la literatura

## Psychotic, paranoid and catatonic symptoms as Cushing disease onset in a Turner syndrome patient. Case report and literature revision

Ray Ticse A.<sup>1</sup>

*It is known that hypercortisolism and overactivity of the Hypothalamus pituitary adrenal axis are associated to psychiatric diseases presentation. In patients with Cushing syndrome, mood disorders are common, also psychosis cases also are present during the disease. But, the presence and mostly the onset with a episode of catatonic psychosis is unusual. The cortisol excess produce structural damage in the Central Nervous System, reversible and irreversible, specially in the hippocampus. We show the case of a young woman with previous diagnostic of Turner syndrome, karyotype 45 X0, who presented a psychiatric episode characterized for depressive psychotic symptoms and posteriorly a catatonic state as an unusual form of Cushing disease onset. This patient presented health improvement after pituitary resection. There is not evidencia that Turner syndrome influes over this unusual form of presentation.*

**Key words:** Cushing, Turner, catatonía, psicosis, hiper cortisolismo.  
*Rev Chil Neuro-Psiquiat 2012; 50 (1): 62-67*

### Introducción

El síndrome de Cushing puede debutar con un cuadro en el que predominen signos y síntomas psiquiátricos, siendo los más frecuentes asociados a trastornos del ánimo, generalmente depresión. También puede presentarse síntomas psicóticos, los que incluso pueden predominar al momento del diagnóstico, sin embargo, es inusual

que presenten catatonía como debut<sup>1</sup>. Se tiene evidencia que el hiper cortisolismo produce daño estructural en el sistema nervioso central que puede ser reversible con el tratamiento<sup>2</sup>. Reportamos el caso de una paciente con síndrome de Turner y enfermedad de Cushing, el cual debutó con depresión psicótica, posteriormente catatonía; y presentó recuperación progresiva de la sintomatología psiquiátrica luego de la resección pituitaria.

Recibido: 21/06/2011

Aprobado: 03/04/2012

Conflictos de Interés: Ninguno. Fuentes de financiamiento: Hospital Nacional Cayetano Heredia y Universidad Peruana Cayetano Heredia.

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Nacional Cayetano Heredia.

El objetivo de esta publicación es dar a conocer esta inusual asociación de catatonía con síndrome de Cushing. El método utilizado es el reporte de caso.

## Caso clínico

Paciente mujer de 23 años de edad, con diagnóstico previo de síndrome de Turner cuyo cariotipo muestra un complemento cromosómico de 45 X0, tuvo desarrollo psicomotor normal y laboraba como secretaria técnica. Es evaluada por un tiempo de enfermedad de tres meses, caracterizado por cambio de conducta, irritabilidad, tristeza, hipoergia, desinterés en actividades habituales y aislamiento progresivo. Un mes después se agregaron síntomas paranoides como temor a las personas, temor de que los familiares sean dañados por otras personas, delusiones de daño y persecución, conducta desorganizada y alucinaciones auditivas. Se le inició tratamiento con 300 mg de fumarato de ketiapina, 1 mg de clonazepan y 1 mg de biperideno. Al segundo mes de enfermedad presentó mutismo y mayor aislamiento, negativismo activo y pasivo, negativa para alimentarse o beber, rigidez generalizada y aplanamiento afectivo. Al examen físico resaltaba el rubor facial y estrías mayores a un centímetro de ancho en abdomen (Figura 1), edema en dorso de manos y pies, cuello corto, baja implantación del cabello en la espalda, cúbito

valgo, mamas hipoplásicas, múltiples nevos, cúbito valgo y vello púbico disperso.

En los exámenes de laboratorio se destacaba: Cortisol sérico: 48,6  $\mu\text{g/dl}$  (6,2-26), Cortisol urinario: 1.109  $\mu\text{g}/24$  horas (30-100), ACTH: 75,1  $\text{pg/ml}$  (VN < 46). Hiponatremia (134 mEq/dl), hipokalemia (3,3 mEq/dl) e hipomagnesiemia (1,1 mEq/dl). En el examen de gases arteriales se evidenció alcalosis metabólica (Ph: 7,52,  $\text{pCO}_2$ : 37,5,  $\text{pO}_2$ : 66,7,  $\text{HCO}_3$ : 30,6). Se obtuvo supresión de los niveles de cortisol sérico con 8 mg de dexametasona (Tabla 1).

En la resonancia magnética (RNM) cerebral se evidenció microadenoma hipofisario (7 mm de diámetro). La RNM cerebral mostró signos de desmielinización y menor volumen de la cabeza y cuerpo del hipocampo derecho. En la tomografía de abdomen se observó el riñón en forma de herradura y las glándulas suprarrenales de aspecto normal.

## Resultados

A la paciente se le realizó una resección del adenoma hipofisario mediante abordaje transesfenoidal. La pieza operatoria presentó reacción positiva para ACTH según el estudio de inmunohistoquímica. Los controles séricos de cortisol y ACTH se normalizaron a las 24 horas después de la cirugía y persistieron en valores normales durante



**Figura 1.** a) Plétora facial. b) Estría ubicada en abdomen con ancho mayor a un centímetro. Estos hallazgos son fuertemente sugerentes de síndrome de Cushing.

Tabla 1. Respuesta al test de supresión con 2 mg y 8 mg de dexametasona

	Basal	2 mg de dexametasona	8 mg de dexametasona	Rango de referencia
ACTH (pg/ml)	75,1	76,5	26,1	(< 46,0)
Cortisol (µg/dl)	37,4	41,4	20,2	(6,2 - 26,0)

Tabla 2. Valores de exámenes de laboratorio antes y después de la cirugía

	Rango de referencia	Al momento del diagnóstico	Posterior a la cirugía			
			24 horas	01 mes	06 meses	01 año
ACTH sérico (pg/ml)	< 46,0	75,1	10,5	17	6,3	6,0
Cortisol sérico (µg/dl)	6,2 - 26	37,4	6,5	6,1	0,1	0,7
Cortisol en orina de 24 h (µg/24)	30 - 140	1.109		328	131,1	91,2
TSH (µUI/ml)	0,4 - 4,0	1,35	0,12	0,14		
T4 libre (ng/dl)	0,90 - 1,70	1,21	1,08	0,79	1,30*	1,25*

\*La paciente estuvo recibiendo levotiroxina.

el seguimiento (Tabla 2). Posterior a la cirugía se le inició reemplazo hormonal con prednisona y luego de un mes se indicó levotiroxina por presentar hipotiroidismo secundario. Luego de dos semanas remitió el estado catatónico pero los síntomas negativos persistieron así como dificultades en el lenguaje verbal y escrito. Luego de seis meses la paciente presentó una franca recuperación: ya no presentaba síntomas afectivos ni psicóticos, volvió a integrarse a la familia y amigos, a realizar actividades fuera de casa sin supervisión, a comunicarse con normalidad, a realizar actividades que realizaba usualmente previo al inicio de la enfermedad. Debido a la evolución favorable se fue disminuyendo progresivamente la dosis de fumarato de ketiapina hasta llegar a suspenderlo completamente. La paciente se reincorporó a su centro de labores diez meses después de ser sometida a resección de la glándula pituitaria.

## Discusión

La enfermedad de Cushing es muy infrecuente y sus síntomas y signos son inespecíficos. Los hallazgos que mejor discriminan el síndrome Cushing

en los adultos son: estrías con más de un centímetro de ancho, plétora facial, hematomas de fácil presentación y miopatía proximal. Los síntomas psiquiátricos pueden ser los que predominen al momento del diagnóstico, generalmente trastornos del ánimo, siendo la depresión su presentación más frecuente<sup>1-3</sup>.

Los hallazgos psiquiátricos más frecuentes son: fatiga, irritabilidad, dificultad en la memoria, trastornos del ánimo, desordenes del sueño, dificultad para la concentración, disfunción sexual, labilidad emocional y ansiedad. Se han descrito cuadros psicóticos tanto al diagnóstico como en el curso de la enfermedad, sin embargo la catatonía es muy rara según lo reportado en la literatura<sup>2,3</sup>.

La incidencia de depresión (62-67%) es similar en pacientes con síndrome de Cushing, ya sea por enfermedad de Cushing o por otra causa. Algunos estudios sugieren que la severidad del cuadro neuropsiquiátrico tiene correlación positiva con los niveles de cortisol y ACTH. Sin embargo, no existe consenso debido a la baja incidencia de depresión en pacientes con síndrome de Nelson. Este síndrome se produce generalmente después de adrenalectomía por expansión de un adenoma

hipofisario secretor de ACTH debido a la ausencia de *feedback* negativo<sup>4,8</sup>.

También existe sobreactividad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal en otras condiciones médicas, tales como enfermedades psiquiátricas, desordenes de ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, diabetes mellitus no controlada y alcoholismo. En estos casos la hipercortisolemia puede que no se suprima con el test de 1 ó 2 mg de dexametasona. Se les denomina pseudocushing y para diferenciarlos de un verdadero síndrome de Cushing se requiere que el valor del cortisol urinario sea mayor de al menos cuatro veces el valor de referencia<sup>2-4</sup>. En un análisis publicado sobre 150 estudios, se evidenció que no existe supresión con el test de dexametasona en 43% (n = 4.441) de pacientes con desordenes depresivos mayores, 67% (n = 150) con depresión psicótica, 41% con manía y 78% con manía mixta. La no supresión con el test de dexametasona se incrementa con la edad (64% en mayores de 60 años)<sup>4-7</sup>.

La exposición excesiva a corticoides produce daños reversibles e irreversibles en el hipocampo impidiendo el *feedback* negativo sobre el eje hipotálamo pituitario adrenal. Entre las manifestaciones clínicas se consideran a las alteraciones cognitivas y mayor vulnerabilidad para episodios afectivos. Las causas por las que se puede elevar la acción de glucocorticoides a nivel del hipocampo son diversas como la terapia con corticoides, enfermedad de Cushing, trastorno bipolar o síndrome depresivo mayor<sup>2,8,9</sup>.

Los trastornos psiquiátricos asociados al uso de corticoides exógenos no solo se van a presentar cuando se usen dosis suprafisiológicas como parte del tratamiento de enfermedades crónicas, como es el caso de asma bronquial, sino también en dosis fisiológicas como en el caso de enfermedad de Addison. Se considera personas susceptibles de presentar cuadros psiquiátricos con el uso de corticoides exógenos a aquellas que tengan alteraciones del ánimo o que posean un mayor número de receptores para glucocorticoides a nivel cerebral<sup>10,11</sup>. El compromiso psiquiátrico varía desde ansiedad e insomnio hasta trastornos severos del ánimo, cuadros psicóticos, delirio y demencia. No

se han reportado cuadros de psicosis catatónica. El tratamiento implica disminuir la dosis o suspender el uso de corticoides exógenos y generalmente se requerirá el uso de antipsicóticos<sup>12</sup>.

En la resonancia magnética cerebral de nuestra paciente se evidenció hiperseñal y menor volumen a nivel del hipocampo. Existen algunos trabajos que sugieren que la destrucción del hipocampo dorsal atenúa la respuesta supresora a corticoides. Existen cambios estructurales cerebrales en pacientes con síndrome de Cushing; se reportan atrofia cortical en 90% y cerebelosa en 74% de casos. El grado de atrofia correlaciona con la severidad de la enfermedad y se presenta en todos los pacientes con trastornos del ánimo en algunas series publicadas<sup>8,9</sup>.

A nivel microscópico, la persistente sobre estimulación del eje hipotálamo adrenal produce alteraciones en la astrogliosis como son la retracción de las dendritas, retracción celular, apoptosis, disminución del número de células, reducción del fluido y contenido extracelular, disminución de la gliogénesis y finalmente reducción de la neurogénesis. La disminución del número de células de la astrogliosis puede ser reversible con tratamiento antidepressivo o antiglucocorticoide<sup>9,13</sup>. Existen series y reportes de casos publicados sobre uso de antiglucocorticoides en pacientes con enfermedades psiquiátricas, como desordenes psicoafectivos y trastornos obsesivos compulsivos refractarios al tratamiento convencional. Se obtuvo mejoría de los síntomas depresivos más no de los síntomas psicóticos<sup>9-14</sup>.

Sobre la catatonia como debut de la enfermedad de Cushing, se conoce que es excepcional. Existen reportes de casos de pacientes que debutaron con cuadros psicóticos y que el control del hipercortisolismo mejoró el pronóstico de la psicosis, aunque de manera parcial<sup>15,16</sup>. No se tiene evidencia sobre si el síndrome de Turner influye en esta rara forma de presentación. El compromiso psiquiátrico en síndrome de Turner es ansiedad, depresión, timidez y pobre adaptación social. No se tiene reportes de una mayor incidencia de cuadros psicóticos<sup>17</sup>.

También se revisó si existía relación entre enfermedad de Turner y Cushing. Sólo hallamos un caso

reportado en la literatura. Se trata de una paciente mujer de 29 años con disgenesia ovárica y un cariotipo para Turner tipo mosaico (45X0/47XXX), se presentó un cuadro florido de Enfermedad de Cushing y remitió posterior a una hipofisectomía trans-esfenoidal<sup>18</sup>.

Con respecto al tratamiento quirúrgico se tiene a la resección pituitaria transesfenoidal y la adrenalectomía laparoscópica. Respecto a la primera tiene como ventajas el contar con una rápida disminución del cortisol, remisión entre 60 a 80%. En contra de esta opción se tiene una recaída de aproximadamente 20% durante los primeros 10 años. La adrenalectomía laparoscópica está indicada en pacientes en quienes no vamos a tener opción de reintervención quirúrgica, como era el caso de nuestra paciente por estar en estado catatónico. En contra tenemos que en nuestro medio no se cuenta con la experiencia suficiente<sup>19,20</sup>.

Sobre el tratamiento médico se recomienda utilizarlo mientras se prepara para la cirugía. Se cuenta con drogas bloqueadoras adrenales y neuromoduladoras. De las primeras (Metirapona, ketokonazol, aminoglutetimide y mitotane) solo contamos con ketokonazol. Esta droga está asociada al fenómeno "escape" por sobreproducción de ACTH. Esto se produjo en nuestra paciente luego de una repuesta inicial favorable. De las drogas neuromoduladoras (Valproato, Octreotide, Bromocriptina, Agonistas PPAR  $\gamma$ , Cabergolina y el ácido retinoico) no se ha evidenciado beneficio por lo que no usamos<sup>21</sup>.

En conclusión podemos mencionar que a pesar de contar solo con pocos casos reportados de estado catatónico, se debe considerar al síndrome de Cushing como causa de esta, más aún si contamos con otros signos clínicos de alta predicción diagnóstica.

## Resumen

*Se conoce que el hipercortisolismo y la sobreactividad del eje hipotalamo pituitario adrenal están asociados a la presentación de enfermedades psiquiátricas. En pacientes con síndrome de Cushing son frecuentes los trastornos del ánimo aunque también se presentan casos de psicosis durante el curso de la enfermedad. Sin embargo es inusual la presencia y más aún el debut con un cuadro de psicosis catatónica. El exceso de cortisol produce daño estructural en el sistema nervioso central tanto reversible como irreversible, especialmente en el hipocampo. Presentamos el caso de una paciente mujer joven con diagnóstico previo de síndrome de Turner, cariotipo 45 X0, quien presentó un cuadro psiquiátrico caracterizado por síntomas depresivos psicóticos y posteriormente catatonía como forma inusual de debut de enfermedad de Cushing y presentó mejoría posterior a la resección de la pituitaria. No se tiene evidencia que el síndrome de Turner influya sobre esta rara forma de presentación.*

**Palabras clave:** Cushing, Turner, catatonía, psicosis, hipercortisolismo.

## Referencias

1. Joffe R, Brasch J, MacQueen G. Psychiatric aspects of endocrine disorders in women. *Psychiatric Clinics of North America* 2003; 26 (3): 683-91.
2. Gillespie C, Nemeroff C. Hypercortisolemia and Depresión. *Psychosomatic Medicine* 2005; 67 (Supplement 1): S26-8.
3. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, *et al.* The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 93 (5): 1526-40.
4. Brown ES, Rush AJ, McEwen BS. Hippocampal

- Remodeling and Damage by Corticosteroids-relationship to specific aspects of the depressive syndrome. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21(4).
5. Carroll BJ. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia: Standardization, validation, and clinical utility. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 51: 433-7.
  6. Sachar E. Cortisol production in depressive illness: A clinical and biochemical clarification. *Arch Gen Psychiatry* 1971; 23 (4): 289-98.
  7. Arana GW, Mossman D. The dexamethasone suppression test and depression. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; 17 (1): 21-39.
  8. Wolkowitz O, Reus V. Treatment of Depression With Antiglucocorticoid Drugs. *Psychosomatic Medicine* 1999; 61: 698-711.
  9. Boldizsár C, Lucassen P. What causes the hippocampal volume decrease in depression? Are neurogenesis, glial changes and apoptosis implicated? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 257 (5): 250-60.
  10. French J, Khan A, White H. Steroid induced psychosis in an asthmatic child: case report and 10 year literature review. *Can Child Adolesc Psychiatr Rev* 2003; 12 (4): 117-8.
  11. Ur E, Turner TH, Goodwin TJ, Grossman A, Besser GM. Mania in association with hydrocortisone replacement for Addison's disease. *Postgrad Med J* 1992; 68 (795): 41-3.
  12. Kenna HA, Poon AW, De los Angeles CP, Koran LM. Psychiatric complications of treatment with corticosteroids: review with case report. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 65 (6): 549-60.
  13. Ravaris CL, Brinck-Johnsen T, Elliott B. Clinical use of ketoconazole in hypercortisolic depressives. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 679.
  14. Chouinard G, Belanger MC, Beauclair L, Sultan S, Murphy BE. Potentiation of fluoxetine by aminoglutethimide, an adrenal steroid suppressant, in obsessive-compulsive disorder resistant to SSRIs: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996; 20: 1067-79.
  15. Zielasek J, Lauer M. A woman who gained weight and became schizophrenic. *The Lancet* 2003; 361 (9358): 705.
  16. Hirsch D, Orr G, Kantarovich V, Hermesh H, Stern E, Blum. Cushing's syndrome presenting as a schizophrenia-like psychotic state. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2000; 37 (1): 46-50.
  17. Kesler S. Turner Syndrome. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 2007; 16 (3): 709-22.
  18. Gelfand RA. Cushing's disease associated with ovarian dysgenesis. *Am J Med* 1984; 77 (6): 1108-10.
  19. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 135-49.
  20. Young JR, William F, Thompson, Geoffrey B. Role for laparoscopic adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51 (8): 1349-54.
  21. Cuong Nguyen Dang Peter Trainer. Pharmacological Management of Cushing's Syndrome: An Update. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51 (8): 1339-48.

---

Correspondencia:

Ray Ticse Aguirre

Servicio de Medicina Interna, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Av. Honorio Delgado 262, Urb. Ingeniería, San Martín de Porres, Lima-Perú.

E-mail: ray.ticse@upch.pe