

Carcinoma broncogénico de células pequeñas con secreción ectópica de ACTH: a propósito de dos casos y revisión de la literatura

C. Fernández Estívariz, M. Yoldi Rodríguez*, P. Martínez de Icaya Ortiz de Urbina, M.A. Juansolo Barranaechea, R. Melchor Iñiguez* y C. Barbosa Ayúcar*

Sección de Endocrinología. *Sección de Neumología. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

Se presentan 2 casos de carcinoma broncogénico de células pequeñas con secreción ectópica de ACTH, asociación conocida desde antiguo pero infrecuente, de la que existen pocas series en la literatura, la mayoría pequeñas y retrospectivas. Se revisan los aspectos etiopatogénicos, destacando la escasa sintomatología clínica y los criterios bioquímicos necesarios para el diagnóstico. Se comenta su fatal pronóstico a corto plazo y la necesidad de intentar un tratamiento del hipercortisolismo antes incluso de la terapéutica citotóxica.

Palabras clave: *Carcinoma broncogénico de células pequeñas. ACTH ectópica.*

Arch Bronconeumol 1995; 31: 86-88

Small-cell bronchogenic carcinoma with ectopic ACTH secretion. Two cases and a review of the literature

Described in this report are 2 patients with small-cell bronchogenic carcinoma with ectopic secretion of ACTH, an association that has long been reported in the literature but that is nevertheless rare, with most authors describing small series of patients or reporting retrospective studies. Pathogenic and etiological aspects are reviewed, with emphasis on the scarcity of clinical signs and the biochemical criteria needed for diagnosis. The poor prognosis of the disease is discussed along with the need to try to treat hypercortisolism even before cytotoxic therapy is initiated.

Key words: *Small-cell bronchogenic carcinoma. Ectopic ACTH.*

Introducción

Se aportan 2 casos de síndrome de Cushing ectópico en carcinoma broncogénico de células pequeñas (CBCP), asociación bien conocida desde 1928 pero de la que existen pocas series en la literatura, la mayoría pequeñas y retrospectivas. Se discuten los aspectos etiopatogénicos, la clínica y el diagnóstico, y se destaca la necesidad de sospecharlo ante hallazgos analíticos como hipopotasemia y alcalosis metabólica, ya que la clínica es inespecífica y de rápida evolución.

Casos clínicos

Caso 1

Varón de 68 años, fumador de 40 paquetes/año, con criterios de hipersecreción mucosa que consulta por presentar expectoración hemoptoica, disnea progresiva y edemas maleolares. En la exploración física se objetivó una tensión

arterial de 140/100 y mínimos edemas maleolares con un Karnofsky del 70%, siendo el resto normal.

Los datos complementarios más relevantes eran leucocitosis discreta con fórmula normal; trombocitosis con coagulación normal, 997.000 µl; glucosa, 142 mg/dl; AST/ALT, 85/125 U/l; FA, 227 U/l; GGT, 119 U/l; LDH, 635 U/l; Na, 143 mmol/l, y K, 2,7 mmol/l. Gasometría arterial pH, 7,56; pCO₂, 42; pO₂, 44,3; HCO₃, 37,7; ABE, 13,3; Sat, 86,6%. Cortisol libre urinario > 6.000 µg/24 h, cortisol plasmático tras 1 mg de dexametasona nocturno 40 µg/dl, ACTH plasmática basal 638 pg/ml. En la radiografía de tórax aparecía una masa hiliar derecha apreciándose en la TAC toraco-abdominal adenopatías hiliares y mediastínicas, condensación en lóbulo inferior derecho con derrame pleural e imágenes indicativas de metástasis en hígado y suprarrenal izquierda. En la fibrobroncoscopia se observó una masa mamelonada ocluyendo la entrada del bronquio segmentario 6 derecho, cuya biopsia era de carcinoma indiferenciado de células pequeñas. El paciente sufrió un rápido deterioro respiratorio y clínico con pérdida de fuerza proximal en extremidades inferiores hasta su fallecimiento al undécimo día.

Caso 2

Varón de 72 años, fumador de 40 cigarrillos/día, bebedor, con antecedentes de úlcus duodenal y colectomía total 6 años antes por poliposis colónica. Consulta por edemas maleolares de diez días de evolución. Además refería dolo-

Correspondencia: Dra. M. Yoldi Rodríguez.
Sección de Neumología. Hospital Severo Ochoa.
Avda. de Orellana, s/n. Leganés. Madrid.

Recibido: 16-6-94; aceptado para su publicación: 28-6-94.



Fig. 1. Radiografía de tórax del caso 1.

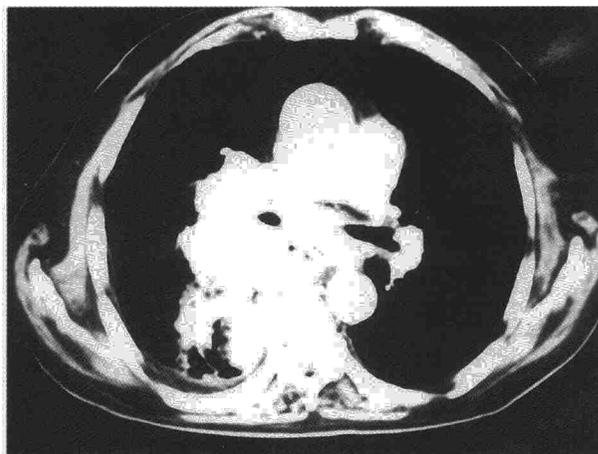


Fig. 2. TAC torácica del caso 1.

res osteomusculares generalizados, mareo y episodios frecuentes de dolor abdominal con dos deposiciones líquidas diarias, a veces rectorrágicas, sin otros datos de interés. Destacaba en la exploración leve sequedad de mucosas, discreta desnutrición, telangiectasias malares, roncus diseminados, abdomen doloroso a la palpación con eventración y hepatomegalia y edemas maleolares.

En los datos complementarios lo más relevante era glucemia 289 mg/dl; albúmina, 2,7 g/dl; bilirrubina, 1,63 mg/dl; AST/ALT, 41/60 U/l; GGT, 570 U/l; FA, 279 U/l; LDH, 713 U/l; Na, 151 meq/l; K, 2,5 meq/l; glucosuria > 300 mg/dl; Na_o, 99, meq/l; K_o, 23 meq/l. Cortisol plasmático basal de 61; nocturno de 56, y tras 1 mg de dexametasona nocturno, 79 µg/ml; cortisol libre urinario de 5.643 µg/24 horas y ACTH, 822 pg/ml. Gasometría arterial: pH, 7,57; pCO₂, 46,1; pO₂, 62,1; HCO₃, 42,3; SBE, 17,7; Sat, 94,7% con radiografía de tórax inicial normal, metástasis hepáticas en la ecografía abdominal y poliposis rectal en la rectoscopia, compatibles con adenomas tubulovelloso con displasia moderada, además de hemorroides internas.

A los 15 días de su ingreso presentó fiebre, disnea y dolor torácico agudo, con aparición de una condensación en lóbulo medio derecho en la radiografía. Se inició tratamiento con ceftriaxona sin conseguir respuesta, y el paciente empeoró rápidamente falleciendo 15 días después. La citología de esputo fue compatible con carcinoma de células pequeñas.

Discusión

El cáncer broncogénico de células pequeñas (CBCP) típicamente se asocia con la producción de diversas hormonas peptídicas, siendo las más frecuentes la adrenocorticotropa (ACTH) y antidiurética (ADH). Sin embargo, aunque por radioinmunoanálisis puede identificarse ACTH en prácticamente el 100% de los extractos tumorales y en un 25 a 30% en sangre, la evidencia clínica de hipercortisolismo sucede en menos del 5%¹. A pesar de ello, este es el tumor maligno que más frecuentemente se asocia al síndrome de producción ectópica de ACTH², el cual es responsable del 15 al 20% de los síndromes de Cushing³.

La presencia de péptidos similares a la proopiomelanocortina (POMC), precursora de la ACTH, en teji-

dos humanos y tumores no asociados al síndrome de Cushing por ACTH ectópica, demuestra la capacidad de tejidos extrahipofisarios de producir estos péptidos⁴. Por otro lado, el mARN de estos péptidos es más corto en los tejidos normales que en la hipófisis, mientras que tiende a ser mayor en los tumores productores de ACTH ectópica. Esto sugiere que los sitios de inicio de la transcripción del gen son distintos en tejidos normales y neoplásicos y que las células tumorales con síndrome de POMC ectópico pueden haber desarrollado un mecanismo más eficiente de traslación del mARN o haber perdido el mecanismo que previene la expresión continua del gen POMC⁵.

Además, el procesamiento postraslación de la POMC parece ser distinto en la hipófisis y los tumores no hipofisarios, pues se han observado fragmentos de ACTH mayores que la ACTH 1-39, que son probablemente precursores de ésta, así como otros péptidos que no se ven normalmente en hipófisis normal ni tumoral, como CLIP (polipéptido del lóbulo intermedio semejante a corticotropina), β-MSH 5-22 o gamma₁-MSH⁶.

En el síndrome de Cushing producido por el CBCP el hábito cushingoide está ausente a menudo porque el curso rápido del tumor impide que se instaure⁷, y las concentraciones de ACTH y de cortisol suelen ser muy altas por lo que se observa hipertensión, edemas, hipopotasemia, debilidad muscular e intolerancia a la glucosa, con mucha más frecuencia que en el síndrome de Cushing hipofisario y son de instauración brusca y progresión rápida⁷. La hipopotasemia, que se ve prácticamente en el 100%, y sólo en el 2% de los tumores hipofisarios productores de ACTH, y que suele asociarse a alcalosis metabólica, es el signo guía para descartar este síndrome^{8,9}, como ocurrió en nuestros 2 casos. También es característica la hiperpigmentación, por aumento de la síntesis y liberación de péptidos derivados de la POMC⁶. Otras manifestaciones frecuentes no relacionadas con el hipercortisolismo son anorexia, pérdida de peso y anemia⁷.



Bioquímicamente se distingue del hipofisario por la falta de supresión del cortisol plasmático con dosis altas de dexametasona, una respuesta reducida de la ACTH a la caída del cortisol plasmático inducido por la metirapona y ausencia de respuesta al CRH. Por el contrario, los tumores de crecimiento lento, como el carcinoide bronquial³, pueden producir un cuadro clínico y tener un comportamiento bioquímico indistinguible del síndrome de Cushing hipofisario, y los raros tumores productores de CRH pueden mostrar un patrón semejante al síndrome de Cushing ectópico o al hipofisario^{3,6,7}.

En el CBCP, el síndrome de secreción ectópica de ACTH puede preceder al diagnóstico del tumor, ser simultáneo o posterior, y coincide, en muchas ocasiones, con una recaída o fallo del tratamiento. Parece ser además un factor de mal pronóstico, asociado a una supervivencia menor, así como a una baja respuesta a la quimioterapia y a mayor frecuencia de complicaciones durante el tratamiento, especialmente infecciones y hemorragias^{8,9,10}. Este peor pronóstico puede ser secundario al hipercortisolismo, por lo que algunos autores aconsejan el uso de inhibidores adrenales, como aminoglutetimida, metopirona o ketocozazol, antes de la quimioterapia citotóxica¹⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bunn PA, Ridgway EC. Paraneoplastic syndromes. En: De Vita V, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cancer Principles and Practice*. Filadelfia: PA Lippincot, 1989; 1.896-1.940.
2. Jex K, Van Heerden JA, Carpenter PC. Ectopic ACTH Syndrome. Diagnostic and therapeutic aspects. *Am J Surg* 1985; 149: 276-282.
3. Carpenter PC. Diagnostic evaluation of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; 17: 454-472.
4. De Bold CR. Proopiomelanocortin gene is expressed in many normal human tissues and in tumors not associated with ectopic adrenocorticotropin syndrome. *Mol Endocrinol* 1988; 2: 862-870.
5. De Keyser Y. Altered proopiomelanocortin gene expression in adrenocorticotropin-producing nonpituitary tumors. *J Clin Invest* 1985; 76: 1.892-1.898.
6. Schteingart DE. Ectopic secretion of peptides of the proopiomelanocortin family. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 453-471.
7. Orth D, Dovacs W, Debold CR. The adrenal cortex, in Wilson and Foster: *William's textbook of Endocrinology*. Filadelfia, 1992; 4.898-4.619.
8. Delisle L. Ectopic corticotropin syndrome and small-cell carcinoma of the lung. *Arch Intern Med* 1993; 153: 746-752.
9. Shepherd FA. Cushing's syndrome associated with ectopic corticotropin production and small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 21-27.
10. Collichio FA. Management of patients with small cell carcinoma and the syndrome of ectopic corticotropin secretion. *Cancer* 1994; 73: 1.361-1.367.