

HIPERPIGMENTACION CUTANEA POR SECRECION ECTOPICA DE ACTH DEBIDA A UN TUMOR CARCINOIDE BRONQUIAL

J. Freixinet, M.D. Rodríguez Vaca*, M. Mateu y J. Sánchez-Lloret

Servicio de Cirugía Torácica. Unidad de Cirugía Torácica y Cardiovascular y * Departamento de Endocrinología y Diabetes. Hospital Clínico y Provincial. Facultad de Medicina. Barcelona.

Se presenta el caso de un varón de 26 años de edad, que en marzo de 1977 inició un cuadro sugestivo de síndrome de Cushing que fue tratado en otro centro hospitalario mediante suprarrenalectomía bilateral y tratamiento sustitutivo. Unos meses después inició una hiperpigmentación cutáneo-mucosa progresiva, con cifras de ACTH en sangre entre 149 y 4000 pg/ml.

En abril de 1985 consultó a nuestro servicio por toracalgia izquierda, detectándose en la radiología de tórax una masa en campo pulmonar superior izquierdo. El resto de estudios diagnósticos no aportaron más datos de interés y fue intervenido en junio de 1985 hallando una tumoración en lóbulo superior izquierdo, cuyo diagnóstico definitivo fue de tumor carcinoide bronquial secretor de ACTH.

En el curso postoperatorio se objetivó una despigmentación progresiva hasta lograr una coloración de piel normal. Las cifras de ACTH disminuyeron hasta la normalidad y por el momento no hay evidencia de recurrencia de la enfermedad ni de diseminación de la misma.

Arch Bronconeumol 1989; 25: 243-245

Introducción

La secreción hormonal ectópica por neoplasias es un hecho conocido desde 1928¹. Se observa en tumores que se originan en órganos que poseen células derivadas de la primitiva cresta neural y que pertenecen al sistema APUD².

Se han descritos casos de secreción ectópica hormonal asociada a timomas³, carcinomas medulares de tiroides⁴ y carcinomas de los islotes celulares pancreáticos⁵. En cuanto al pulmón, el carcinoma indiferenciado de células pequeñas y el tumor carcinoide bronquial, son los que han sido asociados a síndromes de secreción ectópica hormonal^{2,6,7}.

Hyperpigmentation of the skin induced by ectopic ACTH secretion in carcinoid bronchial tumor

A 26-year-old male developed clinical features suggesting Cushing's syndrome in March 1977. He was treated in another hospital with bilateral adrenalectomy and substitution therapy. A few months later he developed progressive cutaneous and mucosal hyperpigmentation, with blood ACTH levels between 149 and 4000 pg/ml.

In April 1985 he consulted in our service for left thoracic pain. In the chest radiogram a mass in upper left lung was apparent. The remaining diagnostic studies did not disclose any more relevant data. The patient was operated in June 1985 and a tumor was found in left upper lobe. The definitive diagnosis was bronchial ACTH secreting carcinoid tumor.

During the postoperative period a progressive reduction in pigmentation was observed until the skin color returned to normal. The ACTH levels also came down to normal. Until the present time there is no evidence of recurrence or dissemination of the disease.

El síndrome de Cushing desarrollado por secreción ectópica tumoral de ACTH es un cuadro bien conocido que se ha descrito en carcinomas broncopulmonares tipo oat cell y en tumores carcinoide de pulmón y de otras localizaciones. El cuadro clínico que se desarrolla consiste en trastornos hidroelectrolíticos, hipertensión arterial y mal estado general con edemas, hiperglicemia e hipocaliemia. En algunos casos se ha descrito la asociación a hiperpigmentación cutánea^{7,8}.

Presentamos el caso de un paciente que fue sometido a suprarrenalectomía bilateral por un síndrome de Cushing 8 años antes y que desarrolló posteriormente un cuadro de hiperpigmentación cutánea progresiva. Un nuevo examen debido al hallazgo de una masa pulmonar permitió diagnosticar y tratar quirúrgicamente un tumor carcinoide bronquial secretor de

Recibido el 3-5-89 y aceptado el 5-6-89.

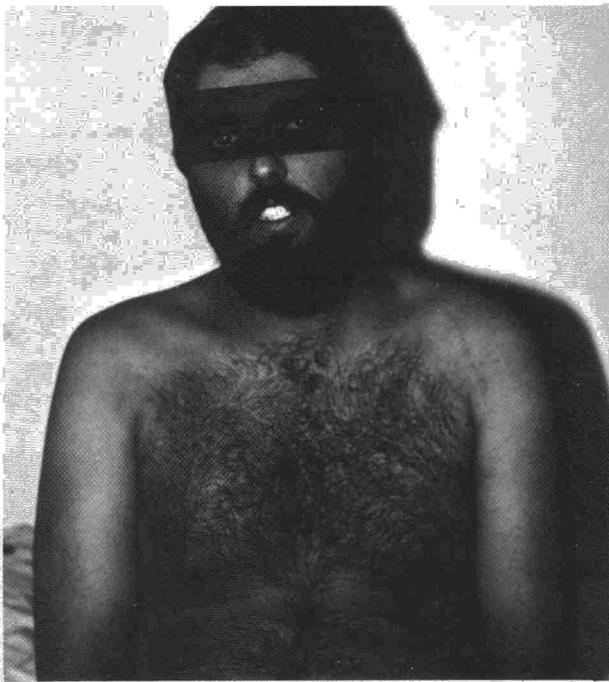
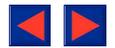


Fig. 1. Aspecto del paciente antes de la intervención.

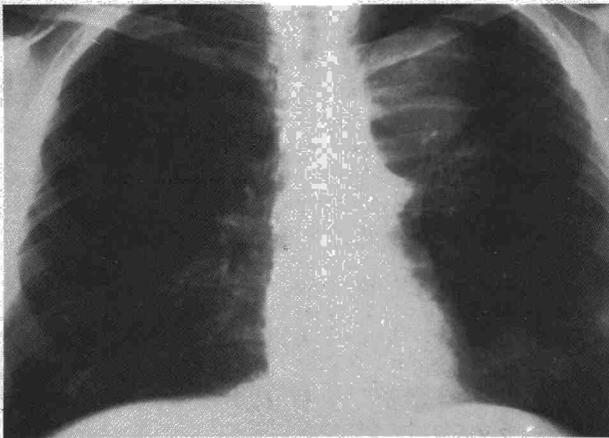


Fig. 2. Radiografía simple de tórax: masa polilobulada en campo pulmonar superior izquierdo.

ACTH. La resección del tumor fue seguida de una rápida despigmentación y descenso de los niveles séricos de ACTH.

Caso clínico

Paciente varón de 26 años de edad, que en marzo de 1977 inició un cuadro de obesidad troncal con facies de luna llena, estrias cutáneas, hipertensión arterial así como un cuadro psicótico con intentos de suicidio. El ritmo de cortisol plasmático resultó ser patológico y la arteriografía selectiva suprarrenal sugirió una hiperplasia adrenal bilateral por lo que fue sometido a suprarrenalectomía bilateral y tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y suplementos salinos. Unos meses después inició un cuadro de hiperpigmentación cutánea progresiva (fig. 1) con niveles de ACTH que oscilaban entre 149 y 4000 pq/ml. La campimetría, radiografías y tomografías de la silla turca fueron normales.

En abril de 1985 consultó por presentar dolor torácico izquierdo. El examen radiológico del tórax demostró la presencia de una imagen policíclica en campo pulmonar superior izquierdo (fig. 2). El TAC torácico confirmó la presencia de la tumoración en lóbulo superior izquierdo sin afectación mediastínica.

Los estudios hormonales confirmaron un considerable aumento de los niveles de ACTH. Las pruebas funcionales respiratorias, la broncoscopia y la citología fueron normales.

El paciente fue intervenido quirúrgicamente mediante toracotomía postero-lateral izquierda. Se localizó el tumor en el lóbulo superior izquierdo y se realizó una lobectomía, con extirpación de la totalidad de la masa tumoral.

La determinación de ACTH en sangre en el período intraoperatorio demostró un importante descenso respecto a los valores previos. En el período postoperatorio inmediato dichos valores se normalizaron y han permanecido inalterables hasta la actualidad.

El examen anatomopatológico de la pieza operatoria demostró la presencia de un tumor carcinóide bronquial secretante de ACTH, que fue confirmado al realizar estudios inmunohistoquímicos.

En el curso postoperatorio se realizó tratamiento con hidrocortisona que se fue reduciendo paulatinamente hasta establecer el tratamiento por vía oral con hidrocortisona 30 mg/día y fluorohidrocortisona 0,1 mg/día.

Cuatro años después, el paciente se halla en buen estado general y sin evidencia de recurrencia ni extensión de la enfermedad. Unas semanas después de la intervención inició una despigmentación progresiva hasta la actualidad en que la coloración de la piel es totalmente normal.

Discusión

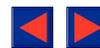
Los tumores carcinoides bronquiales pertenecen al heterogéneo grupo de los denominados adenomas bronquiales. Se originan en las glándulas de la submucosa bronquial y son consideradas neoplasias del sistema APUD, con la particularidad de poder segregar diversas hormonas polipeptídicas⁹.

Los carcinoides bronquiales, al igual que los de tiroides, páncreas y estómago, tienen una menor capacidad de secreción de serotonina que los carcinoides intestinales. Como consecuencia, suele estar ausente el clásico síndrome carcinóide y las cifras de 5 hidroxi-indolacético no se hallan elevadas si no existen metástasis hepáticas con capacidad secretora hormonal¹⁰.

El síndrome de Cushing originado por secreción ectópica de ACTH por un tumor carcinóide ha sido descrito anteriormente sólo o asociado a la producción de otras hormonas polipeptídicas¹¹⁻¹³. Entre éstas se han mencionado la PTH¹¹, calcitonina¹¹, insulina¹² y HGH¹³.

Si bien constituye una rareza, la hiperpigmentación cutánea asociada a un tumor carcinóide ha sido descrita en casos de tumores de larga evolución de origen tímico y bronquial^{3,7}.

En el caso que presentamos, el paciente, tras ser tratado mediante suprarrenalectomía bilateral ocho años antes, desarrolló un cuadro progresivo de hiperpigmentación cutánea con niveles séricos de ACTH muy elevados, lo que junto a la normalidad de los exámenes de la silla turca sugiere un origen ectópico de la hormona. El espectacular descenso de las cifras de ACTH en sangre tras la resección del tumor y el hallazgo de ACTH en el tejido tumoral confirman la producción de la hiperpigmentación tras la intervención hace también pensar en que la molécula de la ACTH era la inductora de la misma.



Algunos autores defienden la tesis de que los niveles elevados de cortisol en sangre podrían ejercer un *feed-back* negativo sobre la secreción ectópica de ACTH^{8,14}. Este extremo explicaría adecuadamente lo que sucedió en nuestro enfermo, ya que tras la suprarrenalectomía se inició la hiperpigmentación.

Los tumores carcinoides suelen tener un crecimiento lento y aunque tienen tendencia a la producción de metástasis y a la invasión local, lo hacen con lentitud⁹. Estos extremos también se han confirmado en nuestro paciente, ya que a pesar de la larga evolución se pudo resear la totalidad del tumor y no hay evidencia de metástasis ni recidiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Brown WH. A case of pluriglandular syndrome. «Diabetes of bearded woman». *Lancet* 1928; 2:1022-1023.
2. Imura H, Matsukura S, Yamamoto H. Studies on ectopic ACTH-producing tumors. Clinical and biochemical features of 30 cases. *Cancer* 1975; 35:1430-1434.
3. Lowry PJ, Rees IH, Tomlin S, Gillies G, Landon J. Characterization of ectopic ACTH purified from a malignant thymic carcinoid tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43:831-833.
4. Birkenhäger JC, Upton EV, Seldenrath HJ, Krieger DT, Tashtjian AH. Medullary thyroid carcinoma: ectopic production of peptides with ACTH-like corticotrophins releasing factor-like and prolactin production-stimulating activities. *Acta Endocrinol* 1976; 83:280-283.
5. Orth DN, Guillemin R, Ling N, Nicholson WE. Immunoreactive endorphins, lipotrophins and corticotrophins in a human non-pituitary tumor: evidence for a common precursor. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46:849-853.
6. Kato Y, Ferguson TB, Bennett DE, Burford TH. Oat cell carcinoma of the lung. A review of 138 cases. *Cancer* 1969; 23:517-521.
7. Morse WI, Kerenyi N, Nelson DH. Prolonged hyperadrenal corticotrophinism and pigmentation associated with bronchial carcinoid tumor. A case report. *Can Med Assoc J* 1967; 96:104-109.
8. Timothy R, Lieske J, Kinkaid J, Sunderrajan EV. Thymic carcinoid with cutaneous hyperpigmentation. *Arch Intern Med* 1985; 145:361-363.
9. Attar S, Miller JE, Hankins J, Thompson BW, Suter CM, Kleger PJ, McLaughlin JS. Bronchial adenoma: a review of 51 patients. *Ann Thorac Surg* 1985; 40:126-132.
10. Van Sickle DG. Carcinoid tumors: analysis of 61 cases including 11 cases of carcinoid syndrome. *Cleve Clin Q* 1972; 39:79-85.
11. Deftos LJ, McMillen PJ, Sartiano GP, Abnid J, Robinson Ag. Simultaneous ectopic production of parathyroid hormone and calcitonin. *Metabolism* 1976; 25:543-545.
12. Shames JM, Dhuramdhar NR, Blackard WE. Insulin-secreting bronchial carcinoid tumor with widespread metastases. *Am J Med* 1968; 44:632-634.
13. Leveston SA, McKeel DW, Buckley PJ, Deschryver K, Greider MH, Jaffe BM, Danghaday WM. Acromegaly and Cushing's syndrome associated with a foregut carcinoid tumor. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1986; 53:682-685.
14. Pimstone BL, Vys CJ, Volgepoel L. Studies in a case of Cushing's syndrome due to an ACTH-producing thymic tumor. *Am J Med* 1972; 53:521-525.