

Síndromes hormonales paraneoplásicos

Paraneoplastic hormonal syndromes

L. Forga, E. Anda, J. P. Martínez de Esteban

RESUMEN

En términos generales, podemos definir los síndromes paraneoplásicos como una combinación de efectos que ocurren lejos del lugar originario del tumor e independientemente de la repercusión local de sus metástasis. Los síndromes hormonales paraneoplásicos dependen de la secreción de péptidos hormonales o sus precursores, de citokinas y, más raramente, de hormonas tiroideas y vitamina D, que actúan de forma endocrina, paracrina o autocrina. A veces, los síndromes paraneoplásicos pueden ser más graves que las consecuencias del propio tumor primario y pueden preceder, ir en paralelo o seguir a las manifestaciones clínicas de dicho tumor. Es importante reconocer un síndrome hormonal paraneoplásico por diversas razones entre las que cabe destacar tres: 1) Puede conducir al diagnóstico de una neoplasia subyacente, benigna o maligna, previamente desconocida; 2) Puede dominar el cuadro clínico y, por tanto, inducir a errores en cuanto al origen y tipo de tumor primario y 3) Puede seguir el curso clínico del tumor subyacente y así ser útil para monitorizar su evolución. Son poco conocidos los mecanismos moleculares responsables del desarrollo de estos síndromes pero se considera que pueden ser inherentes a las mutaciones responsables del tumor primario o depender de factores epigenéticos como la metilación. En esta revisión contemplaremos los siguientes síndromes hormonales paraneoplásicos: hipercalcemia de malignidad, hiponatremia (secreción inadecuada de hormona antidiurética), síndrome de Cushing ectópico, acromegalia ectópica, hipoglucemia por tumores distintos a los de células de los islotes, ginecomastia paraneoplásica y una breve referencia final a otras hormonas (calcitonina, somatostatina y VIP).

Palabras clave. Síndromes paraneoplásicos hormonales. Hipercalcemia. Síndrome de Cushing. Acromegalia.

ABSTRACT

We can define paraneoplastic syndromes as a combination of effects occurring far from the original location of the tumour and independently from the local repercussion of its metastases. Paraneoplastic hormonal syndromes depend on the secretion of hormonal peptides or their precursors, cytokines and, more rarely, thyroidal hormones and Vitamin D, which act in an endocrine, paracrine or autocrine way. Sometimes, paraneoplastic syndromes can be more serious than the consequences of the primary tumour itself and can precede, develop in parallel, or follow the manifestations of this tumour. It is important to recognise a paraneoplastic hormonal syndrome for several reasons, amongst which we would draw attention to three: 1) It can lead to the diagnosis of a previously undetected, underlying malign or benign neoplasia; 2) It can dominate the clinical picture and thus lead to errors with respect to the origin and type of primary tumour; and 3) It can follow the clinical course of the underlying tumour and thus be useful for monitoring its evolution. The molecular mechanisms responsible for the development of these syndromes are not well-known, but it is believed that they might be inherent to the mutations responsible for the primary tumour or depend on epigenetic factors such as methylation. In this review, we consider the following paraneoplastic hormonal syndromes: malign hypercalcaemia, hyponatraemia (inappropriate secretion of the antidiuretic hormone), ectopic Cushing's syndrome, ectopic acromegaly, hypoglycaemia due to tumours different from those of the islet cells and paraneoplastic gynaecomastia; we make a brief final reference to other hormones (calcitonin, somatostatin, and VIP).

Key words. Hormonal paraneoplastic syndromes. Hypercalcaemia. Cushing's syndrome. Acromegaly.

An. Sist. Sanit. Navar. 2005; 28 (2): 213-226.

Servicio de Endocrinología. Hospital de Navarra. Pamplona. Navarra.

Aceptado para su publicación el 3 de mayo de 2005.

Correspondencia:

Lluís Forga Llenas
Servicio de Endocrinología
Hospital de Navarra
Irunlarrea, 3
31007 Pamplona
Tfno.: 848 422739
Fax: 848 422038
E-mail: lfor gall@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

La secreción hormonal ectópica se conoce desde hace más de 75 años. De hecho, la producción excesiva, paraneoplásica, de corticoides endógenos se publicó¹ antes de que Harvey Cushing describiera la enfermedad que lleva su nombre. En 1941, Fuller Albright, considerado por muchos el padre de la endocrinología moderna, propuso la idea de que los tumores pueden causar síndromes endocrinos secretando hormonas de forma inapropiada². GW Liddle³, 28 años después, acuñó el término "síndrome hormonal ectópico" para referirse a este tipo de situaciones. En realidad, las hormonas producidas por tumores ya están generalmente presentes en las células precursoras sanas, aunque habitualmente en pequeñas cantidades. Por ello el término ectópico es incorrecto, no obstante, dado que se utiliza asiduamente en medicina, lo seguiremos empleando en esta revisión.

Los síndromes hormonales paraneoplásicos (Tabla 1) comparten una serie de características⁴:

1. La secreción hormonal raramente responde a los tests de supresión (con la excepción de tumores carcinoides de pulmón o timo).
2. El síndrome hormonal puede conducir al diagnóstico de una neoplasia

Tabla 1. Principales hormonas producidas por tumores⁴.

• Factores hipercalcemiantes
PTHrP
1,25(OH) ₂ vitamina D
• PTH
• Vasopresina
• CRH; ACTH
• GHRH; GH; hPL
• IGF-II
• HCG
• Otras: Calcitonina, Somatostatina, VIP.

PTHrP: Péptido relacionado con la hormona paratiroidea; PTH: hormona paratiroidea; CRH: hormona liberadora de corticotrofina, ACTH: Hormona adrenocorticotropa; GHRH: hormona estimuladora de la liberación de la hormona de crecimiento, GH: Hormona de crecimiento; hPL: Lactógeno placentario; IGF-II: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2, hCG: Gonadotropina coriónica; VIP: Péptido intestinal vasoactivo.

sia subyacente previamente desconocida, puede dominar el cuadro clínico, dificultando el diagnóstico etiológico, y/o puede ser útil para monitorizar la evolución tumoral sirviendo como marcador.

3. No obstante, en ocasiones, los síndromes clínicos se presentan cuando la enfermedad maligna ya está muy avanzada, porque en esos casos los tumores extraglandulares producen hormonas relativamente ineficientes. Por la misma razón, las hormonas a veces no son útiles como marcadores tumorales en los tumores no endocrinos.
4. Algunos tumores malignos imitan síndromes de hipersecreción hormonal no porque segreguen la hormona habitual sino porque producen péptidos parecidos (relacionados) que imitan sus acciones biológicas.

Las hormonas producidas por tumores malignos no endocrinos son habitualmente péptidos, aunque sólo son secretados por tumores extraglandulares aquellos péptidos cuyo engranaje de producción es relativamente simple y no está expuesto a una compleja supresión transcripcional. La sobreexpresión de proteínas funcionales, incluyendo las enzimas, es frecuente como expresión de la transformación neoplásica. Las hormonas tiroideas y los corticoides no son secretados por tumores extraglandulares aunque pueden ser producidos por teratomas que contienen elementos glandulares. En cambio, la 1,25 dihidroxi vitamina D es segregada por linfomas y macrófagos de diversas enfermedades granulomatosas.

Los criterios clínicos para establecer el diagnóstico de secreción hormonal ectópica son los que se exponen a continuación. Deben cumplirse el primero y por lo menos otro de los siguientes⁵:

1. Un síndrome clínico y bioquímico de exceso hormonal se asocia con una neoplasia.
2. Los niveles de hormona en sangre y orina están inapropiadamente elevados junto con una producción

hormonal endógena normal o suprimida.

3. Se han excluido otros posibles mecanismos causales.
4. Se demuestra la presencia de RNA mensajero de la hormona y el correspondiente producto hormonal en las células tumorales y, por tanto, la producción hormonal es mayor en el tejido tumoral que en los tejidos de alrededor.
5. El síndrome revierte al reseca el tumor y, en cambio, persiste al reseca la glándula endocrina habitualmente responsable del síndrome de hipersecreción hormonal.
6. Existe un gradiente arteriovenoso de la concentración hormonal a través del tumor.

En cuanto a la etiopatogenia de los síndromes hormonales paraneoplásicos⁶, es probable que representen la confluencia de diversos mecanismos genéticos y epigenéticos. Entre ellos, se ha propuesto que las mutaciones que subyacen en las células tumorales pueden ser responsables no sólo del inicio de la transformación neoplásica sino también de la activación o re-expresión de genes responsables de la producción hormonal. Adicionalmente, otros acontecimientos que afectan a los genes tales como la metilación, pueden ser la causa del desarrollo de estos síndromes⁷.

En este artículo revisaremos los síndromes hormonales paraneoplásicos más frecuentes y/o importantes tanto desde el punto de vista de la literatura médica como desde la experiencia de nuestro Servicio de Endocrinología en el Hospital de Navarra. Como norma general, y para considerar a los tumores funcionantes o no, seguiremos los criterios de Kaltsas GA y col⁸. Son funcionantes cuando se asocian con síndromes clínicos de hiperfunción. Los que expresan inmunopositividad para marcadores endocrinos y/o elevados marcadores séricos, pero no están asociados con un síndrome clínico característico, se consideran tumores no funcionantes

HIPERCALCEMIA DE MALIGNIDAD

Clínica

La hipercalcemia es el síndrome paraneoplásico más común de los tumores malignos puesto que aparece en el 20-30% de todos los cánceres (Ca). La incidencia de hipercalcemia de malignidad es casi la mitad de la del hiperparatiroidismo primario.

La hipercalcemia de malignidad a menudo es de instauración rápida y puede causar letargia, confusión mental, anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento, poliuria y polidipsia. Además, diversas complicaciones pueden añadirse como consecuencia del mantenimiento de la hipercalcemia, como deshidratación, nefrolitiasis, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, hipertensión arterial, arritmias cardíacas, úlcera péptica, pancreatitis y coma. Finalmente, debemos considerar las manifestaciones clínicas de la enfermedad tumoral subyacente responsable de la hipercalcemia.

La neoplasia causal es casi siempre evidente por la clínica y la radiología incluso cuando la hipercalcemia es la manifestación inicial. Con las excepciones del Ca de mama y el mieloma múltiple, el pronóstico es pobre, con una media de supervivencia de sólo 4-8 semanas tras el descubrimiento de la hipercalcemia.

Los tipos y frecuencia de hipercalcemia asociada con cáncer se exponen en la tabla 2⁹.

Laboratorio

Hipercalcemia, hipofosfatemia, PTH < 20 pg/ml y PTHrP elevado. Los niveles de 1,25 (OH)₂ vit D están suprimidos en los pacientes con hipercalcemia de malignidad excepto en los linfomas en que suelen estar elevados.

Patogénesis

La hipercalcemia de malignidad se produce fundamentalmente por excesiva resorción ósea. El mieloma múltiple y algunos cánceres de mama inducen hipercalcemia por mecanismos osteolíticos locales, pero en la mayoría de los pacientes (80-

Tabla 2. Tipos de hipercalcemia asociada con cáncer^a.

TIPO	FRECUENCIA	METÁSTASIS ÓSEAS	AGENTE CAUSAL	TUMORES TÍPICOS
Hipercalcemia osteolítica local	20%	Común, extensa	Citokinas, PTHrP	Ca de mama, mieloma múltiple, linfoma
Hipercalcemia humoral de malignidad	80%	Mínima o ausente	PTHrP	Ca de células escamosas, Ca renal, ovárico, de endometrio, linfoma asociado a HTLV y Ca de mama
Linfomas secretores de 1,25 (OH) ₂ D	<1%	Variable	1,25 (OH) ₂ D	Linfoma (todos los tipos)
Hiperparatiroidismo ectópico	<1%	Variable	PTH	Variable

PTH: Hormona paratiroidea; PTHrP: Péptido relacionado con la PTH; 1,25 (OH)₂ D: 1,25 dihidroxi-vitamina D; linfoma asociado a HTLV: virus linfotrófico de células T humanas tipo I.

90%), la resorción ósea depende de factores humorales. El factor humoral más frecuente es el PTHrP. En los linfomas, como hemos mencionado, el factor humoral productor de hipercalcemia es la 1,25 (OH)₂ vitamina D. La PTH raramente se segrega ectópicamente.

PTHrP

PTHrP funciona fisiológicamente como un factor tisular que regula la proliferación y la diferenciación celular en el desarrollo fetal y en algunos tejidos tales como la mama, piel y folículo piloso en el adulto. Cuando PTHrP es producida por un tumor en cantidad excesiva entra en la circulación sistémica y activa el receptor PTH/PTHrP del hueso y el riñón produciendo hipercalcemia.

PTHrP se relaciona estructuralmente con la PTH: los 13 primeros aminoácidos (Aas) de ambos son homólogos en un 70% y las estructuras secundarias y terciarias de los Aas 14 a 36 son también similares, por lo que comparten receptor. Por tanto PTHrP produce hipercalcemia aumentando la resorción ósea y la reabsorción renal de calcio. Además provoca hipofosfatemia (por su efecto fosfatúrico a nivel renal) y elevación de la excreción de AMP cíclico urinario¹⁰.

PTHrP puede producir tanto hipercalcemia humoral (Ca de pulmón y renal) o causar hipercalcemia osteolítica local por

activación directa de los osteoclastos en la vecindad de las metástasis óseas (componente importante, compartido con el factor humoral, en el Ca de mama).

Se barajan dos mecanismos implicados en la activación de la expresión del gen PTHrP en los tumores malignos: la transactivación inducida por factores específicos del tumor y la hipometilación del gen PTHrP.

1,25 (OH)₂ vitamina D

La alteración fundamental en el linfoma consiste en la falta de regulación de la síntesis de 1,25 (OH)₂ vitamina D por tejido extra-renal. Como consecuencia se produce elevación de los niveles de 1,25 (OH)₂ vitamina D, hipercalcemia e hipercalcemia. El síndrome se parece a la hipercalcemia de la sarcoidosis y, como en ella, responde con frecuencia al tratamiento con corticoides.

PTH

La mayoría de los tumores no paratiroides que secretan PTH son neuroendocrinos, aunque hay descritos también otro tipo de Ca como un adenocarcinoma de ovario. El diagnóstico debe sospecharse en pacientes con tumores malignos (especialmente tumores de células pequeñas), hipercalcemia y niveles de PTH elevados, aunque en la mayoría de estos casos hallaremos la coexistencia de hiperparatiroidismo primario con el tumor.

Hipercalcemia osteolítica local

Las lesiones osteolíticas causan hipercalcemia por activación de osteoclastos y secreción de citocinas que resorben hueso (IL-1, TNF- α , linfotóxina, prostaglandinas E2, IL-6 y TGF- α).

Un ejemplo típico de hipercalcemia osteolítica local es el mieloma múltiple. Aunque casi un tercio de los pacientes con esta enfermedad presentan hipercalcemia, no se conocen con certeza las citocinas implicadas.

Diagnóstico

Generalmente hay que descartar hiperparatiroidismo primario mostrando niveles suprimidos de PTH. La hipofosfatemia orienta hacia una hipersecreción de PTHrP aunque también es muy frecuente en el hiperparatiroidismo primario. PTHrP puede medirse con un método IRMA de doble fijación. Sus niveles plasmáticos elevados son diagnósticos de hipercalcemia humoral de malignidad.

Tratamiento

La hipercalcemia aguda se trata mediante rehidratación con suero salino isotónico, a 200-500 ml/hora, dependiendo del estado cardiovascular del paciente y de su función renal, diuréticos de asa (furosemida) cuando la normovolemia ha sido restaurada y bifosfonatos por infusión endovenosa: clodronato o pamidronato: 60-90 mg a pasar en 2 horas. A pesar del temor a que el pamidronato cause o exacerbe una insuficiencia renal, su mayor efecto secundario es la aparición de febrícula en el 20% de los casos. Como inhibidor de la resorción ósea también se ha considerado la calcitonina¹¹, que además de inhibir la resorción osteoclástica, promueve la excreción renal de calcio, por lo que puede actuar rápidamente frente a la hipercalcemia con escasos efectos secundarios. Pacientes con mieloma múltiple o linfoma a menudo responden al tratamiento con corticoides.

Otras medidas generales a considerar incluyen: la retirada de calcio de la nutrición parenteral u oral, retirada de fármacos que pueden producir hipercalcemia,

aumento de la movilidad del paciente y, si es posible, retirada de sedantes y analgésicos para mejorar la confusión mental.

En el contexto de un Ca de pulmón, la hipercalcemia se correlaciona con una masa tumoral grande y una mala expectativa de vida tras su descubrimiento. Teniendo en cuenta este mal pronóstico, es necesario un tratamiento individualizado. Así, si el paciente presenta una hipercalcemia grave y las posibilidades de controlar la neoplasia son elevadas, cabe realizar un tratamiento agresivo. Por el contrario, si la neoplasia se encuentra en fase avanzada, se adoptarán medidas conservadoras, aprovechando el efecto sedante de la hipercalcemia¹⁰.

SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA (SIADH)**Clínica**

Schwartz y Bartter describieron por primera vez, en 1957, la hiponatremia asociada con un Ca broncogénico pulmonar, relacionándola acertadamente con una secreción inapropiada de hormona anti-diurética (ADH)¹².

En el caso del Ca de pulmón, la estirpe histológica que más se asocia con SIADH es el Ca microcítico (2-10%). Aunque el 50% de los pacientes con Ca microcítico tienen niveles altos de ADH, sólo aquellos con una ingesta excesiva de agua desarrollan hiponatremia¹³.

Otros tumores asociados con el exceso de secreción de ADH son: mesotelioma, timoma, linfoma de Hodgkin, Ca nasofaríngeo, Ca duodenal, Ca pancreático, Ca de uretra y/o próstata, Ca de útero, leucemia, Ca gástrico y tumores cerebrales¹⁴.

La sintomatología depende de la velocidad de instauración de la hiponatremia más que del valor absoluto sérico del sodio. Son frecuentes las náuseas, vómitos y los síntomas de intoxicación acuosa (agitación, confusión, crisis convulsivas y coma).

Patogénesis

El síndrome SIADH se debe a la secreción mantenida de ADH en ausencia de estímulos osmóticos o no osmóticos y no

existiendo ninguna otra causa de hiponatremia. Se caracteriza por hiponatremia, hipoosmolaridad plasmática, excreción renal continuada de sodio e incapacidad para diluir al máximo la orina a pesar de la hiponatremia.

En algunos pacientes, los niveles de ADH son normales. En estos casos, la hiponatremia se atribuye a la producción del factor natriurético atrial (ANF) por parte del tumor. ANF inhibe la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y la liberación de renina y aldosterona.

Laboratorio

Hiponatremia (Na <135 mmol/l); hipoosmolaridad plasmática (<280 mOsm/kg), orina con dilución inferior a la máxima (>200 mOsm/Kg) y excreción alta de Na en orina (Na >30 mmol/L) en ausencia de otras causas que la justifiquen.

Diagnóstico

Se establece por la clínica y los datos analíticos. El diagnóstico diferencial debe realizarse con las otras causas de hiponatremia: tratamiento diurético, fármacos capaces de estimular la secreción de ADH, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, desnutrición, hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal.

Tratamiento

La medida terapéutica más importante es el control de la neoplasia subyacente. En el Ca microcítico de pulmón, la quimioterapia mantiene niveles séricos de Na en límites de normalidad en el 88% de los pacientes.

Un balance hídrico negativo, mediante restricción líquida con ingesta menor de 800 ml/día, consigue discretas elevaciones en el Na sérico, aunque esta medida puede ser poco recomendable en aquellos pacientes tratados con citostáticos. Si esto no es suficiente, se añade furosemida y ClNa por vía oral.

La fluorcortisona (Astonin) puede ser útil a dosis de 0,1-0,3 mg administrados 2 veces al día. Otros fármacos a considerar, aunque menos utilizados en nuestra expe-

riencia, son el carbonato de litio y la demeclociclina que se plantean como tratamiento en el SIADH porque pueden producir diabetes insípida nefrogénica como efecto secundario en individuos normales.

La hiponatremia grave o asociada a síntomas neurológicos debe tratarse con suero salino hipertónico y diuréticos de asa para evitar la sobrecarga hídrica. El incremento de Na sérico debe ser lento, no superior a 25 mmol/l en las primeras 48 horas, so pena de arriesgarse a producir daño cerebral por lesión desmielinizante (síndrome de desmielinización osmótica) caracterizada por alteraciones motoras como tetraplejía, alteraciones del comportamiento, seudoparálisis de Bell, convulsiones y coma.

SÍNDROME DE CUSHING ECTÓPICO

Establecer tanto el simple diagnóstico como el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing es uno de los problemas clínicos más importantes de la endocrinología. Aunque la mayoría de los casos de hipercortisolismo endógeno es de origen hipofisario (50-80%), los tumores ectópicos, no hipofisarios, representan del 10 al 15% de los pacientes afectados de síndrome de Cushing¹⁵, siendo la segunda causa más frecuente.

Etiopatogenia

La mayoría de los tumores producen proopiomelanocortina (POMC), molécula precursora de la ACTH, pero sólo una pequeña parte de tales tumores secreta cantidades suficientes de ACTH como para producir un síndrome de Cushing clínico ectópico. Los tumores responsables del síndrome de Cushing ectópico se detallan en la tabla 3^{16,17}.

Los tumores benignos, especialmente carcinoides, causantes de este síndrome, se presentan con una clínica más sutil que los malignos y a menudo pasan meses o años hasta que el tumor es identificado. Uno de nuestros pacientes afectados de síndrome de Cushing ectópico, ha tenido que ser intervenido mediante suprarrenalectomía bilateral para poder controlar el cuadro clínico y seguimos sin poder localizar el tumor primario a pesar de haber trans-

Tabla 3. Tumores causantes de síndrome de Cushing ectópico¹⁶.

Pulmón	Carcinoma de pulmón, especialmente carcinoma de células pequeñas, adenoma bronquial o carcinoide.
Páncreas	Cistoadenoma, carcinoma, carcinoide, adenoma y carcinoma de células de los islotes.
Timo	Carcinoma, carcinoide.
Suprarrenal	Feocromocitoma y carcinoma suprarrenal cortical ¹⁷ .
Tiroides	Carcinoma medular de tiroides.
Miscelánea	Tumores hematológicos malignos. Ca de hígado, próstata, mama, melanoma. Carcinoides gastrointestinales. Adenocarcinoma de origen indeterminado.

currido 9 años desde el diagnóstico. Este tipo de comportamiento ha sido definido por algunos autores como síndrome de ACTH ectópico “oculto”. Su presentación clínica más gradual junto con unas alteraciones bioquímicas más sutiles, suponen un problema a la hora de establecer el diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Cushing (de origen hipofisario) y el síndrome de Cushing ectópico.

En ocasiones el origen de la enfermedad reside en la producción ectópica de CRH (hormona liberadora de corticotropina) o de ACTH y CRH a la vez, lo que complica aún más el diagnóstico diferencial. La producción ectópica de CRH se ha descrito en carcinoides bronquiales, Ca medular de tiroides y Ca metastático de próstata.

Clinica

Debemos considerar primero la clínica clásica del síndrome de Cushing: obesidad troncular, estrías violáceas, hipertensión arterial, astenia, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, osteopenia u osteoporosis, debilidad muscular, cara de luna llena, aparición de hematomas con facilidad, “cuello de búfalo”, depresión, hirsutismo y edemas¹⁸.

Los pacientes con síndrome de Cushing ectópico pueden presentar todos o sólo parte de estos síntomas y signos, dependiendo del tumor subyacente. Desde las descripciones de los primeros casos se considera que los datos característicos de estos pacientes son: miopatía, pérdida de peso, hiperpigmentación y disturbios electrolíticos (alcalosis hipopotasémica) y metabólicos (intolerancia a la glucosa o

diabetes mellitus) ya que los presentan con mayor frecuencia que el síndrome de Cushing clásico. Por otra parte, en algunos casos de síndrome de Cushing de origen ectópico, existe una gran elevación de los niveles plasmáticos de cortisol, lo que les coloca en riesgo de padecer graves infecciones oportunistas sobreañadidas, a menudo de origen fúngico, que pueden conllevar el fallecimiento del paciente.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial¹⁹

Las causas de síndrome de Cushing pueden ser dependientes de ACTH (hipofisaria –en cuyo caso se llama enfermedad de Cushing– o ectópica) o independientes de ACTH (adenoma o Ca suprarrenal, hiperplasia nodular pigmentada primaria y receptores suprarrenales ectópicos con hiperplasia adrenal macronodular). Una vez sospechado el diagnóstico por la clínica y confirmado bioquímicamente, hay que establecer el diagnóstico diferencial entre las diversas causas mencionadas de hipercortisolismo, lo que, en ocasiones, no resulta sencillo. La descripción pormenorizada de los procesos diagnósticos en el síndrome de Cushing quedan fuera del propósito de esta revisión y para ello remitimos al lector a las diversas y excelentes revisiones presentes en la literatura¹⁹⁻²¹. No obstante, procederemos en este apartado a una revisión somera de los procesos diagnósticos de la enfermedad y su localización.

En primer lugar hay que comprobar la existencia de hipercortisolismo endógeno inapropiado. Esto se consigue midiendo el

nivel de cortisol libre en orina de 24 horas. Si éste está elevado, se procede a realizar el test de Nugent: supresión del cortisol plasmático o salivar en ayunas tras la administración de 1 mg de dexametasona a las 23 horas. También es útil medir el ritmo circadiano de cortisol y ACTH y comprobar el descenso vespertino de las concentraciones de cortisol. En caso de síndrome de Cushing, la cortisolemia y el cortisol salivar suelen estar elevados en cualquier momento del día y especialmente en la tarde-noche. Los valores de ACTH serán ilustrativos puesto que estarán elevados si el origen del hipercortisolismo es hipofisario y sobre todo si es ectópico, y disminuidos en caso de origen suprarrenal o por receptores ectópicos (al GIP, vasopresina, agonistas beta-adrenérgicos, LH e interleukina 1). No obstante, los niveles plasmáticos de ACTH por sí solos no permiten distinguir la enfermedad de Cushing del síndrome de Cushing ectópico, puesto que, si bien en caso de tumores malignos clínicamente evidentes los valores de ACTH suelen estar muy elevados (casi siempre >200 pg/ml), si se trata, en cambio, de tumores "ocultos" de crecimiento lento, las cifras se superponen entre ambos procesos.

En segundo lugar se procede a los tests de supresión con dexametasona con dosis más altas: 0,5 mg cada 6 horas durante 2 días. La falta de supresión de cortisol y ACTH confirma el diagnóstico de síndrome de Cushing. Si administramos 8 mg, sea mediante 2 mg cada 6 horas (durante 2 días) o en dosis única, entramos ya en el diagnóstico de localización puesto que en caso de enfermedad de Cushing el descenso del cortisol plasmático a las 8 horas del día siguiente y del cortisol libre urinario (el segundo día si es la prueba de 2 días) será igual o superior al 50%, mientras que en el Cushing ectópico este descenso no se produce. Sin embargo, existe también un solapamiento en la respuesta a este test de supresión entre ambas enfermedades, puesto que existen falsos positivos en casos ectópicos y falsos negativos en pacientes con enfermedad de Cushing. El test con dosis única nocturna se considera que tiene mayor sensibilidad y especifici-

dad que el test de 2 días y lo está sustituyendo.

Se han propuesto 2 nuevas pruebas para mejorar la discriminación diagnóstica entre enfermedad de Cushing (hipofisaria) y síndrome de Cushing de origen ectópico. La primera es el test de CRH. Los corticotropos hipofisarios responden normalmente a la CRH en la enfermedad de Cushing y no responden en presencia de una producción ectópica de ACTH o un origen adrenal. Se entiende por respuesta positiva a CRH un incremento del 50% o más en la ACTH plasmática o un incremento del 20% o más en las concentraciones de cortisol plasmático. Un incremento en la ACTH del 100% y en el cortisol de $>50\%$ hace poco probable el diagnóstico de Cushing ectópico. No obstante existen falsos positivos y negativos (alrededor del 10%). Además, en los raros casos de producción ectópica de CRH, este test no discrimina en absoluto. La segunda prueba consiste en el muestreo ("sampling") de senos petrosos inferiores para determinación de ACTH basal y tras estímulo con CRH a fin de confirmar el origen hipofisario del hipercortisolismo e incluso de concretar en qué lado de la hipófisis está el tumor. El gradiente entre la sangre de los senos petrosos y la periférica tomadas al unísono, (relación ACTH central/periférica) nos da el diagnóstico: en la enfermedad de Cushing el cociente basal es ≥ 2 y tras estímulo ≥ 3 . En los casos de producción ectópica de ACTH, el cociente basal puede superponerse pero no tras CRH. Esta prueba, criticada en diversos artículos de la literatura endocrinológica, ha dado buenos resultados en nuestro hospital. De todos modos generalmente se utilizan varias pruebas sucesivas para obtener el diagnóstico.

En cuanto a las exploraciones radiológicas de localización, debemos considerar inicialmente la radiografía simple de tórax. Casi siempre la completaremos con TAC toraco-abdominal que nos puede permitir detectar el tumor primario y, en algunos casos sus metástasis (Figs. 1 y 2). La resonancia magnética hipofisaria puede ser útil pero también puede llevarnos a engaño puesto que el 10-20% de individuos normales almacenan microadenomas hipofisarios (incidentalomas). Por último el octreoscan

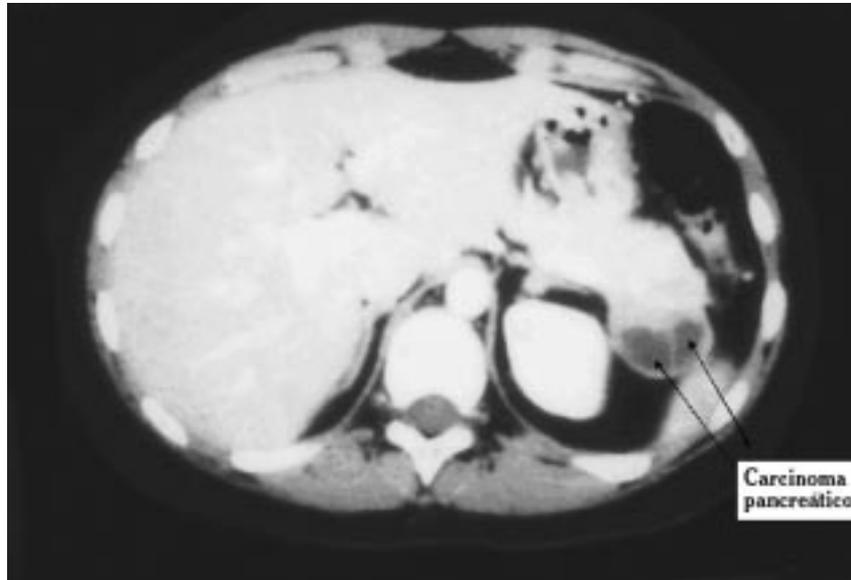


Figura 1. TAC abdominal mostrando un tumor de células de islotes pancreáticos secretor de ACTH y productor de síndrome de Cushing ectópico.

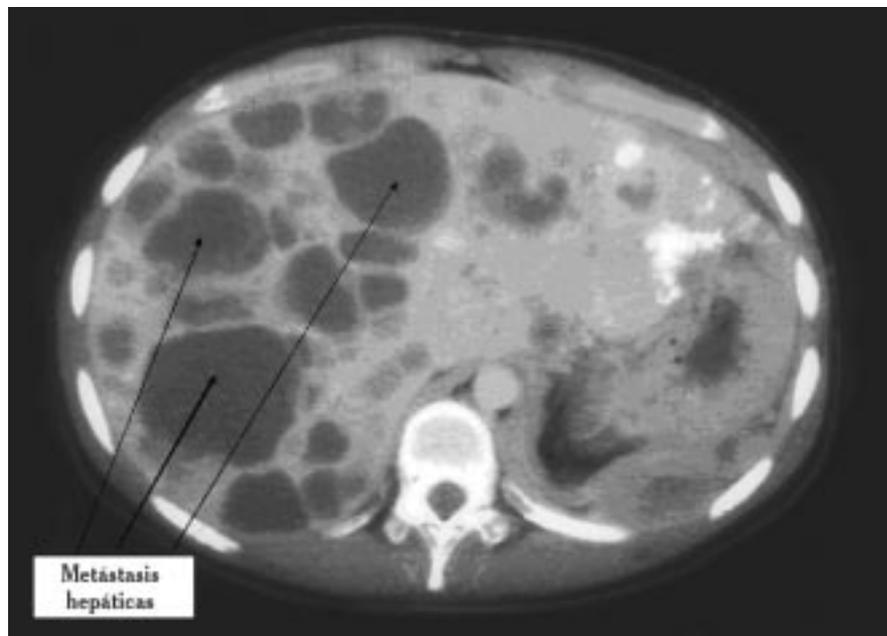


Figura 2. TAC abdominal mostrando las metástasis hepáticas presentes en el caso anterior.

con octreótido marcado con Indio 111 ha demostrado ser útil en algunos casos (no en nuestra experiencia) y también informa sobre las posibilidades de respuesta al tratamiento con octreótido para aliviar la sintomatología del hipercortisolismo.

Tratamiento

El del tumor causal. El exceso de producción de cortisol puede tratarse como en el síndrome de Cushing de cualquier otra etiología (ketoconazol, metirapona, aminoglutetimida). En ocasiones (como en un paciente nuestro), hay que recurrir a la suprarrenalectomía bilateral para poder controlar el cuadro, sobre todo si el tumor primario no ha podido ser localizado.

HIPOGLUCEMIA POR TUMORES DISTINTOS A LOS DE CÉLULAS DE LOS ISLOTES

Los tumores asociados con hipoglucemia pueden ser de origen mesodérmico, epitelial o hematopoyético²². La lista de los tumores extrapancreáticos que causan hipoglucemia figura en la tabla 4²³. Se trata generalmente de tumores grandes, benignos o malignos, de crecimiento lento.

Tabla 4. Tumores extrapancreáticos que causan hipoglucemia²¹.

Tumores de origen mesodérmico
Fibrosarcomas
Fibroblastoma
Fibroma
Tumores mesenquimales de diafragma, páncreas, pleura y peritoneo
Mesoteliomas
Leiomiomas
Hemangioendotelioma
Hemangiopericitoma
Histiocitoma
Nefroma mesoblástico
Tumores de origen epitelial
Hematomas
Ca de estómago, colon, sigma y recto
Ca de pulmón
Ca medular de tiroides
Ca escamoso indiferenciado de tórax
Ca adrenal
Ca de próstata
Ca de origen hematopoyético
Linfoma gastrointestinal
Leucemia

Patogénesis

La hipoglucemia en los tumores extrapancreáticos (HTEP) es de ayunas y se caracteriza por los siguientes datos metabólicos: bloqueo de la producción hepática de glucosa debido a la inhibición de la glucogenólisis y gluconeogénesis, bloqueo de la lipólisis en el tejido adiposo, lo que conlleva niveles séricos bajos de ácidos grasos libres y aumento del consumo periférico de glucosa debido tanto a un aumento del consumo de glucosa por el tumor como a un incremento de la captación periférica de glucosa por el músculo esquelético. Aunque estos mecanismos son típicos de la acción de la insulina, los niveles plasmáticos de insulina en estos pacientes son bajos e incluso indetectables, siendo probablemente responsables de estos efectos los niveles elevados de "big IGF II" (producto de un fallo en el procesamiento de la IGF II) y un aumento de su biodisponibilidad por una alterada distribución de la IGF II entre sus proteínas transportadoras²².

Clínica

Los síntomas son los típicos de la hipoglucemia: hiperhidrosis, hambre, ansiedad, alteraciones visuales y del nivel de conciencia y cambios del comportamiento, que ceden al ingerir glucosa.

Laboratorio

Niveles elevados de IGF II a expensas de la "big IGF II" y niveles suprimidos de insulina, péptido C, proinsulina, IGF-I y HGH. Sólo raramente se han documentado casos de tumores extrapancreáticos verdaderamente secretores de insulina.

Tratamiento

El tratamiento se basa en la extirpación quirúrgica del tumor causante del síndrome paraneoplásico. Si es preciso, se añadirá radioterapia o quimioterapia. Por otra parte, estos pacientes a menudo requieren infusión continua de glucosa para controlar sus síntomas. Glucagon, diazóxido y corticoides se utilizan también para combatir la hipoglucemia. No obstante, debido al estado tumoral ya avanzado en el momento en que se suelen diagnosticar

estos pacientes con tumores malignos, el pronóstico es habitualmente malo¹⁶.

ACROMEGALIA ECTÓPICA

Clínica

Los tumores que causan acromegalia ectópica pueden hacerlo a través de la secreción de GH o GHRH. Se conocen sólo 2 entidades bien documentadas de acromegalia originada por hipersecreción de GH de origen no hipofisario (tumor de células de islotes pancreáticos²⁴ y linfoma no-Hodgkin²⁵). La acromegalia debida a secreción ectópica de GHRH, aunque más frecuente, es también rara, con una prevalencia $\leq 0,5\%$ de todos los casos de acromegalia. Fue descrita por primera vez en 1974. Los carcinoides bronquiales y gastrointestinales, seguidos por las neoplasias de células de los islotes pancreáticos son los que con más frecuencia causan excesiva secreción de GHRH²⁶. Anecdóticamente también se han descrito otras etiologías como un carcinoides tímico asociado a un MEN1²⁷ o una caso de hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas pulmonares con hipersecreción de GHRH y ACTH²⁸.

Patogénesis

Aquellos tumores que cursan con hipersecreción de HGH causan acromegalia por los mismos mecanismos que la acromegalia de origen hipofisario. Aquellos Ca que secretan GHRH ocasionan secundariamente hipersecreción de GH hipofisaria. En extractos de estos tumores se detectan varias formas biológicamente activas de GHRH.

Laboratorio

En la acromegalia ectópica se obtendrán valores séricos elevados no sólo de GH e IGF-1 sino también de GHRH (imprescindible para el diagnóstico).

La anatomía patológica hipofisaria en estos pacientes muestra generalmente hiperplasia hipofisaria¹⁶.

Tratamiento

El tratamiento ideal va dirigido a controlar el tumor primario que ocasiona el

síndrome, no obstante los análogos de somatostatina representan una opción terapéutica útil en estos pacientes puesto que son capaces de mejorar la producción hormonal ectópica (54-70%) y la secreción hipofisaria de GH además de disminuir el tamaño tumoral²⁷.

GINECOMASTIA PARANEOPLÁSICA

La ginecomastia puede ser una de las manifestaciones clínicas de la producción paraneoplásica de gonadotropina coriónica (hCG) o de la hiperproducción de estrógenos.

1º. Aunque la hCG se expresa en casi todos los tejidos normales, no circula en cantidades apreciables fuera del embarazo. Los tumores trofoblásticos como la mola hidatidiforme y los coriocarcinomas, y los disgerminomas gonadales y no gonadales pueden producir excesivas cantidades de hCG por lo que esta hormona se convierte en un marcador útil en estas condiciones, sin que se trate de una producción ectópica. Sin embargo, otros tumores pueden producir ectópicamente suficientes cantidades de hCG como para que puedan detectarse sus niveles plasmáticos. Entre estos tumores se incluyen: tumores ováricos y testiculares (como el seminoma), pinealomas, cánceres de pulmón (sobre todo el carcinoma de células grandes), cánceres gastrointestinales, adrenocorticales, renales, de vejiga²⁹ y de mama, melanomas y hepatoblastomas.

Partiendo de la base de que no todos los pacientes manifiestan signos o síntomas del exceso de hCG, la clínica depende de la edad y el género de los pacientes afectados. Por ejemplo niños con hepatoblastoma maligno pueden presentarse con pubertad precoz. Las mujeres pueden tener alteraciones menstruales y los hombres hipogonadismo con impotencia y ginecomastia. Incluso, dado el efecto estimulador sobre el tiroides de concentraciones elevadas de hCG, puede aparecer ocasionalmente hipertiroidismo.

Puesto que la subunidad β es específica de cada una de las hormonas glicoproteicas, el mejor medio de detectar la excesiva producción de hCG es medir su subunidad β en suero con un RIA altamente específico.

Dispondremos así, además, de un marcador útil para valorar la evolución tumoral subyacente¹⁶. De todos modos no conviene olvidar que un significativo número de individuos normales, incluyendo el 2,4% de donantes de sangre y el 3,6% de pacientes con varias enfermedades benignas tiene también niveles detectables de β -hCG en suero, disminuyendo así el valor predictivo positivo de la detección de esta hormona.

2º. La ginecomastia puede ser también paraneoplásica por hipersecreción de estrógenos, bien sean éstos producidos directamente por el tumor (tumores de células de Leydig y de Sertoli, teratomas, carcinoma epidermoide de pulmón³⁰) o tras la conversión de andrógenos por aumento de la concentración de la aromatasa en el tejido tumoral (coriocarcinoma testicular, melanoma, cáncer de mama y tumor de células de cuerdas sexuales³¹).

OTRAS HORMONAS

Calcitonina

Está presente en las células neuroendocrinas del epitelio bronquial normal, es secretada por carcinomas de pulmón (sobre todo de células pequeñas), carcinomas de mama, leucemias y un amplio espectro de otras neoplasias. Estos tumo-

res pueden expresar el gen de la calcitonina o el CGRP (el péptido relacionado con el gen de la calcitonina) y secretan moléculas de grandes formas de calcitonina que son menos activas, por lo que generalmente no hay síndrome clínico asociado.

Somatostatina

Se detecta frecuentemente en extractos de tumor pulmonar y se segrega *in vitro* por células procedentes de tumor pulmonar de células pequeñas; pero elevadas concentraciones de somatostatina sérica, con clínica, sólo han sido descritas en un caso de carcinoma de células pequeñas de pulmón.

VIP

La secreción inapropiada de VIP produce el síndrome de Verner-Morrison: diarrea acuosa, hipocaliemia y aclorhidria. Puede deberse a tumores neuroendocrinos: de células de islotes pancreáticos, de pulmón, de riñón, ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma, neuroblastoma, feocromocitoma y carcinoma medular de tiroides⁴.

COROLARIO

En la figura 3 se resumen los principales síndromes paraneoplásicos con sus mediadores humorales.

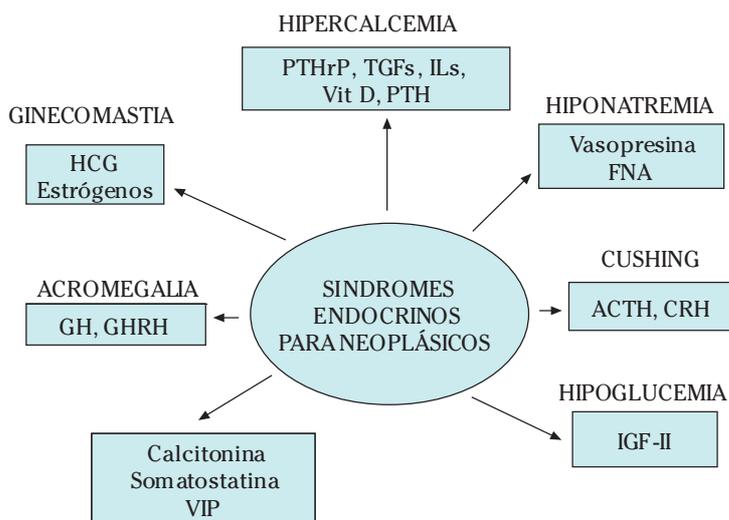


Figura 3. Resumen de los síndromes endocrinos paraneoplásicos⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. BROWN WH. A case of pluriglandular syndrome: "diabetes of bearded woman". *Lancet* 1928; 2: 1022.
2. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Case 27461. *N Engl J Med* 1941; 225: 789-791.
3. LIDDLE GW, NICHOLSON WE, ISLAND DP et al. Clinical and laboratory studies of ectopic humoral syndromes. *Recent Prog Horm Res* 1969; 25: 283-314.
4. STREWLER GJ. Humoral manifestations of malignancy. En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM y Larsen PR Editores. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia Saunders 1998: 1693-1710.
5. BOLLANTI L, RIONDINO G, STROLLO F. Endocrine Paraneoplastic Syndromes with special reference to the elderly. *Endocrine* 2001; 14: 151-157.
6. DELELLIS RA, XIA L. Paraneoplastic Endocrine Syndromes: A review. *Endocrine Pathol* 2003; 14: 303-317.
7. NEWELL-PRICE J. Proopiomelanocortin gene expression and DNA methylation: implications for Cushing's syndrome and beyond. *J Endocrinol* 2003; 177: 365-372.
8. KALTSAS GA, BESSER GM, GROSSMAN AB. The diagnosis and medical management of advanced Neuroendocrine Tumors. *Endocr Rev* 2004; 25: 458-511.
9. STEWART AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 373-379.
10. JURADO B, GARCÍA DE LUCAS MD, GUDÍN M. Cáncer de pulmón y síndromes paraneoplásicos. *An Med Interna* 2001; 18: 440-446.
11. DEFTOS LJ. Hypercalcemia in malignant and inflammatory diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 141-158.
12. SCHWARTZ WD, BENNET W, CURELOP S, BARTTER F. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957; 23: 529-542.
13. MOSES AM, SCHEINMAN SJ. Ectopic secretion of neurohypophyseal peptides in patients with malignancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 489-506.
14. WONG LL, VERBALIS JG. Systemic diseases associated with disorders of water homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 121-140.
15. PERREAULT L. Cushing's syndrome from thymic neuroendocrine carcinoma: Case report and literature review. *Endocrinologist* 2002; 12: 285-288.
16. SHOBACK D, FUNK J. Humoral manifestations of malignancy. En: Greenspan FS y Gardner DG Editores. *Basic and Clinical Endocrinology*. New York Lange Medical Books/Mc Graw-Hill, 1997: 778-791.
17. PALLARDO LF, SÁNCHEZ FRANCO F, FERNÁNDEZ MARIÑO A, GONZÁLEZ GANCEDO P, CUEVAS J, SÁEZ DEL CASTILLO I et al. Carcinoma suprarrenal productor de ACTH. *Rev Clin Esp* 1981; 162: 189-192.
18. BRANDT LJ, MARK EJ. Weekly clinicopathological exercises: Case 4-2000: A 64-year-old man with Cushing's syndrome and a pancreatic mass. *N Eng J Med* 2000; 342: 414-420.
19. NEWELL-PRICE J, TRAINER P, BESSER M, GROSSMAN A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; 19: 647-672.
20. FINDLING JW, DOPPMAN JL. Biochemical and radiologic diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 511-537.
21. ARNALDI G, ANGELI A, ATKINSON AB, BERTAGNA X, CAVAGNINI F, CHROUSOS GP et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5593-5602.
22. ZAPF J. IGFs: function and clinical importance 3 Role of insulin-like growth factor (IGF) II and IGF binding proteins in extrapancreatic tumour hypoglycaemia. *J Intern Med* 1993; 234: 543-552.
23. GEENBERG G, POMERANZ I, SHAPIRO-FEINBERG M, ZISSIN R. Fasting hypoglycemia in solitary fibrous tumor of the peritoneum: a diagnostic clue for an emergent situation. *Emerg Radiol* 2003; 10: 158-159.
24. MELMED S, EZRIN C, KOVACS K et al. Acromegaly due to secretion of growth hormone by an ectopic pancreatic islet-cell tumor. *N Engl J Med* 1985; 312: 9-17.
25. BEUSCHLEIN F, STRASBURGER CJ, SIEGERSTETTER V et al. Acromegaly caused by secretion of growth hormone by a non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2000; 342: 1871-1876.
26. FAGLIA G, AROSIO M, BAZZONI N. Ectopic acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 575-595.
27. BOIX E, PICÓ A, PINEDO R, ARANDA I, KOVACS K. Ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by thymic carcinoid tumour. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2002; 57: 131-134.

28. FESSLER MB, COOL CD, MILLER YE, SCHWARZ MI, BROWN KK. Idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells in a patient with acromegaly. *Respirology* 2004; 9: 274-277.
29. CARON P, AVEROUS S, COMBELLES JL, LOUVET JP, SARRAMON JP. Gynecomastia and cancer of the bladder: an ectopic secretion of chorionic gonadotropin hormone. *Ann Urol* 1984; 18: 42-44.
30. SUAREZ S, CARVAJAL J, FRANCO J, LORENTE C. Osteoartropatía hipertrófica, ginecomastia y arañas vasculares en relación con la producción de estrógenos aumentada como manifestación inicial del carcinoma epidermoide de pulmón. *Rev Clin Esp* 1990; 187: 372-374.
31. COEN P, KULIN H, BALLANTINE T, ZAINO R, FRAUENHOFFER E, BOAL D et al. An aromatase producing sex-cord tumor resulting in prepubertal gynecomastia. *N Eng J Med* 1991; 324: 317-322.