

### SINDROME DE TOLOSA HUNT

El síndrome de Tolosa Hunt es una entidad clínica caracterizada por una lesión granulomatosa a nivel del seno cavernoso que da origen a una oftalmoplejía dolorosa con respeto de la pupila. La respuesta favorable a los esteroides en estos pacientes generalmente hace el diagnóstico. La venografía orbitaria es un procedimiento útil en el diagnóstico; puede mostrar obstrucción de la vena orbitaria superior, flujo venoso colateral u opacificación del seno cavernoso que sugiere un flujo disminuido a través del seno cavernoso.

Se estudiaron dos pacientes de 17 y 30 años de edad cuyo motivo de consulta fue el de diplopia y dolor retroocular. Los dos casos mostraron al examen neurológico únicamente compromiso de un III par incompleto con respecto de la pupila. A los dos pacientes se les hizo una venografía orbitaria, la cual fue compatible con el diagnóstico de Tolosa Hunt.

### INTRODUCCION

El síndrome de Tolosa Hunt fue descrito en 1954 por Eduardo Tolosa, en un paciente con una oftalmoplejía dolorosa, asociada a lesiones periarteriales de tipo granulomatosa de la porción intracavernosa de la arteria carótida homolateral (1-5).

Hunt en 1961 (1) publicó seis casos similares y estableció unos criterios, los cuales permanecen vigentes. Dos años más tarde Sondheimer y Knapp (2,6) introdujeron la flebografía orbitaria en el estudio de este síndrome demostrando oclusión de la vena oftálmica superior y obstrucción total o parcial del seno cavernoso ipsilateral.

En 1966 Smith y Taxdal (2, 4, 5) utilizaron por primera vez el nombre de síndrome de Tolosa Hunt para denominar esta entidad, la cual describieron como: benigna, sensible a corticosteroides y relacionada con las muchas entidades que producen síndrome de la hendidura esfenoidal. Ketler y Martín (7) llamaron la atención sobre los hallazgos arteriográficos, consistentes en estrechez a nivel de la porción cavernosa de la carótida y su reversibilidad con el tratamiento.

### MATERIAL Y METODOS

#### Informe de los casos

Caso No. 1: paciente de 30 años de edad, sexo femenino, quien ingresa consultando por dolor a nivel del globo ocular derecho, seguido tres días después de diplopia horizontal, visión borrosa y ptosis palpebral ipsilateral. Como antecedente: parto normal una semana antes de iniciarse la sintomatología; en el segundo trimestre de dicho embarazo presentó dolor retro-ocular derecho que cedió espontáneamente, en esta oportunidad se practicó escanografía cerebral que sugirió la presencia de un aneurisma.

Al examen físico se encontró compromiso incompleto del III par, con pupila respetada y compromiso

del IV par. Fondo de ojo normal. Con impresión diagnóstica de: aneurisma cerebral o síndrome de Tolosa Hunt, se hospitalizó.

Se inició estudio con arteriografía carotídea derecha (Figura 1) practicada el día del ingreso, la cual fue normal; al día siguiente se realizó escanograma cerebral (Figura 2) que descartó patología a nivel selar y paraselar. Se practicó una flebografía de órbitas (Figuras 3a, 3b) que mostró disminución del flujo sanguíneo venoso a nivel del seno cavernoso derecho. Con estos estudios se hizo diagnóstico de síndrome de Tolosa Hunt y se inició tratamiento con prednisona, obteniéndose completa mejoría.

Caso No. 2: paciente de sexo femenino, 17 años de edad, quien consultó por ptosis palpebral derecha, exotropía, dolor en el ángulo interno del ojo afectado

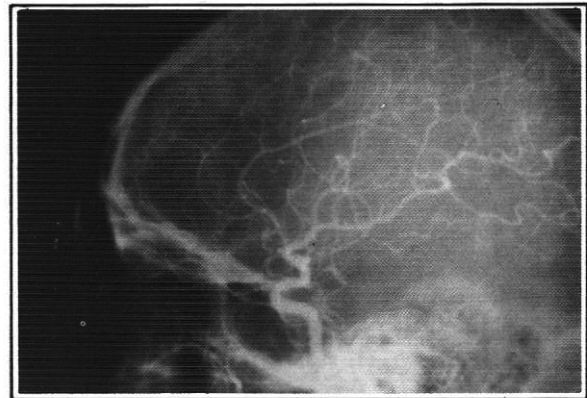


Figura 1. Arteriografía Carotídea normal.

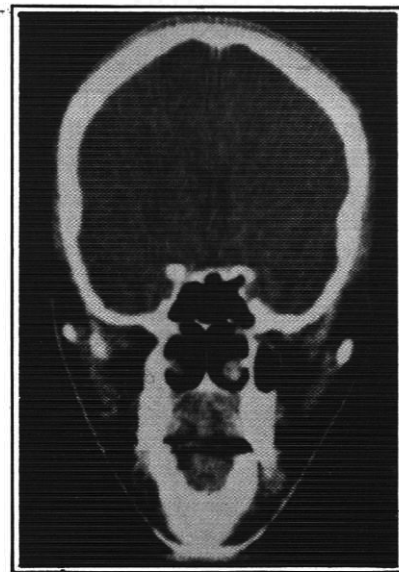


Figura 2. Escanograma Cerebral normal.

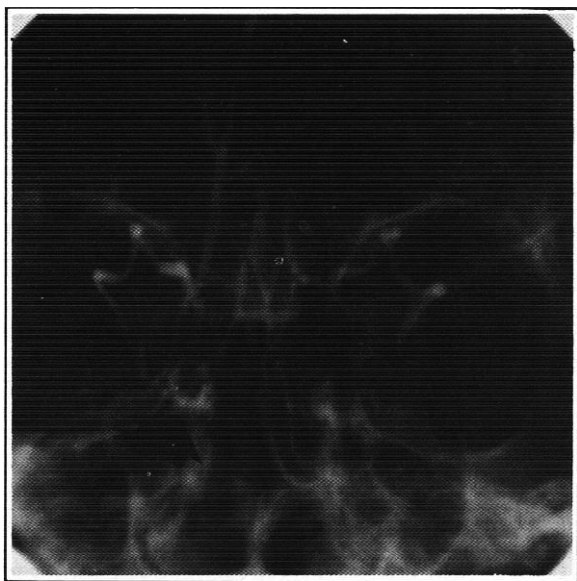


Figura 3a.

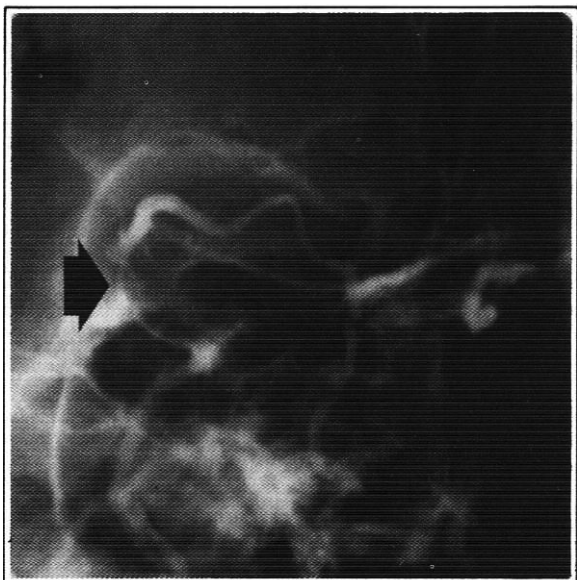


Figura 3b.

y cefalea hemicránea homolateral. El dolor duró cuatro días y cedió espontáneamente, persistiendo la demás sintomatología. Como antecedentes: dos episodios similares en 1975 y 1982 que cedieron sin tratamiento y fueron de menor duración e intensidad. Al examen físico se encontró compromiso incompleto del III par, la pupila se encontró midriática pero respondía a la luz y acomodación. Se hizo una impresión diagnóstica de síndrome de Tolosa Hunt, se practicó escanografía cerebral la cual fue normal y flebogra-

Acta Med. Col. Vol. 10 No. 6, 1985

fía orbitaria (Figuras 4a, 4b) la cual mostró estasis del flujo sanguíneo a nivel de la vena oftálmica superior derecha en su unión con el seno cavernoso, compatible con el síndrome de Tolosa Hunt. Se inició tratamiento con corticoesteroides, observándose una mejoría completa del cuadro clínico.



Figura 4a.

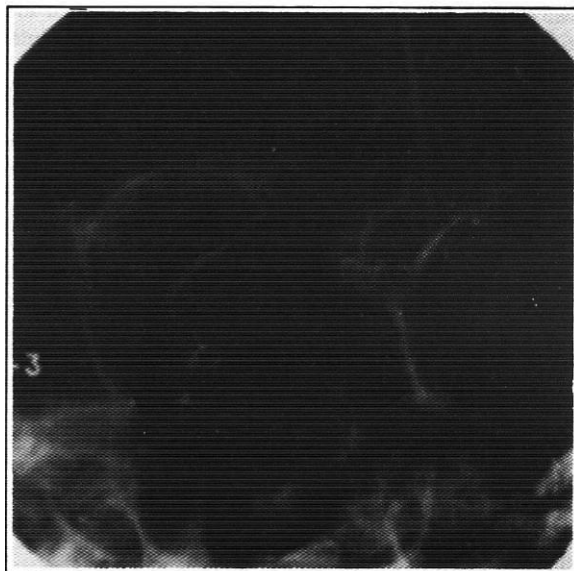


Figura 4b.

#### DISCUSION

Se presentan dos casos con síndrome de Tolosa Hunt que cumplen los criterios descritos por Hunt (1) en 1961 (dolor retro-ocular que precede o coin-

cide con oftalmoplejía, compromiso de cualquier nervio que atraviese el seno cavernoso, sintomatología variable, con duración de días o semanas y ataques recurrentes). La remisión puede ser espontánea y esto descarta lesión ocupando espacio, vascular o tumoral del seno cavernoso.

Pueden presentarse alteraciones en el VI par, la primera rama del V y recientemente se ha informado lesión del VII par (1, 8 - 11).

El estudio angiográfico se practica para descartar aneurismas de la arteria carótida en su porción intracavernosa, fistula carótidocavernosa o hemangiomas. Los hallazgos de la arteriografía carotídea consisten en adelgazamiento irregular de la arteria en su porción intracavernosa o normalidad del estudio, como ocurrió en el primer paciente (3, 4, 6, 7). La flebografía de órbitas parece ser más sensible que la arteriografía pero al igual que con este último procedimiento sus hallazgos no son lo suficientemente regulares para considerarlos patognomónicos. Podemos apreciar principalmente oclusión de las venas oftálmicas superiores a nivel de su tercera porción y exclusión total o parcial del seno cavernoso (4, 5, 12, 13).

En ambos pacientes se practicó flebografía y los hallazgos fueron similares a los descritos en la literatura.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con malformaciones vasculares: aneurismas, fistulas y hemangiomas que afecten el seno cavernoso o la hendidura esfenoidal; es por ésto la importancia de los estudios angiográficos (1,4, 6, 8, 9).

El compromiso arterial también puede ser secundario a procesos vasculíticos por enfermedades de tipo sistémico como la periarteritis nodosa que se acompaña además de anticuerpos antinucleares positivos y bajos niveles de complementos séricos. La arteritis temporal clínicamente presenta mayor compromiso visual, fondo de ojo anormal y si bien responde al tratamiento con corticoesteroides, lo hace de manera menos dramática (1,6).

La migraña oftalmopléjica tiene una característica de dolor pulsátil, no continuo e historia familiar y personal con antecedentes de episodios anteriores. (1,2, 4). La oftalmoplejía diabética compromete el III par de manera incompleta pero no siempre es dolorosa (2).

El pseudotumor orbitario y el síndrome de Tolosa Hunt no pueden diferenciarse clínicamente ni radiológicamente pero el pseudotumor compromete más a menudo el II par y el Tolosa Hunt el V (6).

El síndrome de la hendidura esfenoidal puede también ser secundaria a trauma, infecciones (periostitis, meningitis, sinusitis), neoplasias como meningiomas, sarcomas, tumores de hipófisis y metastásicos (1,4, 8, 9, 12). Los estudios de anatomía patológica muestran compromiso del seno cavernoso por tejido granulomatoso inespecífico (6).

El tratamiento se hace con corticoesteroides obteniéndose siempre una rápida mejoría. Esto no es

exclusivo de síndrome de Tolosa Hunt ya que la mayoría de los tumores pueden responder inicialmente a este tratamiento (1,2, 6).

#### SUMMARY

The Tolosa Hunt syndrome consists of intermittent painful opthalmoplegia resulting from a nonspecific inflammatory process in the cavernous sinus which responds to steroid therapy. Orbital phlebography shows obstruction of the superior opthalmic vein and poor opacification of the ipsilateral cavernous sinus. This paper reports two female patients, 17 and 30 years old respectively, admitted with unilateral painful opthalmoplegia. Both patients underwent orbital phlebography which revealed the characteristic findings of the Tolosa Hunt syndrome.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- HUNT WK, Painful opthalmoplegia, its relation to indolent inflammation of the cavernous sinus. *Neurology* 1961; 11: 56-62.
- 2.- PEÑARANDA M, TORO, J, Síndrome de Tolosa-Hunt. Reporte de un caso. *Hosmil* 1980; 2: 75-79.
- 3.- POLSKY M, Tolosa-Hunt syndrome with sellar erosion. *Ann Neurol* 1979;6: 129-131.
- 4.- SOLE-LLENAS J, MARCADER JM, The Tolosa-Hunt syndrome: report of two cases. *Neurocirugía* 1976; 19: 227-231.
- 5.- TAKAOKA T, Tolosa-Hunt syndrome: arteriographic evidence of improvement in carotid narrowing. *Arch neurol* 1978;35: 219-223.
- 6.- SONDHEIMER D, KNAPP J, Angiographic findings in the Tolosa-Hunt syndrome. *Neuroradiology* 1973; 106: 105-112.
- 7.- KETLER H, MARTIN J. Arterial stationary wave phenomenon in Tolosa-Hunt syndrome. *Neurology* 1975; 25: 765-770.
- 8.- HALLPIKE JF, Superior orbital fissure syndrome, some clinical and radiological observations. *J of Neural Neurosurg Psychiatry* 1973; 36: 486-490.
- 9.- MILSTEIN BA, MORRETIN LB, Report a case of sphenoid fissure syndrome studied by orbital venography. *Am J Ophthalmol* 1971; 600-603.
- 10.- SWERDLOW B, Tolosa-Hunt syndrome: a case with facial nerve palsy. *Ann Neurol* 1980; 8: 542-543.
- 11.- VALLAT JM, VALLAT M, Painful opthalmoplegia (Tolosa-Hunt) accompanied by peripheral facial paralysis. *Ann Neurol* 1980; 8: 645.
- 12.- MUHLETHALER C, GERLOCK A. Orbital venography in painful opthalmoplegia. *AJR* 1979; 133: 31-34.
- 13.- VAN DANNE W, Tolosa-Hunt syndrome. Phlebographically controlled after recovery. *Neuroradiology* 1976; 11: 219-220.

E. VALLEJO  
M. DIAZ  
J. TORO  
J. MONTOYA

Doctor Eduardo Vallejo Mejía, sección Neurología Centro Médico de los Andes. Doctor Mario E. Díaz Cortés, residente Medicina Interna Universidad Javeriana. Doctor Jaime Toro Gómez, sección Neurología, Centro Médico de los Andes. Doctor Jaime H. Montoya Roldán, departamento de Radiología Centro Médico de los Andes.

Solicitud de separatas al Dr. Vallejo

**SINDROME DE SECRECION ECTOPICA  
DE ACTH POR UN CARCINOMA  
DE CELULAS EN AVENA DEL PULMON**

Se presenta el caso de una mujer de 48 años quien ingresa al Hospital Universitario San Ignacio por un cuadro de posible compresión medular a nivel de T10. Por la facies cushingoide, una diabetes mellitus de reciente comienzo y el antecedente de un tumor de mediastino anterior resecado un año antes, se sospechó un síndrome de secreción ectópica de ACTH que se confirmó al demostrar niveles de cortisol superiores a 1,600 nmol/L, aún bajo supresión con 8 mg de dexametasona. Falleció 10 días más tarde en shock hipovolémico e insuficiencia respiratoria, habiendo presentado hipokalemia pertinaz con niveles de potasio que bajaron hasta 1.6 mEq/L. En la autopsia se encontró un tumor pequeño de células en avena en el lóbulo medio del pulmón, con metástasis a pleura, pericardio, diafragma, hipófisis y suprarrenales que además estaban francamente hiperplásicas. A nivel medular se encontró una hidromielia.

Se discuten las características clínicas y paraclínicas del síndrome de secreción ectópica de ACTH con especial referencia al carcinoma de células en avena y se revisan nuevos conceptos respecto a la secreción de hormonas por estos tumores.

**MATERIAL Y METODOS**

**Presentación del caso:** Una mujer de 48 años ingresó al Hospital Universitario San Ignacio por presentar dolor lumbar asociado a disminución de la fuerza muscular en miembros inferiores y limitación progresiva para la marcha; de ocho días de evolución. Presentaba también disnea de un mes de evolución que había progresado a ortopnea, polidipsia y poliuria, por lo cual había consultado tres días antes al médico particular quien diagnosticó diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca, iniciándole tratamiento con dieta hipoglúcida, digoxinae hidrocortizida.

Tenía como antecedentes tuberculosis pulmonar tratada veinte años antes, hipertensión arterial diagnosticada tres meses antes y tratada inicialmente con furosemida que la paciente suspendió por presentar marcada adinamia; y una toracotomía practicada un año antes en otra Institución, por una masa de mediastino anterior que fue informada por patología como un disgerminoma por lo cual recibió radioterapia. Además la paciente venía notando desde hacía unos tres meses edema palpebral y facial, pérdida moderada de peso, hirsutismo en cara y equimosis en miembros inferiores.

Al examen se encontró una paciente con T.A. 110/70 mm de Hg (sin cambios posturales), F.C. 100 x min y F.R. 30 x min. Presentaba edema palpebral y facial, hirsutismo moderado, ligera hiperpigmentación y telangiectasias en las regiones malares. Había signos de caquexia y equimosis en miembros inferiores. La puñopercusión de cuerpos vertebrales era dolorosa, principalmente a nivel de T10 y L3. Paraparesia de gra-

do 3/5, hipoestesia e hipoalgesia con nivel sensitivo en T10, hiporreflexia patelar y arreflexia aquiliana bilaterales. La esfera mental estaba conservada. A pesar de no encontrarse otros estigmas, la facies cushingoide hizo sospechar un síndrome de Cushing por posible secreción ectópica de ACTH, con diabetes mellitus secundaria y una lesión medular compresiva a nivel de T10. Con estas posibilidades diagnósticas se inició el estudio.

El cuadro flemático mostró hemoglobina de 12.2 g/dl, hematocrito de 38% y 5000 leucocitos con 78% de neutrófilos, 10% de cayados y 12% de linfocitos. Glicemia inicial 493 mg/dl, nitrógeno ureico 33 mg/dl, creatinina 0.8 mg/dl, sodio 150 mEq/L, potasio 2.5 mEq/L, cloro 110 mEq/L, calcio 7.9 mg/dl, fósforo 2.5 mg/dl, fosfatasa alcalina 152 UI/L, transaminasas oxalacética 42 UI/L y pirúvica 45 UI/L, bilirrubina total 1.56 mg/dl con directa de 0.92 mg/dl. Los gases arteriales iniciales mostraron pH de 7.49 con PCO<sub>2</sub> 28 mm de Hg, HCO<sub>3</sub> 21 mEq/L, PO<sub>2</sub> 44 mm de Hg y SaO<sub>2</sub> 83%; se interpretaron como alcalemia leve por alcalosis metabólica e hipoxemia severa. En el electrocardiograma se encontró trastorno difuso de la repolarización. La radiografía de tórax mostró tractos fibrosos apicales bilaterales e imágenes nodulares calcificadas en el ápice derecho. La radiografía de columna mostró severa osteoporosis con aplastamiento cuneiforme de T10, 11 y 12. La radiografía simple de silla turca fue normal.

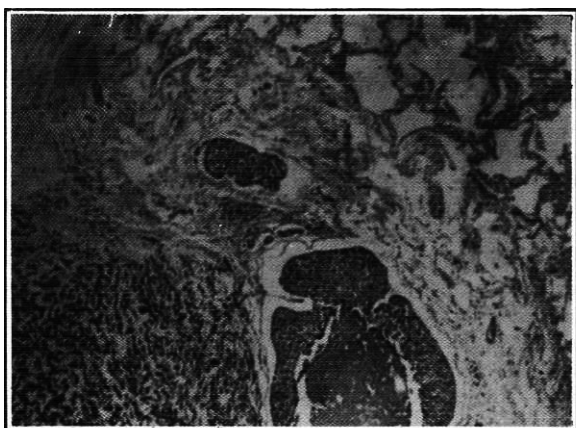
El estudio endocrino se inició con la valoración del ritmo circadiano de cortisol en sangre que a las 8 am estaba en 2,152 nmol/L (N: 194-551) y a las 4 pm en 3,330 nmol/L (N: 82-275). En seguida se comenzó a intentar suprimir el eje con dosis crecientes de dexametasona y midiendo cortisol a las 8 am del día siguiente. Después de dar 1 mg a las 11 pm, el cortisol estaba en 2,728 nmol/L, y después de dar 2 mg repartidos en 24 horas durante 2 días, el cortisol seguía en 2,709 y 1,626 nmol/L (día 1 y día 2 respectivamente); después de 8 mg repartidos en 24 horas el cortisol estaba en 2,262 nmol/L, con lo cual se confirmó una hipersecreción muy severa de cortisol, no *suprimible*. Se midieron también otras hormonas en condiciones basales, encontrándose LH en 1.5 UI/L y FSH en 2.7 UI/L (normalmente mayores de 40 y 20 UI/L respectivamente, en menopausia). La prolactina estaba en 432.3 mUI/L (N: menor de 500 mUI/L) y la hormona de crecimiento en 9,56 mUI/L (N: menor de 20 mUI/L). Un T4 estaba en 21.3 nmol/L (N: 74-160 nmol/L) con TSH en 1.97 mUI/L (N: 0.5-5 mUI/L).

Se trató inicialmente con hidratación y potasio por vía parenteral, dieta, oxígeno y posteriormente insulina. Durante la hospitalización su estado general se deterioró progresivamente con deshidratación e hipovolemia persistentes, signos de dificultad respiratoria y kalemias que llegaron hasta 1.6 mEq/L. Diez días después del ingreso presentó signos de shock con cambios electrocardiográficos consistentes en bajo voltaje generalizado, elevación anteroseptal del segmento ST y mala progresión de la onda R de VI a V4. Después

presentó paros cardiorrespiratorios que respondieron a maniobras dos veces, la segunda en la Unidad de Cuidado Intensivo revirtiendo a ritmo de disociación auriculoventricular. Antes de fallecer en un tercer paro, se pudo auscultar un soplo tubárico en base de hemitórax izquierdo y estertores finos en base de hemitórax derecho. Un cuadro hemático premórtem mostró hemoglobina de 6.8 g/dl, hematocrito de 23% y 3,150 leucocitos por mm<sup>3</sup> con 67% de neutrófilos, 21% en cayado, 3% de linfocitos y 9% de mielocitos y metamielocitos. El potasio sérico estaba en 3.4 mEq/L.

Los hallazgos más importantes en la autopsia fueron los de cavidad torácica: los ápices pulmonares se encontraban adheridos entre sí y al esternón por bandas fibrosas. La pleura, el diafragma y el pericardio parietal tenían múltiples lesiones nodulares blancorrosadas, de consistencia cauchosa y a veces firme, con diámetros hasta de 2 cm. Los pulmones pesaron 1000 g (N: hasta 700 g), eran de color violáceo con pigmento antracótico, hipocrepitantes, cauchosos excepto en los ápices donde había fibrosis y áreas nodulares duras; al corte de una de estas áreas, que medía 1.2 cm de diámetro, salió un material caseoso y microscópicamente correspondía a una antigua lesión por histoplasma. Había nódulos semejantes en las bases y uno intraparenquimatoso en lóbulo medio de 0.3 cm de diámetro que al microscopio correspondía a un tumor compuesto por células pequeñas, del tamaño de dos linfocitos aproximadamente, con citoplasma basófilo escaso, núcleo grande central, cromatina fina dispersa y ocasionalmente uno a dos nucléolos, dispuestas en cordones y trabéculas con focos de necrosis (Figura 1). Los nódulos satélites correspondían a la misma descripción; se observó invasión a vasos linfáticos.

Con estos hallazgos se hizo el diagnóstico de carcinoma de célula pequeña compatible con carcinoma de células en avena de pulmón, originado en lóbulo medio, con metástasis a pleura, diafragma, pericardio y glándulas suprarrenales las cuales mostraban nódulos

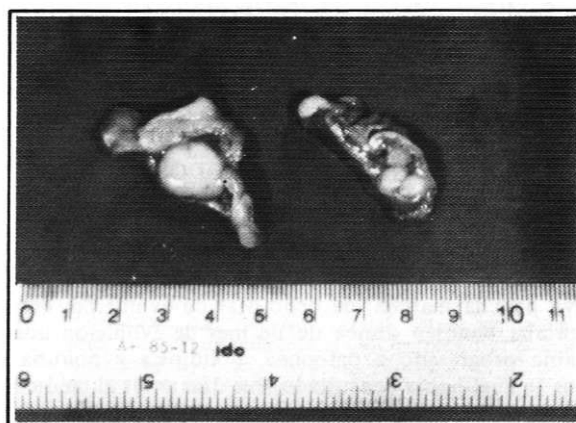


**Figura 1.** Imagen microscópica del carcinoma de células en avena encontrado en pulmón.

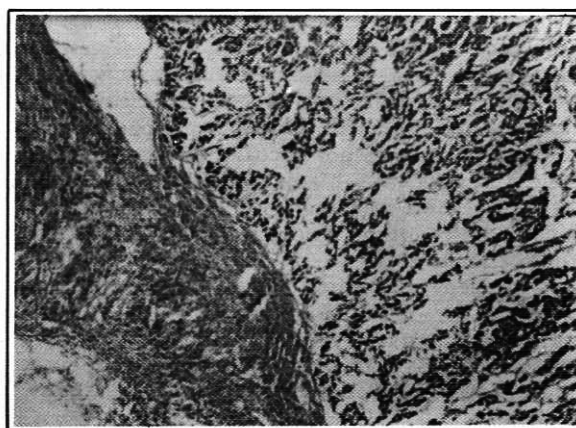
con características idénticas y con diámetros hasta de 0.8 cm (Figuras 2 y 3). La suprarrenal derecha pesaba 18 g y la izquierda 19 g (N: hasta 7 g c/u). La hipófisis pesaba 1.8 g (N: hasta 0.9 g) y presentaba diseminación linfangítica del tumor.

Otros hallazgos de importancia fueron la marcada osteoporosis de cuerpos vertebrales, especialmente lumbares y la médula espinal que a nivel torácico estaba adelgazada en sentido anteroposterior con cavitación y comunicación con la pía aracnoidea de los cordones posteriores, que al microscopio correspondía a un proceso desmielinizante difuso con lesión neuronal y degeneración axonal en hastas anteriores (Figura 4). También se encontró insuficiencia cardíaca congestiva manifestada por dilatación de cavidades derechas, congestión pasiva del hígado y esplenomegalia congestiva.

Se revisó el estudio de la masa mediastinal practicado un año antes en otra Institución, comprobándose tumor metastásico de iguales características al ya



**Figura 2.** Aspecto macroscópico de las suprarrenales. Se observan nódulos metastásicos en su superficie.



**Figura 3.** Imagen microscópica de una metástasis del carcinoma de células en avena a nivel de suprarrenal.

descrito, y se descartó por consiguiente el diagnóstico previo de disgerminoma (Figura 5).

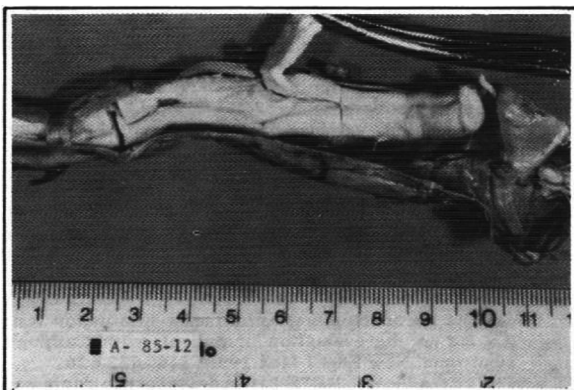


Figura 4. Aspecto macroscópico de la hidromielia.

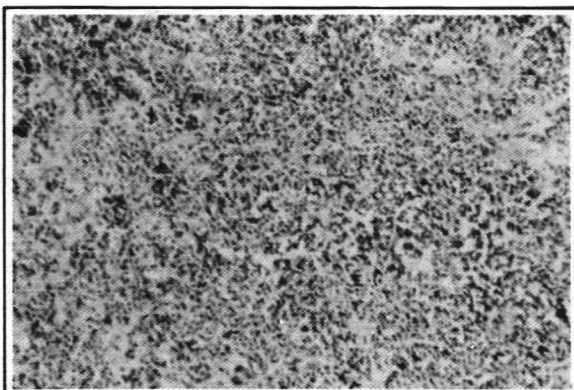


Figura 5.

#### DISCUSION

Desde su caracterización por Liddle en los años sesentas (1), el síndrome de secreción ectópica de ACTH (SSEA) ha sido pionero en la comprensión del comportamiento endocrino de los tumores y en años recientes ha permitido descifrar parcialmente los mecanismos celulares comprometidos en la producción de esta hormona, especialmente en lo que respecta a eventos tales como su almacenamiento y el fraccionamiento enzimático a partir del gran precursor, la pro-opiomelanocortina (2).

Clínicamente, el SSEA se puede presentar en dos formas (3): como un cuadro clásico de Cushing originado en tumores generalmente benignos y de lenta evolución que permiten el desarrollo de todos los estigmas y que con frecuencia permanecen ocultos por largo tiempo, o como en el presente caso, complicando un cuadro severo de cáncer, donde ciertas consecuencias del hipercortisolismo como el desgaste muscular, se confunden con las del propio tumor.

En ambos casos, sin embargo, el SSEA reúne ciertas características peculiares que permiten diagnosticarlo

aun en ausencia de los estigmas externos clásicos descritos por Cushing (3,4). La más constante es la hipokalemia generalmente menor de 3 mEq/L con alcalosis metabólica; nuestra paciente alcanzó valores de 1.6 mEq/L de potasio sérico, con un pH arterial inicial de 7.49. La hipokalemia se atribuye principalmente a la hipersecreción de potentes precursores mineralocorticoides como la deoxicorticosterona y la corticosterona (2,3). El cortisol suele alcanzar cifras superiores a los 1,000 nmol/L; en nuestro caso se mantuvieron por encima de 1,600 nmol/L aún bajo administración de 8 mg diarios de dexametasona. El hecho de no poderse suprimir esta no *supresibilidad* es base del diagnóstico aunque se han descrito casos en que el tumor secreta factor liberador de corticotropina (CRF) ectópico, o responde a éste al ser cultivado (5) prediciendo que puede suprimirse *invivo* con dexametasona, lo cual, en efecto, se ha observado (4). El empleo del CRF como prueba de estímulo ha demostrado ser útil en el diagnóstico diferencial de estos casos (6-16). Llamamos la atención la hipertrofia e hiperfunción que alcanzaron las suprarrenales a pesar del severo compromiso metastásico que presentaban. El hipercortisolismo fue también el responsable del edema, de la severa osteoporosis y de la diabetes mellitus que llegó a desencadenar una cetoacidosis.

Otro de los signos cardinales del SSEA, la hiperpigmentación, no fue muy notoria en este caso. Al parecer no es constante (7) y se atribuye no sólo a la ACTH sino también a diversas lipotropinas (LPH), incluyendo la gamma LPH y la beta MSH; hormonas que no juegan un papel importante en el humano normal (3).

En muchos de estos tumores el fraccionamiento de la pro-opiomelanocortina difiere del que ocurre normalmente en la hipófisis. Se producen importantes cantidades de ACTH de alto peso molecular (22K) compuesta por gamma MSH y por ACTH nativa (4.5K). Este polipéptido denominado "big" ACTH, potencializa la acción de la ACTH aunque parece carecer de acción biológica independiente (3,8) y ha sido postulado como marcador en cáncer de pulmón (9,10). Diversas formas de LPH incluyendo fragmentos, llegan a predominar sobre la ACTH, alcanzando proporciones de 1<sup>1/2</sup>: 1 (4,11). Se produce también péptido corticotropiniforme (CLIP), que normalmente es privativo del lóbulo intermedio de la hipófisis, y altas cantidades de beta endorfina y met-enkefalina que pueden ser responsables de trastornos siquiátricos como la depresión y del escaso dolor en presencia de tumores con extensas metástasis (3).

Aunque existía el diagnóstico anatomopatológico previo de disgerminoma, la evolución maligna del tumor en breve tiempo a pesar de la radioterapia, permitía sospechar que en nuestro caso se tratase de otro tipo de cáncer. La presencia del SSEA descartaría la posibilidad de un tumor primario en mediastino anterior, donde son los timomas los principales responsables del síndrome. El 60% de los casos de SSEA son debidos a carcinomas broncogénicos, principalmente el de células pequeñas, que alcanza una incidencia de

20 a 25% entre dichos tumores, son extremadamente malignos y producen metástasis tempranas sin que su localización primaria sea aparente a los rayos X (12); como sucedió en la paciente. Además de ACTH y péptidos relacionados, pueden producir hasta una docena de hormonas diferentes incluyendo prolactina, hormona del crecimiento, hormona luteotrópica, coriogonadotropina, vasopresina, oxitocina, parathormona, calcitonina, estradiol, etc., aunque generalmente no alcanzan niveles con implicación clínica y solo se detectan por técnicas de inmunohistoquímica o en cultivos (13, 14). La ACTH y la calcitonina son las más constantes (presentes en un 30 a 70% de los casos) y podrían ser útiles para valorar la evolución del tratamiento de estos tumores, aunque no se relacionan con el estadio de la enfermedad (13, 14).

Es interesante la diseminación *linfangítica* del tumor a hipófisis, presente hasta en un 10% de los casos, y que podría explicar los bajos niveles de gonadotropinas en nuestra paciente a pesar de la edad, así como el hipotiroidismo con TSH normal o bajo; aunque este hallazgo también podría corresponder al síndrome hipotiroxinémico observado en enfermedades no tiroideas severas (15). La desmielinización difusa a nivel medular se atribuye al síndrome paraneoplásico que también suele presentarse en estos tumores (12).

Fue difícil establecer la causa de muerte en este caso. El hipercoagulismo y la hipokalemia pueden ser fatales, y cuando el tumor primario lo ha permitido, se han intentado tratamientos como el bloqueo químico de la función suprarrenal con metopirona y/o aminoglutetimida e inclusive con adrenalectomía bilateral (3,4).

#### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los doctores León Muñoz y Germán Herrera por su contribución al manejo del caso, al Laboratorio de Investigaciones Hormonales del Hospital Militar Central por los estudios de radioinmunoanálisis, y al doctor Fernando Velandía por los estudios neuropatológicos.

#### SUMMARY

The case of a 48 year old woman admitted to the Hospital Universitario San Ignacio with lumbar pain and weakness of lower extremities is reported. A mediastinal tumor had been removed a year prior to admission. On admission she was noted to have a Cushingoid appearance, diabetes mellitus and severe hypokalemia. Her basal serum Cortisol was extremely high and did not suppress with high dose dexamethasone establishing the diagnosis of Cushing's syndrome. At post mortem examination an oat-cell carcinoma of the lung with pleural, pericardial, diaphragm, pituitary and adrenal glands metastasis was found. The main features of the ectopic ACTH syndrome as well as new concepts in the understanding of ectopic hormone secretion by lung tumors are discussed.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- LIDDLEGW, GIVENS JR, NICHOLSON W, et al. The ectopic ACTH syndrome. *Cancer Res* 1965;25: 1.057-1.061.
- 2.- REES LH. Recent advances in the diagnosis and treatment of pituitary disease. En: LABRIE F, PROULX L, eds *Endocrinology*. Amsterdam: Excerpta Médica; 1984: 11-17.
- 3.- RATCFFE JG. Ectopic production of hormones in malignant disease. En: O'RIORDAN JLH, ed. *Recent advances in endocrinology and metabolism*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1982: 187-209.
- 4.- POGACH LM, VAITUKAITIS JL. Ectopic production of pituitary hormones. En: BEARDWELL C, ROBERTSON GL. *The pituitary*. London: Butterworths; 1981: 47-75.
- 5.- HIRATA Y, YAMAMOTO H, MATSUKURA S, et al. In vitro release and biosynthesis of tumor ACTH in ectopic ACTH producing tumors. *J Clin Endoc Metab* 1975;41:106-114.
- 6.- CHROUSOS GP, SCHULTE HM, OLDFIELD EH et al. The corticotropin-releasing factor stimulation test: An aid in the evaluation of patients with Cushing's syndrome. *Slew Engl J Med* 1984; 310: 622-626.
- 7.- JEFFCOATE WJ, REES LH: Adrenocorticotropin and related peptides in non-endocrine tumours. En: MARTINI L, JAMES VHT, eds. *Current topics in experimental endocrinology*. New York: Academic Press; 1978: 57-74.
- 8.- HALE AC, RATTER SJ, BESSER GM et al. Characterisation and bioactivity of N-pro-opiomelanocortin fragments from tumours associated with Cushing's syndrome (Abstr). *7th Int Congr Endoc Excerpta Medica* 1984:652-541.
- 9.- WOLFSSEN AR, ODELL WD. Pro-ACTH: Use for early detection of lung cancer. *Am J Med* 1979;66: 765-771.
- 10.- GROPP C, HAVEMANN K, SCHEUER A. Ectopic hormones in lung cancer patients at diagnosis and during therapy. *Cancer* 1980; 46: 347-354.
- 11.- SUDA T, TUZAWA F, YAMAGUCHI H et al. Multiple forms of immunoreactive beta endorphin are present in an ectopic adrenocorticotropin-producing tumor but in normal pituitary or pituitary adenomas *J Clin Endoc Metab* 1982; 54: 167-171.
- 12.- GRECO FA, OLDFIELD RK. Small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 1979; 301:355-358.
- 13.- SORENSON GD, PETTENGILL OS, BRINCK-JOHNSON T, et al. Hormone production by culture of small-cell carcinoma of the lung *Cancer* 1981 ;47: 1289-1296.
- 14.- HANSEN M, HANSEN HH, HIRSCH FR, et al. Hormonal polypeptides and amine metabolites in small-cell carcinoma of the lung with special reference to stage and subtypes. *Cancer* 1980; 45: 1432-1437.
- 15.- WEHMANN RE, GREGEMAN RI, BURNS W, et al. Suppression of thyrotropin in the low-thyroxine state of severe non-thyroidal illness. *New Engl J Med* 1985; 312: 546-552.
- 16.- CHROUSOS GP, SCHUERMEYER TH, DOPPMAN J et al. Clinical applications of corticotropin-releasing factor. *Ann Int Med* 1985; 102: 344-358.

P. ASCHNER  
A. JACOME  
L. JIMENEZ  
M.I. DE ANZOLA

Dr. Pablo Aschner: instructor, servicio de endocrinología, Universidad Javeriana; especialista, servicio de endocrinología, Hospital Militar. Dr. Alfredo Jacome: jefe del servicio de endocrinología, Universidad Javeriana. Dr. Lázaro Jiménez: instructor, servicio de endocrinología, Universidad Javeriana. Dra. María Isleña Beltrán de Anzola: residente I de patología, Universidad Javeriana.