

COEXISTENCIA DE ACROMEGALOIDISMO Y CÁNCER DE PULMÓN

GRACIELA STALLDECKER¹, SABRINA DIEZ¹, GRACIELA PENSI¹, GLADYS OVIEDO²¹Unidad de Endocrinología, ²Sección Laboratorio de Endocrinología,
Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano, Buenos Aires

Resumen El acromegaloidismo es una entidad en la cual se encuentran presentes algunos rasgos acromegálicos sin evidencia bioquímica de hipersecreción de hormona de crecimiento (GH), siendo la resistencia insulínica una de las posibles etiologías. Se presenta un paciente con rasgos acromegálicos, proceso neoplásico en pulmón izquierdo, acantosis nigricans (AN) generalizada y marcada resistencia a la insulina (IR). Se descartó acromegalia ante la presencia de una IGF1 normal y GH < 1 ng/ml a los 120 min en el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG). La acantosis nigricans puede presentarse como síndrome paraneoplásico (SPN) o puede estar asociada a enfermedad benigna en la cual está involucrada la insulinoresistencia (IR). El acromegaloidismo está descrito en pacientes con IR grave como el caso que estamos presentando, postulándose que niveles muy elevados de insulina podrían estimular el crecimiento tisular o acral actuando a través del receptor de insulina que conservaría el mecanismo de mediar efectos anabólicos, o alternativamente a través del receptor de IGF1. No encontramos en la literatura la presencia de acromegaloidismo como SPN. En conclusión, presentamos un paciente con IR grave, pseudoacromegalia y AN, coexistiendo con un cáncer de pulmón. Tanto el acromegaloidismo como la AN parecen ser consecuencia de la marcada hiperinsulinemia. Aún así, no podemos descartar que la AN pudiera corresponder a un SPN.

Palabras clave: acromegaloidismo, acantosis nigricans, resistencia insulínica, cáncer de pulmón

Abstract *Coexistence of acromegaloidism and lung carcinoma.* Acromegaloidism is a condition characterized by features of acromegaly without biochemical evidence of excessive growth hormone (GH) production. Insulin resistance is one of the possible etiologies. We report the case of a patient with acromegalic features, a left lung neoplastic process, generalized acanthosis nigricans and severe insulin resistance. Normal IGF 1 and GH inhibition below 1 ng/ml by the oral glucose tolerance test ruled out the diagnosis of acromegaly. Acanthosis nigricans (AN) may be present as a paraneoplastic syndrome or may be associated to benign pathology in which insulin resistance is involved. Acromegaloidism has been reported in patients with severe insulin resistance as we are describing here. It is possible that very high insulin levels can stimulate excessive acral growth acting through insulin receptors that retain the ability to mediate anabolic effects, or alternatively through the IGF1 receptor. We found no data of acromegaloidism as a paraneoplastic syndrome. To summarize, we report a case of severe insulin resistance, pseudoacromegaly and AN, coexisting with a lung carcinoma. Acromegaloidism and AN appear to be due to insulin resistance, even though in this patient we cannot exclude that AN could be a paraneoplastic syndrome.

Key words: acromegaloidism, acanthosis nigricans, insulin resistance, lung carcinoma

El acromegaloidismo o pseudoacromegalia es una entidad en la cual se encuentran presentes algunos rasgos acromegálicos sin evidencia bioquímica de hipersecreción de hormona de crecimiento. Flier y col. en 1993 describieron un síndrome llamado "pseudoacromegalia mediada por insulina" caracterizado por una grave resistencia a la insulina y rasgos acromegálicos¹. La primera descripción de agrandamiento acral asociado a una importante resistencia a la insulina fue realizada por Flier y col. en 1980².

Caso clínico

Un paciente de 62 años, sexo masculino, fue derivado para su evaluación por presentar rasgos acromegálicos de aproximadamente 8 meses de evolución, y una imagen compatible con un proceso neoplásico en el pulmón izquierdo visualizada en una radiografía de tórax. Seis meses antes había consultado a dermatología por lesiones dérmicas en el dorso, que luego se propagaron hacia el abdomen, zona inguinal, escroto y miembros inferiores, que podrían corresponder a acantosis nigricans. La misma fue confirmada por biopsia, donde se constató hiperqueratosis laminar ortokeratótica, acantosis, hiperpigmentación melánica de la capa basal epidérmica con características de liquenificación, y en un sector leve papilomatosis. Se sugirió descartar paraneoplasia. Cuatro meses más tarde comienza con síntomas compatibles con un síndrome de impregnación. Se destaca como antecedente personal el tabaquismo, que el paciente refería desde los 13 años hasta el momento de la

Recibido: 18-VIII-2009

Aceptado: 6-I-2010

Dirección Postal: Dra. Sabrina Diez, Cuba 3531 4° "A", 1429 Buenos Aires Argentina

Fax: (54-11) 4806-8031

e-mail: sabrinamara.diez@gmail.com

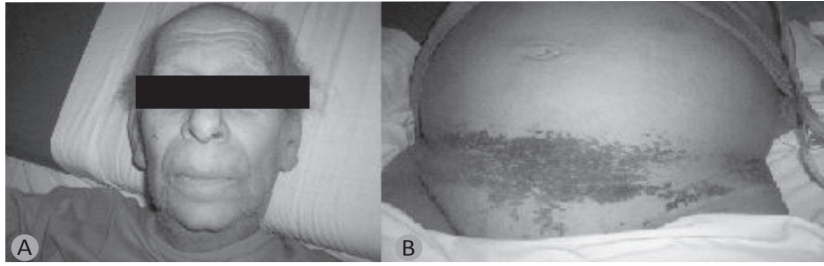


Fig. 1.- A. Facies acromegálica. B. Acantosis nigricans en abdomen

TABLA 1.- Prueba de sobrecarga oral a la glucosa con dosaje de glucemia e insulina

TTGO	GH ng/ml	Glucemia mg/dl	Insulina
Basal	8.7	124	27
120 minutos	0.2	115	39.1

TTGO: Test de tolerancia oral a glucosa; GH: hormona de crecimiento

consulta. En el examen clínico se constató un peso de 78 kg para un habitual de 87 kg, talla: 1.85 m, índice de masa corporal (IMC): 25, TA:130/80 mm Hg, FC:76 por minuto. Presentaba facies acromegálica, manos grandes no infiltradas, acantosis nigricans en dorso, abdomen, miembros inferiores y región escrotal (Fig. 1 a y b). El examen clínico, cardiovascular y neurológico fue normal. Los resultados de estudios de rutina de laboratorio fueron: GR: 4540 000/mm³, Hto: 41%, Hb:13.8 g/dl, GB: 9900/mm³, glucemia: 111 mg/dl, urea: 36 mg/dl, creatinina: 0.85 mg/dl, TGO: 19 UI/l, TGP: 31 UI/l, FAL: 269 UI/l (VN: 270), colesterol: 183 mg/dl, triglicéridos: 104 mg/dl, ESD: 73 mm, calcemia: 9.3 mg/dl. Con diagnóstico presuntivo de acromegalia se solicitaron estudios a fin de confirmar hipersomatotropinemia y la etiología de la misma. Se solicitó IGF1, obteniéndose un valor discretamente elevado para sexo y edad (IGF1: 240 ng/ml, método IRMA VN: 50-201). Ante este hallazgo de laboratorio, se solicitó una prueba de inhibición de GH con test de tolerancia oral a la glucosa (TTGO), se evaluó el resto de los ejes hipofisarios y se realizó una resonancia magnética nuclear (RMN) de región selar. Los resultados de la TTGO se muestran en la Tabla 1.

Los niveles de glucemia e insulinemia plasmáticos dosados en la misma muestra fueron de 124 mg/dl y 27 mU/l respectivamente. El *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) fue 8.26. El resto de los resultados de pruebas de hormonas fueron normales: TSH 1.9 UI/ml (0.35 - 5.5), T4I 0.88 ng/ml (0.8 - 1.5), Prl 7.9 ng/ml (2.1 - 17.7), cortisol 18.24 ng/dl (4.3 - 22.2). La RMN de región selar fue normal (Fig. 2), por lo que se descartó la presencia de un adenoma hipofisario. En la radiografía de tórax se halló un aumento difuso de la trama intersticial, observándose una formación sólida en la región hilar izquierda. Se solicitó una tomografía computarizada, en la cual se evidenció la presencia de una imagen parahiliar izquierda de bordes irregulares, con densidad de partes blandas, que obliteraba la luz del bronquio en el lóbulo superior, y derrame pleural (Fig. 3). Se realizó biopsia del tumor endobronquial, y el diagnóstico anatomopatológico fue carcinoma escamoso moderadamente diferenciado. Por la discordancia entre los valores elevados de IGF1 y la respuesta

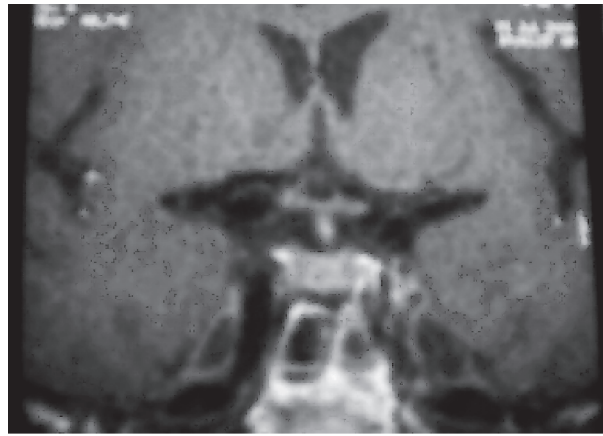


Fig. 2.- RMN de región selar y supraselar normal

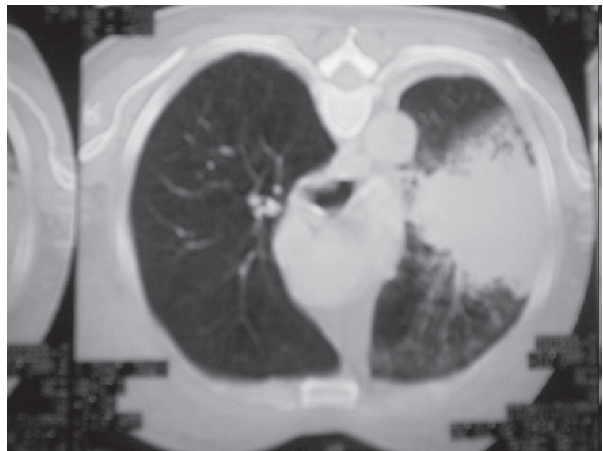


Fig. 3.- TAC de torax: Se observa una imagen parahiliar izquierda de bordes irregulares que oblitera la luz del bronquio en el lóbulo superior. Derrame pleural.

normal de GH a la TTGO (inhibición por debajo de 1 ng/ml a los 120 minutos) se solicitó la inmunomarcación de GHRH en el material de biopsia del tumor y se repitió el dosaje plasmático de IGF1 con otra metodología (RIA), utilizando la misma muestra de plasma que en el dosaje previo. La inmunomarcación para GHRH fue negativa y los niveles de IGF1 fueron normales (189 ng/ml; valor normal para su grupo etario: 50-201 ng/ml).

Discusión

Si bien la acromegalia ectópica es una entidad poco frecuente y se encuentra principalmente asociada a tumores broncogénicos y pancreáticos, el fenotipo de este paciente que presentaba rasgos acromegaloides, acantosis nigricans generalizada y síndrome de impregnación con imagen parahiliar izquierda en una TAC de tórax, nos indujo a proseguir la búsqueda de dicha patología. La sospecha clínica fue descartada por la inhibición de GH por debajo de 1 ng/dl en el test de sobrecarga oral a la glucosa y la inmunotinción negativa para GHRH en el tumor, confirmando que se trataba de un acromegaloidismo. En este paciente hubo discordancia entre los dos valores de IGF1 obtenidos de la misma muestra plasmática procesada por distintos kits comerciales. Este hecho fue observado y ya informado en publicaciones previas³⁻⁵. Dado que la TTGO sigue siendo el test de referencia para el diagnóstico de acromegalia, el valor ligeramente elevado de IGF1 en una de las determinaciones pierde relevancia ante la inhibición normal de GH y la inmunomarcación negativa en el tumor. Los síndromes paraneoplásicos (SPN) son manifestaciones sin relación con la diseminación de las células tumorales, que pueden preceder, acompañar o seguir al padecimiento neoplásico maligno. Se encuentran presentes hasta en el 15% de los pacientes con cáncer al momento del diagnóstico, y hasta en el 70% de los enfermos de cáncer de pulmón en algún momento de la evolución de la enfermedad⁶. La presencia de acantosis nigricans (AN) como SPN no es infrecuente, siendo más habitual en los tumores gástricos aunque también está descrito en los adenocarcinomas y en el cáncer epidermoide de pulmón^{7, 8}, también llamado escamoso. Por otra parte, en la AN asociada a enfermedad benigna está involucrada la insulinoresistencia (IR)⁹. La patogénesis de la AN como SPN es desconocida. Dado que los niveles de insulina no están elevados en estos últimos, se postula que la activación de sus vías de señalización así como la activación del receptor del factor de crecimiento epitelial (EGF) podrían jugar un rol en su desarrollo. Por otra parte, se ha documentado en un paciente con AN paraneoplásica un aumento de los niveles del factor de crecimiento tumoral α (TGF α) el cual es estructuralmente similar a EGF, pudiendo activar al receptor de este último⁹. Por el contrario, en la AN asociada a patología benigna está involucrada la IR⁹. Para el diagnóstico de IR adoptamos el índice HOMA, ya que es un método práctico y sencillo que demuestra buena correlación con el *clamp* euglicémico hiperinsulínico¹⁰. Nuestro paciente presentaba un HOMA de 8.9. La IR es una afección frecuente. Dentro de las causas posibles se encuentra la predisposición genética, antecedentes familiares de diabetes tipo 2, sobrepeso u obesidad, aumento de grasa abdominal y un estilo de vida sedentario. Sin embargo, no todos los

tejidos comparten el defecto a la acción insulínica¹¹⁻¹⁴. El costo de secretar las cantidades de insulina requeridas para vencer la resistencia insulínica localizada principalmente en músculo y tejido adiposo, es el impacto adverso de la hiperinsulinemia en tejidos que mantienen intacta la sensibilidad a la insulina. La importante IR podría ser la causa etiológica de la AN, pero no podemos descartar que se trate de un SPN. El acromegaloidismo está descrito en pacientes con IR grave como el caso que estamos presentando^{2,15}; por el contrario, no lo hemos hallado en la literatura como SPN. Hay una marcada diferencia desde la clínica y la fisiopatología entre los distintos fenotipos de los pacientes con IR. Flier y col. comunican el caso de dos hermanos con IR familiar, AN, hipertrofia acral y calambres, sugiriendo una base genética para este síndrome con una forma de herencia autosómica recesiva². Han sido descritos varios síndromes diferentes de IR familiar^{1, 2, 16}, observándose AN en muchos pacientes que lo padecen. Se postuló que niveles muy elevados de insulina podrían estimular el crecimiento a través de la unión a receptores de factores de crecimiento similar insulina (IGFs), siendo éste un mecanismo probable para explicar la hipertrofia acral observada en estos pacientes¹. En un estudio *in vitro* de fibroblastos de un paciente con fenotipo de "pseudoacromegalia" y grave IR, fue demostrada la incapacidad tanto de la IGF1 como de la insulina para estimular el transporte de glucosa, mientras que la habilidad de ambas hormonas para activar las otras vías de señalización a través de sus receptores estaba intacta¹. Flier describe a este síndrome como pseudoacromegalia mediada por insulina. Todavía no se ha establecido si el excesivo crecimiento acral y cambios en la composición corporal que promueven el fenotipo acromegaloides son consecuencia de la marcada hiperinsulinemia actuando a través del receptor de insulina, que conservaría el mecanismo de mediar efectos anabólicos, o alternativamente a través del receptor de IGF1^{1, 17}. En conclusión, se trata de un paciente con IR grave, pseudoacromegalia y AN cuya presentación es poco común, coexistiendo con un cáncer de pulmón. El acromegaloidismo y la AN parecen ser una consecuencia de la marcada hiperinsulinemia, no pudiendo descartarse que la AN corresponda a un SPN.

Conflictos de interés: Los autores no presentan conflicto de interés

Bibliografía

1. Flier JS, Moller DE, Moses AC, et al. Insulin-mediated pseudoacromegaly: clinical and biochemical characterization of a syndrome of selective insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1533-41.
2. Flier JS, Young JB, Landsberg L. Familial insulin resistance with acanthosis nigricans, acral hypertrophy, and muscle cramps. *N Engl J Med* 1980; 970-3.

3. Milani D, Carmichael JD, Welkowitz J, et al. Variability and reliability of single serum IGF-I measurements: impact on determining predictability of risk ratios in disease development. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2271-4.
4. Ranke MB, Feldt-Rasmussen U, Bang E, et al. How should insulin-like growth factor I be measured? A consensus statement. *Horm Res* 2001; 55 (Suppl 2): 106-9.
5. Eimlinger MW, Kuhnel W, Weber MM, Ranke MB. Reference ranges for two automated chemiluminescent assays for serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3). *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 654-64.
6. Ochoa-Carrillo FJ, Chávez-Mac Gregor M, Green-Renner D, Green Schneeweiss L. Síndromes paraneoplásicos. Su asociación con el carcinoma pulmonar. *Cir Ciruj* 2003; 71: 150-61.
7. Cohen PR, Kurzrock R. Mucocutaneous paraneoplastic syndromes. *Scmin Oncol* 1997; 24: 334-59.
8. Jurado Gámez B, García de Lucas MD, Gudín Rodríguez M. Cáncer de pulmón y síndromes paraneoplásicos. *An Med Interna (Madrid)* 2001; 18, 8: 440-6.
9. Nguyen VQ, Levin WJ, Raugi GJ. Paraneoplastic diseases. *eMedicineWebMDProfessional*. sep 18, 2008. En: <http://emedicine.medscape.com/article/1095113-overview>; consultado julio 2009.
10. Litwak L, Abdala M, Akel ME, et al. Determinación del índice HOMA en sujetos presuntamente sanos. Estudio epidemiológico multicéntrico (resultados preliminares). *RAEM* 2005; 42: 2-19.
11. Bernstein RJ, Davis BM, Olefsky JM, Reaven GM. Hepatic insulin responsiveness in patients with endogenous hypertriglyceridemia. *Diabetologia* 1978; 14: 249-53.
12. Skott P, Vaag A, Bruum NE, et al. Effect of insulin on renal sodium handling in hyperinsulinemic type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with peripheral insulin resistance. *Diabetologia* 1991; 34: 275-81.
13. Facchini FS, Riccardo A, Stoohs A, et al. Enhanced sympathetic nervous system activity- the linchpin between insulin resistance, hyperinsulinemia, and heart rate. *Am J Hypertens* 1996; 9: 1013-17.
14. Reaven GM. The kidney: An unwilling accomplice in syndrome X. *Am Journal of Kidney Diseases* 1997; 30: 928-31.
15. Flier JS, Kaha CR, Ruth J. Receptors, antireceptor antibodies and mechanism of insulin resistance. *N Engl J Med* 1979; 330: 413-9.
16. Kumar S, Durrington PN, O'Rahilly S, et al. Severe insulin resistance, diabetes mellitus, hypertriglyceridemia, and pseudoacromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3465-8.
17. Mantzoros CS, Flier JS. Insulin resistance: the clinical spectrum. *Advances in Endocrinology and Metabolism*. Inc Mazzaferi ed. St Louise Mosby-Year book; 1995; 6: 193-232.

- - - -

Con nuestro paisaje y nuestra condición pasa algo semejante [sin "carácter"]. Consideremos el "problema" de la Pampa.: para un observador superficial parece un paisaje amorfo y anodino, uniforme y aburrido; algo así como la representación de la Nada. ¿Cómo compararlo, por ejemplo, con la espectacular belleza de la bahía de Río? Pero Guillermo Enrique Hudson, en su ancianidad, se iba a sentar en un peñasco, allá en Inglaterra, mirando hacia las remotas pampas de su infancia: hasta su muerte añoró sus sutiles atardeceres, sus sudestadas, sus lagunas y pájaros, sus cañadones y pajonales. Y lo mismo podría decirse de la casi inasible y melancólica belleza de un estilo o una cifra.

Ernesto Sábato

La cultura en la encrucijada nacional. Buenos Aires: Sudamericana, 1976, p 15-16