



— REVISTA DE —

# MEDICINA DE LABORATORIO

## **Producción ectópica de ACTH- SIADH**

## **Ectopic production of ACTH- SIADH**

10.20960/revmedlab.00175

06/07/2023

## **Producción ectópica de ACTH-SIADH**

### ***Ectopic production of ACTH-SIADH***

Paula Sirera Sirera<sup>1</sup>, Victoria González Bueno<sup>2</sup>, María Eugenia Torregrosa Quesada<sup>2</sup>, Rocío Alfayate Guerra<sup>2</sup>

Laboratorios de <sup>1</sup>Análisis Clínicos y de <sup>2</sup>Hormonas. Hospital General Universitario Dr. Balmis. Alicante

**Correspondencia:** Paula Sirera Sirera. Laboratorio de Análisis Clínicos. Hospital General Universitario Dr. Balmis. C/ Pintor Baeza, 11. 03010 Alicante

e-mail: sirera\_pau@isabial.es

Recibido: 13/3/2023

Aceptado: 5/6/2023

Conflicto de intereses: las organizaciones que han financiado este estudio no han desempeñado ningún papel en su diseño, recopilación, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito ni en la decisión de enviarlo para su publicación.

## **CASO CLÍNICO**

Se presenta el caso de un varón de 45 años que acude a urgencias por disnea y dolor torácico de 3 días de evolución. Consciente y orientado, en la exploración se objetiva taquicardia sin soplos y sin edemas en los miembros inferiores. Como antecedentes médicos de interés, destacan: exdependiente de drogas de abuso (heroína) en tratamiento con metadona, fumador de 4-5 cigarrillos al día e hipertenso; sin diabetes *mellitus*, dislipemias ni alergia medicamentosa. Como antecedentes quirúrgicos, el paciente refiere una artroscopia del menisco interno en la rodilla derecha y una comunicación interauricular intervenidas con anterioridad. Presencia de hipotensión postural y síndrome ansioso.

La analítica inicial revela una hiponatremia de 121 mmol/L (valor de referencia [VR]: 136-145), una osmolalidad sérica de 255 mOsm/kg (VR: 270-310), potasio de 2,93 mmol/L (VR: 3,5-5,8) y una glucemia de 103 mg/dl (VR: 74-100), con el resto de parámetros dentro de los intervalos de referencia. La función renal estimada con la fórmula CKD-EPI (FG > 90 ml/min [VR: > 60 ml/min]) permanece conservada. En la analítica de orina se refleja osmolalidad de 927 mOsm/kg (VR: 50-1400), sodio de 201 mmol/24h (VR: 30-300) y proteinuria de 0,23 g/24 h (VR: 0-0,15) (Tabla I).

La anamnesis, la exploración física y los datos analíticos revelan hiponatremia hipoosmolar con volumen extracelular normal (ya que la osmolaridad urinaria está dentro del rango de normalidad y el paciente no presenta edemas), por lo que se sospecha un origen hormonal como etiología de la hiponatremia. Los valores de TSH (0,7 mU/l [VR: 0,35-4,94]) y de cortisol sérico (24,7 µg/dl [VR: 8-25]) descartan alteración de la función tiroidea y déficit corticotropo.

En las pruebas de imagen, la radiografía de tórax mostró una lesión en el hemitórax izquierdo, sin signos de derrame pleural asociado, por lo que se solicitó un TAC torácico en el que se confirmaron las lesiones. Posteriormente fue diagnosticado de cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) en el estudio anatomopatológico tras la biopsia.

Para completar el estudio de hipopotasemia, tras descartar pérdidas renales y gastrointestinales, se solicitó la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y el cortisol libre urinario (CLU). Unos valores anormalmente elevados de CLU y de ACTH (Tabla II) nos orientaron hacia un diagnóstico de síndrome de Cushing ACTH dependiente, probablemente de origen ectópico (SCE) en el contexto de CPCP.

Debido al cuadro de persistencia de la hiponatremia euvolémica hipoosmolar con la osmolaridad en orina normal, y coincidiendo con una ACTH y una cortisoluria elevadas (que cursaría con una hipernatremia), se sospecha la presencia de un síndrome de

secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) en el contexto de un posible síndrome paraneoplásico como manifestaciones del CPCP. Se solicita la determinación de la coceptina como medida indirecta de la ADH y se obtienen unos valores de 793,3 pmol/L (VR: 1-13,8), que apoyan al diagnóstico de SIADH.

Las concentraciones de ACTH plasmática y de CLU (tras extracción con diclorometano) se cuantifican mediante electroquimioluminiscencia con el cobas 411 (Roche Diagnósticos®). Los niveles de coceptina sérica se determinan con un ensayo de inmunofluorescencia automatizado, el Brahms Kryptor (Thermo Scientific®). Todos los métodos cumplen con las recomendaciones de la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC).

## **DISCUSIÓN**

En el caso expuesto los resultados bioquímicos nos muestran concentraciones muy elevadas de ACTH y CLU, que nos conducen a un SCE y a unos valores elevados de coceptina, que nos orientan a un SIADH asociado a un síndrome paraneoplásico.

El SCE paraneoplásico ocurre en el 5 % de los CPCP y el SIADH, en el 10 %; sin embargo, la presentación de dos síndromes paraneoplásicos en un mismo paciente es muy rara, con pocos casos comunicados en la literatura (1).

Los síndromes paraneoplásicos son un grupo heterogéneo de síndromes clínicos asociados con enfermedades neoplásicas (2), principalmente al cáncer de pulmón (CP), de los que el de células pequeñas es el subtipo más frecuente (3). El CPCP representa el 15 % del total de cáncer de pulmón, con una tasa de supervivencia inferior al 20 % a los 5 años, a pesar de los grandes avances terapéuticos alcanzados en las últimas décadas (4). Nuestro paciente fue *exitus* en menos de un mes tras el diagnóstico.

Existen diferentes síndromes paraneoplásicos en función de los órganos/tejidos que se vean afectados: sistémicos, neurológicos, conectivo-reumáticos, hematológicos y los endocrino-metabólicos. Se estima que la incidencia de estos últimos está alrededor del 10 % de los pacientes con cáncer de pulmón (5); el SCE y el SIADH son los más relacionados con el CPCP.

El hallazgo de la hiponatremia, definida como un nivel de sodio por debajo de 135 mmol/L, es un trastorno electrolítico común en pacientes con cáncer y se ha relacionado con un pronóstico negativo de supervivencia en estas situaciones.

Los pacientes con hiponatremia a menudo son asintomáticos o muestran síntomas inespecíficos, como cefalea, fatiga, confusión, vómitos y alucinaciones. Nuestro paciente presentaba únicamente hipotensión ortostática como manifestación inespecífica.

El SIADH es la causa de hiponatremia más frecuente asociada a cáncer (6). Se describió por primera vez como una hiponatremia dilucional. La estimulación continua de los receptores de vasopresina en el SIADH da lugar a retención hídrica, que conducirá a hiponatremia con osmolalidad urinaria elevada (7). Los criterios para establecer el diagnóstico de SIADH son: hiponatremia, hipoosmolaridad sérica, aumento de la excreción urinaria de sodio e hiperosmolaridad urinaria en ausencia de tratamiento con diuréticos. Es necesario comprobar las funciones renal, adrenal y tiroidea, así como descartar otras causas de depleción de volumen, cirrosis o insuficiencia cardíaca (6), como se vio en nuestro paciente.

En el SCE, el exceso de producción de ACTH y, por lo tanto, de cortisol, por su efecto mineralcorticoide, conlleva la retención de sodio a nivel renal, lo que conduce a una hipernatremia y a una hipopotasemia. El efecto contrarregulador del cortisol en el balance del sodio se agrava debido a que la ADH aumenta los niveles de ACTH, y con ello, los de cortisol. Por ello, en este caso se produce una acción antagónica sobre el sodio, lo que condujo a una gran dificultad diagnóstica.



En este contexto, cobra especial importancia la medición de la coceptina, un péptido que es cosecretado junto con la ADH en la hipófisis posterior, por lo que refleja indirectamente su concentración, lo que resulta de gran utilidad para el diagnóstico diferencial del síndrome de poliuria-polidipsia: diabetes insípida (DI), tanto central como nefrogénica, el síndrome de polidipsia primaria y en el de DI posoperatoria tras cirugía hipofisaria (8).

Diversos estudios han evaluado la utilidad de la coceptina en el diagnóstico del SIADH. Mirjam Christ y cols. estudiaron a 146 pacientes con SIADH relacionado con cáncer y observaron que aquellos que padecían CPCP tenían niveles más elevados de coceptina (hasta 380 pmol/L) en comparación con otros tipos de cánceres (9).

Este hecho concuerda con lo observado en nuestro paciente, que presentaba unos valores muy elevados (coceptina de 793,3 pmol/L). Por otra parte, en un proceso paraneoplásico hay otros factores que pueden influir y agravar la SIADH (por ejemplo, quimioterapia, náuseas, vómitos, etc.), por lo que actualmente no existen unos niveles de coceptina que establezcan un punto de corte diagnóstico de SIADH paraneoplásico. No obstante, disponer de este marcador bioquímico ha sido de gran utilidad en el diagnóstico de nuestro paciente.

### **PUNTOS A RECORDAR**

- La coexistencia de SCE y SIADH está poco descrita, probablemente debido a la dificultad diagnóstica, dados los efectos antagónicos de la ACTH y de la ADH sobre el sodio, como es el caso de nuestro paciente.
- La coceptina es una herramienta útil como medida indirecta de la concentración de ADH, por lo que ha sido de gran ayuda en el diagnóstico del SIADH.

- En casos de complejidad diagnóstica, es muy importante el abordaje multidisciplinar entre las distintas especialidades hospitalarias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wang X, Liu M, Zhang L, Ma K. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion: A Poor Prognosis in Small-cell Lung Cancer. Arch Med Res 2016;47(1):19-24.
2. Soomro Z, Youssef M, Yust-Katz S, et al. Paraneoplastic syndromes in small cell lung cancer. J Thorac Dis. 2020;12(10):6253-63.
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2015;65(2):87-108.
4. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. Lancet 2017;389(10066):299-311.
5. Odell WD. Endocrine/metabolic syndromes of cancer. Semin Oncol 1997;24(3):299-317.
6. Ochoa-Carrillo F, Chávez-Mac Gregor M, Green-Renner D, et al. Síndromes paraneoplásicos Su asociación con el carcinoma pulmonar. Cir Ciruj 2003;71:150-61.
7. Yasir M, Mechanic OJ. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
8. Refardt J. Diagnosis and differential diagnosis of diabetes insipidus: Update. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2020;34(5):101398.
9. Christ-Crain M, Refardt J, Winzeler B. Approach to the Patient: "Utility of the Copeptin Assay". J Clin Endocrinol Metab 2022;107(6):1727-38.

**Tabla I.** Resultados de los parámetros de bioquímica

Prueba	Resultado (intervalo)
--------	-----------------------

<b>de referencia)</b>	
Osmoralidad suero	255 mOsm/kg (270-310)
Osmoralidad (orina)	927 mOsm/kg (50-1400)
Glucosa	103 mg/dl (74-100)
Potasio	2,93 mmol/L (3,5-5,8)
Sodio	121 mmol/L (136-145)
Filtrado glomerular	> 90 ml/min (> 60)
Sodio (orina)	201 mmol/24h (30-300)
Proteinuria	0,23 g / 24 h (0-0,15)

**Tabla II.** Resultados de los parámetros hormonales

<b>Prueba</b>	<b>Resultado (intervalo de referencia)</b>
Cortisol libre urinario	2879, 8 µg / 24 h (10-120)
ACTH basal	244,8 pg/ml (9-52)
Copeptina	793,3 pmol/l (1-13,8)
Cortisol	24,7 µg/dL (8-25)
TSH	0,7 mU/L (0,35-4,94)