

Departamento de Medicina Interna (Dr. J. R. Muñoz y Fernández).
Servicio de Medicina Interna . Ciudad Sanitaria de la Seguridad Social. Zaragoza

SECRECIÓN ECTÓPICA DE ACTH. SÍNDROME DE CUSHING PARANEÓPLÁSICO POR CARCINOMA DE PULMÓN.

J.R. Muñoz, A. Portolés, G. Moyano, C. Rubín de Celis, E. Navarro, J. Sardaña, A. Gracia* y L. Plaza*

Introducción

Harvey Cushing, en 1932, describe el síndrome que lleva su nombre, atribuyéndolo a un basofilismo hipofisario secundario. El concepto actual de síndrome de Cushing, es mucho más amplio: un conglomerado de anomalías clínicas y metabólicas que tienen su origen en una producción excesiva y crónica de cortisol o en un aporte exógeno de medicación hormonal que da lugar a una hiper-cortisolemia o al aumento en sangre de sus análogos sintéticos².

El síndrome de Cushing por causas endógenas, se produce en tres situaciones fundamentales³: en primer lugar en las neoplasias suprarrenales, benignas o malignas, que algunas veces tienen la capacidad de segregar cortisol de manera autónoma; en segundo lugar, la enfermedad de Cushing, originada por exceso de ACTH hipofisario, que no implica necesariamente la existencia de un adenoma basófilo; por último, el síndrome de Cushing puede ser debido a una secreción ectópica de ACTH por tejidos no hipofisarios, que tienen a veces, la capacidad de segregar una hormona física, biológica, e inmunológicamente similar a la ACTH.

Este último, entra a formar parte

de los síndromes paraneoplásicos, es decir, sin relación directa con el carácter invasivo local ni con sus metástasis y sí con el tumor propiamente dicho. Estos tumores pueden segregar una o varias hormonas, idénticas o muy similares a un «release factor», pero de las que todavía resulta incierta tanto la naturaleza como el que sean producidas directamente por el tumor⁴.

Los síndromes endocrinos paraneoplásicos son bien conocidos y están descritos como la secreción ectópica de distintas hormonas: ACTH, gonadotropinas, TSH, eritropoyetina, secreción inapropiada de ADH, síndrome hiperglucémico, etc.

En 1928 —antes de la descripción original del síndrome de Cushing— fue publicado el primer caso de secreción ectópica de ACTH por Brown, como un síndrome pluriglandular asociado a un cáncer de pulmón tipo *oat-cell*⁵. Si sistemáticamente se busca este síndrome tumoral, entonces se encuentra con mucha más frecuencia de lo que se podía esperar, basándose exclusivamente en la observación clínica.

Presentamos una observación de síndrome paraneoplásico, con secreción ectópica de ACTH en un paciente con carcinoma de pulmón, por lo que nos ha parecido interesante aportar un nuevo caso a la literatura.

Observación clínica

A.V.R., varón de 54 años.

Historia familiar y personal: Padre muerto de cáncer de estómago y madre de cáncer abdominal. Fumaba 40 cigarrillos diarios.

Enfermedad actual: Desde hace 3 meses presenta astenia intensa, y debilidad progresiva en extremidades que llega a dificultar la marcha y posición ortostática. Progresivamente nota bradisiquia, disminución de la memoria, discreta desorientación temporo-espacial y cortos episodios de ideas alucinatorias; así como somnolencia e inversión del ritmo, sueño-vigilia. Durante este tiempo ha tenido poliuria manifiesta —más de tres litros por día— polidipsia y polifagia, preferentemente para frutas y dulces, junto con una pérdida de peso progresiva de 10 kg.

Anamnesis por aparatos: Disnea de reposo y ortopnea esporádica, con edemas vespertinos, ligeros en ambos pies. Tos matutina con expectoración blancomucosa. Ausencia de libido desde hace dos años. Crisis febriles de corta duración con temperaturas de 38° C en varias ocasiones. Frecuentes equimosis y hematomas diseminados por todo el cuerpo.

Exploración clínica: Paciente pícnico, rubicundo, con piel áspera y discretamente atrófica. Acúmulo de grasa en zona submentoniana y región cervical posterior sin que exista una facies de luna llena; sin exceso de pániculo adiposo en tronco. Equimosis manifiestas y generalizadas. Telangiectasias malares y frontales. Pigmentación generalizada, de aspecto melánico por toda la piel. Tórax enfisematoso; aumento de la transmisión de vibraciones vocales en plano posterior de hemitórax derecho; ronus y estertores subcrepitantes en ambas bases. Tonos cardíacos normales T.A. 130/75. Abdomen blanco y globuloso, sin estrias cutáneas con discreta circulación venosa colateral; sin visceromegalias. Extremidades delgadas con gran atrofia muscular sobre todo en las inferiores. El resto de la exploración no indica otros datos patológicos.

* Servicio de Anatomía Patológica

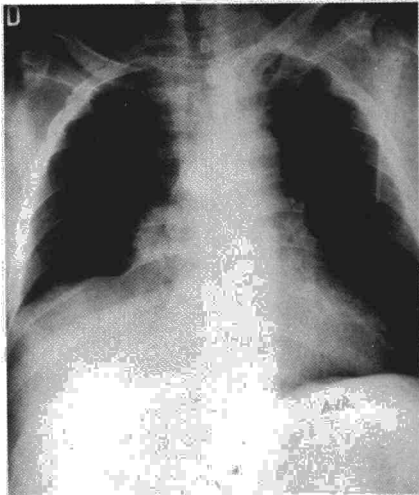
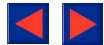


Fig. 1. Radiografía A.P. de tórax. Imagen de tumoración pulmonar.

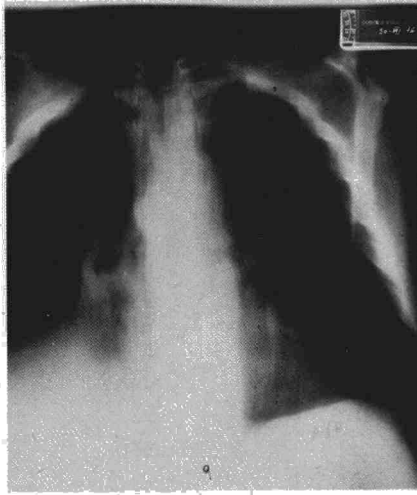


Fig. 2. Tomografía de tórax. Tumoración broncopulmonar de límites no netos y cavitada.

Exámenes complementarios: Análisis de sangre: Leucocitos 16.800 con 56 segmentados, 14 cayados, 20 linfocitos, 7 metamielocitos, 3 mielocitos y un 7 % de eritroblastos en sangre periférica. Hto: 28 %; Hb.: 9 gr %. VSG: 59 mm. 1ª hora. Colesterina, 200 mg %; urea, 40 mg %; glucosa, 250 mg %; calcio, 10 mg %; fósforo, 4,5 mg %. Bilirrubina T.: 0,55 mg %; GOT 33 mU.; GPT 51 mU.; Gamma GT 89 mU.; LDH 2563 mU. Weltmann: 8. Proteínas totales 5,40 g; proteinograma: Albúmina: 56 %; alfa-1: 3,4 %, alfa-2: 15,2 %, beta: 11,8; gamma: 13,6. Actividad de protrombina 71 %; T. de Quick: 11'5"; plaquetas 250.000 de morfología normal.

Análisis de orina: Glucosa 8,2 gr %; urobilina +; sedimento normal. Ionograma: Na 128 mEq/24 horas; K: 10,8 mEq/24 horas; Cl: 228 mEq/24 horas.

Equilibrio ácido-base: Na: 135 mEq; K: 1,9 mEq; Cl: 79 mEq. Ph 7,55. Bicarbonato actual: 41 mEq; exceso de bases + 15; CO₂ total: 42,4.

E.C.G.: Ritmo sinusal; Eje eléctrico: + 40°. Espacio PQ: 0,14 sg.; alargamiento del espacio QT (0,44 sg); descenso del segmento ST. Alargamiento generalizado del espacio QT en todas las derivaciones y lesión subendocárdica; alteraciones compatibles con la situación de hipopotasemia.

En el momento del ingreso se pudo demostrar la existencia de una marcada alcalosis hipopotasémica, asociada a una diabetes. Los datos de la clínica eran sugestivos del diagnóstico, de un síndrome de Cushing. Las características del cuadro general y, hematológico, indicaban la existencia de un proceso maligno, de una reacción leucemoide o síndrome paraneoplásico. Los siguientes estudios fueron encaminados a la comprobación de ambas situaciones.

Bioquímica hormonal: Cortisol plasmático: 165 y 170 microgramos a las 8 y 20 horas. Orina: 17-OHS, 33,6, 17 KS: 40,6 mgrs/24 horas. En la prueba de supresión con dexametasona (2 mg/6 horas durante 2 días), las cifras de cortisol fueron de 167 y 158 microgramos a las 8 y 20 horas; los 17-OHS y 17 KS dieron unas cifras de 20 y 26 mg/24 horas. La prueba de estimulación con ACTH no modificó las cifras basales (17 OHS 34,17 KS 44 mg/24 horas).

Con los datos obtenidos se confirmó el diagnóstico de síndrome de Cushing, descartándose la etiología renal de la alcalosis hipopotasémica, dada la baja cifra de potasio, así como la existencia de un hiperaldosteronismo prima-

rio asociado. La elevación de los 17 cetosteroides, la ausencia de ritmo noctemeral y la falta de supresión de actividad y estímulo con dexametasona y ACTH, nos hicieron considerar la etiología tumoral de éste síndrome. Valorando los datos clínicos del paciente, el aspecto de la pigmentación y la intensa alcalosis hipopotasémica, establecimos la sospecha de un síndrome endocrino paraneoplásico como posible consecuencia de un tumor pulmonar.

En el estudio radiológico de tórax se encontró una imagen tumoral, densa en hilio derecho, con desestructuración cavitación y compresión bronquial, junto con atelectasia y hemidiafragma elevado; radiológicamente, característica de un carcinoma bronquial (figuras 1 y 2).

En la punción medular externa había una celularidad abundante con acúmulos de elementos atípicos y parénquima hematopoyético muy deprimido normal, correspondiendo

éste estudio a una metástasis medular de una neoplasia muy indiferenciada.

Evolución. Con todos estos datos se estableció el diagnóstico de síndrome de Cushing paraneoplásico producido por un tumor pulmonar con diseminación metastática comprobada a nivel de médula ósea. La serie metastática ósea no demostró lesiones específicas, la radiología de silla turca, urografías y nefrotomografías fueron normales. Un electromiograma de extremidades inferiores tampoco indicó alteraciones musculares.

Dada la malignización del cuadro clínico, que fue rápidamente progresiva, no se pudo realizar un estudio más completo con broncoscopia, retroneumoperitoneo, arteriografía y flebografía suprarrenal.

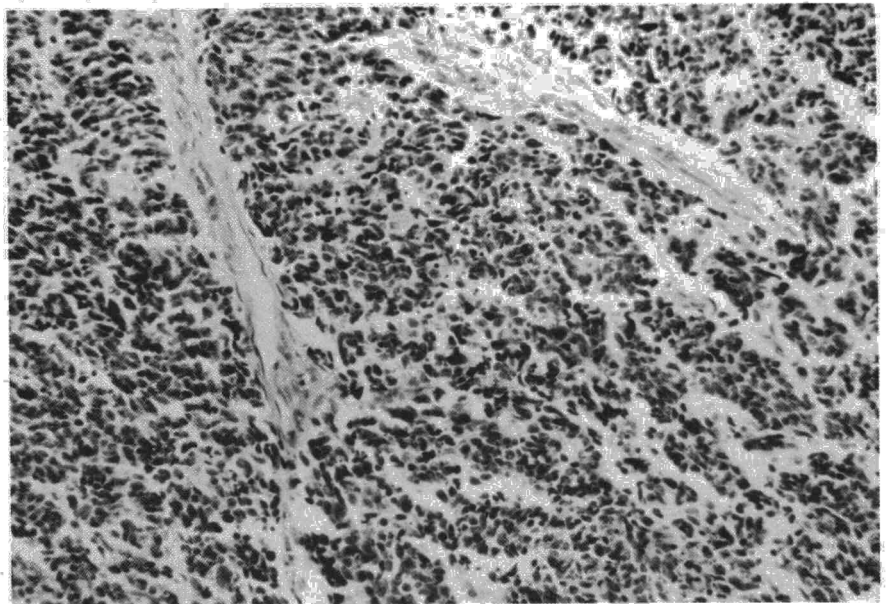
A la semana de ingreso un E.E.G. demostraba una lentificación de los ritmos del fondo con elementos de carácter local en áreas medias de hemisferio izquierdo, lo que hizo sospechar la asociación de una posible metástasis asociada al trastorno metabólico, que justificara el cuadro clínico.

Desde el comienzo se indicó un tratamiento con cloruro potásico a dosis de 100 mEq/día, suero salino e insulina de acción rápida, junto con antibióticos de amplio espectro; mejorando discretamente la situación general, persistiendo la febrícula y manteniendo las cifras de T.A. La alcalosis hipopotasémica evolucionó lentamente sin llegar a la normalidad y las cifras de glucemia persistieron alrededor de 220 mg %. La situación psíquica fue deteriorándose gravemente.

A los 10 días de su ingreso apareció un franco empeoramiento del estado general con crisis de agitación, somnolencia y desorientación, clínica de neumonía basal derecha con hipertermia, acidosis metabólica, shock y anuria; falleciendo el paciente en parada cardiorrespiratoria.

Neopsia: hallazgos anatómo-patológicos: A) Enfermedad fundamental: Carcinoma broncogénico microcítico indiferenciado de pulmón (Oat-cell carcinoma) (fig. 3). B) Alteraciones concomitantes: metástasis en suprarrenales (figs. 4 y 5); también en hígado, ganglios paratraqueales e hiliares y médula ósea. Hiperplasia de ambas suprarrenales. (figs. 4 y 5).

Fig. 3. Carcinoma microcítico de pulmón, de células en grano de avena -oat-cell-, ordenándose en masas separadas por tabiques conectivos. H.E. x 250.



Neumonía en lóbulo medio e inferior derecho. C) Alteraciones independientes: Pancreatitis crónica con esteatonecrosis; arterioesclerosis II B; pólipos adenomatosos en intestino grueso; úlcus duodenal crónico y dermatofibroma en región lumbar izquierda. La causa de muerte es atribuible a un cuadro de neumonía y carcinomatosis generalizada.

Discusión

En el síndrome de secreción ectópica de ACTH, rara vez se observa un síndrome de Cushing completo. Se caracteriza por la asociación a un tumor maligno de una sintomatología de diabetes, debilidad muscular e hipertensión arterial⁴; con menos frecuencia, se asocian: hirsutismo, equimosis, acné, atrofia de piel, osteoporosis e inestabilidad emocional.

El hecho de que en nuestro caso dominara el cuadro clínico una diabetes, con debilidad muscular y aparición de equimosis, junto con un síndrome general maligno, definen de entrada, un síndrome paraneoplásico con mal pronóstico, por la avanzada evolución del proceso³.

La ausencia de obesidad de tipo centripeto, debida para Renold y Cahill⁶ a la acción permisiva del hipercortisolismo para la lipólisis, favoreciendo incluso el efecto de otras hormonas lipolíticas como el ACTH, está en relación exclusivamente con la rapidez evolutiva del cuadro clínico^{7,8}.

La hiperpigmentación, que observamos en nuestro caso, responde a una hipersecreción de MSH paralela

a la de ACTH⁹. Las tasas de estas hormonas, fundamental para diagnóstico la de ACTH, no han podido ser dosificadas por nosotros. Es muy posible que ambas hormonas procedan del mismo gen¹⁶. Este hecho pone en evidencia que la biosíntesis de cantidades normales o excesivas de varias hormonas por un solo tumor, puede estar en relación con la pérdida de ciertos supresores de la omnipotencia genética en la célula neoplásica, lo que justificaría la existencia de varios y múltiples síndromes de secreción hormonal ectópica¹¹. Un caso con síndrome de producción ectópica, en un carcinoma pulmonar, de ACTH, ADH y beta-MSH, ha sido descrito recientemente por Coscia y Brown.¹²

La existencia de una hipokaliemia con alcalosis metabólica proporcional, es la norma en este síndrome de Cushing, a diferencia de los de otras etiologías. En nuestro paciente, la kaliemia era de 1,9 mEq/l y el bicarbonato actual de 41 mEq/l, datos muy significativos en la iniciación diagnóstica. Estos hechos han sido atribuidos al aumento de los corticosteroides adrenales por acción específica sobre el túbulo renal o por pérdida de potasio celular¹³, con una secreción de aldosterona normal¹⁴. Para Schambelan y Slaton¹⁵, estas alteraciones son debidas al aumento de la desoxicorticoesterona y corticoesterona. También ha sido descrito en un síndrome de hipercortisolismo paraneoplásico por cáncer de páncreas, la

existencia de renina plasmática paradójicamente elevada, con hipoaldosteronismo, atribuidos ambos a la extrema hipokaliemia¹⁶.

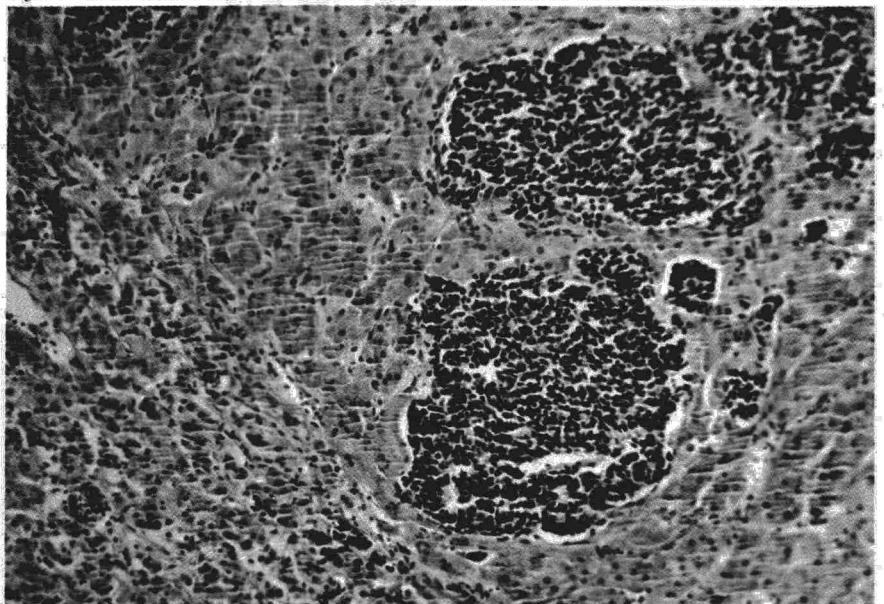
Datos muy significativos fueron en nuestro paciente, los referentes al estudio hormonal suprarrenal. La notable elevación del cortisol plasmático con ausencia del ritmo circadiano; la elevación de 17 OHS y 17 KS en orina y más proporcionalmente de aquellos; y las pruebas de supresión con dexametasona a dosis elevadas¹⁷, y de estimulación con ACTH, negativas. La elevación de los 17 OHS en orina mayor a los 17 KS, es significativa de la hiperfunción corticosuprarrenal, ya que éstos, en el hombre, proceden en parte de otros órganos¹⁸ una elevación predominante de los 17 KS se presenta en las neoplasias suprarrenales, siendo más significativa en los carcinomas que en los adenomas¹⁹. Estos datos son poco significativos en cuanto al síndrome que referimos y han sido hallados en tumores pulmonares sin síndrome de Cushing y atribuidos a la existencia de una enfermedad grave²⁰.

La elevación del cortisol plasmático tiene una significación semejante al fenómeno anterior; en algunos casos aislados, se ha descrito que todavía conserva cierto grado de ritmo circadiano^{21, 22}; pero se ha observado en las largas series de estudio cómo desaparece en el curso de la enfermedad lo que indica en nuestro caso un estadio avanzado del proceso²³.

Fig. 4. Hiperplasia difusa de corteza suprarrenal, a expensas principalmente de la zona fasciculada. Se observan metástasis tumorales. H.E. $\times 60$.



Fig. 5. Metástasis tumoral en zona reticular de la corteza, limitando con la medular. H.E. $\times 250$.





En característica significativa la ausencia de respuesta a la supresión con dexametasona, sobre todo a dosis altas como determinamos en nuestro paciente. La dexametasona capaz de disminuir la cortisolemia, actuando sobre la liberación de ACTH hipofisario, tiene un efecto nulo sobre el ACTH plasmático o de origen no hipofisario²⁴; por ello esta prueba tiene un gran valor en el diagnóstico del síndrome de Cushing paraneoplásico^{25,26}.

La respuesta a la ACTH exógena sin embargo, es variable en el síndrome ectópico y se ha demostrado cómo la actividad suprarrenal aumenta con la concentración plasmática de ACTH hasta que éste alcanza un nivel aproximado de 3 mU % ml ya que dicha concentración produce un estímulo con máxima capacidad de respuesta por parte de la suprarrenal²⁷. La negatividad de esta prueba en nuestro caso, da una idea del nivel plasmático de ACTH.

El síndrome de Cushing tal vez sea la manifestación paraneoplásica del cáncer de pulmón mejor estudiada; aunque también aparece en otra serie de tumores tales como timomas, adenomas bronquiales únicos o múltiples, cánceres de páncreas, vesícula, ovarios, colon¹⁸, esófago, estómago y laringe²³.

El diagnóstico en nuestro paciente de carcinoma de células en avena -oat-cell- es muy característico dentro del síndrome a que nos referimos. Para Azzopardi y Willians⁴ el oat-cell y el carcinoma bronquial, serían los dos únicos tumores de pulmón capaces de producir el síndrome de Cushing. La incidencia recogida de series extensas de la literatura, es muy variable entre portadores de carcinoma bronquial: 0,5 % para Azzopardi y cols.²⁸, con un solo paciente portador de un oat-cell entre 211; Zapatero¹⁰ entre 254, no recoge ninguna observación; en 30 casos con síndrome de ACTH ectópico Imura y cols.²³, observan 17 carcinomas broncogénicos (10 oat-cell, 3 indiferenciados, 3 adenocarcinomas y 1 escamoso), y ninguno de ellos con síndrome de Cushing típico.

Las metástasis del tumor pulmonar en suprarrenales, están descritas en

nuestro enfermo y son frecuentes en este tipo de cánceres, habiendo sido cifradas en una incidencia de un 54 ó según Hatch y cols.²⁹. La presencia de una úlcera duodenal es atribuida como hecho más conocido y demostrado experimentalmente, al efecto de los corticoides y ACTH³⁰.

La patogenia de este síndrome puede ser interpretada desde el trabajo del Meador y cols.²⁶ que confirmaron la producción de ACTH por el propio tumor. No obstante, todavía hay, que seguir distinguiendo entre tumores productores de ACTH ectópico y síndrome de ACTH ectópico, definiendo a éste su asociación a manifestaciones clínicas y bioquímicas de un hiperadrenocorticismos²³.

La evolución del síndrome es rápidamente progresiva y fatal, ya que suele ser una manifestación tardía del tumor originario y son datos muy significativos y acusados el desequilibrio hídrico-electrolítico y la descompensación diabética con resistencia al tratamiento insulínico.

El tratamiento en esta fase avanzada del proceso, con inoperabilidad del tumor, se reduce a corregir los trastornos antedichos¹⁶. Únicamente cabe considerar ciertos tratamientos paliativos como la suprarrenalectomía bilateral, o inhibir la síntesis de esteroides con metopirona³¹ o aminoglutetimida³².

Resumen

Se presenta el estudio de un caso de síndrome de secreción ectópica de ACTH como manifestación de un carcinoma de pulmón y caracterizado por un síndrome de Cushing paraneoplásico.

Los datos de la clínica manifiestan un proceso de rápida evolución que se expresa con una sintomatología de alcalosis metabólica, diabetes no compensada y resistente a la insulina, hiperpigmentación y equimosis manifiesta. Asimismo, aparece una alteración general correspondiente a la neoplasia. Analíticamente aparece una elevación de cortisol plasmático, con pérdida del ritmo circadiano; gran eliminación de 17 OHS y 17 KS en orina y falta de supresión de actividad con la administración de

dexametasona y no estímulo con ACTH.

Las imágenes radiográficas de pulmón, demuestran la existencia de una tumoración claramente definida. Anatómicopatológicamente se comprueba el diagnóstico de un carcinoma microcítico en células en avena (oat-cell), con metástasis a nivel hepático, medular y suprarrenal.

Se discuten los síndromes de secreción ectópica de ACTH, que como tal ha de acompañarse de síndrome de Cushing y se comenta la incidencia de los síndromes paraneoplásicos en los cánceres de pulmón así como la aparición de este síndrome endocrino en otros tumores.

Summary

ECTOPIC SECRETION OF ACTH. CUSHING'S PARANEOPLASIC SYNDROME BY LUNG CANCER

The authors present the study of a case of syndrome of ectopic secretion of ACTH as a manifestation of lung cancer and characterized by Cushing's paraneoplastic syndrome.

Data of the clinical history show a process of rapid evolution expressed with a symptomatology of metabolic alkalosis, non compensated diabetes resistant to insulin, hyperpigmentation and manifest ecchymosis. There is also a general alteration corresponding to neoplasia. Analytically, an elevation of plasmatic cortisol appears, with loss of circadian rhythm; great elimination of 17 OHS and 17KS in the urine and lack of suppression of activity with the administration of dexamethasone and non-stimulation with ACTH.

The radiographic images of the lung show the existence of a tumor, clearly defined. The diagnosis of a microcytic carcinoma in oat-cells with metastasis at the hepatic, medular and suprarrenal levels is verified anatomicopathologically.

Finally, the authors discuss the syndromes of ectopic secretion of ACTH that, as such accompany Cushing's syndrome and comment on the incidence of paraneoplastic syndromes in lung cancers as well as the appearance of this endocrine syndrome in other tumors.

BIBLIOGRAFIA

1. CUSHING, H.: The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Hopkins Hosp.*, 50: 137, 1932.

2. LIDDLE, G.W.: Síndrome de Cushing. La corteza suprarrenal. Ed. Toray. Barcelona. 1970.

3. HAEFLIGER, J.M. y JENNY, M.: Syndromes endocriniens paraneoplásiques. *Méd. et Hyg.*, 33: 1600, 1975.

4. AZZOPARDI, J.G. y WILLIAMS, E.D.: Pathology of «non endocrine» tumors associated with Cushing's syndrome. *Cancer*, 22: 274, 1968.

5. BROWN, N.H.: Case of pluriglandular syndrome: «diabetes of bearded women». *Lancet*, 2: 1022, 1928.



6. RENOLD, A.E. y CAHILL, G.F. Jr.: Handbook of physiology, section 5: adipose tissue. Washington Amer. Physiol. Society. 1965.
7. BAGSHAW, K.D.: Hipokaliemia, carcinoma and Cushing's syndrome. *Lancet*, 2: 284, 1960.
8. HUSH-JONES, P.: A case of carcinoma of the lung with endocrine changes. (Clinicopathological conference. Postgraduate Medical School of London). *Brit. Med. J.*, 1: 1492, 1964.
9. ABE, K.; ISLAND, D.P.; LIDDLE, G.W.; FLEISCHER, N. y NICHOLSON, W.E.: Radioimmunologic evidence for alpha MSH in human pituitary and tumor issues. *J. Clin. Endocr.*, 27: 46, 1967.
10. ZAPATERO, J.; CUBILLO, J.M.; VENTURA, A. y CANELO, A.: El síndrome paraneoplásico en la localización respiratoria. *Hosp. Gen.* 16: 129, 1976.
11. STUDER, H.; STAUB, J.J. y WYSS, F.: Efectos clínicos y metabólicos a distancia de los tumores malignos. *Rev. Med. Suiza.*, 3: 71, 1972.
12. COSCIA, M. y BROWN, R.D.: Producción ectópica de hormona antidiurética (ADH) adrenocorticotrópica (ACTH) y estimulante de los melanocitos beta (B-MSH) en un carcinoma pulmonar de células en avena. *Am. J. Med.*, (E.E.) 5: 217, 1977.
13. COHEN, R.D.; ROSS, I.P. y DAYAN, A.D.: Metabolic studies in a case of adenocortical hyperfunction associated with carcinoma of the lung. *J. Clin. Endocr.*, 24: 401, 1964.
14. WERK, E.E. y SHOLITON, L.J.: Adrenocortical function in carcinoma of the lung. *Cancer*, 13: 469, 1960.
15. SCHAMBELAN, M.; SLATON, P.E. y BIGLIERI, E.G.: Mineralcorticoid production in hiperadrenocorticism. Role in pathogenesis of hypokaliemia alcalosis. *Am. J. Med.*, 51: 299, 1971.
16. JACOB, C.; MENAGE, J.J.; BARGOS, Ph.; CHOVTET; B. y NEEL, J.L.: Hypercorticisme para-neoplasique. Hypokalième, élévation de l'activité rénine plasmatique et hypoaldostéronisme au cours d'un cancer du pancréas. *Neuv. Press. Méd.*, 3: 1805, 1974.
17. TRESANCHEZ, J.M.; FOZ, M.; PERMANYER, C.; VIDAL, M.^a T. y BALAGUE, A.: Síndrome de Cushing con respuesta paradójica a la dexametasona. *Med. Clin.*, 59: 212, 1972.
18. BALIBREA, J.L. y DE PALACIOS, J.: Manifestaciones paraneoplásicas del cáncer de pulmón. *Rev. Clin. Esp.*, 112: 1, 1969.
19. MUÑOZ, J.R.; HERNANDEZ, A.; GARCIA JULIAN, G.; FERREIRA, V. y GUILLEN, G.: Carcinoma corticosuprarrenal con síndrome de Cushing. *Anales de Endocrinología y Nutrición*, 1: 453, 1972.
20. WERK, E.E.; SHOLITON, L.J. y MARNELL, R.T.: Further studies of adrenocortical function in patients with carcinoma of the lung. *Am. J. Med.*, 34: 192, 1963.
21. RUBIO, P.; SANCHEZ, M.^a L. y NAVARRO, V.: Hiperfunción suprarrenal secundaria a carcinoma bronco-pulmonar. Aspectos fisiopatológicos de la secreción ectópica de ACTH. *Rev. Clin. Esp.*, 141: 39, 1976.
22. FRIEDMAN, M.; MICKHAIL, J.R. BHOOLE, K.D.: Cushing's syndrome associated with carcinoma of bronchus in patient with normal plasma electrolytes. *Brit. Med. J.*, 1: 27, 1965.
23. IMURA, H.; MATSUKURA, S.; YAMAMOTO, H.; HIRATA, Y.; NAKAI, Y.; ENDO, J.; TNAKA, A. y NAKAMURA, M.: Studies on ectopic ACTH producing tumors. II Clinical and biochemical features of 30 cases. *Cancer*, 35: 1430, 1975.
24. LIDDLE, G.W.; ISLAND, D. y MEADOR, C.K.: Normal and abnormal regulation of corticotropin secretion in man. *Recent. Progr. Hormone Res.*, 18: y25, 1962.
25. MARKS, L.J.; ROSENBAUN, D.L. y RUSSFELD, A.B.: Cushing's syndrome and corticotropin-secreting carcinoma of the lung. *Ann. Int. Med.*, 58: 143, 1963.
26. MEADOR, C.K.; LIDDLE, G.W.; ISLAND, D.P.; NICHOLSON, W.E.; LUCAS, C.H.P.; NUCKTON, J.G. y LUETSCHER, J.A.: Cause of Cushing's syndrome in patients with tumors arising from «nonendocrine» tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 22: 693, 1962.
27. NEY, R.L.; SHIMIZU, N.; NICHOLSON, W.E.; ISLAND, D.P. y LIDDLE, G.W.: Correlation of plasma ACTH concentration With adrenocortical response in normal human subjects surgical patients and patients with Cushing's disease. *J. Clin. Invest.*, 42: 1.669, 1963.
28. AZZOPARDI, J.G.; FREEMAN, E. y POOLE, G.: Endocrine and metabolid disorders in bronchial carcinoma. *Brit. Med. J.*, 4: 528, 1970.
29. HATCH, H.B.; SEGALOFF, A. y OCHSNER, A.: Adrenocortical function in bronchogenic carcinoma. Study of 100 patients. *Ann. Surg.*, 161: 645, 1965.
30. BONTA, I.L.: Effects of corticoids and ACTH on the Induction of Gastric Ulcers in laboratory Animals. En DORFMAN, R.L. Methods in Hormone Research, vol. IV. Nueva York; Academic Press, 1965.
31. STEEL, K.; BAERG, R.D. y ADAMS, D.O.: Cushing syndrome in association with a carcinoid tumor of the lung. *J. Clin. Endocr.*, 27: 1.284, 1967.
32. MC MILLAN, M. y MAISSEY, M.N.: Effects of aminooluthe iae in a case of ectopic ACTH syndrome. *Acta. Endocrinol. Copnh.*, 64: 676, 1970.