

- sumo de alcohol se ha asociado a un descenso de los bebedores excesivos en España en el período 1987-1993. Med Clin (Barc) 1999; 113: 371-373.
2. Screening for problem drinking. En: US Preventive Task Force. Guide to clinical preventive services (2.ª ed.). Alexandria, Virginia: International Medical Publishing, 1996; 567-582.
 3. Robledo de Dios T. Alcohol: cuanto menos, mejor. Med Clin (Barc) 1999; 113: 374-375.
 4. Pérez-Gaspar M, Gual P, De Irala-Estévez J, Martínez-González MA, Lahortiga F, Cervera S. Prevalencia de trastornos de la conducta alimentaria (TCA) en la población juvenil femenina de Navarra. Med Clin (Barc). En prensa.
 5. Rodríguez Artalejo F, Banegas JR, García Colmenero C, Del Rey Calero J. Lower consumption of wine and fish as a possible explanation for higher ischemic heart disease mortality in Spain's Mediterranean region. Int J Epidemiol 1996; 25: 1196-1201.
 6. García Colmenero C, Rodríguez Artalejo F, Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Del Rey Calero J. El consumo de vino y la mortalidad por cardiopatía isquémica en España. Med Clin (Barc) 1998; 111: 142-144.
 7. Rimm EB. Invited commentary-alcohol consumption and coronary heart disease: good habits may be more important than just good wine. Am J Epidemiol 1996; 143: 1094-1098.
 8. Alonso Hernández J, Rosado Martín J, Ruiz-Morote Aragón R, Alonso Fernández J. Consumo de alcohol y adolescencia: estudio epidemiológico descriptivo. Aten Primaria 1997; 19: 183-187.

Macroadenoma hipofisario productor de tirotropina y prolactina con excelente respuesta al tratamiento con lanreótido

Adenoma hipofisario; Laureótida.

Sr. Editor: Los adenomas hipofisarios productores de tirotropina (TSH-omas) son una entidad clínica muy infrecuente (1-2% de los adenomas hipofisarios). Existen unos 280 casos descritos en la bibliografía¹, muy pocos de los cuales han sido publicados por autores españoles²⁻⁵. Producen una secreción inapropiada de TSH, provocando un hipertiroidismo secundario (dependiente de la TSH). La mayoría se diagnostican como macroadenomas, con un comportamiento localmente agresivo y compresión de las estructuras supra y paraselares. Secretan principalmente TSH, aunque aproximadamente el 80% cosecretan la subunidad α de las hormonas glucoproteicas y el 28% otras hormonas hipofisarias, como la hormona del crecimiento (GH) y la prolactina (PRL) en el 16 y el 11% de los casos, respectivamente¹.

Describimos el caso de un varón de 68 años, que consultó al servicio de neurología de nuestro hospital, por un síndrome vertiginoso periférico. En el examen realizado en este servicio, se apreciaban claros signos y síntomas extrapiramidales y, posteriormente, fue diagnosticado de enfermedad de Parkinson. Para el estudio del cuadro vertiginoso se realizó una tomografía computarizada craneal donde se detectó la existencia de un macroadenoma hipofisario, por lo que fue remitido a nuestro servicio. No se recogían otros antecedentes patológicos de interés. En la anamnesis, el paciente no relataba clínica de compresión supra ni paraselar y no habían datos que sugirieran la hipersecreción de ninguna hormona hipofisaria. El enfermo había perdido 9 kg de peso en los dos últimos meses, sin variación de su hábito dietético ni del ritmo deposicional. Su peso era de 64 kg, la talla de 1,55 m (índice de masa corporal, 26,6 kg/m²), la presión arterial de 150/70 mmHg y la frecuencia cardíaca de 120 lat/min, sin detectarse otros signos de hipertiroidismo. No se palpaba bocio y la exploración del fondo de ojo y la campimetría por confrontación eran normales. El ECG revelaba una taquicardia sinusal a 120 lat/min. Análiticamente destacaba un colesterol de 108 mg/dl, TSH de 3,4

μ U/ml (normal: 0,1-4,0 μ U/ml), T₄ libre > 6 ng/dl (normal: 0,69-2,3 ng/dl), T₃ 3,8 ng/ml (normal: 0,75-1,75 ng/ml) y PRL de 1.120 ng/ml (normal: < 23 ng/ml). Ante la existencia de una TSH inapropiadamente elevada para la concentración de las hormonas tiroideas periféricas y con la sospecha de un adenoma hipofisario secretor de TSH y PRL, se determinaron la globulina transportadora de las hormonas sexuales (SHBG) que fue de 102 nmol/l (normal: 10-73 nmol/l) y la subunidad- α , 2,89 ng/ml (normal: 0,11-0,34 ng/ml), y se realizó un triple estímulo hipofisario (hipoglucemia insulínica, TRH y LHRH) que objetivó la ausencia de respuesta de la TSH y un déficit de GH. La RMN hipofisaria confirmó la existencia de un macroadenoma de 3,3 x 2,2 x 2,2 cm con extensión paraselar izquierda. En la campimetría computarizada se observaban defectos campimétricos en ambos campos superiores en el ojo izquierdo y una hemianopsia temporal incompleta en el ojo derecho. La tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) marcado con ¹¹¹In-pentetreótido demostró una intensa captación hipofisaria. Así, confirmamos el diagnóstico de adenoma hipofisario secretor de TSH y PRL. El paciente rechazó el tratamiento quirúrgico, por lo que decidimos iniciar tratamiento médico con lanreótido a dosis de 30 mg intramuscular cada 15 días. El enfermo presentó una mejoría clínica importante, ganó 2,5 kg de peso en 2 meses, disminuyó la clínica extrapiramidal y desapareció la taquicardia. A los 15 días de la primera dosis, las hormonas tiroideas y la PRL eran normales, persistiendo esta normalidad durante todo el seguimiento (tabla 1). La RMN hipofisaria, a los 12 meses de iniciar el tratamiento, objetivó una reducción del tamaño del adenoma del 33% de su diámetro máximo. La tolerancia al tratamiento ha sido buena, sin producirse ninguna complicación.

El tratamiento de los tumores hipofisarios secretores de TSH clásicamente ha sido quirúrgico, pero la curación no supera el 40% de los casos^{1,6,7}. También responden a la radioterapia, que se indica cuando la resección ha sido incompleta¹. Estos tumores expresan receptores para la somatostatina, por lo que cuando la cirugía está contraindicada o es rechazada, la resección quirúrgica ha sido incompleta o persisten los síntomas tras el tratamiento con radioterapia, está indicado el tratamiento con análogos de ésta. El 95% de los pacientes tratados con octreótido a largo plazo normalizan la función tiroidea y el 52% consiguen una reducción del tamaño tumoral¹. El lanreótido es un análogo de la somatostatina de acción retardada, de introducción más reciente, cuya farmacocinética que permite su administración quincenal, con una mayor comodidad para los pacientes, facilitando el cumplimiento terapéutico. Se carece de experiencia, a largo plazo, en el tratamiento de estos tumores con este fármaco⁸ y se cree que la reducción de la masa tumoral respecto al octreótido es menor, aunque en alguna serie publicada, consiguen la normalización de las hormonas tiroideas en el 78% de los casos y la reducción de la masa tumoral entre un 20 y un 30% del volumen inicial en el 43% de los pacientes en un seguimiento de 6 meses⁹. La captación intensa del SPECT con ¹¹¹In-pentetreótido puede predecir una buena respuesta al tratamiento con análogos de la somatostatina, tal como ocurre en pacientes tratados con octreótido¹⁰ y como se ha demostrado en nuestro paciente. En nuestro caso, la excelente respuesta al tratamiento médico con lanreótido, tanto clínica como bioquímica, así como el hecho de haber conseguido una reducción importante del tamaño tumoral, nos plantea la posibilidad de proseguir el tratamiento a largo plazo como alternativa a la cirugía. Un inconveniente a destacar de este tratamiento es su elevado coste económico,

que aconseja limitar su utilización a los casos con contraindicaciones para la cirugía y/o tras el fracaso de los tratamientos habituales (cirugía y radioterapia).

Jesús Murillo Sanchis, Ana Lucas Martín, Isabel Salinas Vert y Ana Sanmartí Sala

Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.
Universitat Autònoma de Barcelona.

1. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. Endocrinol Rev 1996; 17: 610-638.
2. Araujo R, Estrada J, Díez S, Bernabeu I, Páramo C, Salto L. Adenoma hipofisario productor de tirotropina. Med Clin (Barc) 1989; 93: 578-580.
3. Rubio Herrera MA, Ballesteros Pomar MD, Redondo Velasco MJ, Calle Fernández JR. Secreción inadecuada de TSH por probable microadenoma pituitario. Med Clin (Barc) 1997; 108: 316-317.
4. Calle-Pascual AL, Yuste E, Martín P, Aramendi T, García-Maurino ML, Argente J et al. Association of a thyrotropin-secreting pituitary adenoma and a thyroid follicular carcinoma. J Endocrinol Invest 1991; 14: 499-502.
5. Rodríguez RR, Rodríguez FI, Maciá C, Castaño G. Microadenoma hipofisario secretor de TSH. Presentación de un nuevo caso. Endocrinol Nutr 1999; 46: 65-67.
6. Losa M, Giovanelli M, Persani L, Mortini P, Faglia G, Beck-Peccoz P. Criteria of cure and follow-up of central hyperthyroidism due to thyrotropin-secreting pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 3084-3090.
7. Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC, Doppman JL, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institute of Health. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 476-486.
8. Gancel A, Vuillermet P, Legrand A, Catus F, Thomas F, Kuhn JM. Effect of a slow-release formulation of the new somatostatin analogue in thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Clin Endocrinol (Oxf) 1994; 40: 421-428.
9. Caron P, Beck-Peccoz P, Dewailly D, Archambaud F, Chanson Ph, Goth ML et al. Intramuscular slow-release lanreotide treatment in patients with thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Endocrinol Invest 1997; 20 (Supl 5): 28.
10. Losa M, Magnani P, Mortini P, Persani L, Acerno S, Giugni E et al. Indium-111, pentetreotide single-photon emission tomography in patients with TSH-secreting pituitary adenomas: correlation with the effect of a single administration of octreotide on serum TSH levels. Eur J Nucl Med 1997; 24: 728-731.

Utilidad clínica de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo con especial referencia a la fibrosis quística

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; Fibrosis quística.

Sr. Editor: Se han publicado pocos trabajos y con resultados contradictorios respecto a la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) en la fibrosis quística (FQ). Consideramos útil hacer una sucinta revisión acerca de la implicación de los ANCA en diversas entidades clínicas para comprender mejor la dificultad en establecer cuál es su posible papel. En 1982 Davies et al¹ detectan la presencia de autoanticuerpos frente a componentes citoplasmáticos de los gránulos azurófilos de los neutrófilos en el suero de pacientes con glomerulonefritis necrosante. Con ulterioridad, mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI), se distinguen dos tipos de ANCA: unos

con tinción citoplasmática (c-ANCA), que constituyen marcadores sensibles y específicos de la granulomatosis de Wegener con evidente utilidad clínica^{2,3}, siendo el antígeno una proteinasa 3 (PR3), y otros con tinción perinuclear (p-ANCA), que se detectan en pacientes con vasculitis idiopáticas, o asociados a glomerulonefritis necrosante con semilunas, siendo posiblemente el antígeno putativo una mieloperoxidasa (MPO)⁴. Más recientemente se demuestra la presencia de p-ANCA en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal y en la colangitis esclerosante primaria (CEP). Se desconocen todavía los antígenos específicos contra los que reaccionan los ANCA, se ha comunicado la presencia de anticuerpos frente a diferentes constituyentes de los gránulos de los neutrófilos (lactoferrina, catepsina G, beta-glucuronidasa y proteína incrementadora de la permeabilidad/poder bactericida [BPI]), en algunos pacientes con colitis ulcerosa (CU). Combinando las técnicas de ELISA para la detección de anti-PR3 y de anti-MPO junto con las de IFI sobre neutrófilos humanos fijados en etanol, se objetiva una sensibilidad del 65% y una especificidad del 91% para la CU⁵, y una sensibilidad del 65% y una especificidad del 100% para la CEP⁶; los títulos de p-ANCA no están en relación con la actividad de la CU, ni con la progresión de la CEP, y persisten con los mismos títulos tras la colectomía o tras el trasplante hepático, por lo que parecen ser un mero epifenómeno. En la hepatitis autoinmune tipo 1 se detecta el mismo tipo de p-ANCA (indistinguible del objetivado en la CU o en la CEP) en el 92% de pacientes, aunque con títulos significativamente más elevados, sin relación con los índices de actividad histológica, ni con los títulos de anticuerpos antinucleares, resultando ser un marcador independiente y más selectivo de esta enfermedad⁷. En relación con la fibrosis quística, Efthimiou et al⁸ detectan c-ANCA en 19 de 30 pacientes con FQ durante las exacerbaciones de infecciones respiratorias, con títulos que oscilan entre 16 y 256, con un descenso significativo tras 2-4 semanas de antibioterapia. Finegan et al sólo detectan c-ANCA en un pequeño grupo de FQ con vasculitis. Meyer et al⁹ estudian 15 pacientes con FQ (entre 17 y 41 años de edad, media 22 años), todos con infección por *Pseudomonas aeruginosa* (se estudian antes de iniciar antibioterapia por exacerbación de la neumopatía) y sin vasculitis, y no detectan por inmunofluorescencia ningún caso de positiv-

dad, tanto para c-ANCA como para p-ANCA. Sediva et al¹⁰ objetivan mediante IFI c-ANCA y p-ANCA positivos en 39 y 7 niños, respectivamente, sobre un total de 71 niños con FQ; con ELISA 51 de las 66 muestras estudiadas son positivas para anti-BPI, y 14 de 18 para anti-PR3, por lo que pueden desempeñar un papel significativo en la patogenia de la FQ. No se ha publicado el grado de positividad de los ANCA en la enfermedad hepatobiliar de la FQ, entidad que en algunos aspectos radiológicos remeda a la CEP.

Nosotros estudiamos 38 pacientes adultos con FQ (16 mujeres) con una edad media de 22 años (límites 16-31), de ellos 12 con hepatopatía, y otros 26 sin afectación hepática, y un grupo control de 50 individuos sanos procedentes de un centro de donación de sangre; valorando la prevalencia de ANCA y su posible relación con la expresión clínica de la FQ (manifestaciones clínicas y analíticas), la presencia de ANCA y su distribución citoplasmática (c-ANCA) o perinuclear (p-ANCA) se ha investigado mediante IFI sobre neutrófilos humanos fijados en etanol, habiendo detectado ANCA en 19 pacientes (50%) con FQ, todos con un patrón c-ANCA con títulos que oscilan entre 20 y 160; sólo se detectó p-ANCA a uno de los controles sanos; no se encontró relación entre la presencia de c-ANCA y la edad, el sexo, la duración de la enfermedad, el grado de insuficiencia respiratoria o pancreática y la diabetes mellitus; todos los pacientes con c-ANCA estaban colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*, resaltando la positividad en 7 de los 11 trasplantados de pulmón (2 a los pocos meses del trasplante); de los 12 pacientes con enfermedad hepatobiliar, 8 estaban en estadio cirrótico, 4 de los cuales tenían anomalías de los ductos biliares demostradas mediante colangiografía magnética que remedan a las de la CEP; tan sólo un paciente presentó c-ANCA positivo, y 2 de los otros 4 con hepatopatía crónica y alteraciones ductulares biliares tenían c-ANCA positivos. No se ha podido relacionar la positividad de c-ANCA con diversas alteraciones analíticas, incluyendo inmunoglobulinas y valores de C3-C4. Así pues, un número significativo de nuestros pacientes con FQ presentan positividad de c-ANCA, sin encontrar relación con la expresión clínica de la enfermedad, ni siquiera con la presencia de enfermedad hepatobiliar, desconociéndose si se trata de un epifenómeno. Como sugiere Sediva¹⁰, la elevada positividad de los anticuer-

pos anti-BPI objetivada entre sus pacientes más jóvenes con FQ, antes de que desarrollasen síntomas, indica que la formación de ANCA puede ser un acontecimiento muy temprano en la enfermedad, y que tanto los anti-BPI como los anti-PR3 pueden desempeñar un papel variable, pero significativo en la patogenia de la FQ.

F. Pérez-Aguilar, J.M. Sánchez-Cuenca*,
E. Carmona y J. Berenguer

Unidad de Fibrosis Quística. Servicio de Medicina Digestiva.
*Unidad de Inmunología Experimental. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

1. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? Br Med J 1982; 285: 606-610.
2. Lüdemann J, Utech B, Gross WL. Detection and quantitation of antineutrophil cytoplasm antibodies in Wegener's granulomatosis by ELISA using affinity-purified antigen. J Immunol Methods 1988; 114: 167.
3. Goldschmeding R, Van der Schoot CE, Ten Bokkel Huinink D, Hack CE, Van den Ende ME, Kallenberg CG et al. Wegener's granulomatosis autoantibodies identify a novel diisopropylfluorophosphate-binding protein in the lysosomes of normal human neutrophils. J Clin Invest 1989; 84: 1577-1587.
4. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. N Engl J Med 1988; 318: 1651-1657.
5. Papo M, Pastor RM, García-Pardo G, Olona M, Prats E, Mirapeix E et al. Anticuerpos anticito-plasma de neutrófilo en la enfermedad inflamatoria del intestino. Med Clin (Barc) 1998; 110: 11-15.
6. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, LaRusso NF, Lindsay KL, Wiesner RH et al. Neutrophil cytoplasmic antibodies: a link between primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. Gastroenterology 1991; 100: 1385-1391.
7. Targan SR, Landers C, Vidrich A, Czaja AJ. High-titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type-1 autoimmune hepatitis. Gastroenterology 1995; 108: 1159-1166.
8. Efthimiou J, Spickett G, Lane D. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, cystic fibrosis, and infection. Lancet 1991; 337: 1037-1038.
9. Meyer CK, Homburger HA. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in cystic fibrosis. Lancet 1991; 338: 1217-1218.
10. Sediva A, Baartunková J, Kolárová I, Hrusák O, Vávrová V, Macek M Jr et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in children with cystic fibrosis. J Autoimmun 1998; 11: 185-190.