

**CHROMOGRANIN-A
DETERMINATION IN THE DIAGNOSIS
OF OTHERS ENDOCRINE TUMORS
(PHEOCHROMOCYTOMA AND
PARAGANGLIOMA, MEDULLARY
THYROID CARCINOMA, PITUITARY
ADENOMAS, PARATHYROID
TUMORS, ADRENOCORTICAL
CARCINOMA)**

We review the role of circulating chromogranin A (CgA) measurement in the diagnosis and management of patients with endocrine tumors not derived from gastrointestinal or pancreatic tissues, such as neoplasms derived from chromaffin cells, medullary thyroid carcinoma, pituitary adenomas, parathyroid gland neoplasms, and adrenocortical carcinomas.

Several studies have shown the usefulness of circulating CgA determination in the diagnosis and follow-up of pheochromocytomas, increasing the sensitivity and specificity of determination of catecholamines and their metabolites, decreasing the percentage of false positive results, and aiding the follow-up of treatment and disease progression in patients with malignant neoplasms. In medullary thyroid carcinoma, no additional value of CgA measurement has been demonstrated compared with classic biochemical markers such as calcitonin and carcinoembryonic antigen, except in a subgroup of patients with highly dedifferentiated neoplasms. Circulating CgA concentrations play a marginal role, with controversial results, in the biochemical diagnosis of clinically nonfunctioning pituitary adenomas and gonadotropinomas. Nevertheless, this protein might play an interesting role in the etiological diagnosis of Cushing's syndrome, identifying ectopic secretion of ACTH/CRH by carcinoid tumors or small cell lung carcinomas.

Measurement of CgA levels does not provide additional information to biochemical diagnosis of parathyroid gland neoplasms. Finally, the role of CgA in adrenocortical neoplasms is relegated to the differential diagnosis between these neoplasms and poorly differentiated pheochromocytomas that show no increase in secretion of catecholamines and their metabolites.

Key words: Pituitary adenoma. Medullary thyroid carcinoma. Chromogranin-A. Pheochromocytoma. Paraganglioma. Pituitary adenoma. Parathyroid. Adrenocortical carcinoma. Diagnosis.

Cromogranina A en el diagnóstico y el seguimiento de otros tumores endocrinos (feocromocitoma y paraganglioma, carcinoma medular de tiroides, adenomas hipofisarios, tumores paratiroideos, adenocarcinoma suprarrenal)

MANUEL LUQUE-RAMÍREZ

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

En el presente trabajo revisamos el papel de la determinación de cromogranina A en el diagnóstico y el abordaje de los pacientes con tumores endocrinos no pancreáticos ni derivados del tubo digestivo, como son las neoplasias derivadas de células cromafines, el carcinoma medular de tiroides, los adenomas hipofisarios, las neoplasias de la glándula paratiroidea y las neoplasias de la corteza suprarrenal. Diferentes estudios muestran la utilidad de la cromogranina A en el diagnóstico y el seguimiento de los feocromocitomas, aumentando la sensibilidad y la especificidad de la determinación de catecolaminas y sus derivados, disminuyendo la proporción de falsos positivos, y facilitando la monitorización del tratamiento y la progresión de la enfermedad en los pacientes con neoplasias malignas. En el caso del carcinoma medular de tiroides, la cromogranina A no se muestra superior a los marcadores bioquímicos clásicos, calcitonina y antígeno carcinoembrionario, salvo en aquel subgrupo de pacientes con neoplasias muy desdiferenciadas. La determinación de cromogranina A sérica presenta un papel marginal, con resultados controvertidos, en el diagnóstico bioquímico de los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes y gonadotropinomas. Sin embargo, podría desempeñar un papel interesante en el diagnóstico etiológico del síndrome de Cushing, identificando los casos de producción ectópica de corticotropina/hormona liberadora de corticotropina por parte de tumores carcinoides o carcinomas de pulmón de células pequeñas. La determinación de cromogranina A presenta una escasa contribución al diagnóstico bioquímico habitual de las neoplasias de la glándula paratiroidea. Finalmente, su función en los tumores de la corteza suprarrenal quedaría relegado al diagnóstico diferencial entre estas neoplasias y los feocromocitomas pobremente diferenciados que no presentan un incremento de la secreción de catecolaminas o sus derivados.

Palabras clave: Adenoma hipofisario. Carcinoma medular de tiroides. Cromogranina A. Feocromocitoma. Paraganglioma. Adenoma hipofisario. Paratiroides. Carcinoma suprarrenal. Diagnóstico.

Correspondencia: Dr. M. Luque-Ramírez.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de La Princesa.
Diego de León, 62. 28006 Madrid. España.
Correo electrónico: manuluque@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La cromogranina A (CgA) es una glucoproteína de las familias de las graninas almacenada en los gránulos secretores de las células endocrinas, neuroendocrinas y del sistema nervioso, donde presentan funciones relacionadas con la formación de estos gránulos y la regulación de la secreción de los diferentes productos almacenados en ellos, junto con funciones propias derivadas de su papel de prohormona, lo que da lugar a péptidos activos tras su procesamiento proteolítico¹. Junto con el indudable papel de la determinación de CgA en el diagnóstico y seguimiento de los tumores neuroendocrinos pancreáticos y del tubo digestivo (TNEPG), como se ha revisado en el anterior fascículo de esta monografía, varios estudios han explorado su utilidad en el abordaje de otras neoplasias de estirpe endocrina y neuroendocrina. En el presente trabajo se revisa el papel de la determinación de las concentraciones séricas de CgA en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con neoplasias endocrinas diferentes de los TNEPG.

FEOCROMOCITOMA Y PARANGANGLIOMAS

La estructura completa de la CgA en humanos se describió por primera vez en 1987 a partir de células de un feocromocitoma². La CgA es almacenada y cosegregada por exocitosis junto con las catecolaminas por parte de las células de la médula adrenal³. Junto con su papel catalítico en la biogénesis de los gránulos de secreción⁴, dentro de sus funciones fisiológicas, la catestatina, un fragmento de la CgA, está implicada en los mecanismos de regulación de la liberación de catecolaminas⁵ y en la patogenia de la hipertensión arterial⁶. Por tanto, como era de esperar, los feocromocitomas, así como otros tumores cromafines como los derivados del cuerpo carotídeo y los parangangiomas, muestran inmunorreactividad positiva para la CgA, y la convierten en una herramienta fundamental de su diagnóstico inmunohistoquímico⁷.

Utilidad de la cromogranina A en el diagnóstico bioquímico del feocromocitoma

El diagnóstico bioquímico del feocromocitoma en la actualidad se basa en la determinación plasmática y/o urinaria de catecolaminas y sus derivados, aunque hoy por hoy no hay consenso acerca de cuál es el mejor test diagnóstico^{8,9}. Si bien la determinación de metanefrinas plasmáticas cuenta con una elevada sensibilidad y valor predictor negativo¹⁰, su especificidad es baja, con una alta proporción de falsos positivos, por lo que su determinación estaría indicada en los casos de elevada sospecha de feocromocitoma¹⁰. En los pacientes con baja probabilidad antes del test, la combinación con mayor sensibilidad y especificidad, y con un porcentaje menor de falsos positivos, es la determina-

ción urinaria de catecolaminas y metanefrinas en una muestra de 24 h^{9,11}. No obstante, estas técnicas no están exentas de problemas de disponibilidad en algunos centros, y presentan un coste y una complejidad técnica elevados, tanto en el procesamiento de las muestras como en su elaboración. Por otro lado, las determinaciones urinarias de catecolaminas y sus metabolitos cuentan con el inconveniente de los errores en la recogida de la muestra. Todo ello ha llevado a evaluar el papel de la determinación de la concentración sérica de CgA en estos pacientes, con el objeto de mejorar la sensibilidad y facilitar el diagnóstico de los sujetos con esta rara neoplasia. La determinación sérica de CgA ha demostrado utilidad tanto en el diagnóstico como en el seguimiento y la respuesta al tratamiento de los pacientes con feocromocitomas¹ (tabla 1). Sus concentraciones se encuentran incrementadas en aproximadamente el 90% de los pacientes con feocromocitomas^{12,13}. Sin embargo, la sensibilidad para la detección de otras neoplasias de células cromafines parece inferior, y es de alrededor del 30% en el caso de los neuroblastomas y del 10% en el de los parangangiomas¹², si bien la utilización de técnicas de determinación de CgA con dobles anticuerpos monoclonales frente al dominio central de la molécula, menos influidas por fenómenos de proteólisis, aumenta la sensibilidad de la técnica en estos tumores^{13,14}. Una ventaja de su determinación es que no se ve alterada por el tratamiento farmacológico habitual de los pacientes con feocromocitoma. Las concentraciones séricas de CgA muestran una relación estrecha con el tamaño tumoral^{13,15-17} y la extensión de la enfermedad^{12,15}, lo que limita su utilidad en los feocromocitomas de pequeño tamaño, como los que se pueden encontrar en el cribado de los pacientes con enfermedad hereditaria. Giovannella et al¹⁶, en una serie de 44 pacientes con diagnóstico de feocromocitoma, comunican una sensibilidad de la determinación de CgA del 95%, similar a la de la determinación de metanefrinas fraccionadas plasmáticas, junto con una especificidad ligeramente superior frente a estas últimas (el 96 frente al 94%), que no mejora por la combinación de ambas técnicas. Esta elevada especificidad, que se mantiene en los pacientes con hipertensión arterial esencial de un grupo control, la convierte en una herramienta de gran utilidad para descartar enfermedad cromafín en este subgrupo de sujetos¹⁶. Estos mismos investigadores evalúan la utilidad diagnóstica de la determinación de CgA para la exclusión de feocromocitoma en una amplia serie de incidentalomas suprarrenales, que sugiere un punto de corte de 165 ng/ml para conseguir una especificidad en el diagnóstico de feocromocitoma del 99%¹⁸. No obstante, cabe reseñar que en su serie no incluyen a pacientes con enfermedad familiar ni a aquellos con incidentalomas ≤ 20 mm, los casos en los que esta técnica muestra peores resultados¹⁵. D'Herbomez et al¹⁴, en una serie de 66 pacientes (52 feocromocitomas y 14 parangangiomas), evalúan la sensibilidad y la especificidad de la determinación

TABLA 1. Resumen de los principales estudios que evalúan el papel de la determinación de las concentraciones circulantes de CgA en el diagnóstico y abordaje de los pacientes con tumores de células cromafines

Autores	Hallazgos
Canale et al ¹⁹ Nobels et al ¹²	E = 50%; VPP = 38% con ClCr < 80 ml/min Incremento de las concentraciones séricas de CgA en el 89% de los feocromocitomas, el 33% de los neuroblastomas y el 8% de los paragangliomas
Rao et al ²¹	Diferencias en la concentración de CgA entre feocromocitomas malignos y benignos lo que sugiere un punto de corte > 600 ng/ml para discriminar entre ambas entidades. Descenso de las concentraciones de CgA tras respuesta a tratamiento quimioterápico, con repunte ante progresión de enfermedad
D'Herbomez et al ¹³	Punto de corte CgA > 110 ng/ml: S = 90,2%; E = 100%; VPP = 100%; VPN = 96,1%. FN = 9% (tumores < 15 g y un paraganglioma cervical). Correlación directa con la masa tumoral. Normalización tras cirugía en el 88% de los casos (persistencia de valores elevados en insuficiencia renal y feocromocitoma maligno). Un 90,8% de concordancia con MIBG
Giovanella et al ¹⁶	Punto de corte CgA > 100 ng/ml: S = 95%; E = 96%; FP = 4% en pacientes con hipertensión esencial. Relación directa con la masa tumoral
Grossrubatscher et al ¹⁵	S = 100% (en combinación con catecolaminas urinarias). No hay diferencias entre feocromocitomas malignos y benignos. Normalización precoz de la concentración tras cirugía (FP en insuficiencia renal). Correlación con el tamaño tumoral y excreción urinaria de metanefrinas
D'Herbomez et al ¹⁴ Bílek et al ¹⁷	Punto de corte CgA 120 ng/ml: S = 98,3%; E = 97%; VPP = 96,7%; VPN = 98%; FP = 9% CgA > 130 ng/ml en el 96% de los feocromocitomas con normalización tras 1 año de resección quirúrgica salvo en 1 recidiva. Relación directa con la masa tumoral y PASS score
Algeciras-Schimlich et al ²⁰	Punto de corte CgA > 270 ng/ml en el diagnóstico de pacientes con valores de metanefrinas plasmáticas fraccionadas no diagnósticas, excluidos aquellos en tratamiento con IBP: S = 87%; E = 89%. Su combinación con las metanefrinas plasmáticas incrementa la probabilidad de tener un feocromocitoma 50 veces frente a la presencia aislada de un incremento de las metanefrinas plasmáticas
Giovanella et al ¹⁸	Evaluación de incidentalomas adrenales junto con MIBG. Punto de corte de 165 ng/ml para el diagnóstico de feocromocitoma: E = 99%. FP = 2%

E: especificidad; VPP: valor predictor positivo; ClCr: aclaramiento de creatimina; CgA: cromogranina A; VPM: valor predictor negativo; FN: falsos negativos; S: sensibilidad; FP: falsos positivos; MIBG: metayodobenzilguanidina.

plasmática y urinaria de catecolaminas y sus metabolitos, así como de las concentraciones de CgA circulantes en el diagnóstico de esta entidad. La determinación de CgA mediante radioinmunoensayo con 2 anticuerpos que reconocen el dominio central de la molécula muestra una sensibilidad y una especificidad excepcionales para el diagnóstico de feocromocitoma en ausencia de insuficiencia renal que, junto con la ingesta de inhibidores de protones, es causa conocida de falsos positivos^{19,20}. Utilizando un punto de corte para la CgA de 120 ng/ml obtuvieron una sensibilidad, una especificidad, un VPP y un VPN para el diagnóstico de feocromocitomas, tanto esporádicos como hereditarios, del 98,3, el 97, el 96,7 y el 98%, respectivamente, con la ventaja de no verse interferida, como ya se ha comentado, por los fármacos habitualmente utilizados en el abordaje del feocromocitoma¹⁴. Un reciente trabajo de la Clínica Mayo, que evalúa el seguimiento de pacientes con valores de metanefrinas plasmáticas elevadas, pero no diagnósticos de feocromocitoma, muestra que la determinación de CgA es similar, en términos de sensibilidad y especificidad, a la de metanefrinas libres plasmáticas fraccionadas utilizando un punto de corte de 270 ng/ml, y tras excluir a pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones²⁰, y que la combinación de ambas técnicas proporciona una sensibilidad y una especificidad próximas al 90% para el diagnóstico de feocromocitoma²⁰, y disminuye la proporción de falsos positivos; por tanto, hace innecesaria la realización de otras pruebas diagnósticas tanto bioquímicas como de imagen²⁰. Otros grupos comunican que la combinación de catecolaminas urinarias y CgA

sérica proporciona una sensibilidad del 100% para el diagnóstico de feocromocitoma¹⁵.

De estos trabajos puede extraerse que la determinación aislada de CgA presenta una sensibilidad y una especificidad similares a las de la determinación de catecolaminas y sus metabolitos en plasma u orina, y que la combinación de ambas técnicas aumenta la rentabilidad del diagnóstico bioquímico de estas neoplasias cromafines. No obstante, no hay que olvidar que la CgA se encuentra elevada en otros tumores neuroendocrinos, por lo que la negatividad de pruebas de imagen específicas de estos tumores, como la gammagrafía MIBG, en combinación con un incremento de sus concentraciones debe seguirse de la realización de exploraciones diagnósticas para descartar la presencia de otros tumores neuroendocrinos¹⁶. Se ha sugerido un valor añadido de la determinación de CgA en el diagnóstico inicial de los pacientes con feocromocitoma, y es la capacidad de discriminar entre enfermedad benigna y maligna en función de sus concentraciones. Rao et al²¹ comunican, en una serie comparativa entre 13 y 14 feocromocitomas benignos y malignos, respectivamente, unas diferencias significativas en las concentraciones séricas de CgA (188 ± 41 frente a 2.932 ± 960 ng/ml), emergiendo como un mejor predictor de malignidad frente a las concentraciones plasmáticas de noradrenalina o adrenalina en los modelos multivariantes. Mientras que este trabajo muestra una superposición entre los pacientes con enfermedad maligna o benigna en el límite de concentración inferior a 600 ng/ml, ningún paciente con concentraciones de CgA superiores a este punto de corte presentaba en-

fermedad benigna²¹. Cabe destacar que un paciente de esta serie con una neoplasia pobremente diferenciada presentó concentraciones elevadas de CgA mientras que las catecolaminas plasmáticas se encontraban en el límite de la normalidad, lo que añade un nuevo valor a la determinación de CgA en los pacientes con feocromocitomas desdiferenciados^{21,22}. También se ha comunicado una correlación directa entre la concentración sérica de CgA y el PASS score utilizado para evaluar el comportamiento biológico de los feocromocitomas¹⁷, lo que sugiere de nuevo su utilidad para la discriminación entre neoplasias benignas y malignas. Sin embargo, estos resultados no han podido ser confirmados por otros autores¹⁵.

Utilidad de la CgA en el seguimiento tras el tratamiento quirúrgico inicial de los pacientes con tumores de células cromafines

Se dispone de pocos trabajos en los que se evalúe el papel de las determinaciones seriadas de CgA en el seguimiento de los pacientes diagnosticados de feocromocitoma. Las concentraciones plasmáticas de CgA parecen normalizarse en aproximadamente un 90% de los pacientes tras la curación quirúrgica del feocromocitoma^{13,22}, aunque pueden persistir valores falsamente elevados en aquellos pacientes con deterioro de la función renal¹³ o cuando la determinación de CgA se realiza con métodos poco específicos con anticuerpos frente a los fragmentos terminales de la molécula¹⁵. El descenso de sus concentraciones se produce de forma muy rápida¹⁵, y se mantiene en ausencia de recidiva¹⁷, al contrario que las catecolaminas urinarias, cuya normalización tras la resección completa del tumor puede tardar de 2 a 3 semanas, y no se ve influida por el empleo de fármacos vasoactivos en el postoperatorio inmediato¹⁵. De especial utilidad puede ser su control en pacientes con feocromocitomas malignos, ya que no se ve condicionada por el tratamiento antihipertensivo habitualmente empleado en estos pacientes. Se ha descrito un descenso de sus concentraciones, junto con las de noradrenalina plasmática, superior al 90% respecto a las basales en los pacientes con feocromocitomas malignos que responden al tratamiento quimioterápico^{21,23}, así como un nuevo incremento tras recidiva o progresión tumoral. Por este motivo, algunos grupos ya utilizan su determinación en el control del tratamiento de feocromocitomas recurrentes o malignos²⁴.

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

El carcinoma medular de tiroides (CMT) es un tumor neuroendocrino originado en las células C o parafoliculares localizadas en la glándula tiroidea, derivadas de las células neuroectodermiales de la cresta neural. Un 25% de los casos son de origen hereditario, en el seno de la NEM 2A o 2B o carcinoma medular

de tiroides familiar, en el contexto de mutaciones activadoras en el protooncogén RET²⁵. Su marcador tumoral por excelencia es la calcitonina producida por estas células²⁶, que presenta utilidad tanto en el diagnóstico diferencial prequirúrgico de los nódulos tiroideos^{27,28} como en el seguimiento posterior, ya que sus concentraciones muestran una relación directa con la masa tumoral y la progresión de la enfermedad²⁹. Como parte de procesos de desdiferenciación tumoral, en los pacientes con CMT se pueden encontrar elevaciones de los valores circulantes de antígeno carcinoembriionario (CEA), producto de un incremento de su expresión celular, y que se suelen relacionar con un pronóstico y una progresión peores de la enfermedad³⁰.

Prácticamente el 100% de los carcinomas medulares de tiroides presenta inmunorreactividad positiva para cromogranina, lo que ha convertido a este marcador en una herramienta de gran utilidad en el diagnóstico inmunohistoquímico de estos tumores^{3,7}. Sin embargo, los resultados obtenidos en relación con el valor diagnóstico de las concentraciones circulantes de CgA son poco llamativos. Nobels et al¹², en una serie de 211 sujetos con tumores neuroendocrinos, con 26 CMT, comunicaron una elevación de las concentraciones de CgA en el 50% de estos pacientes, frente al 90% de calcitonina y el 86% del CEA, aunque con una correlación significativa con estos marcadores. Más recientemente, Guignat et al³¹, en una serie de 61 CMT, comunican un incremento de las concentraciones de CgA únicamente en un 27% de los sujetos con elevación de las concentraciones de calcitonina; esta última se encontraba incrementada en el 75% del global de pacientes y en un 25% de aquellos con CMT y concentraciones normales de calcitonina, por lo que estos autores no recomiendan la determinación de CgA para el diagnóstico del CMT. Asimismo, sugieren investigar activamente la presencia de un feocromocitoma en los pacientes con CMT y CgA elevada³¹. Otros autores comunican una sensibilidad de la CgA próxima al 50% en el diagnóstico del CMT³², similar a la del CEA, y una relación directa con la masa tumoral y la presencia de metástasis³², con un comportamiento similar al de las concentraciones de calcitonina. De Groot et al³³, en un estudio prospectivo con 46 pacientes diagnosticados de CMT evaluaron el papel de diferentes marcadores tumorales, entre ellos la CgA, en el seguimiento de estos sujetos. Esos autores comunicaron una elevación de la CgA circulante en un 26% de los pacientes sin diferencias significativas entre los casos esporádicos y hereditarios, aunque cabe destacar que el 44% de los pacientes con enfermedad en progresión mostraron concentraciones elevadas. La concentración de CgA permitía discriminar entre los pacientes con ausencia de enfermedad o enfermedad estable y aquellos con enfermedad avanzada, y a su vez mostraba una correlación directa con las concentraciones de calcitonina³³. Estos y otros estudios³⁴ realizados hasta el momento no permiten recomen-

dar la determinación de CgA como parte del diagnóstico bioquímico de los pacientes con CMT. Sin embargo, la CgA puede proporcionar información adicional en un subgrupo de pacientes con enfermedad avanzada y diseminada que no expresan calcitonina o CEA, a pesar de su escasa sensibilidad^{32,33}.

ADENOMAS HIPOFISARIOS

El papel de la determinación de CgA también se ha estudiado como marcador diagnóstico en los adenomas hipofisarios. Los resultados más esperanzadores se han obtenido en la evaluación de los adenomas hipofisarios clínicamente silentes o no funcionantes, muchos de los cuales son realmente gonadotropinomas^{35,36}, aunque también se ha comunicado un discreto incremento de sus concentraciones en algunos pacientes con adenomas hipofisarios productores de corticotropina (ACTH)³⁷, casos aislados de adenomas hipofisarios productores de somatotropina (GH)^{22,38} y prolactina³⁸.

La hipófisis de sujetos sanos expresa tanto ARNm como la propia proteína CgA en su *pars anterior*, fundamentalmente en las células productoras de gonadotropinas³⁹. Por tanto, no es de extrañar que prácticamente la totalidad de los adenomas productores de gonadotropinas o sus subunidades y que la mayoría de los adenomas no secretores presenten inmunopositividad para CgA^{12,40}. Asimismo, la expresión celular parece relacionarse con un incremento de sus concentraciones circulantes⁴⁰. Nobels et al¹² evalúan en una serie de 22 pacientes con adenomas clínicamente no funcionantes, 7 (32%) de los cuales eran gonadotropinomas o adenomas secretores de subunidad- α , el papel de este marcador usando como controles a pacientes con prolactinomas, adenomas hipofisarios secretores de GH y pacientes con tumores selares o supraselares de origen no endocrino. Únicamente 2 de estos pacientes presentaron valores basales incrementados de CgA¹². Sin embargo, aproximadamente un 30% mostró un incremento significativo de los valores plasmáticos tras la estimulación con hormona liberadora de tirotropina (TRH) independientemente de las concentraciones basales, frente al 24% de los sujetos con incremento de la lutropina (LH), un 19% con aumento de la hormona folículo estimulante (FSH) y al 52% en que se incrementaron los valores de subunidad alfa¹². En el grupo control solamente un paciente con un prolactinoma mostró valores elevados tanto basalmente, como tras estímulo con TRH, y todos los pacientes con neoplasias de origen no endocrino presentaron valores de CgA dentro del rango de la normalidad¹². Los autores concluyen que la determinación de CgA tras estímulo con TRH, aunque poco sensible, es una herramienta diagnóstica altamente específica para el diagnóstico diferencial entre neoplasias clínicamente no funcionantes y tumores selares de origen no endocrino¹², aunque los propios autores se retractan de esta afirmación en una revisión publicada

más recientemente³⁶. Posteriormente, en una pequeña serie de 7 pacientes con adenomas silentes, que presentaban inmunopositividad para gonadotropinas y CgA, se sugiere un papel inhibidor de los análogos de somatostatina en la secreción de subunidad alfa y CgA mediada por los subtipos del receptor de SS 2A, 3 y 5⁴¹. Sin embargo, estos resultados no han podido ser confirmados por otros autores. Gussi et al³⁸, en una serie de 27 pacientes con adenomas clínicamente no funcionantes, únicamente encuentran concentraciones basales aumentadas de CgA (punto de corte, 125 ng/ml) en 3 (11%) sujetos, con ninguna respuesta al estímulo con TRH, y concluyen que ni la determinación basal ni la efectuada tras el estímulo son marcadores útiles en el abordaje de los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes³⁸.

Los adenomas hipofisarios secretores de ACTH y el síndrome de Cushing de origen suprarrenal rara vez cursan con concentraciones elevadas de CgA, frente al incremento observado en los tumores carcinoides, donde constituye el principal marcador bioquímico³⁶, y los valores elevados en un 50% de los pacientes con carcinomas de pulmón de células pequeñas con enfermedad localizada y más del 70% de aquellos con enfermedad diseminada⁴². Por ello también se ha evaluado el papel como marcador de la CgA en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing⁴³. Nobels et al⁴³, en una serie con 30 pacientes diagnosticados de síndrome de Cushing, 15 de origen hipofisario, 5 de origen suprarrenal y 10 de origen ectópico, comunican que el 70% de las neoplasias con producción ectópica de ACTH y/o hormona liberadora de corticotropina (CRH) presentaron concentraciones marcadamente elevadas de CgA que se relacionaron con una amplia presencia de metástasis, frente a la ausencia de elevación en los casos de origen suprarrenal y leves incrementos en la concentración de CgA en el 20% de los adenomas hipofisarios productores de ACTH, y concluyeron que una elevación importante de los valores circulantes de CgA en el contexto de un síndrome de Cushing sugiere la presencia de una producción ectópica de ACTH/CRH por neoplasias de comportamiento agresivo⁴³.

TUMORES PARATIROIDEOS

Se ha demostrado inmunopositividad para CgA en estudios inmunohistoquímicos tanto de tejido paratiroideo de glándulas normales como en pacientes con hiperplasia y adenomas paratiroideos³. Por otro lado, la pancreastatina, fragmento C-terminal de la CgA, inhibe la secreción de paratirina (PTH) por parte de las células principales de la glándula paratiroidea^{1,44}. La CgA y la PTH muestran un patrón de coexpresión en el tejido paratiroideo sano y en los pacientes con adenomas de paratiroides⁴⁵, que disminuye en aproximadamente un 40% en las glándulas y los nódulos hiperplásicos del hiperparatiroidismo secundario⁴⁵. No obstante, la expresión en los adenomas paratiroideos de PTH y CgA parece presentar una regu-

TABLA 2. Usos clínicos de la determinación de CgA en tumores endocrinos no TNEPG

Tumor	Conclusiones
Feocromocitoma	Incremento de la sensibilidad y especificidad del diagnóstico bioquímico. Utilidad en el control del tratamiento y progresión de la enfermedad. ¿Discriminación entre feocromocitomas malignos y benignos? Diagnóstico de feocromocitomas desdiferenciados
Cáncer medular de tiroides	Control de la progresión de la enfermedad en CMT desdiferenciados
Adenomas hipofisarios	¿Diagnóstico diferencial entre adenomas clínicamente no funcionantes y tumores hipofisarios no endocrinos? Diagnóstico etiológico del síndrome de Cushing
Neoplasias de la glándula paratiroidea	Escasa utilidad
Cáncer adrenal	Diagnóstico immunohistoquímico frente a neoplasias derivadas de la médula adrenal. Diagnóstico diferencial con feocromocitomas desdiferenciados

CgA: cromogranina A; TNEPG: tumores neuroendocrinos pancreáticos y del tubo digestivo.

lación diferencial por lo que no siempre son cosegregadas⁴⁶. No obstante, este patrón de expresión no parece ser distinto entre los pacientes con hiperparatiroidismo primario y sujetos sanos⁴⁷. Nanes et al⁴⁸, en una serie de 73 pacientes con hiperparatiroidismo primario, 14 adenomas, 10 hiperplasias familiares o esporádicas y 49 pacientes con NEM tipo 1, sólo fueron capaces de demostrar un incremento moderado de la CgA circulante en los sujetos con hiperplasia y NEM tipo 1, especialmente significativo en los pacientes que presentaban un síndrome de Zollinger-Ellison concomitante. Tras la intervención quirúrgica de los sujetos con adenoma o hiperplasia de paratiroides no se demostró ningún cambio significativo en las concentraciones de CgA entre los períodos pre y postratamiento, frente a un descenso significativo de las concentraciones de CgA tras la intervención quirúrgica en el 80% de los pacientes que padecían un gastrinoma, lo que sugiere una influencia directa de la hipercalcemia o la propia PTH sobre la secreción de CgA por parte de la neoplasia pancreática⁴⁸. Bergenfelz et al⁴⁹ evalúan en una serie de 13 pacientes con adenoma de paratiroides solitario, el papel de la pancreastatina tanto en la inmunohistoquímica como en lo que se refiere a sus concentraciones circulantes basalmente y tras la resección quirúrgica del adenoma. Todos los adenomas presentaron inmunopositividad para pancreastatina. Si bien las concentraciones circulantes de PTH y pancreastatina disminuyeron de forma paralela intraoperatoriamente tras la resección del adenoma, cuando los pacientes fueron reevaluados a las 6 semanas de la intervención, las concentraciones de pancreastatina fueron similares a las preoperatorias, mientras que las de PTH se mantuvieron dentro del rango de la normalidad y los pacientes normocalcémicos, lo que sugiere que la elevación de la PTH por parte del tejido neoplásico suprime la secreción de pancreastatina por parte de las glándulas normales⁴⁹. En conclusión, los resultados obtenidos por el momento en relación con la determinación de CgA y sus péptidos derivados no parecen demostrar ningún valor añadido al diagnóstico bioquímico del hiperparatiroidismo^{22,36}.

ADENOCARCINOMA SUPRARRENAL

El papel como marcador bioquímico de la CgA en el diagnóstico y el abordaje de los adenomas y carcino-

mas suprarrenales es extremadamente limitado. Ni las neoplasias malignas ni las benignas de la corteza tumoral presentan inmunopositividad para CgA⁵⁰⁻⁵², a pesar de presentar características inmunohistoquímicas de neurodiferenciación⁵³. Las raras neoplasias oncocíticas de la corteza suprarrenal tampoco expresan inmunopositividad para CgA, a pesar de ser positivas en algunas ocasiones para la enolasa neuroespecífica⁵⁴. Dado que, como hemos visto previamente, los feocromocitomas sí presentan inmunopositividad para CgA y elevación de sus valores circulantes, la CgA se presenta como una herramienta útil en el diagnóstico inmunohistoquímico diferencial de las neoplasias derivadas de la corteza y médula suprarrenal^{55,56}, y en las contadas ocasiones en las que se realiza una punción de una masa suprarrenal⁵⁷. Por otro lado, la determinación sérica/plasmática de CgA podría tener un papel marginal en el diagnóstico diferencial entre feocromocitomas desdiferenciados con valores de catecolaminas y sus metabolitos normales, pero que mantienen concentraciones elevadas de CgA²¹, y los cáncer suprarrenal.

CONCLUSIONES

La determinación de la CgA circulante incrementa la sensibilidad y la especificidad de las determinaciones de catecolaminas y sus metabolitos en los pacientes con feocromocitoma, y disminuye la proporción de falsos positivos; por tanto, evita la realización de otras pruebas diagnósticas. Sus concentraciones correlacionan con el tamaño y la diseminación tumoral, lo que la convierte en un marcador tumoral útil en el seguimiento y el control del tratamiento de estos pacientes. Su papel como marcador tumoral en el CMT es más limitado, y no es superior a la calcitonina ni al CEA, salvo en los pacientes con tumores desdiferenciados que pierden la expresión-secreción de los marcadores bioquímicos referidos. En relación con los adenomas hipofisarios, presenta un papel marginal y controvertido en el diagnóstico de los adenomas hipofisarios clínicamente silentes, y se ha sugerido su utilidad en el diagnóstico etiológico del síndrome de Cushing. Finalmente, la determinación de CgA presenta una escasa o nula contribución al diagnóstico bioquímico de las neoplasias paratiroideas y de la corteza suprarrenal (tabla 2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med.* 2003;348:1134-49.
2. Konecki DS, Benedum UM, Gerdes HH, Huttner WB. The primary structure of human chromogranin A and pancreaticstatin. *J Biol Chem.* 1987;262:17026-30.
3. O'Connor DT, Burton D, Deftos LJ. Immunoreactive human chromogranin A in diverse polypeptide hormone producing human tumors and normal endocrine tissues. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57:1084-6.
4. Mosley CA, Taupenot L, Biswas N, Taulane JP, Olson NH, Vaingankar SM, et al. Biogenesis of the secretory granule: chromogranin A coiled-coil structure results in unusual physical properties and suggests a mechanism for granule core condensation. *Biochemistry.* 2007;46:10999-1012.
5. Mahata SK, O'Connor DT, Mahata M, Yoo SH, Taupenot L, Wu H, et al. Novel autocrine feedback control of catecholamine release. A discrete chromogranin A fragment is a noncompetitive nicotinic cholinergic antagonist. *J Clin Invest.* 1997;100:1623-33.
6. O'Connor DT, Kailasam MT, Kennedy BP, Ziegler MG, Yanahira N, Parmer RJ. Early decline in the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension. *J Hypertens.* 2002;20:1335-45.
7. Kimura N, Sasano N, Yamada R, Satoh J. Immunohistochemical study of chromogranin in 100 cases of pheochromocytoma, carotid body tumour, medullary thyroid carcinoma and carcinoid tumour. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1988;413:33-8.
8. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Manelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA.* 2002;287:1427-34.
9. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WFJ. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrenes compared with the combination of 24-hour urinary metanephrenes and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:553-8.
10. Sawka AM, Prebtani AP, Thabane L, Gafni A, Levine M, Young WFJ. A systematic review of the literature examining the diagnostic efficacy of measurement of fractionated plasma free metanephrenes in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *BMC Endocr Disord.* 2004;4:2.
11. Kudva YC, Sawka AM, Young WFJ. Clinical review 164: The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4533-9.
12. Nobels FRE, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CHH, Lindemans J, De Herder WW, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2622-8.
13. D'Herbomez M, Gouze V, Huglo D, Nocaudie M, Pattou F, Proye C, et al. Chromogranin A assay and (131)I-MIBG scintigraphy for diagnosis and follow-up of pheochromocytoma. *J Nucl Med.* 2001;42:993-7.
14. D'Herbomez M, Forzy G, Bauters C, Tierny C, Pigny P, Cannaille B, et al. An analysis of the biochemical diagnosis of 66 pheochromocytomas. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:569-75.
15. Grossrubauchscher E, Dalino P, Vignati F, Gambacorta M, Pugliese R, Boniardi M, et al. The role of chromogranin A in the management of patients with phaeochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65:287-93.
16. Giovanella L, Squin N, Ghelfo A, Ceriani L. Chromogranin A immunoradiometric assay in diagnosis of pheochromocytoma: comparison with plasma metanephrenes and 123I-MIBG scan. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;50:344-7.
17. Bilek R, Safarik L, Ciprová V, Vlcek P, Lisa L. Chromogranin A, a member of neuroendocrine secretory proteins as a selecti-ve marker for laboratory diagnosis of pheochromocytoma. *Physiol Res* 2008;57:Feb 13 [Epub ahead of print].
18. Giovanella L, Ceriani L, Balerna M, Keller F, Taborelli M, Marone C, et al. Diagnostic value of serum chromogranin-A combined with MIBG scintigraphy in patients with adrenal incidentalomas. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;52:84-8.
19. Canale MP, Bravo EL. Diagnostic specificity of serum chromogranin-A for pheochromocytoma in patients with renal dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:1139-44.
20. Algeciras-Schimmmich A, Preissner CM, Young WF, Singh RJ, Grebe SKG. Plasma chromogranin A or urine fractionated metanephrenes follow-up testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephrenes for pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:91-5.
21. Rao F, Keiser HR, O'Connor DT. Malignant pheochromocytoma. Chromaffin granule transmitters and response to treatment. *Hypertension.* 2000;36:1045-52.
22. Kimura N, Miura W, Noshiro T, Mizunashi K, Hanew K, Shimizu K, et al. Plasma chromogranin A in pheochromocytoma, primary hyperparathyroidism and pituitary adenoma in comparison with catecholamine, parathyroid hormone and pituitary hormones. *Endocr J.* 1997;44:319-27.
23. Rao F, Keiser HR, O'Connor DT. Malignant and benign pheochromocytoma: chromaffin granule transmitters and the response to medical and surgical treatment. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;971:530-2.
24. Lamarre-Cliche M, Gimenez-Roqueplo AP, Billaud E, Baudin E, Luton JP, Plouin PF. Effects of slow-release octreotide on urinary metanephrene excretion and plasma chromogranin A and catecholamine levels in patients with malignant or recurrent phaeochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57:629-34.
25. De Groot JW, Links TP, Plukker JT, Lips CJ, Hofstra RM. RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. *Endocr Rev.* 2006;27:535-60.
26. Leboulleux S, Baudin E, Travagli J-P, Schulemberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61:299-310.
27. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:826-9.
28. Constante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:450-5.
29. Cohen R, Campos JM, Salaün C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C, et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. *Groupe d'Etudes des Tumeurs à Calcitonine (GETC).* *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:919-22.
30. Mendelsohn G, Wells SAJ, Baylin SB. Relationship of tissue carcinoembryonic antigen and calcitonin to tumor virulence in medullary thyroid carcinoma. An immunohistochemical study in early, localized, and virulent disseminated stages of disease. *Cancer.* 1984;54:657-62.
31. Guignat L, Bidart JM, Nocera M, Comoy E, Schulemberger M, Baudin E. Chromogranin A and the alpha-subunit of glycoprotein hormones in medullary thyroid carcinoma and phaeochromocytoma. *Br J Cancer.* 2001;84:808-12.
32. Franke WG, Pinkert J, Runge R, Bredow J, Wunderlich G, Koch R. Chromogranin A: an additional tumor marker for postoperative recurrence and metastases of medullary thyroid carcinomas? *Anticancer Res.* 2000;20:5257-60.
33. De Groot JW, Kema IP, Breukelman H, Van der Veer E, Wiggers T, Plukker JT, et al. Biochemical markers in the follow-up of medullary thyroid cancer. *Thyroid.* 2006;16:1163-70.

Luque-Ramírez M. Cromogranina A en el diagnóstico y el seguimiento de otros tumores endocrinos (feocromocitoma y paraganglioma, carcinoma medular de tiroides, adenomas hipofisarios, tumores paratiroides, adenocarcinoma suprarrenal)

34. Blind E, Schmidt-Gayk H, Sinn HP, O'Connor DT, Rau T. Chromogranin A as tumor marker in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 1992;2:5-10.
35. Nobels FRE, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Hoekstra R, De Herder WW, Bouillon R, et al. A comparison between the diagnostic value of gonadotropins, alpha-subunit, and chromogranin-A and their response to thyrotropin-releasing hormone in clinically nonfunctioning, alpha-subunit-secreting, and gonadotroph pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:784-9.
36. Lamberts SW, Hofland LJ, Nobels FR. Neuroendocrine tumor markers. *Front Neuroendocrinol*. 2001;22:309-39.
37. Deftos LJ, O'Connor DT, Wilson CB, Fitzgerald PA. Human pituitary tumors secrete chromogranin-A. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68:869-72.
38. Gussi IL, Young J, Baudin E, Bidart JM, Chanson P. Chromogranin A as serum marker of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59:644-8.
39. Lloyd RV, Iacangelo A, Eiden LE, Cano M, Jin L, Grimes M. Chromogranin A and B messenger ribonucleic acids in pituitary and other normal and neoplastic human endocrine tissues. *Lab Invest*. 1989;60:548-56.
40. Pawlikowski M, Gruszka A, Radek M, Kunert-Radek J. Chromogranin A in pituitary adenomas: immunohistochemical detection and plasma concentrations. *Folia Histochem Cytophiol*. 2004;42:245-7.
41. Pawlikowski M, Lawnicka H, Pisarek H, Kunert-Radek J, Radek M, Culler MD. Effects of somatostatin-14 and the receptor-specific somatostatin analogs on chromogranin A and alpha-subunit (alpha-su) release from "clinically nonfunctioning" pituitary adenoma cells incubated in vitro. *J Physiol Pharmacol*. 2007;58:179-88.
42. Sobol RE, O'Connor DT, Addison J, Suchoki K, Royston I, Deftos LJ. Elevated serum chromogranin A concentrations in small-cell lung carcinoma. *Ann Intern Med*. 1986;105:698-700.
43. Nobels FR, De Herder WW, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Mulder A, Bouillon R, et al. Serum chromogranin A in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 1994;131:589-93.
44. Sánchez-Margalef V, Lucas M, Goberna R. Pancreastatin: further evidence for its consideration as a regulatory peptide. *J Mol Endocrinol*. 1996;16:1-8.
45. Tanaka R, Umemura S, Kakuta T, Fujisaki T, Sakai H, Saitoh A, et al. Co-expression of parathyroid hormone and chromogranin A in secondary hyperparathyroidism: a functional marker for secretory activity of hyperplastic nodules. *Pathol Res Pract*. 2003;199:93-9.
46. Luts L, Bergenfelz A, Alumets J, Sundler F. Parathyroid function and histology in patients with parathyroid adenoma: correlation of clinical and morphologic findings. *World J Surg*. 1997;21:553-63.
47. Levine MA, Dempsey MA, Helman LJ, Ahn TG. Expression of chromogranin-A messenger ribonucleic acid in parathyroid tissue from patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:1668-73.
48. Nanes MS, O'Connor DT, Marx SJ. Plasma chromogranin-A in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;69:950-5.
49. Bergenfelz A, Luts L, Borglum Jensen T, Sundler F. Pancreastatin plasma levels in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2000;24:1579-83.
50. Helman LJ, Gazdar AF, Park J-G, Cohen PS, Cotelingam JD, Israel MA. Chromogranin A expression in normal and malignant human tissues. *J Clin Invest*. 1988;82:686-90.
51. Schröder S, Padberg BC, Achilles E, Holl K, Dralle H, Klöppel G. Immunocytochemistry in adrenocortical tumours: a clinicomorphological study of 72 neoplasms. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1992;420:65-70.
52. Tartour E, Caillou B, Tenenbaum F, Schröder S, Luciani S, Talbot M, et al. Immunohistochemical study of adrenocortical carcinoma. *Cancer*. 1993;72:3296-303.
53. Miettinen M. Neuroendocrine differentiation in adrenal carcinoma. New immunohistochemical findings supported by electron microscopy. *Lab Invest*. 1992;66:169-74.
54. Lin BT-Y, Bonsib SM, Mierau GW, Gary W, Weiss LM, Meideiros LJ. Oncocytic adrenocortical neoplasm: a report of seven cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 1988;22:603-14.
55. Komminoth P, Roth J, Schröder S, Saresmaslani P, Heitz PU. Overlapping expression of immunohistochemical markers and synaptophysin mRNA in pheochromocytomas and adrenocortical carcinomas. Implications for the differential diagnosis of adrenal gland tumors. *Lab Invest*. 1995;72:424-31.
56. Feng C, Li HZ, Yan WG, Luo YF, Cao JL. The expression and significance of chromogranin A and synaptophysin in adrenal gland tumors [abstract]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2005;27:486-8.
57. Nance KV, McLeod DL, Silverman JF. Fine-needle aspiration cytology of spindle cell neoplasm of the adrenal gland. *Diagn Cytopathol*. 1992;8:235-41.