

## Editorial

El estudio de los pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TEGEP) debe incluir la sospecha diagnóstica inicial con los datos clínicos, el estudio bioquímico, el diagnóstico del tumor primario y la extensión tumoral mediante pruebas de imagen, la confirmación histológica y la investigación de síndromes hereditarios asociados.

El diagnóstico bioquímico se basa en marcadores tumorales no específicos, como la cromogranina A (CgA), la enolasa neuronal específica, el polipéptido pancreático, la subunidad alfa de la gonadotropina coriónica humana (HCG $\alpha$ ) y otros nuevos marcadores en estudio, como la adrenomedulina, neuroquinina A y la *cocaine-amphetamin-regulated transcription* (CART). En el estudio de cada tumor se emplean, además, marcadores específicos, como el ácido 5-hidroxindolacético en los tumores carcinoides y la gastrina, el glucagón, la insulina y el péptido intestinal vasoactivo (VIP) en los tumores pancreáticos funcionantes.

Actualmente la CgA se considera un marcador universal de todos los tumores neuroendocrinos. Es una glucoproteína ácida de 439 aminoácidos que forma parte de la familia de proteínas cromogranina-secreto-granina. Se encuentra almacenada en forma de gránulos cromafines en el citoplasma y el aparato de Golgi en todos los tejidos neuroendocrinos, junto con hormonas peptídicas, aminas biógenas y neurotransmisores. Hay otros 6 miembros de la familia de las grаниas: la cromogranina B, y la secretogranina II, III, IV, V y VI (NESP55). La estructura primaria de la CgA contiene 10 pares de aminoácidos básicos, lugares por donde es fragmentado por proteasas endógenas, dando lugar a diversos péptidos: pancreastatina, vasostatina, catestatina, cromostatina y otros. Las enormes diferencias en los valores de sensibilidad y especificidad observados en los distintos estudios se deben, en parte, a que miden distintos fragmentos de la molécula y a que las distintas células y tumores neuroendocrinos pueden procesarla de forma diferente. La determinación plasmática de CgA se considera la prueba con mayor sensibilidad en el diagnóstico bioquímico de los tumores carcinoides (entre el 64 y el 100% en los diferentes estudios). Los valores más elevados se encuentran en los pacientes con tumores carcinoides derivados del intestino medio con metástasis hepáticas (sensibilidad entre el 87 y el 91%) y en pacientes con cardiopatía carcinoide. Hay una correlación estrecha con el volumen tumoral y la elevación que puede preceder a la progresión tumoral radiológica, y los valores muy elevados ( $> 5.000$  ng/ml) se correlacionan con un peor pronóstico.

La sensibilidad de la CgA en los tumores neuroendocrinos pancreáticos es menor (64-100%). Es muy útil en el gastrinoma (sensibilidad próxima al 100%) y poco en el insulinoma (10%). También se utiliza en el seguimiento de los pacientes con neoplasias múltiples tipo 1 (MEN1) para el diagnóstico de la enfermedad pancreática, aunque la especificidad es baja, ya que puede estar elevada en pacientes con enfermedad hipofisaria o paratiroides.

Otros tumores endocrinos presentan valores elevados de CgA, sobre todo el feocromocitoma y los parangliomas, y en menor grado el carcinoma medular de tiroides, el hiperparatiroidismo primario o el adenocarcinoma suprarrenal. Otros tumores no endocrinos con cierto grado de diferenciación neuroendocrina elevan ligeramente los valores de CgA: adenocarcinoma de próstata, colon, páncreas y mama, y carcinoma pulmonar no microcítico.

La insuficiencia renal crónica, la insuficiencia hepática avanzada, la gastritis crónica atrófica, la enfermedad inflamatoria intestinal, la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca y las situaciones de estrés pueden producir falsos positivos de CgA. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones eleva también los valores, por lo que se recomienda retirarlos 14 días antes.

Se dispone de nuevos estudios que han investigado la implicación de la CgA, medida en sangre o saliva, en las diferentes vías de estrés físico y psicológico, que comparan los resultados con los cambios en el eje hipofisoadrenal.

Los autores de los suplementos de la revista ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN revisarán la fisiología y la acciones de la CgA en condiciones normales y diversas situaciones clínicas; la utilidad en el diagnóstico en cada tipo de TEGP; la implicación en el diagnóstico de otros tumores neuroendocrinos, como el feocromocitoma y el carcinoma medular de tiroides; los estudios de la utilidad de la CgA en otros tumores como el carcinoma de próstata, de mama y linfomas, y por último, las perspectivas futuras del uso de la CgA, como la evaluación de la respuesta al estrés.

Por último, es importante hacer un esfuerzo desde el área de la endocrinología para evaluar los distintos métodos actuales para determinar la CgA, los valores de normalidad en distintas situaciones clínicas (hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca) y los distintos valores en cada tipo de tumor neuroendocrino, además de la implicación para detectar recidivas tumorales tempranas y en el pronóstico de la enfermedad.