

paciente de 37 años con HHF e historia de pancreatitis recurrente durante 10 años, tratada con cinacalcet 30 mg/día durante 4 semanas. Alon y Van DeVoorde⁴ publicaron el caso de un niño de 6 años con HHF, en quien la hipercalcemia parecía interferir con la cicatrización tisular después de una timpanoplastia. Fue tratado con cinacalcet durante 1 año, mostrando inicialmente una respuesta terapéutica parcial con dosis de 30 mg/día. Al duplicar esta dosis se logró la cicatrización correcta y la normalización de las concentraciones séricas de Ca y PTH.

Se cree que cinacalcet interacciona con segmentos del CaSR, aumentando señales de transducción y activación del receptor e induciendo cambios conformatacionales en el CaSR. Sin embargo, los mecanismos farmacodinámicos por los cuales cinacalcet aumenta la sensibilidad al Ca en el CaSR mutado no se conocen todavía.

Presentamos nuestra experiencia positiva clínica y analítica con cinacalcet en una paciente de 25 años con hipercalcemia grave por HHF y alteración en el gen del CaSR. Supone una nueva alternativa terapéutica para los pacientes con hipercalcemia secundaria a mutación en el receptor sensor del Ca.

Bibliografía

- Guarnieri V, Canaff L, Yun F, Scillitani A, Battista C, Muscarella L, et al. Calcium-sensing receptor (CaSR) mutations in hypercalcemic states: studies from a single endocrine clinic over three years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1819–29.
 - Egbuna Ol, Brown EM. Hypercalcemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22:129–48.
 - Drüeke TB. Modulation and action of the calcium-sensing receptor. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;5:20–6.
 - Alon US, Van DeVoorde RG. Beneficial effect of cinacalcet in a child with familial hypocalciuric hypercalcemia. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:1747–50.
 - Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;135:135–41.
 - Timmers HJ, Karperien M, Hamdy NA, De Boer H, Hermus HR. Normalization of serum calcium by cinacalcet in a patient with hypercalcaemia due to a *a de novo* inactivating mutation of the calcium-sensing receptor. *J Intern Med.* 2006;260:177–82.
 - Festen-Spanjer B, Haring CM, Koster JB, Mudde AH. Correction of hypercalcaemia by cinacalcet in familial hypocalciuric hypercalcemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68:324–5.
- Diana Tundidor Rengel ^{a,*}, José L. Torres Grajales ^b, Josep Oriola ^c, Jorge Ferrer ^d y Susan M. Webb ^{a,e}
- ^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España
- ^b Unidad de Endocrinología, Hospital San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia
- ^c Centro de Diagnóstico Biomédico-Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, Barcelona, España
- ^d Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, España
- ^e Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER unidad 747, ISCIII, Barcelona) y Dpto. de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: dtundidor@santpau.cat
(D. Tundidor Rengel).

doi:[10.1016/j.endonu.2012.01.012](https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.01.012)

Tratamiento de carcinoides gástricos bien diferenciados con análogos de somatostatina

Well-differentiated gastric carcinoids treated with somatostatin analogues

Los carcinoides gástricos tipo 1 son tumores producidos por el estímulo constante de la hipergastrinemia sobre las células enterocromafines-like que se produce en la gastritis crónica atrófica. Son los carcinoides gástricos más frecuentes (70%) y presentan buen pronóstico en la mayoría de las ocasiones. El curso indolente es confirmado por la presencia de un número bajo de mitosis medido por el índice Ki67, habitualmente menor de 30 por campo de gran aumento, y por un riesgo de angioinvasión o invasión submucosa del 0-10%¹.

El porcentaje de metástasis observadas varía entre un 2-5%, habitualmente a nivel ganglionar regional o a nivel hepático. Los carcinoides gástricos tipo 1 se localizan en el cuerpo o fundus gástrico, con un tamaño habitualmente inferior a 2 cm y a menudo con presentación múltiple. Debido a su asociación con la gastritis crónica atrófica el perfil de paciente más frecuente son mujeres con edad superior

a los 50 años, siendo un hallazgo incidental en gastroscopias realizadas por anemia o dispepsia que representan manifestaciones dentro de la sintomatología de la gastritis crónica atrófica.

Los carcinoides gástricos tipo 1, se desarrollan basados en un modelo de carcinogénesis donde la hipergastrinemia produciría al inicio hiperplasia de las células enterocromafines-like, pasando posteriormente a formar neoplasias tras un periodo de displasia celular². La presencia de displasia celular conlleva un riesgo 26 veces superior para la posterior formación de tumores carcinoides respecto a los pacientes con gastritis crónica atrófica sin displasia³. Como marcadores moleculares se describen en la literatura la elevación en la mayoría de los pacientes de V-MAT2, cromogranina A o sinaptofisina, y de forma ocasional de histamina, siendo dicha elevación bastante inespecífica respecto a otros tumores neuroendocrinos gástricos⁴.

Debido al curso indolente de los carcinoides gástricos tipo 1, el abordaje terapéutico es menos agresivo que en otros tumores exocrinos gástricos. Asimismo, dada la rareza de la enfermedad, el tratamiento óptimo y el seguimiento de los pacientes son debatidos, no existiendo ensayos clínicos amplios con aleatorización para poder sacar conclusiones claras al respecto. La resección endoscópica se

suele realizar cuando el tamaño y el número de lesiones así lo permite; sin embargo, la tasa de recurrencia es elevada. La antrectomía se ha realizado con el objetivo de eliminar el origen de la hipergastrinemia, hecho fundamental en la fisiopatología del trastorno⁵. Cirugías más agresivas, incluyendo gastrectomía parcial o total se han realizado en tumores mayores o con invasión submucosa o vascular⁶. Además, los análogos de somatostatina pueden utilizarse como tratamiento eficaz para los carcinoides gástricos dado el control de la hipergastrinemia y la subsecuente hiperplasia de las células enterocromafines-like^{7,8}. Algunos autores defenderían su uso en aquellos casos de carcinoides gástricos «funcionantes», y en aquellos casos de presentación múltiple, superior a 6 lesiones polipoides menores de un centímetro de diámetro. A continuación se presentan 3 casos con tratamiento médico y la evolución posterior presentada. Ninguno de ellos se encontraba en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones al diagnóstico ni durante el seguimiento.

Caso 1

Se presenta el caso de una mujer de 48 años con antecedentes personales de hipotiroidismo primario de origen autoinmune desde los 30 años, alopecia universalis, vitílico y menopausia a los 35 años. De forma incidental, en una analítica de control, se encontró una vitamina B12 de 24 pg/ml ($N > 200$ pg/ml) con un ácido fólico dentro de la normalidad. Los niveles de gastrina se encontraban marcadamente elevados, 1.023 pg/ml ($N < 108$ pg/ml), y los niveles de cromogranina A eran de 6 nmol/l ($N < 4$ nmol/l). El estudio de autoinmunidad presentaba positividad frente a anticuerpos anti-células parietales y anti-factor intrínseco. La gastroscopia realizada era compatible con gastritis crónica atrófica. Asimismo, se visualizaron dos pólipos de un centímetro de diámetro mayor. Se realizó una ecografía endoscópica para caracterizar mejor los hallazgos que no mostraba invasión submucosa de las neoformaciones. Se procedió a la polipectomía endoscópica con toma de biopsia múltiple a lo largo de la cavidad gástrica. Los hallazgos eran compatibles con gastritis crónica atrófica con ausencia de *Helicobacter pylori*. La anatomía patológica de los pólipos era compatible con tumores neuroendocrinos bien diferenciados sin angioinvasión y con un Ki 67 < 2%.

Durante el control endoscópico realizado un año después se visualizaron 6 pólipos gástricos de nueva aparición (fig. 1). Se resecaron 3 de ellos siendo compatibles con tumores carcinoides gástricos bien diferenciados.

En ese momento, ante la recidiva de la enfermedad, se inició tratamiento con lanreótido en dosis de 90 mg al mes por vía intramuscular durante 12 meses, con hallazgos en gastroscopias de control anuales durante los 3 años siguientes de ausencia de tumores y remisión de la enfermedad (fig. 2). Al año de tratamiento, la cromogranina A se encontraba dentro de los límites normales: 3 nmol/l, y los niveles de gastrina se encontraban discretamente elevados: 167 pg/ml.

Caso 2

Se trata de una mujer de 36 años con antecedentes personales de síndrome pluriglandular autoinmune tipo II con



Figura 1 Lesiones antes del tratamiento del paciente número 1.

enfermedad de Addison, hipotiroidismo primario y vitílico. En tratamiento con hidrocortisona 20 mg/día, fludrocortisona 0,05 mg/día y levotiroxina 100 mcg/día. En una revisión de rutina refiere astenia inespecífica, y en analítica realizada destaca un hemograma con anemia de 10,5 g/dl, con un VCM de 99 fl. Asimismo, presentaba una vitamina B12 de 45 pg/ml ($N > 200$ pg/ml) con una gastrina plasmática de

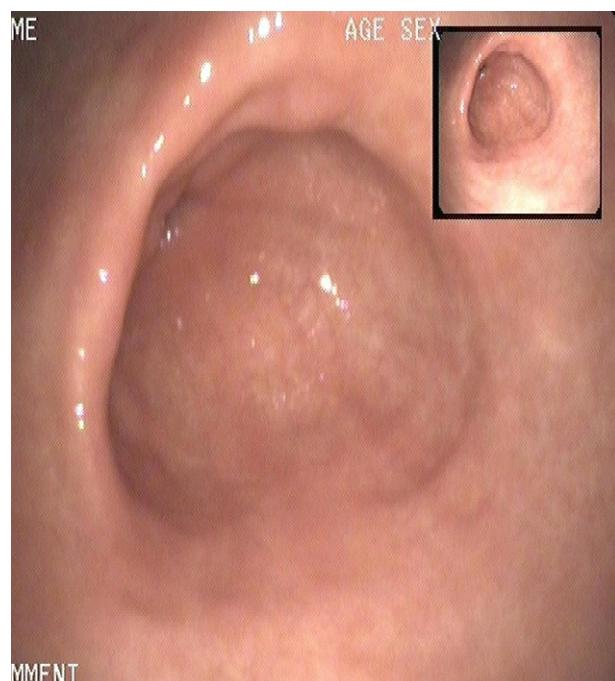


Figura 2 Mucosa normal tras tratamiento.

502 pg/ml ($N < 108$ pg/ml). Se realizó gastroscopia que mostró 3 pólipos de menos de un centímetro de diámetro mayor. Se resecó el mayor de ellos (0,8 cm) y la anatomía patológica mostró un tumor neuroendocrino bien diferenciado con Ki67 < 2%. Se inició tratamiento con octreótido LAR 20 mg al mes durante 12 meses, y en las 2 siguientes revisiones endoscópicas anuales los pólipos no resecados habían desaparecido y no se encontraron nuevas neoformaciones. La gastrina plasmática se había normalizado al año de tratamiento (101 pg/ml).

Caso 3

Se presenta un varón de 28 años con dolor epigástrico y náuseas de forma intermitente. En el estudio destaca una gastrina plasmática de 1.200 pg/ml ($N < 108$ pg/ml) y cromogranina A de 6 nmol/l ($N < 4$ nmol/l). La pHmetría intragástrica de 24 horas mostró un pH siempre superior a 4 y en la gastroscopia datos compatibles con gastritis crónica atrófica y seis lesiones polipoideas inferiores a 0,8 cm que fueron todas resecadas. El resultado anatopatológico mostró tumores carcinoides bien diferenciados con un Ki67 < 2%. A los 6 meses en la nueva gastroscopia se visualizaron 4 nuevas lesiones menores de un centímetro que se resecaron y mostraron de nuevo tumores carcinoides bien diferenciados. Se inició tratamiento con octreótido LAR 20 mg al mes intramuscular durante 6 meses, a los 6 y 12 meses la gastroscopia de control fue normal, así como los niveles de gastrina plasmática (103 pg/ml) y de cromogranina A (3 nmol/l).

Dada la evolución de los tres casos descritos, el tratamiento con análogos de somatostatina parece ejercer un efecto antiproliferativo en carcinoides gástricos bien diferenciados, y supone una alternativa a otras terapias más cruentas. Se trata de una terapia bien tolerada con escasos efectos secundarios, pero de alto coste. La dosis óptima de tratamiento y el tiempo del mismo está todavía pendiente de esclarecer, así como su papel concreto en las guías de tratamiento de los tumores neuroendocrinos gástricos bien diferenciados. En los casos presentados, se

muestra la remisión de la enfermedad hasta tres años tras suspensión del tratamiento.

Bibliografía

- Rindi G, Azzoni C, La Rosa S, Klerys C, Paolotti D, Rappel S, et al. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: Prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology*. 1999;116:532-42.
- Annibale B, Azzoni C, Corleto VD, Di Giulio E, Caruana P, Delle Fave, et al. Atrophic body gastritis patients with enterochromaffin-like cell dysplasia are at increased risk for the development of type I gastric carcinoid. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:1449-56.
- Bordi C. Gastric carcinoids. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999;31:S94-7.
- Wiedenmann B, John M, Ahnert-Hilger G, Riecken EO. Molecular and cell biological aspects of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *J Mol Med*. 1998;76:637-47.
- Hirschowitz BI, Griffith J, Pellegrin D, Cummings OW. Rapid regression of enterochromaffin-like cell gastric carcinoid in pernicious anemia after antrectomy. *Gastroenterology*. 1992;102:1409-18.
- Modlin IM, Kidd M, Latich I, et al. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology*. 2005;128:1717-51.
- Prommegger R, Bale R, Ensinger C, Sauper T, Profanter C, Moncayo R, et al. Gastric carcinoid type 1 tumor: New diagnostic and therapeutic method. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:705-7.
- Tomassetti P, Migliori M, Gullo L. Slow-release lanreotide treatment in endocrine gastrointestinal tumors. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:1468-71.

Martín Cuesta Hernández*, Emilia Gómez Hoyos, Paz de Miguel Novoa y Jose Ángel Díaz Pérez

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [\(M. Cuesta Hernández\).](mailto:cuestamartintutor@gmail.com)

doi:10.1016/j.endonu.2012.01.015

Apoplejía pituitaria. A propósito de un caso

Pituitary apoplexy. A case report

En 1898, Pearce Bailey comunicó el primer caso de apoplejía pituitaria (AP); sin embargo, no fue hasta 1950, cuando Brougham et al. reconocieron este síndrome en 5 casos, revisaron la literatura médica y acuñaron el nombre de AP¹.

La AP es un síndrome clínico que se caracteriza por cefalea, vómitos, defectos visuales, oftalmoplejía, alteración del estado de conciencia y/o meningismo; debido al infarto o hemorragia de un adenoma pituitario^{1,2}. La AP es una emergencia endocrina poco frecuente, pero potencialmente fatal, que ocurre en pacientes con adenomas pituitarios;

especialmente, macroadenomas no funcionantes³. En el 80% de los casos, la AP es el primer síntoma del adenoma pituitario^{4,5}.

En la mayoría de series, la incidencia de AP en adenomas pituitarios oscila entre el 2% y el 7%^{2,6}; sin embargo, la frecuencia de AP subclínica; es decir, hemorragia y/o infarto asintomático de la hipófisis detectado de manera incidental, puede ser hasta de 25%^{2,5}.

Las alteraciones en la agudeza y campo visual se deben al crecimiento rápido del adenoma pituitario, que se extiende de manera lateral en el seno cavernoso y comprime los pares craneales III, IV y VI; o hacia arriba, comprimiendo al quiasma óptico^{7,8}.

En esta comunicación, describimos el caso de un paciente que acudió a Urgencias por cefalea, náuseas y