

Cinacalcet en el manejo de hipercalcemia secundaria a mutación en el receptor sensor del calcio

Cinacalcet for management of hypercalcemia secondary to calcium-sensing receptor mutation

Se trata de una paciente de 25 años con antecedentes personales de litiasis renal, síndrome ansioso depresivo y un episodio depresivo grave con síntomas psicóticos, tratada con risperidona 50 mg/día y biperideno 1 iny/15 días. Entre los antecedentes familiares destaca padre de 52 años con hipercalcemia, retraso mental moderado atribuido a anoxia perinatal y trastorno límite de la personalidad.

A los 17 años presentó pérdida de 5 kg de peso, parestesias, anorexia, insomnio, astenia, irritabilidad, estreñimiento, náuseas ocasionales matutinas, deterioro cognitivo y del rendimiento escolar y trastorno de atención y del aprendizaje. A la exploración física destacaba hipotensión arterial, acné facial, soplo sistólico funcional e hiperreflexia osteotendinosa. A nivel analítico se comprobó hipercalcemia entre 12,5 mg/dl (3,1 mmol/L) y 14 mg/dl (3,5 mmol/L) con concentraciones de paratirina (PTH) inapropiadamente elevadas (217 pg/mL) e hipocalciuria, lo que en principio descartaba un hiperparatiroidismo primario y una neoplasia endocrina múltiple. Ante el cuadro de hipercalcemia hipocalciúrica se planteó estudiar el gen del receptor sensor del calcio (CaSR), identificando la mutación R185Q en heterocigosis en el exón 4 del gen del CaSR. La densidad mineral ósea resultó normal.

Fue tratada con hidratación, furosemida y pamidronato, sin mejoría clínica ni analítica. En un primer intento, el tratamiento con cinacalcet (15 mg/12 h) no fue tolerado, aunque la sintomatología descrita por la familia era inespecífica, no claramente atribuible al fármaco. Se reinició el tratamiento con cinacalcet aumentando progresivamente la dosis desde 15 hasta 90 mg/día a lo largo de 12 meses, logrando disminuir la astenia, irritabilidad y déficit de atención, incrementar el apetito y el peso, desaparecer los síntomas gastrointestinales, disminuir la calcemia a 10,3 mg/dl (2,5 mmol/L) y la PTH a 67 pg/mL y normalizar la calciuria.

El presente caso muestra una paciente con hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) con fenotipo grave, portadora de una mutación dominante negativa en el gen del CaSR, con hipercalcemia sintomática que no respondía al tratamiento hipocalcemiante convencional. Se consideró el uso de cinacalcet por los síntomas y por el tipo de mutación, logrando tras 1 año de tratamiento normalización de la calcemia, mejoría física y psicológica, con una tolerancia adecuada a dosis progresivas.

El CaSR es una proteína de superficie celular de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G. Se expresa principalmente en la paratiroides y en el riñón¹, en donde la activación por el Ca extracelular inhibe la secreción de PTH y reduce la reabsorción tubular distal de Ca, respectivamente. También se ha descrito en otros tejidos como el sistema nervioso central, células beta del páncreas, tiroides, hueso, intestino², etc.

El CaSR responde a una variedad de cationes bivalentes y trivalentes, como magnesio, aluminio y gadolinio. Tam-

bién interactúa con el calcio (Ca) y su activación genera un número de segundos mensajeros dentro de una cascada de eventos que determinan la inhibición de la síntesis y secreción de PTH³.

El mecanismo por el cual el Ca extracelular actúa sobre el CaSR, varía en función del tipo de célula en el que se encuentra. A nivel renal la hipercalcemia reduce la tasa de filtrado glomerular e incrementa la vasoconstricción renal. En la porción ascendente del asa de Henle reduce la generación de AMPc inducida por varias hormonas. Esta inhibición de la formación del AMPc, conduce a un decremento en la reabsorción del sodio (Na), potasio (K), y cloro (Cl) a través de señales intracelulares. Así mismo, la inhibición de AMPc mediada por el CaSR, reduce la acción estimuladora de la vasopresina y de la PTH, en el epitelio tubular. Los cotransportadores Na, K y Cl pueden transportar amonio en lugar de K y regular la excreción urinaria de ácido, sugiriendo que el CaSR, puede mediar procesos que controlan el balance ácido-básico. Otros efectos mediados por el CaSR son el decremento en la reabsorción de Cl y secreción de K, a través del canal apical en la rama ascendente del asa de Henle. Esto reduce el voltaje positivo de la luz tubular, inhibe la reabsorción de Ca y Mg e incrementa la carga distal³.

La pérdida de función de este receptor por mutaciones inactivadoras del gen del CaSR se ha reportado en estado heterocigoto en la HHF¹ y en homocigosis o heterocigosis compuesta en el hiperparatiroidismo primario neonatal grave. Hasta la fecha se han descrito alrededor de 200 mutaciones diferentes de este tipo (<http://www.casrdb.mcgill.ca>). También se han descrito cerca de un centenar de mutaciones activadoras que, en heterocigosis, dan lugar a la hipocalcemia autosómica dominante.

La mayoría de los pacientes con HHF están asintomáticos pero algunos desarrollan síntomas como polidipsia, astenia, pancreatitis, litiasis biliar, condrocalcinosis y cambios mentales⁴. En general, no está indicado el tratamiento médico ni quirúrgico ya que la calcemia se mantiene estable a lo largo del tiempo, sin manifestarse clínicamente.

Hay estudios que han establecido que los efectos del cinacalcet sobre el Ca y la PTH son dosis dependientes. Peacock et al.⁵ demostraron que administrado 2 veces al día normaliza rápidamente las concentraciones de Ca sérico en la mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo primario y causa una modesta reducción en las concentraciones de PTH, con un efecto máximo a las 2 horas de su administración, disminuyendo el efecto después de 12 horas. Los efectos del cinacalcet fueron sostenidos en este estudio durante 52 semanas sin fluctuaciones en la concentración de Ca sérico. Durante la fase de mantenimiento, 73% de los pacientes tratados con cinacalcet alcanzaron normocalcemia con un decremento al menos de 0,5 mg/ml con respecto a las concentraciones basales, significativamente más que en el grupo placebo donde solo el 5% normalizó la calcemia.

La experiencia terapéutica con cinacalcet en casos de mutaciones en el receptor sensor del calcio es limitada. Timmers et al.⁶ describieron un paciente de 26 años con hipercalcemia y una mutación inactivadora del CaSR, con episodios de psicosis y osteoporosis, que al ser tratado con cinacalcet durante 12 meses, normalizó la calcemia de forma gradual. Festen-Spanjer et al.⁷ comunicaron una

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 interactúa con segmentos del CaSR, aumentando señales de transducción y activación del receptor e induciendo cambios conformacionales 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 OI, Brown EM. Hypercalcaemic 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 de novo inactivating mutation of the calcium-sensing receptor. *J Inter 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

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