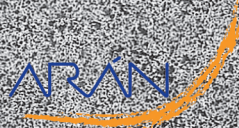
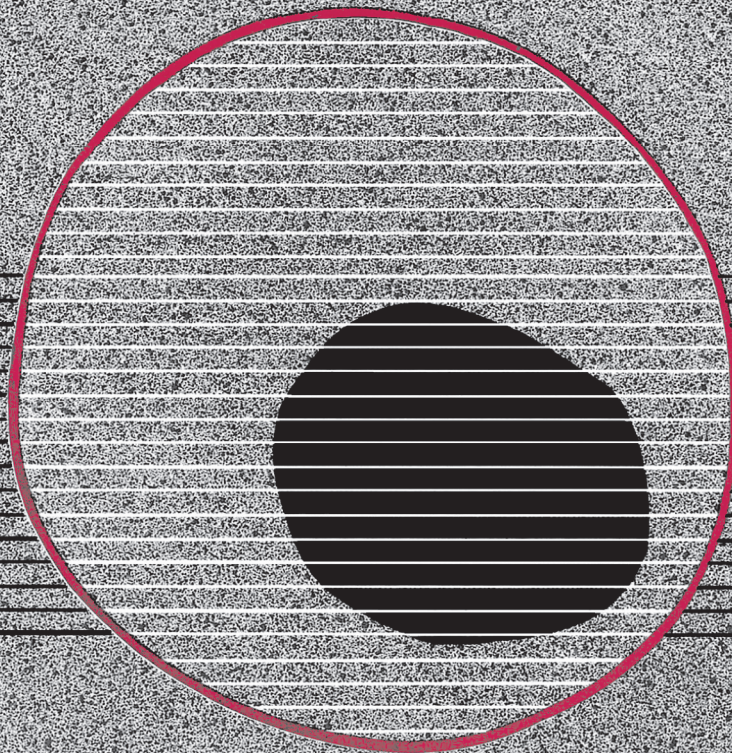


revisiones en

CANCER

TUMORES ENDOCRINOS

VOL. 16, NÚM. 1, 2002



revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 16

NÚM. 1

Tumor carcinoide J. R. Calle Fernández	1
Feocromocitomas y paragangliomas J. A. Díaz Pérez, A. Durán Rodríguez-Hervada	12
Neoplasias endocrinas múltiples A. Durán Rodríguez-Hervada, J. A. Díaz Pérez	21
Tumores de la corteza suprarrenal P. López Maciá	30
Gastrinoma. Síndrome de Zollinger-Ellison M. P. De Miguel Novoa	37

Tumor carcinoide

J. R. CALLE FERNÁNDEZ

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Oberndorfer acuñó el término “karzenoide” en 1907, queriendo enfatizar la naturaleza benigna de estos tumores, a diferencia de los carcinomas, a los que se parecían histológicamente (1). Pasaron muchos años antes de aceptarse que podían dar lugar a invasión local y metástasis a distancia. Hasta 1948, con el descubrimiento de la serotonina, y 1952, con el aislamiento del sistema celular enterocromafín, no pudo apreciarse enteramente el potencial endocrinológico de los tumores carcinoideos, confirmado por Lembeck en 1953, que encontró serotonina (5-hidroxitriptamina) en un carcinoide ileal. Los tumores carcinoideos son las neoplasias endocrinas más frecuentes después de las tiroideas, con una incidencia de 1,2-2,1 casos/100.000 personas/año (2,3), aunque puede ser un hallazgo de hasta el 1% de las autopsias. Pueden afectar a una amplia gama de órganos, aunque especialmente al tracto gastro-intestinal, pulmones y bronquios. El síndrome carcinoide sólo se presenta en el 20-30% de los tumores carcinoideos.

EMBRIOLOGÍA

Los tumores carcinoideos derivan de las células argentafines de Kulchitsky, que se encuentran en las criptas de Lieberkuhn del tracto gastrointestinal, así como en el tracto biliar, páncreas, bronquios, tiroides, paratiroides, cuerpo carotídeo y tracto urogenital. El nombre de argentafinomas que recibieron, como el de argentafines de las células progenitoras, procede de la propiedad de reducir las sales amoniacaes de plata, lo que crea gránulos negros fácilmente visibles en tejidos fijados con formalina. El término enterocromafines hace referencia a la capacidad de teñirse con cromato potásico (cromafines), rasgo de las células que contienen serotonina.

El origen embriológico de las células enterocromafines se ha prestado a la controversia. Se propuso que,

como todas las células que presentan captación y decarboxilación de precursores de aminas (células APUD), derivaban de la cresta neural, emigrando al intestino al madurar (4). Aunque el concepto unificador de las células APUD servía para enfatizar la producción de aminas bioactivas por los tumores, hoy en día parece claro que las células enterocromafines derivan del intestino embrionario (5,6).

El tumor puede tener su origen en el intestino embrionario anterior (bronquios, estómago, primera parte del duodeno, páncreas), medio (desde mitad del duodeno hasta mitad del colon transversal) o posterior (mitad del colon transversal, colon descendente, recto y tracto génito-urinario). Los tumores carcinoideos que provienen de los distintos segmentos del intestino embrionario difieren en los productos bioactivos segregados, lo que implica variaciones en la sintomatología y en los patrones de tinción inmunohistoquímica. Igualmente, las diversas localizaciones anatómicas y drenajes venosos contribuyen a modificar el cuadro clínico (Tabla I).

PATOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Aunque los tumores carcinoideos se pueden originar en muchos órganos, la mayoría provienen del intestino delgado. Por otra parte, los tumores malignos de esta localización son raros, de modo que el 34% del total corresponde a carcinoideos, elevándose la proporción al 77% de las neoplasias en el apéndice (7). Uno de cada 300 apéndices contiene un tumor carcinoide, tratándose casi siempre de un hallazgo casual.

Los sitios más comunes son apéndice, yeyuno-íleon, estómago y recto (8,9). También se han descrito tumores carcinoideos primarios en tracto biliar, páncreas, hígado, colon, ovario, bronquios, *glomus* yugular, tiroides, laringe.

TABLA I

DIFERENCIAS EN LOCALIZACIÓN, PRESENTACIÓN Y METÁSTASIS ENTRE LOS TUMORES CARCINOIDES ORIGINADOS EN INTESTINO EMBRIONARIO ANTERIOR, MEDIO O POSTERIOR

	<i>Anterior</i>	<i>Medio</i>	<i>Posterior</i>
Localización	Pulmón, estómago, 1ª parte duodeno, páncreas	Desde mitad duodeno hasta mitad colon transverso	Mitad colon transverso, colon descendente, recto, tracto génito-urinario
Presentación	Obstrucción pulmonar Síntomas neurohumorales atípicos	Obstrucción intestinal Síndrome carcinoide (diarrea y rubor) si metástasis	Usualmente descubierto por azar
Metástasis	25%, especialmente a hueso (osteoblásticas) Intratorácicas, ganglios	60-80% a hígado Raramente a hueso	5-40% a hueso (90% si > 2 cm)

Los carcinoides suelen reducir las sales de plata, llamándose, en este caso, argentafines positivos. La mayoría de los originarios del intestino embrionario medio lo son. Otros tumores no reducen espontáneamente las sales de plata, aunque sí pueden hacerlo si se añade una sustancia reductora tras exposición a soluciones de plata. Estas células se denominan argirofílicas, y la mayor parte de los carcinoides originados en el intestino anterior son argentafines negativos pero argirofílicos positivos. Sin embargo, los de intestino posterior suelen ser argentafines y argirofílicos negativos.

Los productos característicos de los tumores carcinoides son los 5-hidroxi-indoles. El aminoácido esencial triptófano, que en personas sanas se emplea casi en exclusiva para fabricar ácido nicotínico, con sólo el 1% transformado en 5-hidroxitriptamina, en los tumores carcinoides se transforma inicialmente en 5-hidroxi-triptófano, mediante el enzima triptófano-hidroxilasa. Este es el paso limitante en la síntesis de la serotonina. A continuación actúan las decarboxilasas para formar la serotonina o 5-hidroxi-triptamina. La serotonina se almacena en gránulos que pueden contener otras aminas y péptidos, cosegregándose con ella. Parte de la serotonina es captada por las plaquetas, donde se almacena, mientras que la fracción no almacenada es aclarada por diversos tejidos, sobre todo hígado y pulmón, y se inactiva por la monoaminoxidasa y la aldehidodeshidrogenasa, produciéndose ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA), que constituye más del 99% de los indoles urinarios en los sujetos normales y en la mayoría de los pacientes afectos de tumor carcinoide. La serotonina y el 5-hidroxi-triptófano urinarios apenas se incrementan, incluso en la mayor parte de los que presentan el síndrome carcinoide.

Los pacientes con carcinoide gástrico difieren de este patrón en que, además de 5-HIAA, segregan gran cantidad de serotonina y 5-hidroxitriptófano, así como de histamina. Esto podría deberse a la falta, en estos tumores, del enzima aminoácido decarboxilasa, por lo que la

conversión de 5-hidroxi-triptófano a serotonina tendría que producirse en otros tejidos. Aunque la histamina resulta de la decarboxilación de la histidina, su presencia puede explicarse por el hallazgo de una decarboxilasa específica para la histidina, aun faltando el enzima general para el resto de los aminoácidos.

Los tumores provenientes del intestino medio, segregan serotonina y en la orina de los pacientes con estos tumores se encuentran niveles elevados de su metabolito, el 5-HIAA. Los tumores originados en el intestino anterior presentan frecuentemente disminución de la capacidad de convertir el 5-hidroxi-triptófano en serotonina, por lo que segregan primariamente 5-hidroxi-triptófano. Sin embargo, éste es convertido en serotonina y sus metabolitos en los tejidos periféricos y, por tanto, también presentan una secreción elevada de 5-HIAA en orina. Por el contrario, los carcinoides derivados del intestino embrionario posterior habitualmente no producen grandes cantidades de 5-hidroxi-triptófano ni de serotonina, y los pacientes con estos tumores no presentan aumento de la excreción urinaria de 5-HIAA. El exceso en la producción de histamina que, como hemos reseñado, es la regla en los enfermos con carcinoide gástrico, se presenta de forma variable en carcinoides de otros orígenes.

Además de las citadas sustancias, los tumores carcinoides son capaces de segregar un gran número de hormonas y aminas biológicamente activas: prostaglandinas, sustancia P, bradicinina, kaliceína, catecolaminas, motilina, bombesina, insulina, glucagón, somatostatina, ACTH, hCG, calcitonina, neurotensina... Estos productos bioactivos serían los responsables de la sintomatología típica del síndrome carcinoide. También se ha propuesto que algunos de ellos, como la histamina, colecistoquinina, secretina, enteroglucagón, bombesina, prostaglandinas, gastrina, insulina y glucagón, por sus potentes efectos tróficos y su capacidad para potenciar carcinógenos, inducirían la hiperplasia de ciertas líneas celulares y su eventual transformación maligna (10).

Esto explicaría la frecuente presentación de otros tumores malignos primarios asociados con los carcinoides, frecuencia que oscila entre el 15 y el 53% (7,11), muy por encima de lo habitual en la población general afectada de cáncer, entre el 2 y el 8% (12). El mayor porcentaje de neoplasias asociadas lo tienen los carcinoides del área yeyuno-ileal, mientras que en los rectales no parece presentarse un aumento de la incidencia, lo que sería congruente con la menor liberación de sustancias activas de los tumores derivados del intestino posterior embrionario.

Macroscópicamente, los tumores carcinoides tienen un aspecto sólido y amarillento, reflejando su elevado contenido en lípidos. Desde el punto de vista histológico, se componen de pequeñas células epitelioides con núcleos basófilos y bajo índice mitótico. Las células pueden disponerse en forma de pequeños nidos, filamentos o masas de células epiteliales, regulares, cúbicas o poliédricas, que sólo ocasionalmente adoptan distribución glandular. Las células guardan notable semejanza entre sí. Si se observan al microscopio de fluorescencia tras tratamiento con formaldehído habitualmente se aprecia un color amarillento debido a la presencia de serotonina. Los estudios inmunológicos revelan frecuentemente positividad para una serie de hormonas polipeptídicas. Con el microscopio electrónico se pueden ver gránulos neurosecretorios. Como ocurre con otras líneas celulares tumorales de origen neurosecretor, estas células contienen marcadores comunes, la enolasa específica de la neurona y la cromogranina A. Ésta es un péptido de 431 aminoácidos, presente en la mayoría de las células neuroendocrinas. Suele tener la misma distribución que la reacción argirofílica positiva, pero es más específica, ya que algunos componentes intracelulares distintos a los gránulos neurosecretorios pueden reaccionar con la plata. La enolasa específica de la neurona, presente en las neuronas centrales, no es un componente de los gránulos de secreción y resulta muy útil para identificar tejidos neuroendocrinos argirofílicos negativos que no reaccionan con anticuerpos a cromograninas y tumores mal diferenciados.

Lo habitual es que cuando aparecen los síntomas típicos del síndrome carcinóide, el tumor ya haya metastatizado. Los tumores carcinoides primarios del tracto gastrointestinal suelen ser nodulares, pequeños, firmes y amarillentos, circunscritos a las mucosas o, más frecuentemente, con invasión y metástasis, fundamentalmente en el hígado, que se encuentra muy aumentado de tamaño, con menor afectación de los ganglios linfáticos que drenan al tumor primario. Es característico que éste sea muy pequeño, en relación con el tamaño de sus metástasis. El hígado usualmente está ocupado por nódulos que varían de pequeños focos microscópicos a cientos de nódulos macroscópicos de hasta 10 cm de diámetro. Los nódulos más grandes muestran, a menudo, áreas de hemorragia central y fibrosis, tras haber sufrido degradación espontánea, posiblemente por haberse sobrepasado la capacidad de aporte vascular. No es habitual la presentación de metástasis en otros lugares, aparte del hígado y de los ganglios linfáticos, con la excepción de los carcinoides

bronquiales, pancreáticos y los provenientes del intestino embrionario posterior, que con frecuencia muestran metástasis óseas osteoblásticas.

Los tumores carcinoides primarios del tracto gastrointestinal a menudo presentan fibrosis local, que produce rigidez y curvamiento en la pared intestinal. Menos frecuente es el desarrollo de fibrosis extensas en el corazón y las serosas.

En el corazón hay un marcado engrosamiento y proliferación del endocardio, con especial predilección por las cavidades derechas, mientras que las izquierdas se afectan con menor asiduidad (menos del 10%) y gravedad, con la excepción de los carcinoides bronquiales, en los que predominan las lesiones izquierdas. Dentro de cada cavidad cardíaca, la fibrosis se distribuye de manera desigual, aunque con mayor tendencia a afectarse las válvulas y las cuerdas tendinosas. La placa fibrótica suele limitarse a la cara inferior de la válvula, que aparece blanca, engrosada e inmóvil, mientras que las cuerdas tendinosas también están engrosadas y acortadas. Las disfunciones valvulares más frecuentes son la estenosis pulmonar y la insuficiencia tricuspídea. A diferencia de la fibroelastosis endocárdica, en la cardiopatía carcinóide no hay disrupción de la lámina elástica interna ni cambios fibróticos en la muscular.

Se han descrito cambios fibróticos similares en las serosas, especialmente en las superficies peritoneales del diafragma y en los órganos abdominales, con fibrosis y retracción extensas del mesenterio, con fijación pélvica y rectal, así como fibrosis retroperitoneal con obstrucción ureteral.

Con menor frecuencia, y en estadios avanzados, se ha encontrado esclerosis elástica por proliferación del tejido elástico en íntima y adventicia de las arterias mesentéricas, favoreciendo la isquemia y el infarto intestinal.

La etiología de estas lesiones fibróticas y escleróticas no está clara. Aparte del factor trófico que comentábamos anteriormente, debe destacarse que estas alteraciones en endocardio y peritoneo, que por lo demás son únicas, se han podido reproducir mediante la administración crónica de metisergida, inhibidor de la serotonina con una estructura química similar a la misma y al ácido lisérgico (13).

CLÍNICA

Se ha utilizado el término síndrome carcinóide para describir las manifestaciones humorales de los tumores carcinoides: diarrea, rubor y enfermedad valvular cardíaca, que configuran la tríada clásica, a la que se puede añadir el broncoespasmo, que ocurre en un número menor, aunque significativo, de pacientes. Sin embargo, muchos de estos pacientes no desarrollan el síndrome. La frecuencia varía con el lugar de origen del tumor, presentándose más a menudo, en torno al 40-50%, en los pacientes con carcinoides del intestino delgado y colon proximal. Es menos frecuente en los tumores bronquiales, raro en los apendiculares y no tiene lugar en los rectales, incluso cuando ya están muy extendidos y han metastatizado.

El desarrollo del síndrome carcinoide también depende de la masa tumoral total y de la extensión de las metástasis, de manera que no aparece en los casos en los que el volumen tumoral es muy pequeño. Los pacientes con el síndrome florido casi indefectiblemente tienen metástasis hepáticas (9). Esto puede deberse a que el hígado es capaz de inactivar las sustancias bioactivas liberadas por los tumores abdominales al sistema porta, pero el drenaje venoso de las propias metástasis hepáticas va directamente a la circulación sistémica, con lo que no tiene lugar dicha inactivación. En consonancia con esto está el hecho de que los tumores bronquiales, testiculares y ováricos se asocian con frecuencia con el síndrome carcinoide sin necesidad de que haya metástasis en hígado, ya que estos tumores segregan directamente a la circulación general.

Los tumores carcinoideos también forman parte de las neoplasias endocrinas múltiples (MEN), habiéndose descrito en el 5-10% de los MEN I, especialmente los de bronquio, duodeno y timo, aunque en estos casos rara vez se acompañan de síndrome carcinoide (14). Así mismo, también pueden acompañar a los MEN II (15). Aunque estas neoplasias múltiples son familiares, éste no suele ser el caso de los carcinoideos, con la excepción de los afectos de carcinoma medular de tiroides. Debido a la combinación de la alteración genética de un gen supresor tumoral anormal con el efecto trófico de la hipergastrinemia, el 13% de los pacientes con MEN I y síndrome de Zollinger-Ellison desarrollan carcinoideos gástricos. También se han descrito asociaciones con feocromocitoma, con el síndrome de von Hippel-Lindau y con neurofibromatosis.

Algunos pacientes experimentan todos los componentes del síndrome carcinoide, mientras que a otros les faltan uno o más de ellos. Vamos a hacer algunas consideraciones por separado de dichos síntomas:

RUBOR

Aunque hay muchas posibles causas de rubor que hay que descartar (Tabla II), es muy característico del síndrome carcinoide, donde se presenta de manera casi universal, variando desde una simple molestia, hasta provocar la incapacitación por vasodilatación intensa con síntomas presincoales asociados y palpitaciones molestas. Las características particulares del mismo pueden indicarnos el lugar de origen del tumor. Así, los derivados del intestino embrionario medio suelen cursar con rubor de color entre rojo oscuro y cianótico, habitualmente limitado a cara, cuello y parte superior del tronco, aunque puede extenderse a todo el cuerpo en episodios más severos. Se asocia con una sensación de quemazón leve. Empieza repentinamente y habitualmente es breve, de segundos o 1-2 minutos. Tras varios años, los enfermos pueden desarrollar cambios cutáneos permanentes, con teleangiectasias venosas y coloración azulada de barbilla, nariz y región malar. Infrecuentemente, se asocia con hipotensión. En general, es más molesto que incapacitante.

TABLA II
CAUSAS DE RUBOR

<i>Fisiológico</i>
Menopausia
Bebidas calientes
Algunos alimentos o condimentos
Distrés emocional
<i>Farmacológico</i>
Alcohol
Alcohol más clorpromazina o disulfaram
Nifedipino
Diltiacem
Nitroglicerina y otros nitritos
Ácido nicotínico
Dopaminérgicos
Hormonas peptídicas: GRH, CRH, TRH, glucagón, pentagastrina
<i>Por enfermedades</i>
Síndrome carcinoide
Mastocitosis
Leucemia mielocítica basofílica crónica
VIPoma
Feocromocitoma
Carcinoma medular del tiroides
Hipernefroma
Convulsiones diencefálicas

El rubor asociado con el carcinoide gástrico es de color marrón rojizo, abigarrado, en forma serpigínosa y de ronchones por todo el cuerpo, pudiendo incluso afectar a las palmas de las manos y las plantas de los pies, donde puede originar un intenso prurito.

En cuanto a los tumores bronquiales, es de un rojo muy vivo, confluyente, cubriendo la mayor parte del cuerpo y con una duración que a veces es muy prolongada, incluso de días. Normalmente se acompaña de broncoespasmo, lagrimeo, edema periorbitario, congestión nasal, quemosis, hipotensión severa, oliguria y diarrea. Puede asociarse con desorientación, ansiedad y temblor.

Podemos decir que el rubor de los carcinoideos gástricos y bronquiales tiene unas características más marcadas, lo que facilita el diagnóstico. Por lo que respecta a los tumores que derivan del intestino medio embrionario, la rubefacción puede confundirse con la que se produce en la mastocitosis, pero ésta es más prolongada y suele asociarse a hipotensión marcada, taquicardia y mareo.

El rubor puede ser espontáneo, pero a veces es inducido por estímulos que originan un aumento de la actividad adrenérgica, como el ejercicio, las emociones, la defecación, la palpación del hígado o el dolor. También el calor o la ingesta de alcohol o alimentos ricos en tiramina. Todos estos factores, excepto el comer, también pueden desencadenar el enrojecimiento en la mastocitosis. El comer es muy común que origine un episodio en los carcinoideos gástricos.

Puede darse el caso de que el mismo factor produzca sintomatología profusa en unas ocasiones y en otras no afecte en absoluto al individuo. De todos modos, los pacientes suelen aprender a reconocer su propio umbral. A veces, es un acompañante el que se percata de la presentación de un episodio que pasa desapercibido al interesado. En personas de color, lo más visible puede ser la inyección conjuntival.

En un principio, se pensó que la serotonina sería la sustancia responsable de este síntoma, pero se dedujo que debía de haber otros mecanismos por la poca correlación entre nivel de 5-HIAA y severidad del rubor. Se ha demostrado que las catecolaminas inducen el rubor a través de un mecanismo indirecto (16) y que los episodios provocados por estímulo simpático o alcohol pueden mejorar con la administración de alfa-bloqueantes. También se ha demostrado que las catecolaminas estimulan la actividad de la kaliceína tumoral, resultando una liberación de cininas vasoactivas (17), que hoy en día se consideran firmes candidatas a ser las mediadoras primarias del rubor. Otros productos tumorales que podrían participar en la producción del rubor son las prostaglandinas, gastrina e histamina. Las dos últimas probablemente jueguen un papel muy importante en el caso de los carcinoides gástricos.

La histamina parece estar implicada en las ronchas, urticaria y prurito de estos tumores. Del mismo modo, los alimentos pueden provocar liberación de gastrina. La inhibición de ésta mediante somatostatina previene la rubefacción inducida por comidas muy proteicas o pentagastrina.

DIARREA

Como el rubor, la diarrea es muy común en el síndrome carcinoide, presentándose en el 80% de los pacientes. En estadios iniciales puede ser sólo postprandial pero, al progresar la enfermedad, puede aparecer en cualquier momento del día o de la noche, si bien se mantiene la tendencia a la exacerbación después de las comidas, independientemente del tipo de alimentos ingeridos. Habitualmente no se relaciona con los episodios de rubor.

El número de deposiciones varía mucho, entre 2 y 30 diarias. La mayor parte de las veces produce discomfort, aunque sin llegar a ser incapacitante. El tenesmo no es raro, como tampoco los calambres y el dolorimiento abdominal. En ocasiones, la diarrea puede ser masiva, de varios litros, asociándose a malabsorción y desequilibrios hidroelectrolíticos. A veces, no responde a los antidiarreicos habituales y, sin embargo, sí a los inhibidores de la síntesis de serotonina o antiserotonérgicos, lo que habla a favor de que la serotonina esté implicada en este síntoma.

Sin embargo, también otras sustancias estimulan la musculatura lisa gastrointestinal, el volumen de las heces, el tono y la actividad electromecánica, como la sustancia P, las prostaglandinas, la kaliceína y la histamina. Además, la somatostatina, inhibiendo a las prostaglandinas y péptidos intestinales, se ha visto que alivia notablemente la sintomatología.

Pero la fisiopatología de la diarrea posiblemente sea multifactorial, pudiendo jugar un papel la disminución de la perfusión vascular, la linfangiectasia secundaria a la invasión tumoral del mesenterio, la resección intestinal o el crecimiento bacteriano por encima de un tumor que obstruya parcialmente el intestino.

MANIFESTACIONES CARDIACAS

Hasta el 20% de los pacientes con tumor carcinoide pueden desarrollar enfermedad cardíaca como presentación inicial, a consecuencia del engrosamiento en forma de placas del endocardio de válvulas, aurículas y ventrículos. Si bien el desarrollo de las lesiones es tardío, en estadios avanzados pueden llegar a dominar el cuadro clínico, pudiendo afectar hasta al 50% de los pacientes.

La fibrosis endomiocárdica afecta más comúnmente al lado derecho, produciéndose estenosis pulmonar e insuficiencia tricuspídea. Cuando estas afecciones valvulares coinciden con foramen oval patente, puede producirse una desaturación del oxígeno arterial por *shunt* derecha-izquierda, con lo que el eritema facial característico puede transformarse en un color oscuro y cianótico. La insuficiencia cardíaca congestiva puede ser un importante factor de morbilidad y mortalidad. El hecho de que el lado izquierdo esté más preservado podría deberse a la inactivación en pulmón de los mediadores tumorales que inducen estos cambios. A pesar de ello, puede afectarse el lado izquierdo, sobre todo en los pacientes con carcinoide bronquial, aunque rara vez hasta producir insuficiencia cardíaca izquierda, así como las venas cavas, el seno coronario y la arteria pulmonar.

Los signos de insuficiencia cardíaca pueden exacerbarse si se acompaña de hipoproteinemia por malnutrición, diarrea crónica y afectación hepática.

En el origen de estos cambios se ha implicado a la serotonina. Esto viene avalado porque las lesiones cardíacas graves parecen estar limitadas a los pacientes con niveles elevados de 5-HIAA. Los pacientes con cardiopatía tienen valores mucho más altos (2-4 veces) de serotonina en plasma y plaquetas y de 5-HIAA en orina.

MANIFESTACIONES PULMONARES

El broncoespasmo puede verse en alrededor del 20-25% de los pacientes con tumor carcinoide, sobre todo asociado a episodios de rubefacción. Se atribuye a la liberación de mediadores humorales como la serotonina, bradicininas, histamina y sustancia P.

Hay otra serie de manifestaciones pulmonares causadas por los carcinoides bronquiales. Dentro de éstos, debe distinguirse a los atípicos, que son los que presentan al menos uno de los criterios de Arrigoni (18):

a) áreas de necrosis; b) actividad mitótica elevada; c) pleomorfismo e irregularidad nuclear; d) hiper celularidad con arquitectura desorganizada. Estas formas atípicas, que suponen un 7,5-11,5% del total, tienen un peor pronóstico, metastatizando hasta en un 70%. Tienden a presentarse en los campos pulmonares periféricos. Aun-

que el 20% de los carcinoides bronquiales son asintomáticos, el resto puede cursar con neumonía recurrente, fiebre, hemoptisis, dolor torácico y síndrome consuntivo. El síndrome carcinoide sólo se presenta en el 5-10% de los casos. Cuando se afecta el corazón, lo hace más frecuentemente en el lado izquierdo.

OTROS SÍNTOMAS

Los pacientes con carcinoides intestinales frecuentemente presentan "crisis abdominales" recurrentes, simulando un cuadro de obstrucción intestinal aguda o perforación, con dolor, distensión abdominal, tenesmo, náuseas, vómitos, fiebre, leucocitosis. Esto puede estar producido por: a) obstrucción intestinal por tumor en mesenterio o pared intestinal o por producción de vólvulos; b) infarto por oclusión vascular; c) abdomen agudo por cambios inflamatorios tras infarto y necrosis espontáneas.

Los tumores carcinoides productores de ACTH suponen el 4% de los síndromes de Cushing por ACTH ectópico, dándose sobre todo en bronquio y timo. Los carcinoides bronquiales secretores de ACTH pueden responder a la dexametasona, lo que puede conducir a un diagnóstico erróneo de producción hipofisaria de ACTH. Si a la diarrea del síndrome carcinoide se le suman las anomalías electrolíticas del hipercortisolismo, puede verse amenazada la vida. Los carcinoides también pueden segregar GRH, CRH, subunidad alfa de la hCG o ANP.

La ingesta diaria de triptófano oscila entre 1.000 y 1.500 mg/día, dependiendo de la ingesta de proteínas. Habitualmente, sólo el 1% se convierte en serotonina y el resto se incorpora a las proteínas corporales, se convierte en niacina o se metaboliza y excreta. En carcinoides grandes el 30-50% del triptófano dietético se desvía hacia el metabolismo de los 5-hidroxi-indoles, pudiendo producirse déficit de niacina y pelagra. Esto se ve acentuado por el pobre balance proteico y la diarrea por malabsorción. En esta situación, la ingesta de proteínas limita la disponibilidad de las mismas, y el 5-HIAA urinario oscila dependiendo de dicha ingesta. En ocasiones puede presentarse hipoalbuminemia severa, así como úlcera péptica, miopatía por síntesis deficitaria de proteínas, artropatía, fibrosis retroperitoneal o hiperglucemia.

EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La edad media de los pacientes con carcinoide es de 50 años. Muchos carcinoides son meros hallazgos casuales de autopsia, de modo que en 1 de cada 150 se encuentra un pequeño carcinoide intestinal. También se ve en 1 de cada 300 apendicectomías y en 1 de cada 2.500 proctoscopias.

Los carcinoides apendiculares tienen un bajo potencial de malignidad y raramente metastatizan, lo que también puede aplicarse a los rectales. En estos dos tipos de carcinoides la presentación de metástasis está muy relacionada con el tamaño del tumor primario, de

modo que los menores de 2 cm (que representan el 95% de los casos), rara vez metastatizan. Por el contrario, los más grandes han metastatizado en el momento del diagnóstico hasta en el 30% de los casos.

El resto de los carcinoides metastatizan con mayor frecuencia, invadiendo inicialmente los ganglios linfáticos regionales para luego dar metástasis a distancia, especialmente en el hígado, que muchas veces es el único sitio de diseminación. Otros lugares, como el hueso, se afectan mucho más raramente.

Se puede considerar que hay tres determinantes a la hora de valorar el riesgo de metástasis de un carcinoide gastrointestinal: a) tamaño del tumor primario; b) penetración en serosas; y c) localización del primario en intestino delgado (19).

Dentro de los carcinoides gástricos hay 3 tipos: El tipo I, el más frecuente (70-80%), se asocia con gastritis atrófica crónica y con enfermedades autoinmunes, como la anemia perniciosa, relacionándose con la aclorhidria y la hipergastrinemia consiguiente. Suelen ser tumores pequeños, múltiples y benignos. El tipo II (menos del 5%) se desarrolla habitualmente en pacientes con MEN I y síndrome de Zollinger-Ellison. Relativamente benignos, aunque metastatizan más que los anteriores. Los del tipo III (representan al 20%) son esporádicos, sin relacionarse con el nivel de gastrina y más agresivos, con mayor potencial metastático. Hasta el 65% de los que sufren una resección tienen metástasis locales o hepáticas. Mientras que en muchos del primer tipo la extirpación puede ser mediante endoscopia, los mayores de 2 cm con producción de gastrina suelen ser subsidiarios de antrectomía y resección local, con cirugía más agresiva para los tumores gástricos esporádicos. Los del tipo III, sin embargo, no responden a la antrectomía.

Los carcinoides bronquiales también pueden dar metástasis en mediastino, suprarrenales, tiroides o ganglios de la base.

En general, los carcinoides son de crecimiento relativamente lento. En comparación con otras neoplasias, la supervivencia es buena, variando con la localización: 99% a los 5 años para los apendiculares, 80-90% para los rectales y pulmonares, 50% para los de intestino delgado. Un tumor sin metástasis puede curarse quirúrgicamente. Si hay metástasis no funcionantes o ligeramente funcionantes, sin síndrome, el crecimiento lento puede ser compatible con años y hasta décadas de vida confortable. Cuando hay síndrome, la evolución es más rápida, falleciendo la mayoría de las veces por acción farmacológica del tumor.

DIAGNÓSTICO

Si por la clínica sospechamos que el paciente tiene un tumor carcinoide, debemos confirmarlo mediante la determinación de la excreción de 5-HIAA en orina de 24 horas. Se puede considerar que el diagnóstico es sencillo porque prácticamente todos los pacientes con carcinoide presentan elevación de este metabolito. Sin embargo, algunos tumores segregar preferentemente

5-hidroxi-triptófano (sobre todo los gástricos y también los bronquiales), pero éste sufre una conversión en los tejidos periféricos a serotonina, por lo que el nivel de 5-HIAA también se encuentra elevado, suponiendo el 50-60% del total de 5-hidroxi-indoles urinarios. Hay que destacar que no existe correlación entre la gravedad del síndrome y los niveles de 5-HIAA, lo que es congruente con el hecho de que la serotonina no es el mediador principal del rubor.

La mayor parte de los laboratorios dan como límite superior del 5-HIAA en orina de 24 horas 8-10 mg. Niveles por encima de 30 son diagnósticos, mientras que entre 10 y 30 mg permanece la duda. Los valores más habituales en el síndrome carcinoide oscilan entre 25 y 250 mg, estando la mayoría por encima de 100 mg y, en algunas ocasiones, incluso de 500 mg/24 h. También se puede encontrar un aumento moderado de la serotonina en plasma, pero debido a las fluctuaciones es preferible medirla en plaquetas, donde permanece estable, lo que puede ser útil, especialmente en tumores poco secretores.

Para la determinación de 5-HIAA hay que evitar, 3 días antes, la toma de alimentos que interfieran: aguacate, bananas, berenjenas, tomate, ciruelas, nueces y piñas, que dan falsos positivos, así como de medicamentos que dan tanto falsos positivos (jarabes para la tos con guayacolato, reserpina, acetaminofén, fluoruracilo, melfalán, solución de lugol, metanfetamina, metocarbamol, fenacetina, cafeína) como falsos negativos (fenotiacinas, ACTH, clorpromazina, imipramina, isoniazida, IMAO, metildopa, heparina). Guardando estas precauciones, la sensibilidad de la prueba es del 75% y la especificidad se acerca al 100%.

La obstrucción intestinal y otras afecciones del intestino delgado pueden liberar serotonina suficiente como para producir una excreción urinaria de 5-HIAA de hasta 25 mg/día. Como ya hemos comentado anteriormente, la cromogranina A y la enolasa específica de la neurona son buenos marcadores de tumor carcinoide. La cromogranina A es muy sensible, está aumentada en más del 80% de los pacientes con tumores carcinoideos y parece correlacionarse con el tamaño de los mismos. La enolasa es menos específica y sólo se eleva en el 40%, aunque puede ser útil en algunos no secretores de difícil diagnóstico. También pueden medirse otras hormonas intestinales como neuropéptido K, gastrina, sustancia P, kaliceína, bradisinina, calcitonina, glucagón, VIP, histamina, etc., para excluir otros tumores neuroendocrinos.

Cuando el 5-HIAA urinario da resultados equívocos, puede medirse la serotonina en sangre. El valor medio normal es de 71-310 ng/ml. En pacientes con síndrome carcinoide lo habitual es que estas cifras sean claramente superiores, por encima del doble o el triple del límite superior, al menos.

Es especialmente importante distinguir los tumores carcinoideos de la mastocitosis, ya que ambos cursan con episodios de enrojecimiento facial y con diarrea. Sin embargo, el rubor de los afectos de mastocitosis suele ser más prolongado y acompañado frecuentemente de hipotensión, taquicardia y mareo. La diarrea en estos pacientes es más intermitente que en los que tienen un

tumor carcinoide. Aunque cada vez se utiliza menos, el test de provocación con epinefrina o pentagastrina puede aclarar las dudas, de modo que con estas sustancias se evoca un episodio de rubor en los tumores carcinoideos, mientras que en la mastocitosis el enrojecimiento se inhibe. Para llevar a cabo el test de estímulo con epinefrina se prepara una solución de la misma de 1 microg/ml. Se administra un bolo i.v., comenzando con dosis muy bajas, de 0,05 microg, por si se tratara de un paciente muy sensible al medicamento. Se van doblando las dosis cada 10 minutos, hasta llegar a un máximo de 6,4 microg (algunos autores suben hasta 10 microg). El rubor suele presentarse en los 60 segundos siguientes a la administración de la epinefrina y desaparece a los 3-4 minutos. Si se produce un episodio con una dosis, repetirla o doblarla como confirmación. No deben darse dosis superiores al doble de la umbral que provoca rubor, ya que podrían ocasionar hipotensión y taquicardia peligrosas. El test de la pentagastrina (0,06 mg/kg peso i.v.) es similar, combinándose habitualmente con la medida de serotonina, que debe aumentar al menos un 40%. En ambas pruebas ha de disponerse de fentolamina, metoxamina y octreótido por si se presenta hipotensión severa.

Muchas veces el hígado está masivamente afectado, siendo fácil el diagnóstico mediante gammagrafía, tomografía axial computarizada (TAC) o ecografía. La mayoría de las veces no es preciso realizar biopsia. Las alteraciones en la función hepática suelen ser desproporcionadamente moderadas en relación al tamaño de las metástasis, que muchas veces superan la masa del tumor primario en 100 o 1.000 veces. Por esto, habitualmente es superfluo intentar hacer un diagnóstico exhaustivo de localización del primario, a menos que existan pruebas de que éste está produciendo sintomatología específica. Como ya se ha dicho, el tipo de rubor ayuda mucho en la localización del tumor primario. Si el tumor no produce los síntomas del síndrome carcinoide hay que guiarse de otros, como obstrucción intestinal, que ayudan a encontrar el tumor, lo que en ocasiones es difícil, ya que algunos primarios escapan al examen radiológico con contraste de bario del tracto gastrointestinal. También pueden utilizarse otras técnicas como la TAC, la resonancia magnética o la arteriografía, ésta especialmente útil para evaluar la afectación pancreática. Pero aunque la TAC con contraste tiene una sensibilidad del 87% para identificar metástasis en hígado y también ofrece buenos resultados para visualizar afectación mesentérica o aumento de ganglios mesentéricos, respecto al tumor primario da peores resultados por su localización, muy comúnmente submucosa. Los carcinoideos rectales, que habitualmente cursan sin síntomas humorales, se suelen apreciar en la sigmoidoscopia a unos 5-8 cm desde el ano. La confirmación del diagnóstico se realiza mediante examen histológico de la pieza biopsiada o resecada.

Es necesario completar el estudio con una ecocardiografía, para comprobar si existen anomalías cardíacas. En los carcinoideos bronquiales, además de la radiografía de tórax y la TAC, la endoscopia directa ofrece una sensibilidad por encima del 80%, ratificando el diagnóstico con la biopsia transbronquial.

Los tumores carcinoides expresan varios receptores de péptidos neuroendocrinos, lo que se ha utilizado para realizar gammagrafías tras la administración de un análogo de somatostatina (octreótido) marcado con I-123 o In-111 (20) o de meta-yodo-bencil-guanidina (MIBG) marcada (21). El primero tiene mayor sensibilidad tanto para tumores primarios como para metástasis, siendo dicha sensibilidad de al menos un 90%, incluyendo lesiones menores de 1 cm (casi el 100% de sensibilidad en lesiones extrahepáticas). No es una prueba específica, ya que el trazador se fija en otros tumores endocrinos y algunos procesos inflamatorios, pero una imagen positiva junto a una alteración en la bioquímica prácticamente dan el diagnóstico. Para identificar tumores primarios tiene una sensibilidad del 60%, claramente superior a la de la TAC (22).

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO DE LOS TUMORES CARCINOIDES NO FUNCIONANTES

Aunque no den síntomas, deben extirparse, lo que en ocasiones lleva a la curación. Se hace una resección en bloque limitada, junto con los ganglios linfáticos regionales, para los tumores menores de 1,5-2 cm, mientras que para los que superen este tamaño la resección ha de ser mayor, ya que la presencia de invasión guarda una gran correlación con el tamaño. Por ejemplo, en el recto, sólo el 7% de los menores de 2 cm invaden y metastatizan en ganglios linfáticos, mientras que lo hacen el 90% de los mayores de 2 cm. En el apéndice los mayores de 2 cm han metastatizado hasta en el 30% en el momento del diagnóstico y muy infrecuentemente en los más pequeños.

Con frecuencia, los carcinoides intestinales son múltiples, por lo que si se halla un tumor primario hay que descartar la existencia de otros. Hay que extirpar unos 10 cm de tejido sano alrededor del tumor, con cuidado de no hacer resecciones demasiado extensas que aumentan el riesgo de producir un síndrome de intestino corto, al que podría añadirse en un futuro un síndrome carcinóide. En ocasiones, cuando la lesión primaria es inoperable y/o hay extensas metástasis, se puede hacer un *by-pass* de un vólvulo u obstrucción, lo que puede resultar paliativo durante años.

Los carcinoides gástricos de los tipos I y II menores de 2 cm deben tratarse con excisión local y vigilancia mediante endoscopia cada 6-12 meses. A los mayores se les practica una gastrectomía parcial. Los tipo I asociados con gastritis crónica atrófica e hipergastrinemia secundaria son candidatos para antrectomía, aunque esto está en discusión. En los tipo III se realiza una gastrectomía parcial o total con resección de los ganglios linfáticos locales.

Los pacientes con enfermedad cardiaca grave sin operar no son candidatos para la cirugía hepática por el riesgo de hemorragia inducida por el aumento de las presiones derechas en el momento de la intervención. A veces se operan lesiones cardiacas a pesar de presentar

poca sintomatología cardiaca, previendo una ulterior resección hepática (23).

Siempre hay que medir serotonina y cromogranina A en el tumor resecado y, si están presentes, monitorizar cada 6 meses, lo que puede permitirnos la detección precoz de una hipotética extensión tumoral o del comienzo de un síndrome carcinóide. Para el seguimiento post-cirugía, tanto en funcionantes como en no funcionantes, también es de gran utilidad el octreótido marcado. Si se está en tratamiento con el mismo, hay que suspenderlo 2 semanas antes del test.

La mayoría de los carcinoides no responden a la radioterapia y, en cuanto a la quimioterapia, la respuesta es peor que en los funcionantes.

TRATAMIENTO DE LOS TUMORES CARCINOIDES FUNCIONANTES

Aunque en muchos casos ya existen metástasis importantes en el momento de aparición de los síntomas, no es raro que el paciente sobreviva 3 ó 5 años, e incluso 10 ó 20. En general, la naturaleza indolente del tumor hace que la mortalidad sea consecuencia de malnutrición, obstrucción o infarto intestinal o insuficiencia cardiaca derecha, más que por crecimiento directo del mismo.

Los objetivos del tratamiento son la reducción de la masa tumoral y el control medicamentoso de los síntomas. Lo primero se consigue mediante cirugía o quimioterapia, lo que, además, implica una disminución concomitante de la liberación de mediadores tumorales, mejorando la sintomatología.

La cirugía muy rara vez es curativa, ya que lo habitual es que cuando se presente el síndrome carcinóide el tumor ya haya metastatizado. Los pocos casos en los que sí se consigue la curación se circunscriben a los teratomas del ovario o testículo, a los carcinomas de laringe o a algunos tumores bronquiales, que dan síndrome sin metástasis. También pueden curarse excepcionalmente algunos pacientes que presentan nódulos o metástasis hepáticas resecables. En el resto de los afectados por el síndrome la cirugía sólo es paliativa, aunque muchas veces este tipo de intervención da muy buenos resultados. Siempre que se vaya a operar, hay que tener somatostatina a mano por si se presenta una crisis carcinóide. La resección de asas intestinales se limita a los casos de obstrucción, infarto o sangrado. El principal objetivo de la cirugía es la reducción de la masa metastásica, habitualmente concentrada en hígado. La exéresis es más eficaz si se realiza en un solo lóbulo. Si sólo hay uno o unos pocos nódulos metastásicos puede hacerse una resección en cuña o subsegmentaria, pero si la alteración es más difusa, y dentro de un solo lóbulo, debe practicarse lobectomía total.

En otros casos hay que recurrir a la embolización o ligadura de la arteria hepática. Esto es posible porque los tumores están vascularizados por la arteria hepática en un 90%, mientras que el parenquima hepático puede quedar viable gracias a que el aporte vascular viene dado por la vena porta en un 50%.

La ligadura ofrece la ventaja de que en ocasiones puede eliminarse el tumor primario en el mismo acto quirúrgico. Sin embargo, la embolización es más eficaz y menos peligrosa, sin los riesgos de una anestesia general. El mayor factor limitante a largo plazo es el desarrollo de arterias colaterales al ligar la arteria hepática principal, por lo que es preferible embolizar las ramas arteriales más pequeñas (24). La mayoría de las veces es posible embolizar por vía percutánea, lo que facilita repetir la técnica si es preciso, aunque teniendo en cuenta que no está desprovista de morbilidad y mortalidad de hasta el 2%. Una complicación grave es la crisis carcinoide, que puede evitarse mediante la administración profiláctica de octreótido (25).

La mayoría de pacientes, al menos el 80%, presenta una mejoría subjetiva y objetiva. La duración media de la respuesta al tratamiento es de 3 años para la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas y de 5 a 13 meses para la ligadura o embolización, aunque si se combinan con quimioterapia la respuesta se prolonga, de modo que la combinación embolización con inyección de quimioterapia percutánea posiblemente sea el tratamiento cito-reductor no quirúrgico más eficaz. Cuando la afectación del hígado es extensa debe repetirse 2-4 veces a intervalos de al menos 1 mes, cada vez en un segmento hepático diferente.

La cirugía también ofrece buenos resultados en los carcinoides bronquiales típicos, siendo la lobectomía la intervención más común. Por el contrario, la regla en los atípicos es el fallecimiento por diseminación tumoral (26).

En ocasiones hay que proceder al reemplazamiento de una válvula cardíaca, lo que plantea problemas técnicos por la marcada fibrosis del endocardio.

La quimioterapia exige una cuidadosa selección de los pacientes, debido a la discreta respuesta, posiblemente relacionada con el bajo porcentaje de proliferación que presentan estos tumores y con los efectos secundarios, que a menudo sobrepasan a los beneficios. No hay que utilizar las dosis convencionales por el riesgo de provocar una crisis carcinoide por la lisis rápida de una gran cantidad de tumor, que puede llegar a ser fatal. Debe aumentarse la dosis muy poco a poco, según la tolerancia. Antes de comenzar, se puede evaluar la labilidad del síndrome carcinoide del enfermo mediante un test de estímulo con epinefrina. Si es muy positivo, no debemos empezar la quimioterapia hasta que se haya instaurado un régimen protector medicamentoso, confirmándose su eficacia mediante una respuesta débil o negativa a la epinefrina.

Como las dosis de agentes quimioterapéuticos suelen ser menores de lo habitual, también lo son los efectos secundarios convencionales (nefrototoxicidad, supresión de la médula ósea, mucositis), por lo que, tras el tratamiento hospitalario inicial, los siguientes ciclos pueden hacerse ambulatoriamente.

Se han utilizado una serie de agentes, solos o en combinación. Los mejores resultados se han obtenido con la estreptozotocina (EZ) con doxorubicina (27), con EZ asociada a 5-fluoruracilo (5-FU), con 5-FU más doxorubicina (28) y con leucovorina asociada a 5-FU y

lomustina. También se han empleado ciclofosfamida con EZ, ciclofosfamida con metotrexate, 5-FU con lomustina o carmustina y etopósido, con peores resultados. Tampoco se apreció ninguna ventaja clara con la administración de un régimen de 4 drogas: 5-FU, EZ, doxorubicina y ciclofosfamida.

Aunque la monoterapia es menos eficaz, se puede hacer un intento, ya que ofrece la ventaja de la menor toxicidad. Se han utilizado adriamicina, 5-FU, cisplatino, tamoxifeno, dacarbacina... El 5-FU en solitario suele ser bien tolerado. El interferón, solo o con octreótido o 5-FU, puede producir respuesta en hasta un 50% de los pacientes, pero sólo hay regresión del tumor en el 10-20% de los mismos y además presenta a menudo efectos secundarios importantes.

Hay que monitorizar la respuesta con TAC, ecografía y/o gammagrafía, así como con determinaciones bioquímicas en los periodos en los que no haya lisis activa del tumor. Las remisiones conseguidas con quimioterapia son parciales y transitorias. No suele darse si la sintomatología es escasa y no hay pruebas de progresión. En metástasis con imagen negativa tras la administración de octreótido marcado puede deducirse que hay dediferenciación (si es posible, confirmar con biopsia). Este subgrupo tiene mejor respuesta a la quimioterapia, de modo que la combinación de etopósido y cisplatino obtiene regresión tumoral en los 2/3.

Los mejores resultados y la mayor especificidad en la terapia del síndrome carcinoide se han obtenido con los análogos de somatostatina de larga duración octreótido (SMS 201-995) y lanreótido, que actúan inhibiendo la síntesis y liberación de diversas aminas y péptidos por las células ricas en receptores de somatostatina, disminuyendo la motilidad intestinal, el flujo esplácnico y las secreciones endocrina y exocrina. Reducen el rubor en más del 70% de los casos y la diarrea en más del 60%, así como los otros síntomas del síndrome (29,30). Incluso se han publicado algunos casos en los que también ha existido inhibición del crecimiento tumoral, especialmente en carcinoides gástricos (31,32). Debe comenzarse con dosis bajas, por ejemplo 50 microg 3 veces al día de octreótido, por vía subcutánea, aumentando hasta 500 microg 3 veces al día. El lanreótido, de mayor duración, se inyecta por vía intramuscular, 30 mg cada 10-14 días. Aún más reciente es el análogo Sandostatin LAR, del que se inyectan 20 mg cada 4 semanas por vía intramuscular. Los efectos secundarios más típicos de los análogos de somatostatina a dosis altas son el dolor abdominal, la esteatorrea y los cálculos biliares. Los resultados de los distintos preparados, en lo que respecta a control de síntomas y reducción de los marcadores celulares tumorales, son similares (33).

El octreótido también es el agente de elección en el tratamiento de la crisis carcinoide, que cursa con hipo o hipertensión severas, broncoespasmo, rubor prolongado, confusión e incluso coma. Puede presentarse durante la evaluación diagnóstica, durante la cirugía, quimioterapia, embolización y, a veces, espontáneamente. Posiblemente se produzca por la liberación de catecolaminas endógenas asociada con el estrés que, a su vez, estimula la secreción de productos tumorales. Se debe

administrar octreótido antes, durante y después de cualquier manipulación del carcinoide o de cualquier test de estímulo, a dosis de 100-400 microg sc o, mejor aún, preparando una infusión intravenosa que pase a 50 microg/hora desde 12 horas antes hasta 48 después de la intervención. También se han utilizado en las crisis carcinoides corticosteroides, aprotinina, ketanserina, triptófano, metotrimoprazina, glucagón y metoxamina.

También se ha tratado con metayodobencilguanidina-¹³¹, consiguiéndose una mejoría sintomática y hormonal, así como una estabilización e incluso ligera regresión tumoral (34).

Para el control de los síntomas del síndrome carcinoide también disponemos de una serie de medicamentos que actúan contra los mediadores responsables de la sintomatología.

Los agentes antiserotoninérgicos ciproheptadina y metisergida pueden mejorar la diarrea, especialmente el primero, ya que el segundo fármaco, a largo plazo, puede producir edema y fibrosis peritoneal, retroperitoneal, pleural y cardíaca. La ciproheptadina, por el contrario, se tolera mejor y, a la vez, también es antagonista de la histamina. Los antiserotoninérgicos, sin embargo, rara vez mejoran el rubor. El ondansetrón puede ser aún más eficaz, pero está pendiente de ensayos clínicos controlados.

También contamos con los inhibidores de la síntesis de la serotonina, como la paraclorofenilalanina que, gracias a su acción inhibitoria de la triptófano-hidroxilasa, consigue una disminución de la síntesis de la serotonina y de la excreción del 5-HIAA del 80-90%. Entre sus inconvenientes están las reacciones de hipersensibilidad y los trastornos psíquicos, que pueden impedir la tolerancia a largo plazo, y el que su efecto beneficioso se centre en la diarrea pero, como sucedía con los antiserotoninérgicos, rara vez mejore el rubor.

La carbidopa (alfa-metil-dopahidroquina), que es un inhibidor periférico de la descarboxilasa, sin penetrar en el cerebro, controla la diarrea sin producir hipotensión ni sedación. La metildopa es eficaz para el control de la histamina y del rubor en el carcinoide gástrico.

Para el control del rubor contamos con los bloqueantes alfa-adrenérgicos, incluyendo las fenotiacinas y fenotolaminas.

Los bloqueantes H1 y H2, combinados, son muy útiles en el control del rubor de los pacientes afectados de carcinoide gástrico, mientras que en los que el origen es bronquial los más indicados son los glucocorticoides y la clorpromazina. Tanto este último fármaco como la perclorperazina tienen un doble efecto antiserotoninérgico y antinauseoso.

No deben utilizarse vasopresores simpaticomiméticos, con la excepción del vasoconstrictor de acción directa metoxamina. Tampoco deben emplearse IMAO, ya que bloquean la degradación de la serotonina y pueden desencadenar algunos de los síntomas del síndrome carcinoide.

Es necesario evitar el alcohol y las comidas copiosas. Asimismo, hay que tener en cuenta que cualquier estrés, físico o emocional, puede provocar una crisis. Cualquier acto quirúrgico, incluso menor, puede ser peligro-

so, por lo que hay que proteger con agentes antiserotonina, anticininas y octreótido.

Los mejores anestésicos son la tiopentona, el pancuronium y el óxido de nitrógeno. Como analgésico, es muy adecuada la metotrimoprazina, por su triple acción antiserotonina, analgésica y sedante. La meperidina también es bien tolerada, pero no la morfina, que libera serotonina.

Además de los fármacos ya reseñados, cuando la diarrea es de poca entidad podemos echar mano de los anti-diarreicos habituales, como la loperimida, sulfato de atropina, difenoxilato y tintura de opio.

En los pacientes con resección del íleon terminal y ciego, la diarrea puede estar enormemente exacerbada, siendo muy eficaces los medicamentos que se unen e inactivan a los ácidos biliares, especialmente las resinas aniónicas colestiramina o colestipol. Al corregir la diarrea mejora de por sí la calidad de vida, pero además impide la malabsorción y la desnutrición.

A veces es necesario dar suplementos de K y Mg para compensar las pérdidas por diarrea. También, y sobre todo si se ha practicado resección de asas intestinales, puede ser preciso suplementar con aceites de triglicéridos de cadena media. Otras veces hay que añadir hierro, vitamina B12 y ácido fólico.

Más frecuentemente hay que administrar suplementos proteicos, tanto por las pérdidas como por la derivación del metabolismo del triptófano.

Si la excreción urinaria de 5-HIAA supera los 100 mg/día, hay que dar niacina (25 mg, 3 veces al día por vía oral) para prevenir la pelagra.

En función de la captación por parte del tumor de MIBG o de octreótidos marcados, se ha probado la administración terapéutica de estos agentes, con buena respuesta.

La radioterapia sólo ha demostrado eficacia en metástasis óseas.

Todo este conjunto de medidas contribuyen a que el pronóstico de los carcinoides sea considerablemente mejor que el de otros tumores con similar extensión de las metástasis. Los pacientes afectados pueden vivir años si siguen un tratamiento adecuado. Se pueden suceder remisiones y exacerbaciones espontáneas, independientemente del tratamiento.

Aproximadamente la mitad de los fallecimientos se produce por complicaciones cardíacas y el resto por infecciones, trastornos nutricionales, electrolíticos, sangrado o fracaso renal. Algunos mueren por efecto mecánico o invasivo, como es habitual en el caso de los que no presentan el síndrome.

El pronóstico se basa en gran medida en el tamaño, la invasión y la histología del tumor primario. Los típicos tienen mejor pronóstico que los atípicos (2). También hay que tener en cuenta algunos marcadores moleculares de proliferación tumoral como el Ki 67 (35) o la presencia de anomalías tales como alteraciones de la válvula tricuspídea (36). La supervivencia media global a los 5 años, independientemente del tipo de tumor, en una revisión de 8.305 casos, fue del 50,4, mientras que en el momento del diagnóstico el 45,3% tenían metástasis (2).

Hay que pensar que siempre que aparezca un segundo tumor puede tratarse de otra malignidad distinta al carcinoide en vez de una recaída ya que, como hemos comentado anteriormente, los carcinoides se asocian con frecuencia a otras neoplasias. No hay que olvidar

que el tratamiento será siempre más agresivo con los carcinoides que con los adenocarcinomas de igual extensión, porque el crecimiento más lento de los primeros permite que un tratamiento riguroso adecuado prolongue la vida durante años.

BIBLIOGRAFÍA

- Oberndorfer S. Karzenoide tumoren des duenn darms. Frankh Zschr Path 1907; 1: 426-30.
- Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. Cancer 1997; 79: 813-29.
- Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. N Engl J Med 1999; 340: 858-68.
- Pearse AGE. Common cytochemical properties of cells producing polypeptide hormones, with particular reference to calcitonin and thyroid "C" cells. Vet Rec 1966; 79: 587-90.
- Thompson EM, Fleming KA, Evans DJ, Fundele R, Surani MA, Wright NA. Gastric endocrine cells share a clonal origin with other gut cell lineages. Development 1990; 110: 477-81.
- Kirkland SG. Clonal origin of columnar, mucous, and endocrine cell lineages in human colorectal epithelium. Cancer 1988; 61: 1359-63.
- Godwin DJ. Carcinoid tumors: an analysis of 2,837 cases. Cancer 1975; 36: 560-8.
- Saha S, Hoda S, Godfrey R, Sutherland C, Raybon K. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: a 44-year experience. South Med J 1989; 82: 1501-5.
- Davis Z, Moertel CG, McIlrath DC. The malignant carcinoid syndrome. Surg Gynecol Obstet 1973; 137: 637-44.
- Zucker KA, Longo WE, Modlin IM, Bilchik AJ, Adrian TE. Malignant diathesis from jejunal-ileal carcinoids. Am J Gastroenterol 1989; 84: 182-6.
- Zeitels J, Naunheim K, Kaplan EL, et al. Carcinoid tumors. A 37-year experience. Arch Surg 1982; 117: 732-7.
- Burgher JC. The probability of the chance occurrence of multiple malignant neoplasms. Am J Cancer 1934; 21: 809-24.
- Graham JR. Cardiac and pulmonary fibrosis during methysergide therapy for headache. Am J Med Sci 1967; 254: 23-4.
- Eberle F, Grun R. Multiple endocrine neoplasia, type I (MEN I). Ergeb Inn Med Kinderheilkd 1981; 46: 76-149.
- Sizemore GW, Heath H III, Carney JA. Multiple endocrine neoplasia type II. Clin Endocrinol Metab 1980; 9: 299-315.
- Robertson JIS, Peart WS, Andrews TM. The mechanism of facial flushes in the carcinoid syndrome. Q J Med 1962; 31: 103-23.
- Oates JA, Butler TC. Pharmacologic and endocrine aspects of carcinoid syndrome. Adv Pharmacol 1966; 5: 109-28.
- Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 1972; 64: 413-21.
- Eller R, Frazee R, Roberts J. Gastrointestinal carcinoid tumors. Am Surg 1991; 57: 434-7.
- Lamberts SWJ, Bakker WH, Reubi JC, Krenning EP. Somatostatin- receptor imaging in the localization of endocrine tumors. N Engl J Med 1990; 323: 1246-9.
- Hanson MW, Feldman JM, Blinder RA, Moore JO, Coleman E. Carcinoid tumors: iodine-131 MIBG scintigraphy. Radiology 1989; 172: 699-703.
- Modlin IM, Tang LH. Approach to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word today. Gastroenterology 1997; 112: 583-90.
- Mc Donald ML, Nagorney DM, Connolly HM, et al. Carcinoid heart disease and carcinoid syndrome: successful surgical treatment. Ann Thorac Surg 1999; 67: 537-9.
- Allison DJ, Jordan H, Hennessy O. Therapeutic embolization of the hepatic artery. A review of 75 procedures. Lancet 1985; i: 595-9.
- Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, et al. Carcinoid tumor. Lancet 1998; 352: 799-805.
- Conley ID, Cafoncelli AR, Khan JH, Khan MZ, Aburahura AF, Bolanel JP. Bronchial carcinoid tumor: experience over 20 years. Am Surg 1992; 58: 670-2.
- Kvols LK. Metastatic carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. A selective review of chemotherapy and hormonal therapy. Am J Med 1986; 81: 49-55.
- Moertel CG, Hanley JA. Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. Cancer Clin Trials 1979; 2: 327-34.
- Wangberg B, Nilsson O, Theodorsson E, Dahlstrom A, Ahlman H. The effect of a somatostatin analogue on the release of hormones from human midgut carcinoid tumor cells. Br J Cancer 1991; 64: 23-8.
- Basson MD, Ahlman H, Wangberg B, Modlin IM. Biology and management of the midgut carcinoid. Am J Surg 1993; 165: 288-97.
- Caplin ME, Hodgson HG, Dhillon AP, et al. Multimodality treatment for gastric carcinoid tumor with liver metastases. Am J Gastroenterol 1998; 93: 1945-8.
- Tomasetti P, Migliori M, Caletti GC, et al. Treatment of type II gastric carcinoid tumors with somatostatin analogues. N Engl J Med 2000; 343: 551-4.
- O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G, et al. Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. Cancer 2000; 88: 770-6.
- Murkherjee JJ, Kaltsas GA, Islam N, et al. Treatment of metastatic carcinoid tumours, pheochromocytoma, paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with 131I-meta-iodobenzylguanidine. Clinical Endocrinol 2001; 55: 47-60.
- Sokmensuer C, Gedikoglu G, Uzunalimoglu B. Importance of proliferation markers in gastrointestinal carcinoid tumors: a clinicopathologic study. Hepatogastroenterology 2001; 48: 720-3.
- Westberg G, Wangberg B, Ahlman H, et al. Prediction of prognosis by ecocardiography in patients with midgut carcinoid syndrome. Br J Surg 2001; 88: 865-72.

Feocromocitomas y paragangliomas

J. A. DÍAZ PÉREZ, A. DURÁN RODRÍGUEZ-HERVADA

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Los feocromocitomas son tumores raros, que se diagnostican en menos del 0,5% de los pacientes con hipertensión. En el 10% de los pacientes son diagnosticados de forma incidental en un CT o RMN del abdomen realizado por otro motivo, o al resear una masa adrenal no identificada antes de la cirugía. El diagnóstico se inicia con determinaciones bioquímicas de catecolaminas y sus metabolitos en plasma o en orina, y posteriormente se continúa la localización tumoral con pruebas de imagen. Debe realizarse en pacientes con síntomas compatibles y en los que presenten una masa adrenal descubierta en un CT o RMN de forma incidental. La cirugía consigue la curación completa en la mayor parte de los casos.

EMBRIOLOGÍA Y FISIOLOGÍA DE LA MÉDULA ADRENAL

En la 6ª semana de la gestación, un grupo de células derivadas de la cresta neural (simpatogonias), originan el sistema nervioso simpático y otro grupo de origen mesenquimal, invade la corteza suprarrenal para formar la médula suprarrenal. De este modo se origina el sistema simpatomedular, compuesto por células con una característica común, la capacidad de captar precursores de aminas y descarboxilarlas: sistema APUD (*amine precursor uptake and decarboxilation*). Se tiñen con sales de plata y sus vesículas contienen catecolaminas, sinaptofisinas y cromogranina. El tejido cromafín es importante en la vida fetal y la infancia, regresando en la edad adulta. Se encuentra sobre todo en la médula adrenal y en los plexos simpáticos, en los que forma los paraganglios: nervio vago, ganglios simpáticos paravertebrales y plexos simpáticos de las arterias carótidas, aorta torácica y abdominal (especialmente en el origen de la arteria mesentérica inferior, donde forma el “órgano de Zuckerkandl”). Además existen depósitos de tejido cromafín en la pared de la vejiga urinaria, próstata,

hiliós hepático y renal, testículos, cordones espermáticos, ovario y recto. En algunas estructuras se pueden formar lesiones con capacidad de secreción de catecolaminas (“paragangliomas-like”): tumores de los cuerpos carotídeo y aórtico (quemodectomas) y tumores del glomus yugular (1).

Las células cromafines fabrican catecolaminas, que son aminas con un núcleo pirocatecol sintetizadas a partir de la tirosina, que proviene de la dieta y de la fenilalanina endógena (tirosina-dopa-dopamina-noradrenalina-adrenalina). La adrenalina se libera sólo en la médula suprarrenal, ya que enzima feniletanol-amina-N-metil-transferasa (FNMT), que convierte la noradrenalina en adrenalina, sólo se encuentra en ésta.

Las catecolaminas se almacenan en gránulos y se liberan por exocitosis. Se metabolizan por recaptación de las no utilizadas; por acción de la catecolortometil-transferasa (COMT), que da lugar a normetanefrina y metanefrina; y acción de la monoaminooxidasa (MAO), que junto a la COMT originan el ácido vanilmandélico (metabolito de la adrenalina y noradrenalina) y el ácido homovanílico (metabolito de la dopamina). Las catecolaminas libres y metabolitos se excretan por el riñón.

Las catecolaminas se unen a receptores específicos de las membranas celulares (1, 2, 1, 2, 1, 2) (2), induciendo cambios celulares a través de los sistemas de la adenilciclase y guanilciclase. La noradrenalina tiene efecto -adrenérgico y presenta inotropismo y cronotropismo positivos y vasoconstricción arterial. La adrenalina tiene mayor efecto -adrenérgico y produce vasodilatación, hipertensión sistólica, hipotensión diastólica y aumento del gasto cardiaco.

Las catecolaminas producen aumento de la gluconeogénesis, glucogenolisis, cetogénesis hepática, liberación muscular de aminoácidos. Otros efectos sistémicos son la midriasis, disminución de la motilidad intestinal y relajación del músculo liso de los bronquios y del úte-

ro. Estimulan la secreción de glucagón, GH y renina e inhiben la secreción de insulina (3).

FEOCROMOCITOMAS Y PARAGANGLIOMAS: INCIDENCIA Y FORMAS DE PRESENTACIÓN

La incidencia de tumores secretores de catecolaminas es de 0,8/100.000 habitantes/año, se diagnostica en el 0,1-1 % en los pacientes hipertensos y en el 4% de los pacientes con un incidentaloma suprarrenal (4,5). Un 90% se localizan en la médula suprarrenal (feocromocitomas) y un 10% son de origen extrarrenal y se denominan paragangliomas. Éstos se localizan sobre todo en la cavidad abdominal, aunque pueden existir desde la base del cráneo hasta los testículos, incluyendo corazón y pericardio. El pico de mayor incidencia ocurre en la 4ª y 5ª décadas y afectan a ambos sexos por igual; salvo en la infancia, que son más frecuentes en niños.

En las diversas series publicadas un 77-86% de los casos son esporádicos y entre el 14-23% son de presentación familiar, formando parte de los síndromes de Neoplasias Endocrinas Múltiples MEN 2A y MEN 2B, enfermedad de von Hippel-Lindau, Neurofibromatosis tipo 1 y tumores familiares del cuerpo carotídeo. La presentación clínica, crecimiento tumoral, potencial de malignidad y tipo de secreción de catecolaminas puede variar entre las diversas formas familiares y los feocromocitomas esporádicos (6). En las formas familiares y en los niños son más frecuentes los feocromocitomas bilaterales (hasta un 48% en las formas familiares) y las localizaciones extra-adrenales (21%).

FEOCROMOCITOMAS Y ALTERACIONES GENÉTICAS

En algunos casos, los feocromocitomas se producen por mutaciones de proto-oncogenes que se activan y se convierten en oncogenes. Los pacientes con MEN II heredan una mutación en la línea germinal en uno de los alelos (mutación del alelo del gen supresor), y presentan una segunda mutación somática (delección) en el otro alelo ("Teoría de Knudson") (7). En otros casos (enfermedad de von Hippel-Lindau), se trata de mutaciones en genes supresores tumorales.

FEOCROMOCITOMAS EN MEN 2

El MEN 2A se caracteriza por la presentación familiar, de carcinoma medular de tiroides, hiperparatiroidismo primario y feocromocitomas. El MEN 2B se asocia además a ganglioneuromatosis y hábito marfanoide. Se hereda de forma autosómica dominante y la frecuencia de presentación de feocromocitomas es del 30-50%; en el 45% de los casos bilaterales. Se produce por mutaciones germinales en el proto-oncogén RET, localizado en la región centromérica del cromosoma 10 (10q11,2) (8). Codifica un receptor transmembrana de la familia tirosin kinasa que normalmente transduce señales que regulan el crecimiento y la proliferación celular de los tejidos derivados

de la cresta neural. Cuando ocurre una mutación del proto-oncogén, se convierte en un oncogén, lo que conduce a una proliferación celular anormal, que origina hiperplasia adrenomedular y el feocromocitoma. Contiene 21 exones, y la mayoría de las mutaciones se localizan en los exones 10 y 11 (609,611,618,620,630,634) (9-12). En el 85% de los pacientes con MEN 2A las mutaciones se encuentran en el codón 634. Las mutaciones en el codón 918 (exón 16), son las que más se asocian a la aparición de feocromocitomas en los pacientes con MEN 2B (13,14).

FEOCROMOCITOMAS EN LA ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU

El fenotipo de los pacientes con el síndrome es muy heterogéneo. Se manifiesta con quistes y carcinomas renales bilaterales, hemangioblastomas cerebelosos y de médula espinal, angiomas retinianos, quistes y tumores pancreáticos, cistoadenomas de epidídimo y tumores endolinfáticos. El von Hippel-Lindau tipo 1, se presenta sin feocromocitomas (47%) y el tipo 2 con feocromocitomas (56%), y se subclasifica en tipo 2-A ó 2-B, por la ausencia o presencia de carcinomas renales.

El gen de la enfermedad de von Hippel-Lindau se localiza en el cromosoma 3p25 y se trata de un gen supresor tumoral. Las familias con mutaciones en los nucleótidos 505, 547, 695, 595, 755 ó 695 presentan un especial riesgo de desarrollar un feocromocitoma. El 33% de las familias con feocromocitomas presentan mutaciones en el codón 187 (15-17).

OTRAS PRESENTACIONES FAMILIARES DE LOS FEOCROMOCITOMAS

Los feocromocitomas se presentan en el 5% de los casos de neurofibromatosis familiar tipo 1 o enfermedad de Von Recklinghausen (mutaciones en el gen 17q11, que codifica la neurofibrina) y en algunos casos de tumores familiares del cuerpo carotídeo (11q21). Existen familias con feocromocitomas familiares en las que no se encuentran mutaciones en el protoncogén RET ni en el gen de von Hippel-Lindau (18). Se han descrito mutaciones en genes que codifican las subunidades B y D del complejo deshidrogenasa succinato (19,20).

En la tabla I se muestran las alteraciones genéticas de las formas hereditarias de los feocromocitomas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los feocromocitomas son tumores encapsulados de tamaño variable. Algunos de ellos son quísticos y presentan zonas de hemorragia y necrosis. Microscópicamente, están formados por células poligonales claras, con distintos grados de atipias. En microscopía electrónica se visualizan gránulos electrodensos que contienen catecolaminas y cromogranina A, y en algunos casos diversos péptidos: neuropéptido Y, ACTH, melatonina, VIP, encefalinas, PTH-like...(21).

TABLA I
FORMAS HEREDITARIAS DE LOS FEOCROMOCITOMAS

Síndrome	Gen	Cromosoma	Feocromocitomas (%)
MEN tipo 2	Proto-oncogén RET	10q11	30-50%
Enfermedad de von 2 Von Hippel –Lindau	Gen supresor tumoral Von Hippel –Lindau (VHL)	3p25	15-20%
Neurofibromatosis tipo 1	Neurofibromatosis tipo1 (NF1)	17q11	5%
Tumores del cuerpo carotídeo familiares	Paraganglioma	11q21	

El 10% son malignos y metastatizan en ganglios linfáticos, esqueleto, pulmón, hígado y cerebro. Ni la invasión de la cápsula y vasos sanguíneos, ni el grado de atipias, se consideran criterios de malignidad, ya que no se han encontrado mayores porcentajes de metástasis en las diversas series estudiadas. Sólo se consideran malignos cuando se demuestra tejido cromafín en lugares no habituales. El tamaño tumoral (> 5 cm) se considera un factor de mal pronóstico (22). Recientemente se sugiere que la inmunohistoquímica negativa para las subunidades b de inhibina/activina constituye un criterio de malignidad, ya que son sustancias que se expresan en la médula adrenal normal, y no se expresan en los feocromocitomas (23).

CLÍNICA

Los síntomas dependen de la liberación de catecolaminas (Tabla II). Los más frecuentes son la cefalea, sudoración y palpitaciones.

La hipertensión arterial es el dato clínico más importante, aunque hasta el 20% de los pacientes pueden ser normotensos. Se puede presentar de forma paroxística o mantenida, y alternar con episodios de hipotensión (los

feocromocitomas que producen más adrenalina). Las crisis paroxísticas se presentan con cefalea, palidez, sudoración y palpitaciones. Durante el episodio se pueden producir *ictus*, hemorragias digestivas, retinianas, renales, edema agudo de pulmón, *shock*, coagulación intravascular diseminada, convulsiones, rhabdmiolisis, insuficiencia renal aguda y muerte. Pueden aparecer de forma espontánea o provocadas por ejercicio intenso, cambios bruscos, defecación, coito, emociones intensas, manipulación del tumor, pruebas invasivas, inducción a la anestesia y por un amplio número de fármacos que deben ser evitados: glucagón, histamina, metoclopramida, droperidol, antidepresivos tricíclicos, fenotiazidas, naloxona e imipramina. Algunos alimentos y bebidas que contienen tiramina (quesos, cerveza, vinos) y glutamatos (comida china y conservas) pueden desencadenar una crisis (24).

La HTA mantenida puede conllevar a hipertrofia del ventrículo izquierdo, arritmias e isquemia coronaria. Existe además una cardiomiopatía específica por acción de las catecolaminas, que cursa con miocardiopatía dilatada e hipertrofia difusa o aislada (25).

El 13% de los pacientes presentan estreñimiento, con cuadros frecuentes de pseudooclusión intestinal e incluso isquemia mesentérica aguda. La pérdida de peso es secundaria, el hipercatabolismo y el temblor es debido al efecto 2-agonista.

La intolerancia hidrocarbonada o diabetes *mellitus* es frecuente por la acción de las catecolaminas en el aumento de la gluconeogénesis hepática y la inhibición de la secreción pancreática de insulina.

El hematocrito aumenta por la reducción del volumen plasmático y en ocasiones se produce poliglobulia por secreción de eritropoyetina por el tumor.

Los feocromocitomas localizados en la pared vesical producen dolor miccional y hematuria en el 50% de los casos.

El feocromocitoma puede manifestarse con diversos síndromes paraneoplásicos, que se han relacionado con interleukina-6 y PTH-like secretadas por el tumor: fiebre, diarrea, trombocitopenia, megacariocitosis, hipofibrinogenemia, hipouricemia e hipercalcemia (26).

DIAGNÓSTICO

Debemos sospechar la existencia de un feocromocitoma en pacientes con HTA, cefalea, palpitaciones y sudo-

TABLA II
SÍNTOMAS MÁS FRECUENTES DE LOS
FEOCROMOCITOMAS

Síntomas	Frecuencia (%)
Cefalea	80
Diaforesis	71
Palpitaciones	64
Astenia	42
Náuseas y vómitos	42
Temblor	31
Anorexia	28
Dolor abdominal	22
Dolor torácico	19
Disfonía	19
Flushing	18
Pérdida de peso	18
Hipotensión postural	18

ración, HTA en pacientes jóvenes, HTA paroxística, HTA con episodios de hipotensión ortostática, HTA agravada por fármacos, historia familiar de MEN II, enfermedad de von Hippel Lindau o neurofibromatosis o en pacientes con masas adrenales descubiertas accidentalmente.

Los síntomas son similares a otras situaciones en las que existe un incremento de la actividad adrenérgica (Tabla III).

TABLA III

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL FEOCROMOCITOMA

Hipertensión hiperadrenérgica
Retirada de antihipertensivos de forma brusca: clonidina o propanolol
Cefalea vascular o en racimos
Trastornos del ritmo cardíaco
Disfunción autonómica: S. Guillain-Barre, traumatismo de médula espinal
Respuesta de estrés post-cirugía de by-pass coronario
Crisis de pánico
Síntomas de menopausia
Epilepsia diencefálica
Tirotoxicosis
Tétanos
Intoxicación por plomo
Porfiria intermitente aguda
Drogas: cocaína, anfetaminas
Fármacos: epinefrina, terbutalina
Combinación de IMAOs con alimentos o bebidas ricos en tirosina (quesos, plátanos, aguacate, cervezas, champán...)

El diagnóstico de los feocromocitomas se basa en la demostración de producción excesiva de catecolamina por el tumor, midiendo las catecolaminas y sus metabolitos en la orina o en el plasma, y posteriormente la localización adrenal o extra-adrenal del tumor mediante pruebas de imagen.

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO:

Se determinan principalmente metabolitos de catecolamina en orina (metanefrinas, ácido vanilmandélico, homovanílico, 3-4-dihidroxifenilglicol, catecolaminas libres fraccionadas) o catecolaminas o metanefrinas en plasma, mediante diversas técnicas: cromatografía líquida de alta presión, radiocuantificación y cromatografía de gases/espectrofotometría de masas.

Metabolitos de catecolaminas en orina

Se determinan principalmente metanefrinas, ácido vanilmandélico (AVM), y catecolaminas libres. El paciente debe recoger orina de 24 horas en un contenedor con 30 ml de HCL 6 N, aunque también son válidas las muestras de menos horas si son post-crisis. La determinación de metanefrinas en orina es el test más usado, ya que es el menos interferido por la dieta o fármacos. Es para muchos autores la prueba más sensible, aunque para otros tienen más sensibilidad las catecolaminas o metanefrinas en plasma.

Catecolaminas y metanefrinas plasmáticas

Aunque se considera una prueba muy sensible y específica, está sometida a falsos positivos debido a las distintas situaciones que interfieren con los resultados. Las metanefrinas en plasma están consideradas por algunos autores como la prueba más sensible (99%). Niveles plasmáticos 4 o 2,5 veces de normetanefrina o metanefrina, indican la existencia de feocromocitoma con casi toda seguridad. Para la recogida de las muestras el paciente debe estar en reposo, decúbito supino y la muestra se obtendrá 30 minutos después de canalizar la vía venosa. La sangre se debe centrifugar en frío, con EDTA y se congelará a -80°C hasta su procesamiento. Niveles de catecolaminas plasmáticas (adrenalina + adrenalina) $> 2.000\text{ pg/ml}$, metanefrinas en orina de 24 horas $> 1,8\text{ mg/24 h}$, o ácido vanilmandélico $> 11\text{ mg/24 h}$ son prácticamente diagnósticos.

En la tabla IV se describen los valores de laboratorio, sensibilidad y especificidad de las distintas determinaciones bioquímicas. En la tabla V se reflejan las situaciones o fármacos que interfieren con sus determinaciones (27,28).

TABLA IV

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS TESTS BIOQUÍMICOS DIAGNÓSTICOS DE FEOCROMOCITOMA

	<i>Valor normal</i>	<i>Sensibilidad</i>	<i>Especificidad</i>
Metanefrinas plasmáticas (normetanefrina y metanefrina)	$< 2,4\text{ y }14\text{ pmol/ml}$	99%	89%
Catecolaminas plasmáticas			
Noradrenalina	65-400 pg/ml	94%	97%
Adrenalina	15-55 pg/ml	90%	90%
Dopamina	$< 100\text{ pg/ml}$		
Ácido vanilmandélico	2-7 mg/24 h	63%	94%
Metanefrinas en orina	$< 16\text{ mg/24 h}$	76%	94%
Catecolaminas libres orina	$< 100\text{ }\mu\text{g/24 h}$	83%	88%

TABLA V

FÁRMACOS Y SITUACIONES QUE INFLUYEN EN LOS RESULTADOS DE LAS CATECOLAMINAS Y METABOLITOS

A. Estimulo de catecolaminas endógenas

Estrés físico y emocional
 Cirugía
 Trastornos del SNC (ACVA, tumor, encefalopatía)
 Isquemia coronaria aguda
 Angiografías
 Hipoglucemias
 Tabaco, cocaína, cafeína
 Retirada de alcohol o clonidina
 Fármacos: diazóxido, teofilina, nitroglicerina, nitroprusiato sódico, antagonistas del calcio

B. Catecolaminas exógenas

Vasoconstrictores nasales
 Broncodilatadores
 Anorexígenos

C. Metabolismo de las catecolaminas

2 agonistas, antagonistas del calcio, IECAs, bromocriptina, metildopa, IMAOs, fenotiacidas, antidepresivos tricíclicos, L-dopa, α_1 -bloqueantes, β -bloqueantes

D. Interferencias específicas

Disminución de las metanefrinas: metilglucamina
 Disminución de catecolaminas urinarias: mandelina
 AVM: el ácido nalidíxico lo aumenta y el clofibrato lo disminuye
 El labetalol interfiere en todos los tests

Otros métodos bioquímicos de diagnóstico

La cromogranina A es una proteína soluble que se encuentra en los gránulos secretores del tejido cromafín y se libera a la circulación con las catecolaminas. En los pacientes con feocromocitoma se eleva en un 80%, aunque su sensibilidad es menor que la de las determinaciones de catecolaminas. Es producida también por otros tumores neuroendocrinos: carcinoide, VIPoma, carcinoma medular de tiroides (29).

La ratio 3,4-dihidro-feniletilenglicol/noradrenalina puede ayudar a distinguir entre pacientes con feocromocitoma ($< 0,5$) y pacientes con hipertensión esencial (> 2) (30).

El test de supresión con clonidina se utiliza sólo cuando los demás parámetros muestran resultados equívocos. La clonidina es un agonista 2 -agonista post-sináptico de acción central, que reduce el tono simpático y los niveles de noradrenalina en los sujetos normales. El test consiste en administrar 0,3 mg de clonidina y extraer catecolaminas plasmáticas antes y a las 3 horas de la toma del fármaco. La supresión de las catecolaminas a niveles normales descarta la existencia de un feocromocitoma. No debe realizarse en pacientes con hipovolemia por el riesgo de hipotensión severa. Los diuréticos, β -bloqueantes y antidepresivos tricíclicos interfieren con los resultados del test (31-33).

El test de estimulación con glucagón está prácticamente en desuso por el riesgo de provocación de una crisis hipertensiva. Estaría indicado en pacientes con metanefrinas plasmáticas elevadas y catecolaminas normales o poco elevadas. Consiste en administración de 1 mg de glucagón i.v., y la determinación de catecolaminas plasmática basales y los 10 minutos. La elevación de las catecolaminas 3 veces sobre su valor basal es muy sugerente de feocromocitoma, sin embargo un test negativo no excluye su presencia.

LOCALIZACIÓN TUMORAL

Las técnicas convencionales de localización del feocromocitoma incluyen la Tomografía Computerizada (CT), Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y Gammagrafía con I-Metaiodobencilguanidina (MIBG). Actualmente se realizan en algunos centros técnicas más modernas, como la gammagrafía con análogos de somatostatina marcados, tomografía por emisión de positrones y cateterización de venas adrenales con muestreo selectivo.

El 10% de los tumores son de origen extra-adrenal, pero el 95% se localizan dentro del abdomen. Las localizaciones extra-adrenales más frecuentes son: áreas paraaórticas superior e inferior (75%), vejiga urinaria (10%), tórax (10%), cabeza, cuello y pelvis (5%) (34).

Tomografía Computerizada (CT) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Suelen ser las primeras pruebas realizadas. Con las dos técnicas se visualizan la mayoría de las lesiones adrenales. Tienen una sensibilidad del 98%, pero su especificidad no alcanza el 70%, debido a la alta prevalencia de masas adrenales incidentales en la población sana (Fig. 1).

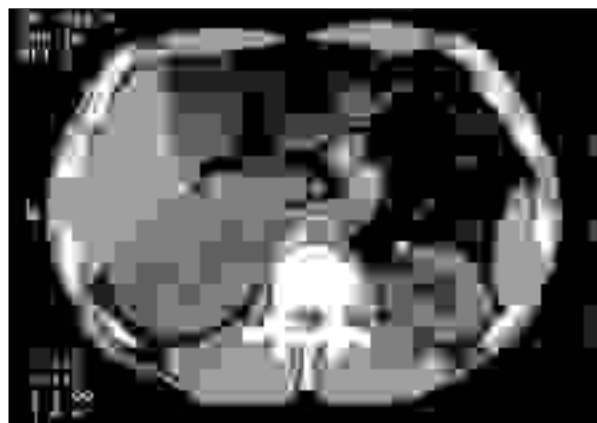


Fig. 1. Feocromocitoma en la glándula adrenal derecha visualizada por CT abdominal.

El CT abdominal puede desencadenar una crisis hipertensiva, por la administración de contrastes intravenosos, por lo que se recomienda utilizar previamente β -bloqueantes.

La RMN aunque es más cara, detecta mejor las lesiones extra-adrenales (sobre todo en vértebras, mediastino y lesiones intracardíacas), no expone al paciente a radiaciones ionizantes y visualiza mejor las lesiones próximas a los vasos sanguíneos. Además puede diferenciar masas no funcionantes de feocromocitomas, ya que éstos emiten una señal blanca hiperintensa en T2 (35).

Gammagrafía con Metaiodobencilguanidina (MIBG)

El MIBG es un derivado de la guanetidina que es captado por las células del tejido cromafín. El MIBG marcado con ^{131}I (el más utilizado) o ^{123}I , se distribuye normalmente por las glándulas salivares, nasofaríngea, corazón, hígado, adrenales y colon. Se deposita intensamente en los feocromocitomas, paragangliomas y neuroblastomas. Otros tumores pueden captarlo, como el carcinoma medular de tiroides, tumores carcinoides y cáncer de células pequeñas de pulmón.

Las imágenes se obtienen en los días 1 y 2 con el ^{123}I y en los días 1,2 y 3 con el ^{131}I . Previamente a la prueba debemos bloquear el tiroides con derivados yodados (lugol, 3 gotas al día, desde 1 día antes hasta una semana después). Algunos fármacos deben evitarse antes de la prueba, ya que interfieren con la captación del MIBG: antidepressivos tricíclicos, simpaticomiméticos, labetalol, reserpina, guanetidina, antagonistas del calcio, fenotiacidas, dobutamina y dopamina.

La gammagrafía con MIBG tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 95-100%. Es principalmente útil para detectar lesiones extra-adrenales, recurrencias tumorales y metástasis (36) (Fig. 2).

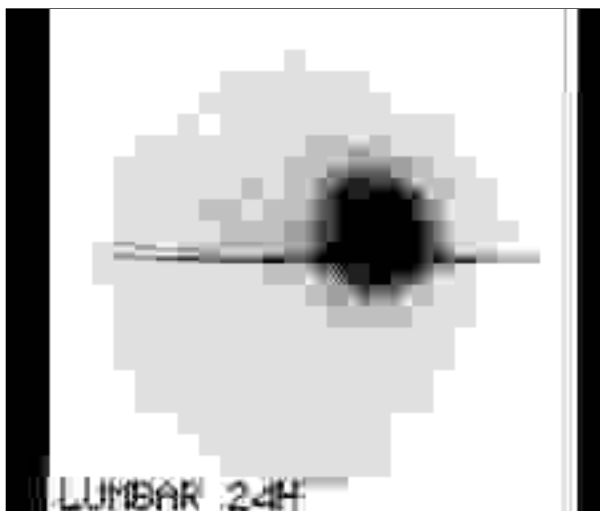


Fig. 2. Feocromocitoma en la glándula adrenal derecha visualizado por gammagrafía con ^{131}I -MIBG.

Gammagrafía con análogos de somatostatina

La gammagrafía con análogos de somatostatina marcados con un isótopo radioactivo (^{111}In Indio-penreótido u

octreoscán) es una técnica reciente, utilizada sobre todo en la localización de tumores hipofisarios y tumores neuroendocrinos. Se basa en la captación de los análogos de la somatostatina por tumores que presentan en su superficie receptores de somatostatina, entre ellos los feocromocitomas. Presenta un número elevado de falsos positivos, y la sensibilidad no es superior a la gammagrafía con MIBG. Se podría realizar en pacientes con resultados bioquímicos positivos y ausencia de localización tumoral con las técnicas de imagen convencionales (37).

Tomografía por emisión de positrones (PET)

La PET es un método de imagen que se basa en la captación selectiva y retención de un radiofármaco por diferentes tejidos, usando radionúclidos que emiten positrones, lo que permite usar mayor cantidad de trazadores, consiguiendo imágenes con mayor resolución.

En el diagnóstico de localización del feocromocitoma se utilizan ^{18}F -fluoro-deoxiglucosa, ^{11}C -hidroxi-epinefrina y $6-[^{18}\text{F}]$ fluoro-dopamina (38,39). Este último es un análogo de la dopamina, sustrato de las catecolaminas, que es transportado a través de las membranas celulares hasta las vesículas intranucleares para sintetizar catecolaminas.

Están disponibles sólo en algunos centros y son muy sensibles para detectar sobre todo feocromocitomas extra-adrenales o metástasis.

Cateterización selectiva y muestreo de venas suprarrenales

Sólo se debe usar en casos de difícil diagnóstico y en centros con experiencia, ya que es una prueba invasiva que conlleva riesgo de crisis hipertensiva o adrenalectomía.

Estaría indicado en sospecha de feocromocitomas bilaterales (enfermedad de von Hippel Lindau), no localizados por técnicas convencionales (40).

TRATAMIENTO

El único tratamiento curativo del feocromocitoma es la cirugía. La inducción de la anestesia, manipulación del tumor, puede producir una salida masiva de catecolaminas a la circulación, resultando en crisis hipertensiva, *ictus*, arritmias, infarto de miocardio o muerte. El paciente debe ser preparado de forma adecuada previamente a la cirugía, y ésta debe ser llevada a cabo por cirujanos y anestesiólogos expertos.

PREPARACIÓN PARA LA CIRUGÍA

Se utiliza de primera elección la fenoxibenzamida (-bloqueante adrenérgico), administrado al menos 15 días antes de la cirugía, con el fin de lograr la normotensión. Se inicia el tratamiento con dosis de 10 mg cada 12 horas, aumentando de 10 en 10 mg, pudiendo llegar a

100 mg/día. Se deben evitar los efectos secundarios: sedación, hipotensión postural, estornudos, náuseas, fallo en la eyaculación y edemas. Si aparece taquicardia se añadirá un β -bloqueante (propranolol 40 mg/día). El bloqueo α -adrenérgico está contraindicado si previamente no se ha realizado β -bloqueo, ya que la vasoconstricción α no quedaría frenada por los receptores β , lo que provocaría hipertensión arterial, edema agudo de pulmón y *shock*. Existe menos experiencia de bloqueo precirugía con otros fármacos: prazosín, tetrazosín, doxazosín y nifedipino.

La metirosina es un fármaco inhibidor de la síntesis de catecolaminas, que inhibe competitivamente la tirosin hidroxilasa, enzima limitante de la síntesis de catecolaminas. Disminuye la hipertensión, las hemorragias intraoperatorias y mejora la reposición de la volemia durante la cirugía. Se puede utilizar en casos de intolerancia a la fenoxibenzamida o asociado a ésta. La dosis inicial es de 250 mg/6 horas hasta alcanzar 4-6 gramos diarios. Puede producir sedación, diarrea, ansiedad o síntomas extrapiramidales. Los objetivos terapéuticos del tratamiento quirúrgico son: TA en decúbito supino < 160/90 mm Hg, no hipotensión ortostática, menos de una extrasístole ventricular cada 5 minutos y ausencias de alteraciones en el segmento ST y onda T dos semanas previas a la cirugía.

Es importante una buena hidratación con sueros salinos 24 horas antes de la cirugía, para prevenir la hipotensión postoperatoria. En los pacientes con diabetes *mellitus* secundaria se debe controlar la glucemia con insulina 48 horas antes de la cirugía.

ANESTESIA Y CIRUGÍA

Durante la inducción de la anestesia debe evitarse el fentanilo y haloperidol. Los anestésicos de elección son el isoflurano o enflurano. Como premedicación se utilizan los barbitúricos y diazepam. Durante la cirugía se debe monitorizar la tensión arterial, presión venosa central, presión de enclavamiento y ritmo cardiaco. Se pueden presentar crisis hipertensivas que se controlarán con nitroprusiato sódico i.v., fentolamina o nitroglicerina. Para las arritmias se utilizarán lidocaína o propranolol.

El tratamiento quirúrgico se basa en la suprarrenalectomía de la glándula afectada. La mayoría de los cirujanos prefieren el abordaje por incisión transabdominal, para acceder a ambas suprarrenales, ganglios simpáticos y vejiga urinaria. En muchos centros se realiza cirugía por laparoscopia con similares resultados, con mejoría del dolor post-cirugía y la estancia media hospitalaria (41,42). En casos de feocromocitomas bilaterales o síndromes familiares con hiperplasia de la otra glándula, no existe acuerdo entre los distintos grupos. Algunos grupos son partidarios de la suprarrenalectomía bilateral, lo que conlleva a insuficiencia suprarrenal permanente (más de un 30% de los pacientes presentarán una crisis suprarrenal a lo largo de su vida), y otros realizan suprarrenalectomía unilateral de la glándula más afectada, con vigilancia estricta post-cirugía y nueva cirugía sólo si existen síntomas importantes durante el seguimiento.

Tras la cirugía se debe vigilar la volemia y la tensión arterial. En los pacientes con diabetes *mellitus* secundaria, se debe poner tratamiento con insulina durante la cirugía, suspender en el postoperatorio y monitorizar la glucemia capilar, por el riesgo de hipoglucemias, ya que el efecto inhibitor de la secreción pancreática de insulina por parte de las catecolaminas desaparece después de la cirugía.

Se producen complicaciones en un 32% de los pacientes, la más común es la crisis hipertensiva. Los factores preoperatorios asociados a mayor número de complicaciones son el tamaño del tumor, la duración de la anestesia y los niveles elevados de catecolaminas antes de la cirugía (43).

PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO

La tasa de supervivencia después de la cirugía es del 97-100% según las distintas series. Los niveles de catecolaminas se normalizan 2 semanas después y un 27%-38% de los pacientes permanecen con hipertensión arterial no paroxística, lo que sugiere la existencia de HTA esencial previa.

La recurrencia del feocromocitoma ocurre en un 16% de los pacientes con feocromocitomas esporádicos, un 20% de los feocromocitomas familiares asociados a enfermedad de von Hippel Lindau y un 33% de los pacientes con MEN 2.

Un 10% de los casos se comportan con feocromocitomas malignos, incluso en décadas. No existen diferencias en el comportamiento de malignidad entre los feocromocitomas y paragangliomas.

Por tanto, el seguimiento clínico y bioquímico se debe realizar a los pacientes durante toda la vida. Se aconseja medir catecolaminas y metabolitos en sangre o en orina a las 6 semanas de cirugía y posteriormente a los 6 meses y anualmente. En caso de dudas se solicitarán pruebas de imagen (CT, RMN, MIBG).

A los pacientes con feocromocitomas familiares y a sus familiares de primer grado se les deben realizar estudios genéticos (mutaciones de proto-oncogén RET, gen VHL, gen NF1). Los familiares con mutaciones genéticas deben ser evaluados anualmente, con el mismo protocolo clínico que los pacientes afectados.

FEOCROMOCITOMAS MALIGNOS

El diagnóstico de malignidad sólo se establecerá cuando existen depósitos de tejido cromafín en lugares no habituales. Aunque la supervivencia a 5 años es de menos del 50%, un porcentaje alto de pacientes sobrevive con mínima morbilidad.

El tratamiento inicial de las metástasis potencialmente resecables es la cirugía.

El tratamiento sintomático es la fenoxibenzamida (hasta 120 mg/día en tres tomas), sola o asociada a metiltirosina o β -bloqueantes. La radioterapia externa se puede utilizar para el dolor producido por las metástasis óseas.

La quimioterapia con ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina consigue reducciones tumorales en el 57% de los casos y regresión de las anomalías bioquímicas en el 80% (44).

En centros con experiencia se utiliza terapia con dosis ablativa de 35-50 Ci/mg de ¹³¹I-MIBG, con los que se consiguen respuestas parciales en el 35% de los pacientes. Existen 3 casos publicados con respuesta total. Los efectos secundarios descritos son: vómitos, anorexia, hipotiroidismo y mielosupresión (45,46).

FEOCROMOCITOMA EN EL EMBARAZO

El feocromocitoma es una causa rara de hipertensión durante el embarazo, con hallazgos clínicos similares a

los de la población general. Es fácil de confundir con la preeclampsia cuando coexisten HTA y proteinuria. Los datos de sospecha son la presencia de crisis hipertensivas paroxísticas, diaforesis, palpitaciones, HTA en gestantes de menos de 20 semanas o empeoramiento de la HTA con α -bloqueantes.

El diagnóstico se basa en los resultados bioquímicos, y en la localización tumoral se utilizará la RMN. Los tests de estímulo y las gammagrafías con MIBG están contraindicados en estas pacientes.

La fenoxibenzamida es el tratamiento de elección hasta que la cirugía pueda ser realizada, asociada a α -bloqueantes si es necesario (47). La cirugía debe realizarse cuando el feto sea viable (24-26 semanas). Se debe plantear cesárea electiva asociada si es posible a resección del feocromocitoma.

BIBLIOGRAFÍA

- Fonseca V, Bouloux. Pheochromocytoma and paraganglioma. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 7: 2.
- Hoofman BB, Lefkowitz RJ: Alpha-adrenergic receptor subtypes. *N Eng J Med* 1980; 302: 1390.
- Shapiro MB, Lorrane M. Management of Pheochromocytoma. *Medical Therapy of Endocrine Tumors. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1989; 18 (2).
- Packac K, Linehan WM, Eisenhofer G, et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001; 134: 315.
- Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of The Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637-44.
- Pomares FJ, Casas R, Rodríguez JM et al. Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2 and pheochromocytoma. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 195.
- Knudson AG. Antioncogenes and human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 90: 10914-21.
- Ponder BA. The phenotypes associated with ret mutations in the multiple endocrine type 2 syndrome. *Cancer Res* 1999; 59: 1736s-42s.
- Mulligan LM. Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2: report of the International RET Mutation Consortium. *J Intern Med* 1995; 238: 343-6.
- Gregory A. Genetic Testing in the diagnosis and Management of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *Ann Intern Med* 1995; 122: 118-24.
- Gilbert J. Cote, et al. RET proto-oncogene mutations in multiple endocrine neoplasia type 2 and medullary carcinoma. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995; 9 (3): 609-30.
- Friedhelm R. Multiple Endocrine Neoplasia type 2. *Clinical Features and Screening. Endocrinology Metabolism Clinics of North America* 1994; 23 (1): 137-60.
- Hosfra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y, et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia tipo 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994; 367: 76.
- Lindor NM, Honchel R, Khosla S, Thibodeau SN. Mutations in the RET proto-oncogene in sporadic pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1035.
- Linehan WM, Lerman MI, Zbar B. Identification of the von Hippel-Lindau (VHL) gen. Its role in renal cancer. *JAMA*. 1995; 273: 564-70.
- Crossey PA, Eng C, Ginalska-Malinowska M, Lennerd TW, Wheeler DC, Ponder BA, et al. Molecular genetic diagnosis of von Hippel-Lindau disease in familial pheochromocytoma. *J Med Genet*. 1995; 32: 885-6.
- Chen F, Sfilie L, Kishida T, Mulvihill J, Tisherman SE, Zbar B. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau disease: identification of a novel mutation associated with VHL type 2A. *J Med Genet* 1996; 33: 716-7.
- Bender BU, Althöfer C, Januszewicz A, et al. Functioning thoracic paraganglioma: association with von Hippel-Lindau disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 81: 1035.
- Astuti D, Latif F, Dallol A, et al. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and familial paraganglioma. *AM J Hum Genet* 2001; 69: 49.
- Baysal BE, Ferrell RE, Willlett-Broozick JE, et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science* 2000; 287: 848.
- Helman LJ, Cohen PS, Averbuch SD, Cooper MJ, Reiser HR, Israel MA. Neuropeptide Y expression distinguished malignant from benign pheochromocytoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1720-5.
- Goldstein E, James N, George W, Holcomb, Walter M, Scoot, et al. Clinical Experience over 48 years with Pheochromocytoma. *Ann Surg* June 1999; 755-63.
- Salmenkivi K, Arola J, Voutilainen R, et al. Inhibin/Activin B-Subunit expression in pheochromocytomas favors benign diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2231-5.
- Díaz Pérez JA, Calle P. Feocromocitoma. *Rev Cancer*, 1994; 7 (6): 158-64.
- DeQuarto V, Myers M, Campese V. Pheochromocytoma . *Diagnosis and Therapy. Endocrinology. De Groot. Saunders*, 1998: 1780-95.
- Fukumoto S, Matsumoto, Harad SI, Fujiki J, Rawano, Ogata. Pheochromocytoma with pyrexia, marked a inflammatory signs: a paraneoplastic syndrome with possible relation to IL-6 production. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 877-81.
- Lenders JW, Keiser HR, Goldstein Ds, Willesmen JJ, Friberg P, Jacobs MC, et al. Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 1995; 123: 101-9.
- Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, Goldstein DS, Kelsr HR. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Eng J Med* 1999; 340: 1872-9.
- Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, et al. Chromogranin A as a serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the α -subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2622.

30. Duncan MW, Comptom P, Lazarus and Smythe GA. Measurement of norepinephrine, 3,4-dihydroxyphenylglycol in urine and plasma for the diagnosis of pheochromocytoma. *N Eng J Med* 319 (3): 136-42.
31. Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int* 1991; 40: 544.
32. Sjoberg RJ, Simcic KJ, Kidd GS. The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1993.
33. Elliot WJ, Murphy MB. Reduced specificity of the clonidine suppression test in patients with normal plasma catecholamine levels. *Am J Med* 1988; 84: 419.
34. Wkalen RK, Althausen AF, Daniels GH. Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol* 1992; 147: 1.
35. Schmedjte JF, Sax S, Pool JL, Goldfarb RA, Nelson EP. Localization of ectopic pheochromocytoma by magnetic resonance imaging. *Am J Med* 83: 770-2.
36. Shapiro B. Imaging of catecholamine-secreting tumors: use of MIBG in diagnosis and treatment. *Baillier's Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1993; 7: (2).
37. Kaltas G, Korbonits M, Heintz J, Mukherjee J, et al. Comparison of Somatostatin analog and MIBG radionuclids in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 895-902.
38. Sulkin BL, Thomson NW, Shapiro B, et al. Pheochromocytoma: imaging with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose PET. *Radiology* 1999; 212: 35.
39. Pacak K, Eisenhofer G, Carrasquillo JA, et al. 6-[18F]fluorodopamine PET scanning for diagnosis localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 2001; 38: 6.
40. Chew SI, Dacie JE, Reznick RH, et al. Bilateral pheochromocytomas in von Hippel Lindau disease: diagnosis by adrenal vein sampling and catecholamines assay. *Q J Med* 1994; 87: 49.
41. Linos DA, Stylopoulos N, Boukis M, Souvatzoglou A, Raptis S, Papadimitriou J. Anterior, posterior or laparoscopic approach for the management of adrenal disease? *Am J Surg* 1997; 173: 120-5.
42. Larmore TC, Ball DW, Baylin SB, Wells SA Jr. Management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Ann Surg* 1993; 217: 595-603.
43. Kinney MA, Warner ME, vanHeerden JA, et al. Perianesthetic risk and outcomes of pheochromocytoma and paraganglioma resection. *Anesth Analg* 2000; 91: 1118.
44. Averbuch SD, Steakley Cs, Young RC, et al. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. *Ann Intern Med* 1988; 109: 207.
45. Shapiro B, Sisson JC, Wieland DM, et al. Radiopharmaceutical therapy of malignant pheochromocytoma with 1331-MBIG: results from ten years of experience. *J Nucl Biol Med* 1991; 35: 269.
46. Pacak K, Fojo T, Goldstein DS, et al. Radiofrequency ablation: a novel approach for treatment of metastatic pheochromocytoma. *J Natl Can Inst* 2001; 93: 648.
47. Stenstrom G, Swolin K. Pheochromocytoma in pregnancy. Experience of treatment with phenoxibenzamine in three patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 357.

Neoplasias endocrinas múltiples

A. DURÁN RODRÍGUEZ-HERVADA, J. A. DÍAZ PÉREZ

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Los síndromes denominados neoplasias endocrinas múltiples o MEN del inglés *Múltiple Endocrine Neoplasia* se describieron por primera vez a principios del siglo XX (1). Los MEN están representados por un conjunto de enfermedades en las que varias glándulas endocrinas sufren una transformación neoplásica. Los síndromes MEN son raros pero su identificación es importante tanto para el tratamiento como para la identificación familiar. La sospecha diagnóstica ocurre cuando un paciente presenta uno o más de los tumores englobados en estos síndromes, pero en la actualidad la disponibilidad de realizar estudios de DNA permite detectar de forma precoz a pacientes asintomáticos en riesgo con MEN2 o carcinoma medular de tiroides.

La clasificación de estos síndromes esta resumida en la tabla I.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1

Es una enfermedad rara con una prevalencia de 2 por 100.000 (2), que se transmite de forma hereditaria con un patrón dominante. Clásicamente se define como la predisposición a desarrollar tumores de la glándula paratiroides, tumor pancreático endocrino y de la hipófisis anterior.

Erdhein describió por primera vez la asociación de 2 de los 3 síndromes, pero Wermer fue quien definió la naturaleza genética y su patrón autonómico dominante en 1954.

El hiperparatiroidismo primario es el de presentación más frecuente y suele ser responsable de la clínica inicial, ocurre en el 95% de los pacientes y entre el 1-2% de los hiperparatiroidismos son debidos a MEN 1 (3).

TABLA I

<i>MEN1</i>
Hiperparatiroidismo primario (>90%)
Adenoma hipofisario (10-20%)
Prolactinoma
Adenoma secretor de GH
Adenoma secretor de ACTH
Adenoma no funcionante
Tumor pancreático/gastrointestinal (60-70%)
Gastrinoma (S. Zollinger-Ellison)
Insulinoma
Vipoma
Glucagonoma
Adenoma secretor de polipeptido pancreático
<i>MEN2</i>
<i>MEN2 A</i>
Carcinoma medular de tiroides (90%)
Feocromocitoma (40-50%)
Hiperplasia paratiroidea (10-20%)
Liquen cutáneo amiloide
<i>MEN2 B</i>
Carcinoma medular del tiroides
Feocromocitoma
Otros: neuromas mucosos, ganglioneuromas intestinales, hábito marfanoide

GENÉTICA

La herencia en el síndrome MEN 1 sigue un patrón autosómico dominante por lo que el 50% de los familiares de primer grado tienen riesgo de padecerla. El grado de penetración se relaciona con la edad, un 87% en la 3ª década, un 97% en la 4ª, un 99% en la 5ª y el 100% en la 6ª. El diagnóstico genético y bioquímico es obligado en personas con sospecha clínica y en sus familiares de primer grado. Los tipos de tumores, sus marcadores tumorales y su frecuencia de presentación en el MEN 1 están resumidos en la tabla II. En España existe un registro nacional de MEN 1.

TABLA II

TIPO DE TUMORES MARCADORES Y FRECUENCIA EN EL MEN1

Tumores	Frecuencia (%)	Marcador tumoral
Paratiroides	95	Ca, PTH
Islotes pancreáticos	40	
Gastrinoma		Gastrina, acidez gástrica
Insulinoma		Glucemia, insulina
Glucagonoma		Glucemia, glucagon
Vipoma		VIP
Ppoma		PP
Adenohipofisis	30	
Prolactinoma (60%)		PRL
GHoma (29%)		GH
Corticotropinomas		
No funcionantes		
Tumores asociados		
Cortical adrenal	5	
Carcinoide	4	
Lipoma	1	
Angiofibroma	<1	
Colagenoma	<1	

En 1988 se describió el gen causante de la enfermedad que se localiza en el cromosoma 11q13, en una región de 300kb. Esta región en el cromosoma 11q13 contiene múltiples genes y no se describió el gen responsable hasta 1997 (4-6).

El gen se compone de 10 exones con 1.830 pares de bases y encoda una nueva proteína de 610 aminoácidos denominada "menina" cuya función se desconoce. Esta proteína se ha localizado fundamentalmente en el núcleo, lo que sugiere un papel en la regulación de la transcripción, replicación del ADN o en el ciclo celular. El gen del MEN1 se considera un oncogen recesivo, esto implica que se necesitan dos mutaciones para la expresión tumoral, una en la línea germinal heredada y la segunda en la célula somática.

Hasta el momento se han identificado 140 mutaciones, el 45% son deleciones que suponen la pérdida de material genético, un 25% son mutaciones *non sense* que dan

lugar a una proteína truncada, un 15% son inserciones con aparición de material genético nuevo, un 10% son mutaciones *missense* con cambio de un aminoácido y menos de 5% son mutaciones *donor-splice* o mutaciones en el punto de corte y empalme de los exones (7). Es llamativo el número tan elevado de mutaciones y su dispersión a lo largo del gen. No parece existir correlación entre el genotipo y el fenotipo. Se han observado mutaciones del gen MEN1 en tumores endocrinos esporádicos, en paratiroides, gastrinoma y carcinoide en porcentajes de 21-36% y más raro en tumores hipofisarios.

PATOGENIA

Los mecanismos por los cuales el defecto genético conduce a la formación tumoral no se conocen. Una de las dos copias celulares del gen del MEN1 que contiene la región cromosómica es a menudo eliminado en los tumores pancreáticos y paratiroides de los pacientes con MEN1 (8). En los pacientes con MEN1 se ha hipotetizado que poseen una copia inactiva del gen heredada del progenitor afecto. El crecimiento tumoral parece requerir la inactivación somática en la copia normal restante.

CLÍNICA

Hiperparatiroidismo primario

Es habitualmente la primera manifestación detectable en pacientes con MEN1, su aparición es gradual y suele ser sintomática a partir de la 2ª-4ª década, ocurre casi en el 100% de los pacientes entre la 4ª y 6ª década.

La mayoría de los síntomas como las alteraciones mentales, artralgias, debilidad muscular, dolores óseos, nefrolitiasis, anorexia, estreñimiento y dolor abdominal ocurren con la misma frecuencia que en el hiperparatiroidismo esporádico. Sin embargo existen algunas diferencias en el hiperparatiroidismo de pacientes con MEN1:

—La proporción de hombres y mujeres es similar en el MEN1 en contraste con la mayor incidencia femenina en el hiperparatiroidismo esporádico.

—La clínica se presenta en el MEN1 casi dos décadas antes que en el hiperparatiroidismo esporádico.

—La afectación paratiroidea es siempre multiglandular, mientras en el 80-85% de los hiperparatiroidismos esporádicos existe un único adenoma paratiroideo. El aumento de las paratiroides es asimétrico y alguna de las glándulas pueden parecer normales y prestarse a confusión en manos de cirujanos poco expertos.

—Los cambios histológicos precoces muestran hiperplasia, y cada glándula puede posteriormente desarrollar nódulos, esto explica la elevada incidencia de recurrencias, 50% en 12 años (9), tras paratiroidectomías subtotales en pacientes con MEN1.

El diagnóstico bioquímico se basa en la hipercalcemia (con determinación de Ca iónico corregido con la cifra de proteínas) con elevación o PTH inapropiadamente alta.

Tumor pituitario

Entre un 15-25% de pacientes con MEN-1 desarrollan adenomas pituitarios, aunque su prevalencia es muy variable en función de las diferentes series. Los tumores más frecuentes son los prolactinomas, seguidos de los adenomas productores de GH, ACTH y no funcionantes similar a los adenomas pituitarios esporádicos (10).

Se suelen diagnosticar en la 4ª década de vida por síntomas derivados de la alteración hormonal o por el efecto masa, por tanto el diagnóstico y tratamiento de estos adenomas es igual al de los adenomas pituitarios aislados.

Lesión pancreática

Como veremos más adelante existe tratamiento eficaz tanto para el hiperparatiroidismo como para los adenomas. La transformación maligna de estos tumores definida por la presencia de metástasis ocurre en un 50% de los pacientes con MEN 1 con tumores pancreáticos y es la causa de mortalidad más frecuente en el MEN1 (11). El diagnóstico precoz mediante test bioquímicos precede hasta en 5 años a la lesión detectada radiológicamente y el hecho de disponer de nuevos tratamientos aparte de la cirugía hace que merezca la pena detectar estas lesiones precozmente. Estos tumores se presentan clínicamente en el 30% de los pacientes, sin embargo la prevalencia en estudios anatómicos o la intensa búsqueda bioquímica eleva este porcentaje hasta el 80% de prevalencia (12).

El síndrome de Zollinger-Ellison o gastrinoma seguido del insulinoma son las manifestaciones más comunes, mientras que los glucagonomas y VIPomas son raros. Es importante reconocer que estos tumores en el MEN1 a menudo sintetizan múltiples hormonas, aunque la síntesis hormonal no siempre tiene consecuencias clínicas y tumores clínicamente "no funcionantes" pueden ser malignos y metastatizar.

Las características histológicas por tanto no predicen la malignidad y es la infiltración de órganos adyacentes o las metástasis en nódulos linfáticos lo que determina este carácter de malignidad.

S. Zollinger-Ellison

Aproximadamente el 60% de los pacientes con MEN1 tienen S. Zollinger-Ellison (SZE) o elevación asintomática de gastrina y entre el 20-60% de los pacientes con SZE presenta un Síndrome múltiple MEN1.

El tratamiento quirúrgico del SZE con resección del tumor palpable o pancreatectomía parcial, en pacientes con MEN1, ha sido históricamente un fracaso, debido a la naturaleza y características biológicas de estos tumores en el MEN1.

En contraste con los gastrinomas esporádicos en estos pacientes el tumor es multifocal, pequeño y difícil de localizar, el riesgo de muerte por diseminación en

gastrinoma asociado a MEN1 es sin embargo menor al de gastrinoma esporádico, las metástasis en adenopatías locales son frecuentes pero no se asocian a peor pronóstico. El diagnóstico se sospecha por la presencia de múltiples úlceras pépticas y se establece como en el gastrinoma esporádico con la confirmación de hiposecreción de gastrina. La hipercalcemia si coexiste hiperparatiroidismo exacerba los síntomas y eleva aun más los niveles de gastrina. La incidencia de S. Cushing parece estar elevada en pacientes con SZE y cuando el Cushing ocurre en un gastrinoma esporádico la fuente suele ser por ACTH ectópico producido por células pancreáticas. En este segundo caso los síntomas suelen ser severos mientras que en pacientes con MEN1 y SZE que desarrollan S. Cushing la causa suele ser un adenoma pituitario y los síntomas de exceso de cortisol suelen ser menos intensos.

Insulinoma

Los tumores pancreáticos productores de insulina en el MEN1 suelen ser pequeños, pueden ser múltiples y estar asociados con otros tumores de células pancreáticas. El diagnóstico como en los insulinomas esporádicos se establece por la presencia de hipoglucemia documentada con su cortejo clínico característico que revierte tras la administración de glucosa con concentraciones de insulina inapropiadamente elevadas. La presencia de múltiples tumores funcionantes o no hace que los estudios con ultrasonidos o RMN sean de utilidad limitada.

Otros tumores pueden ocurrir con frecuencia en pacientes con MEN1. Los tumores carcinoides del timo ocurren en un 5% de pacientes con MEN1, la mayoría en varones, y especialmente en fumadores importantes, en mujeres los carcinoides son más a menudo bronquiales.

El carcinoma de Timo es la causa más frecuente ante el hallazgo de una masa mediastínica, suelen ser no funcionantes y su comportamiento tiende a ser agresivo por lo que se debe informar sobre el riesgo de fumar a estos pacientes y realizar timentomía profiláctica si los pacientes van a ser sometidos a extirpación de las paratiroides (13).

Otras asociaciones incluyen tumores adrenocorticales típicamente no funcionantes, adenomas de tiroides, carcinomas diferenciados de tiroides y lipomas.

SCREENING DEL MEN1

El *screening* entre la población general se realizará solo cuando existan presentaciones clínicas específicas y el índice de sospecha es alto. Los pacientes con hiperparatiroidismo cuando se detecte histológicamente hiperplasia, o sean recurrentes tras la cirugía deben ser sometidos a *screening* de MEN1. Todos los pacientes con gastrinoma deben ser sometidos a *screening* ya que el 25% forman parte del MEN1, sin embargo las lesiones hipofisarias suelen ser aisladas y si la sospecha no es alta no requieren *screening*.

Cuando se establece en un paciente el diagnóstico de MEN1 se plantea la necesidad de *screening* a familiares en riesgo, con el fin de prevenir la morbimortalidad del síndrome. En el momento actual no existe evidencia de que la detección precoz en pacientes asintomáticos reduzca la morbimortalidad. El gen del MEN1 ha sido recientemente clonado (5) y la identificación de los portadores se debe realizar en familiares de primer grado.

Si se decide realizar *screening* clínico la medición del calcio es la más eficaz coste-beneficio dada la alta prevalencia de hiperparatiroidismo en el MEN1.

La propuesta siguiente de programa bioquímico anual para portadores de MEN 1 es la más habitual:

- Hipofisis: PRL, IGF-1, ACTH y cortisol.
- Paratiroides: Calcio corregido y PTH.
- Páncreas: Test del alimento, glucagón, glucosa, insulina, VIP.

TRATAMIENTO

Hiperparatiroidismo (HPT)

Una vez establecido el diagnóstico las indicaciones quirúrgicas son iguales que para el HPT esporádico, estas incluyen hipercalcemia muy marcada o sintomática, nefrolitiasis y evidencia de afectación ósea como disminución de la densidad. Una indicación añadida en pacientes con MEN1 es la presencia de enfermedad ulcerosa causada por un gastrinoma, ya que la hipercalcemia empeora la hipergastrinemia. La terapia con estrogenos en mujeres mayores o el no tratar a pacientes con HPT es una alternativa aceptable como en los casos de HPT esporádico. No está claro si el tratamiento precoz del HPT reduce la morbimortalidad en pacientes con MEN1, algunos clínicos postulan que aumenta su expectativa de vida al disminuir la edad de riesgo para desarrollar enfermedad ósea, existe la posibilidad teórica de que el retrasar la cirugía aumente el riesgo de desarrollar gastrinoma maligno, por otra parte algunos clínicos defienden el retrasar la cirugía para disminuir el número de reintervenciones causadas por HPT recurrente. La decisión debe de considerar todos los factores y la cirugía temprana es una opción razonable en sujetos asintomáticos si disponemos de cirujanos expertos ya que la probabilidad de recurrencias es entonces menor.

La mayoría de los pacientes tienen múltiples adenomas o hiperplasia paratiroidea y la localización prequirúrgica no es tan importante aunque se debe realizar antes de reintervenir a un paciente con HPT recurrente o persistente. La recurrencia de HPT en pacientes con MEN1 tras una cirugía aparentemente exitosa es del 50-65% según las diferentes series (9,14). La exploración quirúrgica bilateral del cuello debe de ser siempre realizada en pacientes con diagnóstico o sospecha de MEN1. La elevada incidencia de recurrencias origina el que sea controvertido la cirugía que se debe realizar. La más conservadora consiste en la extirpación de 3 y la mitad de la 4ª paratiroide amenudo realizando timectomía, el enfoque más agresivo extirpa las cuatro paratiroides con implantación de un injerto paratiroideo en el antebrazo.

Si existe recidiva del autoingerto se puede tratar extirpándolo con anestesia local, aunque si éste no funciona el paciente tendrá un hipoparatiroidismo permanente.

Adenoma hipofisario

Las características de estos tumores en pacientes con MEN 1 son iguales a los adenomas pituitarios esporádicos y su tratamiento por tanto también.

Tumores pancreáticos

La existencia de tratamientos eficaces tanto para el HPT como para los adenomas hipofisarios, hace que como hemos visto los tumores pancreáticos sean la principal causa de mortalidad en pacientes con MEN1. Clínicamente son evidentes en el 30% de estos pacientes pero estudios anatómicos o bioquímicos elevan el porcentaje hasta el 80%. El gastrinoma es el más frecuente. No existe evidencia de que la cirugía disminuya la mortalidad ni la probabilidad de metástasis, la naturaleza multifocal del gastrinoma en pacientes con MEN1 y la frecuencia de pequeños y no fácilmente visibles gastrinomas duodenales contribuye a esta falta de eficacia en el tratamiento quirúrgico (12,15). El tratamiento más adecuado es con omeprazol, en una o dos dosis al día y es muy eficaz en inhibir la secreción ácida gástrica y en aliviar los síntomas. En un estudio prospectivo de nueve años sobre la seguridad y eficacia del omeprazol reveló su eficacia y su buena tolerabilidad en estos pacientes (16). El papel de la cirugía se ha reevaluado en los últimos años, algunos cirujanos operan de forma regular a los pacientes en los que persiste el síndrome de ZE tras la corrección del hiperparatiroidismo. El abordaje incluye duodenoctomía y pancrectomía. En manos expertas dos tercios de los pacientes tratados de este modo tienen concentraciones normales de gastrina (17). Teniendo en cuenta la eficacia del omeprazol en controlar los síntomas el mayor beneficio de la cirugía será disminuir la mortalidad en algunos gastrinomas malignos, la probabilidad de desarrollar metástasis hepáticas es baja aun en pacientes no operados, y por ello algunos autores recomiendan cirugía sólo con tumores de más de 2,5 cm basándose en la hipótesis no probada de que los tumores que metastatizan más son los de mayor tamaño (18).

El tratamiento quirúrgico del insulinoma en el MEN 1 es complicado por la posible presencia de múltiples insulinomas, y el abordaje quirúrgico recomendado es la extirpación de cualquier tumor encontrado en la cabeza del páncreas y pancrectomía subtotal distal. Este abordaje difiere del tratamiento de los insulinomas esporádicos, que típicamente suelen presentarse como un tumor único cuya extirpación es generalmente eficaz.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2

Se trata de un conjunto de síndromes genéticamente determinados con afectación de las glándulas tiroideas,

paratiroides y adrenales que se subdivide en tres subtipos:

—MEN2A: El síndrome inicialmente descrito con apariencia física normal. Es un desorden transmitido por herencia autosómica dominante y caracterizado por la presencia de Carcinoma Medular de Tiroides (CMT), Feocromocitoma e hiperplasia paratiroidea.

—MEN2B: Es un desorden transmitido también de forma autosómica dominante. Los pacientes presentan CMT y Feocromocitoma, pero no hiperparatiroidismo. Además estos pacientes presentan lesiones asociadas como habito marfanoide, ganglioneuromatosis intestinal y neuromas mucosos.

—Carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF) es una variante del MEN2A con una fuerte predisposición a padecer CMT pero no el resto de las manifestaciones clínicas y a veces su distinción es difícil por lo que en estas familias se debe descartar la existencia de feocromocitoma asociado.

MEN2A

Es un desorden genéticamente determinado que sigue un patrón autosómico dominante a padecer carcinoma medular de tiroides (CMT), feocromocitoma e hiperplasia paratiroidea. Como es de esperar por su patrón hereditario la afectación ocurre en idéntica proporción entre hombres y mujeres.

La frecuencia de estos tumores en el MEN2A es casi del 100% para él

CMT, existe mucha variabilidad ínter e intra familiar en las otras manifestaciones aunque su frecuencia oscila en un 40-50% para el feocromocitoma y 10-20% para la hiperplasia multiglandular paratiroidea. Recientemente se ha descrito la presencia de amiloidosis con liquen cutáneo en algunas familias con MEN2A y este desorden se considera ahora parte del síndrome (19).

En contraste con el MEN1 en el que el beneficio del diagnóstico precoz mediante screening genético puede ser dudoso, el diagnóstico temprano de familiares en riesgo de pacientes con MEN2A es esencial dado que el CMT es una enfermedad que supone un riesgo vital y puede ser curada o prevenida mediante tiroidectomía. La determinación de DNA es el mejor test de screening y ha sustituido al test de pentagastrina intravenoso para estimular la secreción de calcitonina.

MEN2B

El MEN2B comparte la predisposición genética para desarrollar CMT y feocromocitoma, pero existen diferencias clínicas importantes. Los pacientes presentan neuromas mucosos, ganglioneuromas intestinales y habito marfanoide. El hiperparatiroidismo es raro en estos pacientes. El CMT es el componente principal y es a menudo más agresivo y de presentación más temprana, y por tanto el diagnóstico temprano y la prevención es aun más crítico en estos pacientes.

El CMTF es una variante del MEN2A en el que existe una fuerte predisposición para desarrollar CMT pero no

otras manifestaciones, el porque no se desarrolla feocromocitoma o hiperparatiroidismo en estas familias es desconocido ya que muchas familias con CMTF y MEN2A comparten idénticas mutaciones del protooncogen RET.

GENÉTICA

MEN2A, 2B y CMTF presentan un patrón hereditario autosómico dominante con alta penetración. El defecto genético implica el protooncogen RET en el cromosoma 10. La proteína RET es un receptor tirosin-kinasa que parece traducir las señales de crecimiento y diferenciación de numerosos tejidos incluidos los derivados de la cresta neural (20). El factor neurotrófico derivado de las células de la glia (GDNF) y la neurontina han sido recientemente identificadas como ligandos al RET (21,22). Co-receptores para el GDNF denominados GFR-alpha1 y GRF-alpha 2 han sido también identificados y parecen unirse a GDNF y a la neurontina antes de que el complejo pueda unirse y activar el protooncogen RET (23)

La mayoría de las mutaciones en el MEN2A y en el CMTF implican uno de los 5 residuos de cisteína de la región de la proteína RET rica en cisteína de dominio extracelular codificado en el exon 10 del protooncogen RET (codones 609,611,618 y 620) o en el exon 11 (codeen 634).

La mutación en el codon 634 del exon 11 se asocia con hiperparatiroidismo y feocromocitoma y es el defecto genético más frecuente (80-90%) de las familias con MEN2A. La penetrancia del hiperparatiroidismo en esta mutación es del 20%, aunque aun con la misma mutación varía en las diferentes familias entre un 9-34% (24). Una mutación menos frecuente en el MEN2A y el CMTF ocurre en el exon 13, codones 790 y 791 (25).

Una simple mutación de la metionina a treonina en el codón 918 es responsable del 95% de los casos de 2B y se encuentra solo en este síndrome.

La metionina del codón 918 es un componente crítico del sustrato de la tirosin cinasa de la proteína RET.

Mutaciones puntuales en la línea germinal en los codones 768 (exon 13) codon 804 (exon 14) y codon 891 (exon15) se han descrito en pacientes con CMTF.

Las mutaciones en la línea germinal del protooncogen RET en el MEN2 y el CMTF originan un aumento de su función (26), esto es diferente al resto de las predisposiciones genéticas de otras neoplasias que suelen ser debidas a mutaciones heredadas con pérdidas de función ya que inactivan las proteínas supresoras tumorales. La limitación funcional de esta activación es probablemente responsable del escaso número donde se ha identificado la mutación RET y esto supone un gran beneficio para el diagnóstico molecular de esta patología.

CLÍNICA

Carcinoma medular de tiroides

La hiperplasia multicéntrica de las células C o parafoliculares de tiroides es la característica del MEN2 con

una penetrancia de casi el 100% en donde prácticamente todos los pacientes desarrollan CMT amenudo a edades tempranas. El riesgo es aún mayor en el MEN 2B (27). El CMT representa el 10% de todos los tumores de tiroides. La mayoría de los casos de CMT son esporádicos pero las formas familiares se ven cada vez con mayor frecuencia por la mejora de las técnicas de screening, la forma esporádica sería el 75% el CMTF el 5% el MEN2A el 17% y el MEN2B el 3%.

El pico de incidencia ocurre en la 3ª década de la vida en el MEN2A y el CMTF y suele ser más precoz en el MEN2B. Una cuestión importante es que proporción de pacientes con CMT aparentemente esporádico puede tener mutaciones en la línea germinal del proto-oncogen RET que es la característica del MEN2. En las diferentes series de pacientes estudiados el porcentaje oscila entre el 1,5 al 24% (28,29).

El rendimiento diagnóstico del *screening* genético y el enorme beneficio al resto de los familiares justifica el coste de realizarlo a todos los pacientes con CMT aparentemente esporádico, la presentación clínica del CMT asociado a MEN 2 es similar a la del esporádico, suele presentarse como un nódulo uni o bilateral o una adenopatía en un examen de rutina. Un elevado número de pacientes con lesión tiroidea palpable tienen metástasis ganglionares. Los niveles de calcitonina se suelen correlacionar con el tamaño del tumor y están elevadas en pacientes con tumor palpable, pueden ser normales en pacientes con tumores pequeños o con hiperplasia de células C pero se elevan tras la infusión de calcio.

El CMT tiende a ser más agresivo en el MEN2B además de, como ya se comentó su presentación, es a una edad más precoz. La mortalidad por CMT en MEN 2B en una serie publicada en 1985 era del 50% mientras en el MEN2A era del 9,7% (30). La tiroidectomía total, debido a la bilateralidad y a la presentación multicéntrica esta indicada a edades tempranas en pacientes diagnosticados genéticamente de MEN2B.

En los pacientes con CMT se debe evaluar la posibilidad de feocromocitoma asociado ya que si coexisten ambas patologías se debe extirpar primero el feocromocitoma.

Feocromocitoma

Se desarrolla en el 40% de pacientes con MEN 2, probablemente con una incidencia mayor en el MEN2B (27). El feocromocitoma esporádico es casi siempre unilateral (31,32), en contraste el feocromocitoma en pacientes con MEN2A que puede ser bilateral en un tercio de pacientes (32,33). En un estudio publicado en 1998 por un grupo español el 100% era bilateral (33).

La posibilidad de feocromocitoma no diagnosticado puede causar una elevada morbilidad, incluso de muerte durante la cirugía tiroidea o paratiroidea, y por tanto su diagnóstico es crítico y el tratamiento quirúrgico será previo a la extirpación de cualquier otro tumor endocrino.

El diagnóstico se realiza generalmente durante el *screening* anual en pacientes con MEN2 conocido, raramente es la primera manifestación y suele ser evidente a

los 10 años del diagnóstico del CMT (34). La invasión capsular es frecuente, pero el comportamiento maligno es raro. Las manifestaciones clínicas no difieren del esporádico, aunque la HTA es menos frecuente en el momento del diagnóstico. El diagnóstico bioquímico se realiza mediante la determinación de epinefrina y norepinefrina en orina, la metanefrina y el vanilmandelico son menos sensibles como *screening*. En un estudio la determinación de normetanefrina y sobre todo metanefrina plasmática fueron más sensibles que las determinaciones urinarias (35). El diagnóstico debe completarse con técnicas de imagen (TAC, RMN o gammagrafía con metayodobencilguanidina). El test de *screening* de elección en el MEN 2 es controvertido, debido al coste y al riesgo de radiación tras la realización repetida de técnicas de imagen, se realiza en primer lugar el diagnóstico clínico y bioquímico y se confirmará con técnicas de imagen, la RMN y la gammagrafía con MIBG son las más sensibles.

El objetivo del *screening* en el feocromocitoma en pacientes de riesgo es diferente al del CMT, este último es muy agresivo, justifica su extirpación precoz en pacientes portadores incluso antes de ser evidente, mientras que el feocromocitoma es raramente maligno. El manejo del paciente tiroidectomizado es además sencillo, mientras que la extirpación de las adrenales requiere un manejo más complicado y una morbimortalidad mayor. Lo ideal sería su extirpación cuando el feocromocitoma esté desarrollado y previo a la aparición de síntomas por exceso de catecolaminas, aunque el tratamiento lo discutiremos más en detalle.

Hiperparatiroidismo primario

Su incidencia es del 10-25% según las diferentes series (24,27), casi siempre multiglandular, el porcentaje de recurrencia tras la cirugía es menor que en el MEN1. Se ha sugerido que la causa del hiperparatiroidismo en el MEN2A podía ser consecuencia de alteraciones en las células C o paratiroideas basándose en la baja incidencia de desarrollar patología paratiroidea en pacientes con hiperplasia de células C diagnosticado de forma precoz tras tiroidectomía, quizá porque la extirpación del tiroides elimina un posible factor de crecimiento de las células paratiroideas (36).

La otra posibilidad sería que la hipercalcitoninemia *per se* fuese un estímulo para el desarrollo de tumor paratiroideo, pero esta posibilidad no es probable por varias razones:

—El hiperparatiroidismo no se asocia con otras situaciones donde existe hipercalcitoninemia como el MEN2B o el CMT familiar o aislado.

—El oncogén RET se expresa en el MEN2A asociado a tumor paratiroideo (37).

—Existe una mutación del oncogén RET en el codón 634 que se encuentra preferente en familias con MEN2 e hiperparatiroidismo (38), aunque se necesitan más estudios para determinar si los pacientes con esta mutación deben ser estudiados con más detenimiento en la búsqueda de patología paratiroidea (39).

Su diagnóstico y manejo son iguales al del MEN1.

Liquen cutáneo amiloide (LCA)

Es una enfermedad dermatológica rara que puede ocurrir de forma esporádica o como una enfermedad familiar, en este último caso se transmite de forma autonómica dominante. La lesión cutánea cursa con prurito, quemazón, es papular y pigmentada y se localiza en la región interescapular y en las superficies de extensión de las extremidades. Se ha documentado histológicamente el depósito de amiloide.

Se han descrito varias mutaciones en el codón 634 en familias con MEN2A y LCA (40) esta mutación se encuentra en familias con MEN2A sin evidencia de LCA, lo que sugiere la influencia de "genes modificados" u otros factores que cooperan con el protooncogén RET para la expresión fenotípica del LCA.

SCREENING DEL MEN2

Los últimos avances en genética molecular hacen que los tests con análisis de DNA sean los óptimos para el diagnóstico precoz del MEN 2. En los pacientes con MEN2 el diagnóstico precoz mediante *screening* de los familiares en riesgo es obligado por el beneficio de la tiroidectomía precoz que puede curar o prevenir el desarrollo de CMT, que una patología potencialmente mortal.

En una revisión el porcentaje de mortalidad en pacientes diagnosticados de CMT cuando el tumor era clínicamente sintomático fue del 24%, mientras que la mortalidad descendió al 1,5% cuando se detectó mediante tests bioquímicos (41). El resultado riesgo-beneficio es aún mayor por la baja mortalidad de la cirugía en manos expertas, aun en edades tempranas y por la facilidad del tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea.

Los tests bioquímicos de *screening* utilizando calcio o pentagastrina para estimular la producción de calcitonina por las células parafoliculares malignas o hiperplásicas eran los utilizados clásicamente (27). Su fiabilidad es relativa ya que pueden producir falsos positivos, un test negativo en un niño sólo indica que la enfermedad no es detectable en ese momento y deben ser repetidos, la posibilidad de tests genéticos con determinación de DNA ha hecho que los tests bioquímicos sean obsoletos. Los tests genéticos presentan importantes avances sobre los bioquímicos:

—Establecen de forma definitiva si un individuo es o no portador de la mutación y eliminan la necesidad de repetir tests bioquímicos periódicamente.

—Evitan tiroidectomías innecesarias en individuos genéticamente normales pertenecientes a familias con MEN2

—Aporta beneficios clínicos por la realización de cirugías precoces en portadores genéticos de MEN2.

Un problema potencial, es los raros casos de familias con MEN2 sin mutación del oncogen RET detestable.

El diagnóstico genético del MEN2A, CMTF y MENB esta disponible comercialmente. En las familias con MEN2 se debe obtener una muestra de un miembro clínicamente ya diagnosticado para determinar la mutación familiar específica. Cuando, como suele ocurrir de forma

habitual, se aísla la mutación, el resto de los familiares pueden ser tipado genéticamente con una simple muestra de sangre, que se puede realizar desde el nacimiento o un poco después (42). No existe un consenso universal sobre cual sería el momento óptimo para realizar una tiroidectomía a un niño genéticamente afectado, quizá alrededor de los 4,5 años y los tests bioquímicos deben realizarse en niños menores o si los padres desean retrasar la cirugía (34). La tiroidectomía más precoz, incluso durante el periodo neonatal está justificada en pacientes con MEN2B por su agresividad (27), se ha publicado un caso de CMTF con enfermedad metastática en un niño de un año (41) y la cirugía tardía amenudo no es curativa (43).

TRATAMIENTO

Carcinoma medular del tiroides

La naturaleza multicéntrica y bilateral del CMT en los síndromes MEN2 hace que la tiroidectomía total sea obligada y el único tratamiento eficaz (27). Incluso en pacientes con CM esporádico se debe realizar tiroidectomía total por la posibilidad de que sea una forma hereditaria. En los pacientes con CMT se debe investigar la posibilidad de feocromocitoma asociado antes de realizar tiroidectomía ya que se debe realizar primero la cirugía adrenal. La diseminación metastásica es frecuente en pacientes con nódulo palpable o detectable durante la cirugía y en estos se hará disección de nódulos linfáticos y de cualquier nódulo sospechoso en el cuello o mediastino superior.

El CMT es más agresivo en pacientes con MEN2B y la cirugía a menudo no es curativa en estos pacientes, y la mortalidad por CMT es del 50% en MEN2B y del 9,7 en MEN2A (30). Una cuestión importante es el momento adecuado para la realización de la cirugía en niños portadores de la mutación del oncogen RET diagnosticado mediante *screening* genético. La opinión más extendida es la realización de tiroidectomía total con extirpación de nódulos entre los 4 y 6 años, y se puede realizar *screening* con pentagastrina a los niños menores o si los padres desean retrasar la cirugía. En pacientes con MEN2B la cirugía aún más precoz está justificada dado que se ha publicado un caso de la enfermedad en un niño con 1 año (41) y que la cirugía tardía no es curativa (43).

Se ha utilizado la radioterapia para disminuir el tamaño y prevenir recurrencias, pero es cuestionable si mejora la morbimortalidad.

La respuesta de los pacientes con metástasis a la quimioterapia o al tratamiento con radioyodo es pobre. En una publicación preliminar la combinación de octeotrido e interferón 2 mejoró la sintomatología clínica (diarrea y *flushig*) y los parámetros bioquímicos, pero no tuvo efectos sobre la masa tumoral (44).

Feocromocitoma

El feocromocitoma ocurre en un 40% de pacientes con MEN2, puede ser bilateral, mientras que los feocro-

mocitomas esporádicos suelen ser unilaterales. El feocromocitoma extraadrenal es raro en pacientes con MEN2.

Una vez establecido el diagnóstico bioquímico se debe realizar estudio de imagen. La RMN y la gammagrafía con MIBG son las más sensibles. La gammagrafía con MIBG puede detectar hiperplasias preneoplásicas que quizá nunca progresen a feocromocitomas y por tanto el tratamiento quirúrgico no debe basarse en un MIBG positivo solamente.

Se ha postulado la necesidad de adrenalectomía bilateral en pacientes con MEN2 con feocromocitomas aparentemente unilaterales (45,46) sin embargo existen razones para realizar adrenalectomía unilateral en pacientes con la glándula contralateral aparentemente normal (47):

—Un tercio de pacientes tras adrenalectomía unilateral, necesitan una nueva cirugía para la extirpación de un feocromocitoma en la otra adrenal. Sin embargo, el segundo tumor puede tardar años en aparecer y evita la necesidad de tratamiento sustitutivo.

—No se han descrito publicado, casos de muerte por una crisis adrenérgica en pacientes tras la extirpación unilateral y un correcto seguimiento que posteriormente desarrollan feocromocitoma contralateral.

—No se han descrito feocromocitomas metastásicos en pacientes con MEN2 tras adrenalectomía unilateral (47).

La adrenalectomía bilateral se debe realizar a pacientes con feocromocitoma bilateral, se debe considerar también en pacientes con enfermedad unilateral con familiares que hayan tenido enfermedad adrenal bilateral y especialmente agresiva. Se han realizado dos tipos de técnicas en la adrenalectomía bilateral para evitar la

insuficiencia suprarrenal, la primera es la extirpación de todo el tejido adrenal medular pero conservando algún tejido cortical, y la segunda el autotransplante de tejido cortical. La primera técnica ha obtenido algún resultado y en un estudio 13 de 14 pacientes no necesitaron terapia sustitutiva durante los 11 años de seguimiento (48), sin embargo el autotransplante no parece evitar la necesidad de terapia sustitutiva con glucocorticoides (49).

Hiperparatiroidismo primario

Una vez establecido el diagnóstico en un paciente con MEN2 las indicaciones para la cirugía son iguales a los pacientes con HPT esporádico e incluyen hipercalcemia, nefrolitiasis, hipercalciuria severa y evidencia de enfermedad ósea. No es necesario la realización de estudios de imagen para la localización de la paratiroides afecta en pacientes sin cirugía de cuello y si en pacientes no curados o con recidiva. Se debe de realizar exploración quirúrgica bilateral del cuello y la extirpación de 3 glándulas y 1/2 o las 4 glándulas con implantación de una en el antebrazo.

La recurrencia tras paratiroidectomía en manos expertas es baja. Se ha descrito una disminución de la incidencia de HPT tras la realización de tiroidectomía total como tratamiento del CMT. La baja incidencia de HPT en pacientes con MEN2 y los buenos resultados quirúrgicos si el HPT se desarrolla recomiendan no realizar extirpación profiláctica de las paratiroides y autotransplante simultáneo durante la tiroidectomía dado que el riesgo de desarrollar hiperparatiroidismo es elevado y el beneficio no es mayor.

BIBLIOGRAFÍA

- Erdhein J, Zur Normalen and pathologishen. Histologie der Glandula Thyroidea, parathyroidea. Beitr Pathol Anat Allg Patol 1903; 53: 158-236.
- Teh BT, Mc Ardle J, Parameswaran V, et al. Sporadic primary hyperparathyroidism in the setting of multiple endocrine neoplasia type 1. Arch Surg 1996; 131: 1230-4.
- Fitzpatrick LA. Hypercalcemia in the multiple endocrine neoplasia syndromes. Endocrinol Metab Clin Nortg Am 1989; 18: 274-83.
- Agarwal SK, Kester MB, Debelenko LV, et al. Germline mutations of the MEN 1 gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. Hum Mol Genet 1997; 6: 1169-75.
- Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. Science 1997; 276: 404-4067.
- The European Consortium on MEN 1. Identification of the Multiple Endocrine Neoplasia 1 (MEN 1) gene. Hum Mol Genet 1997; 6: 1177-83.
- Bassett JHD, Forbes SA, Pannett AAJ, et al. Characterisation of mutations in patients with Multiple Endocrine Neoplasia 1 (MEN 1). Am J Hum Genet 1998; 62: 232-44.
- Bale AE, Norton JA, Wong EL, et al. Allelic loss on chromosome 11 in hereditary and sporadic tumors related to familial multiple endocrine neoplasia type 1. Cancer Res 1991; 51: 1154-9.
- Rizzoli R, Green J, Marx SJ. Primary hyperparathyroidism in familial multiple endocrine neoplasia 1. Am J Med 1985; 78: 467-74.
- Burgess JR, Shepherd JJ, Parameswaran V, et al. Spectrum of pituitary disease in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1): Clinical, biochemical and radiological features of pituitary diseases in a large MEN 1 kindred. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 2642-6.
- Grana D, Skogseid B, Wilander E, et al. Pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: Clinical presentation and surgical treatment. World J Sur 1992; 16: 611-8.
- Pipeleers-Marichal M, Somers O, Willems G, et al. Gastrinomas in the duodenum of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger-Ellison syndrome. N Engl J Med 1990; 322: 723-1.
- Burgess JR, Harle RA, Tucker P, et al. Adrenal lesions in a large kindred with multiple endocrine neoplasia type 1. Arch Surg 1996; 131: 699-702.
- Burgess JR, David R, Parameswaran V, et al. The outcome of subtotal parathyroidectomy for the treatment of hyperparathyroidism in the multiple endocrine neoplasia type 1. Arch Surg 1998; 113: 126-32.
- Jensen RT. Management of Zollinger-Ellison syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. J Intern Med 1998; 243: 477-88.
- Metz DC, strader DB, Orbuch M, et al. Use of Omeprazol in Zollinger-Ellison : a prospective nine-year study of efficacy and safety. Aliment Pharmacol Ther 1993; 218: 597-601.
- Thompson NW. Current concepts in the surgical management of multiple endocrine neoplasia type 1 pancreatic-duodenal disease. Results in the treatment of 40 patients with Zollinger-Ellison syndrome, hypoglycemia or both. J Inter Med 1998; 243: 495-500.

18. Fraker DL, Alexander HR. The surgical approach to endocrine tumors of the pancreas. *Semin Gastrointest Dis* 1995; 6: 102-8.
19. Donovan DT, Levy MI, Furst EJ, et al. Familial Cutaneous lichen amyloidosis in association with the multiple endocrine neoplasia type 2 A: a new variant. *Henry Ford Hospital Med J* 1989; 37: 147-9.
20. Mulligan LM, Ponder BA. Genetic basis of endocrine disease: Multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1989-93.
21. Trupp M, Arenas E, Fainzilber M, et al. Functional receptor of GDNF encoded by the c-ret proto-oncogene. *Nature* 1996; 381: 785-9.
22. Kotzbauer PT, Lampe PA, Heuckeroth RO. Neurturin, a relative of glial-cell-line-derived neurotrophic factor. *Nature* 1996; 384: 467-71.
23. Treanor JJS, Goodman I, de Sauvage F, et al. Characterization of a multicomponent receptor for GDNF *Nature* 1996; 382: 80-3.
24. Schuffenecker I, Virally-Monod M, Brohet R, et al. Risk and penetrance of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2 A families with mutations of codon 634 of the Ret proto-oncogene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 487-91.
25. Berndt I, Reuter M, Saller B, et al. A new hot spot for mutations in the ret protooncogen causing familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2 A. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 770-4.
26. Santoro M, Carlomagno F, Romano A, et al. Activation of RET as a dominant transforming gene by germline mutations of MEN2 A and MEN2B. *Science* 1995; 267: 381-6.
27. Raue F, Frank-Raue K, Grauer A. Multiple endocrine neoplasia type 2: clinical features and screening. *Endocrinol Metab Clin North America* 1994; 23: 137-56.
28. Wohllk N, Cote GJ, Bugalho MMJ, et al. Relevance of RET proto-oncogen mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3740-6.
29. Decker RA, Peacock ML, Borst MJ, et al. Progress in genetic screening of multiple endocrine neoplasia type 2 A: Is a calcitonin teting obsolete? *Surgery* 1995; 118: 257-62.
30. Wells SA, Dilley WG, Farndon JA, et al. Early diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma *Arch Intern Med* 1985; 145: 1248-53.
31. Neumann HP, Berger DP, Sigmund G, et al. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2 and Von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 1531-8.
32. Webb TAU, Sheps SG, Carney JA. Differences between sporadic pheochromocytoma and pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Am J Surg Pathol* 1980; 4: 121-9.
33. Pomares FJ, Caas R, Rodríguez JM, et al. Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2A pheochromocytoma *Clin Endocrinol* 1998; 48: 195-207.
34. Utiger RD. Medullary thyroid carcinoma, genes and the prevention of cancer *N Engl J Med* 1994; 331: 870-7.
35. Eisensenhof G, Lenders JW, Linehan WM, et al. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in Von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Eng J Med* 1999; 340: 1872-9879.
36. Snow KJ, Boyd AE. Management of individual tumor syndromes: medullary thyroid carcinoma and hyperparathyroidism *Endocrinol Metab Clin North America* 1994; 23: 157-65.
37. Pausova Z, Soliman E, Amizuka N, et al. Role of the RET proto-oncogen in sporadic hyperparathyroidism and in hyperparathyroidism of multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2711-6.
38. Mulligan LM, Eng C, Healey CS, et al. Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2 A and FMTC *Nat Genet* 1994; 6: 70-8.
39. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, et al. The relationship between specific RET proto-oncogen mutations of disease phenotype in multiple endocrine neoplasia tipe 2. *Internacional RET mutation Consortium analysis JAMA* 1996; 276: 1575-82.
40. Hofstra R, Stelwagen T, Stulp R, et al. RET mutations in MEN 2 associated diseases. *Am J Hum Genet* 1994; 55: A60-A62.
41. Duh QY, Sancho JJ, Greenspan FS, et al. Medullary thyroid carcinoma: the need for early diagnosis and total thyroidectomy. *Arch Surg* 1989; 124: 1206-10.
42. Johnston LB, Chew SI, Trainer PJ, et al. Screening children at risk for developing inherited endocrine neoplasia syndromes. *Clin Endocrinol* 2000; 52: 127-36.
43. O' Riordain DS, O' Brien T, Crotty TB, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 A: more than an endocrine disorder. *Surgery* 1995; 118: 936-42.
44. Lupoli G, Gascone E, Arlotta F, et al. Treatment of avanced medullary thyroid carcinoma with a combination of recombinant interferon alpha-2 and octeotride. *Cancer* 1996; 78: 114-9.
45. Jansson S, Tisell LE, Fjalling M, et al. Early diagnosis of and surgical strategy for adrenal medullary disease in MEN 2 gene carriers. *Surgery* 1988; 103: 11-9.
46. Lips KJM, VanDerSluys VJ, Alleman AD, et al. Bilateral occurrence of pheochromocytoma in patients with the multiple endocrine neoplasia syndrome type 2 A (Sipple's syndrome). *Am J Med* 1981; 70: 1051-6.
47. Evans DB, Lee JE, Merrel RC, et al. Adrenal medullary disease in multiple endocrine neoplasia type 2: appropriated management. *Endocrinol Metab Clin North America* 1994; 23: 167-73.
48. Lee JE, Curley SA, Gagel RF, et al. Cortical-sparing adrenalectomy for patients with bilateral pheochromocytoma. *Surgery* 1996; 120: 1064-70.
49. Okamoto T, Obara T, Ito Y, et al. Bilateral adrenalectomy with autotransplantation of adrenocortical tissue or unilateral adrenalectomy: treatment options for pheochromocytomas in multiple endocrine neoplasia type 2 A. *Endocr J* 1996; 43: 169-74.

Tumores de la corteza suprarrenal

P. LÓPEZ MACIÁ

Servicio de Endocrinología. Hospital General Universitario de Alicante

Los tumores de la corteza suprarrenal son un hallazgo relativamente frecuente. En series de autopsias se han encontrado hasta un 10% de adenomas que previamente no habían dado clínica y en el curso de ecografías, TAC o RNM realizados por otras razones se han encontrado masas adrenales en el 3,4% de los pacientes. De éstas, la mitad fueron metástasis, el 25% otras lesiones conocidas, el 7,5% tumores sintomáticos y el 16,5% fueron incidentalomas, definidos como masas bien circunscritas mayores de 1 cm de diámetro. Sin embargo el cáncer suprarrenal es una rara entidad que sólo representa el 0,02% de todos los tumores malignos, pero otros tumores particularmente el cáncer de pulmón, con frecuencia metastatiza en las suprarrenales, produciendo unas imágenes a veces difíciles de diferenciar de los tumores de origen primitivamente adrenal.

Ante toda la tumoración suprarrenal, las primeras consideraciones que hay que hacer son:

- ¿Es maligno o benigno?
- ¿Es o no funcionante?

CRITERIOS DE MALIGNIDAD

El tamaño del del tumor, el rápido crecimiento y las características de las técnicas de imagen, nos ayudarán a determinar si es maligno o benigno, mientras que la PAAF nos indicará si el origen es metastático o primitivamente adrenal, no pudiendo diferenciar en este caso un adenoma de un carcinoma.

TAMAÑO

La relación entre el tamaño y las posibilidades de que la tumoración sea maligna está claramente esta-

blecida, cuanto más grande es el tamaño de la masa suprarrenal, más posibilidades tiene de ser maligna, lo que no lo está es el punto de corte. De todas formas, a partir de 4 cm toda masa suprarrenal es sospechosa de ser maligna. Este *cutoff* tiene un 93% de sensibilidad para distinguir entre tumores benignos y malignos (1).

TÉCNICAS DE IMAGEN

Ecografía. Tiene un valor limitado en el estudio de tumores suprarrenales, pero es una técnica cómoda y barata. Puede detectar las calcificaciones de los granulomas y diferenciar un quiste de una masa sólida.

Tomografía Axial Computarizada. Con esta técnica se puede determinar con certeza el tamaño, el aspecto, la presencia de invasión local, la afectación de ganglios linfáticos y la presencia de metástasis. Los adenomas son generalmente de contornos lisos, redondeados, homogéneos y de baja intensidad, mientras que los carcinomas y metástasis son heterogéneos y de mayor intensidad en el TAC realizado sin contraste.

Resonancia Nuclear Magnética. Ofrece una información sustancial para diferenciar entre tumores adrenales benignos y malignos. Puede mostrar su estructura anatómica y sus relaciones con las estructuras vecinas. Los adenomas son isointensos con el hígado en T-2 (2), mientras que los carcinomas y las metástasis son hiperintensas en relación con éste.

Gammagrafía. Nos ofrece una imagen anatómica más que funcional. Se utilizan sustratos que se requieren para la síntesis hormonal, derivados yodados del colesterol. Los adenomas funcionantes captan el contraste, mientras que los cánceres, bien primarios, bien metastáticos, no lo captan.

EVALUACIÓN DEL ESTADO FUNCIONAL

La mayoría de los tumores adrenales son no funcionantes, pero un 15% aproximadamente tienen algún tipo de hipersecreción hormonal. El 9,2% segregan cortisol, el 4,2% son feocromocitomas y el 1,6% son productores de aldosterona (3). La posibilidad de que los tumores adrenales sean funcionantes se sugiere por la historia del paciente, palpitaciones, sudoración, hipertensión arterial, la exploración física, rasgos de síndrome de Cushing y por los análisis rutinarios, hipopotasemia. La ausencia de estos hallazgos reduce las posibilidades de que exista hipersecreción hormonal. Si el paciente tiene rasgos clínicos sugestivos de hipersecreción hormonal, se deben realizar las pruebas diagnósticas oportunas.

Se pueden clasificar los tumores suprarrenales de la siguiente forma.

Adenomas:

—No funcionantes.

—Funcionantes.

- Productores de glucocorticoides.
- Productores de aldosterona.
- Productores de catecolaminas (feocromocitoma).

—Incidentaloma suprarrenal.

Carcinomas

—No funcionantes.

—Funcionantes.

- Productores de glucocorticoides.
- Productores de esteroides sexuales.
- Mixtos.
- Productores de aldosterona.
- Feocromocitoma maligno.

A continuación se describen los tumores suprarrenales productores de hormonas, con excepción del feocromocitoma que se describe en otro capítulo.

ADENOMAS PRODUCTORES DE GLUCOCORTICOIDES

El cuadro clínico producido por la excesiva producción de glucocorticoides por las suprarrenales se denomina síndrome de Cushing, que en un 68% de los casos es de origen hipofisario, debido a una adenoma productor de ACTH que estimula la secreción adrenal de cortisol (enfermedad de Cushing). En un 15% de los casos la producción de ACTH es ectópica u originada en otro tipo de tumor, no hipofisario, como el carcinoma de pulmón o más raramente por producción ectópica de CRH.

Los adenomas suprarrenales responsables del síndrome de Cushing, que representan el 17% restante, producen fundamentalmente cortisol, mientras que las concentraciones de andrógenos adrenales, suele ser normal. La excesiva producción de cortisol induce una supresión, tanto en secreción de CRH y ACTH como de la glándula suprarrenal contralateral. Algunos adenomas tienen receptores para distintos péptidos, como son la interleuquina 6, polipéptido inhibidor gástrico (GIP) o vasopresina y segregan cortisol, produciendo un síndrome de Cushing por el aumento de expresión de estos receptores (4).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE CUSHING

Los síntomas y signos más característicos pueden verse en la tabla I. Su severidad depende de la edad del paciente, más intensos cuanto más jóvenes son, y de la duración de la enfermedad.

TABLA I
SIGNOS Y SÍNTOMAS DEL SÍNDROME DE CUSHING DE ORIGEN SUPRARRENAL

	%
—Cara de luna llena	100
—Obesidad central	87
—Giba de búfalo	87,5
—Estrías rojo-vinosas	62,5
—Equimosis	62,5
—Oligomenorrea	62,5
—Síntomas psiquiátricos	50
—Osteoporosis	37,5
—Edema	25
—Hipertensión arterial	62,5
—Diabetes mellitus	12,5
—Obesidad difusa	12,5

Obesidad progresiva. Es el rasgo más frecuente en los pacientes con síndrome de Cushing y se caracteriza por ser central (centrípeto), con afectación de cara, cuello, tronco y abdomen. El sobrepeso no suele ser exagerado, por la pérdida de masa muscular y ósea. El acúmulo de grasa en las mejillas produce la típica cara de "luna llena", la "giba de búfalo" está producida por el depósito de grasa a ese nivel y por la cifosis característica. La grasa también se acumula en las fosas supraclaviculares, haciendo que el cuello parezca grueso y corto. En ocasiones la grasa se puede depositar a nivel retroorbitario, produciendo exoftalmos, que se puede encontrar en el 5% de los pacientes (5).

Manifestaciones cutáneas. En el síndrome de Cushing se pueden producir diversas alteraciones de la piel y tejido subcutáneo, aislados o combinados. *Atrofia cutánea*, con adelgazamiento del estrato córneo y pérdida de la grasa subcutánea, pudiéndose visualizar los vasos sanguíneos y la piel se vuelve frágil. *Hematomas* ante mínimos traumatismos, por pérdida del tejido conectivo, debido al efecto catabólico de los glucocorticoides. Equimosis extensas en los lugares de venopunción, simulando la presencia de una diátesis hemorrágica. *Estrías*, que aparecen en abdomen, muslos y brazos, son de color rojo-vinoso, porque el adelgazamiento de la piel deja ver el color de la sangre venosa de la dermis.

Irregularidades menstruales. En mujeres jóvenes son frecuentes las irregularidades menstruales, oligomenorrea, amenorrea y ciclos de duración variable (6), y se correlacionan con el aumento de cortisol y la disminución del estradiol, pero no con la concentración de andrógenos.

Pérdida de masa muscular y debilidad. Son muy comunes en pacientes con síndrome de Cushing y están inducidas por el efecto catabólico del exceso de glucocorticoides sobre el músculo esquelético. La hipopotasemia debida al incremento de la actividad mineralocorticoide pueden acentuar esta debilidad.

Pérdida ósea. La osteoporosis es un hallazgo frecuente en estos pacientes y su origen es la disminución de la absorción intestinal de calcio, la disminución de la formación ósea, el aumento de la reabsorción ósea y la disminución de la reabsorción renal de calcio (7). Pueden ocurrir fracturas vertebrales y costales, necrosis aséptica de la cabeza femoral. El aumento de la reabsorción ósea puede también producir hipercalcemia y cálculos renales.

Intolerancia a la glucosa. Es una alteración metabólica muy común en enfermos con síndrome de Cushing y está ocasionada por una estimulación de la gluconeogénesis por el cortisol, así como por una resistencia periférica a la insulina producida por la obesidad. Hiper glucemia manifiesta se produce solamente en el 10-15% de pacientes, que generalmente tienen historia familiar de diabetes mellitus. Una hiper glucemia de difícil control en un paciente obeso debe hacer sospechar la existencia de un síndrome de Cushing, que se puede encontrar hasta en el 3% de éstos pacientes (8).

Hipertensión arterial. Se produce una moderada hipertensión diastólica que es la causa principal de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. La patogénesis de esta hipertensión no es bien conocida, pero están implicados al menos los siguientes factores (9):

—Aumento de la resistencia vascular periférica a los agonistas adrenérgicos.

—Aumento de la producción hepática de angiotensinógeno.

—Activación de los receptores tubulares renales tipo 1 por el exceso de cortisol.

Alteraciones psicológicas y psiquiátricas. Síntomas de enfermedad psiquiátrica se producen al menos en el 50% de los pacientes con síndrome de Cushing, posiblemente por exceso de cortisol. La depresión es el síntoma más frecuente, incluso con ideas suicidas. Otros pacientes aparecen eufóricos o maníacos. Otros síntomas que pueden aparecer son, labilidad emocional, irritabilidad, ansiedad, ideas paranoides (10).

Infecciones. Los glucocorticoides inhiben la función inmunitaria contribuyendo al aumento en la frecuencia de las infecciones. El mecanismo por el que esto sucede no es bien conocido. Se produce una inhibición en la síntesis de las citoquinas, a la que se asocia una disminución en la respuesta inflamatoria y febril a la infección bacteriana, lo que hace que éstas infecciones sean difíciles de detectar. El aumento de la susceptibilidad a las infecciones se produce pese al

aumento que los glucocorticoides producen en el número de neutrófilos circulantes (11).

DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE CUSHING POR ADENOMA SUPRARRENAL

Ante una clínica compatible y la presencia de un adenoma suprarrenal se debe determinar si existe o no hiper cortisolismo. No hay un consenso generalizado sobre las pruebas a realizar, pero éstas son las que ofrecen mayor sensibilidad y especificidad.

Cortisol libre urinario

La medida de la secreción de cortisol, utilizando la determinación del cortisol libre en orina de 24 horas, es la prueba más utilizada para el diagnóstico de síndrome de Cushing. Los rangos de referencia dependen del método utilizado, pero en todos los casos el límite superior es menor de 120 µg/día. Esta determinación tiene una sensibilidad y especificidad del 95 al 100% (12). Es conveniente determinar al mismo tiempo la creatinina urinaria para comprobar la correcta recogida de orina.

Determinación nocturna de cortisol

Prácticamente todos los pacientes con síndrome de Cushing tienen abolido el ritmo circadiano de cortisol, con ausencia de disminución durante el nadir. La determinación del cortisol plasmático a las 23-24 horas tiene un gran valor diagnóstico. Si se hace el punto de corte en 7,5 µg/dl, esta prueba identifica correctamente a todos los pacientes con síndrome de Cushing de cualquier etiología, mostrando una sensibilidad del 96% y una especificidad del 100% (13). El diagnóstico de síndrome de Cushing es excluido si el cortisol es inferior a 5 µg/dl. Pacientes con valores intermedios deben ser reevaluados pasadas unas semanas.

Supresión débil con dexametasona

Tiene gran sensibilidad pero menos especificidad. Se administra 1 mg de dexametasona v.o. a las 23 horas y la mañana siguiente, a las 8 horas se determina el cortisol plasmático, que en sujetos normales debe ser inferior a 5 µg/dl. Si se disminuye el punto de corte a 1,8 µg/dl, aumenta de forma sustancial la especificidad. (14). Esta prueba tiene valor como cribaje por la facilidad de su realización.

ACTH plasmática

Una vez establecido el diagnóstico de síndrome de Cushing, el mejor método para comprobar su origen suprarrenal es la determinación del ACTH plasmática. Valores inferiores a 5 pg/ml son diagnósticos.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección y el único curativo es la adrenalectomía unilateral. Se debe preparar al paciente antes, durante 2-3 semanas con ketokonazol, a dosis de 600-800 mg/día para disminuir el efecto de la excesiva cantidad de glucocorticoides y administrar durante la cirugía hidrocortisona, dado que el ACTH y por lo tanto la glándula suprarrenal contralateral, se encuentran suprimidas.

ADENOMAS PRODUCTORES DE ALDOSTERONA

Cursa con el cuadro clínico de hiperaldosteronismo primario, que es un nombre genérico para desórdenes en los que el exceso crónico de aldosterona existe independiente o semiindependiente del sistema renina-angiotensina; éste ocasiona hipertensión arterial y casi siempre también hipopotasemia. La incidencia estimada del hiperaldosteronismo primario entre la población hipertensa varía del 0,05 al 2%. La edad en que con mayor frecuencia aparece este desorden es entre la tercera y quinta décadas, siendo más afectadas las mujeres que los hombres.

El aumento de formación de aldosterona produce hipertensión arterial, depleción de potasio y de magnesio y supresión de la actividad de la renina plasmática. Existen cuatro formas diferentes de hiperaldosteronismo primario:

1. Adenoma suprarrenal productor de aldosterona (APA), o síndrome de Conn, que representa aproximadamente el 60% de todos los casos.

2. Hiperaldosteronismo idiopático (IHA), con hiperplasia nodular bilateral de las adrenales, el 38% aproximadamente.

3. Hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides, que es una rara entidad familiar caracterizada por hiperplasia adrenal bilateral y cuyas anormalidades clínicas y bioquímicas revierten con la administración de glucocorticoides.

4. Carcinoma adrenal productor de aldosterona que representa menos del 1%.

Entre los pacientes que han sido intervenidos quirúrgicamente, la lesión adrenal más frecuente como causa de hiperaldosteronismo primario, es el adenoma adrenocortical solitario. La mayoría miden menos de 2 cm de diámetro. Las anormalidades bioquímicas son generalmente más pronunciadas en los adenomas que en las otras formas de hiperaldosteronismo primario. En el APA la biogénesis de la aldosterona es sólo parcialmente autónoma ya que la aldosterona plasmática aún exhibe ritmo circadiano paralelo al cortisol plasmático y al ACTH.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

La mayoría de los hallazgos clínicos y bioquímicos pueden ser explicados por el efecto del exceso de aldosterona en el transporte de sodio y potasio.

Hipertensión arterial. La elevación de la tensión arterial depende de la expansión de volumen que se produce. Esta hipervolemia conduce a un aumento de la resistencia vascular, que ayuda a perpetuar la hipertensión. Además la hipervolemia es responsable también de la marcada reducción de la secreción de renina, lo que conduce a los bajos niveles de actividad de renina plasmática encontrados (15). Este hallazgo es de gran importancia diagnóstica para distinguir el hiperaldosteronismo primario del secundario.

Hipopotasemia y alcalosis metabólica. La hipopotasemia se encuentra en la mayoría de los pacientes que tienen una ingesta normal de sal. Dos factores contribuyen a la pérdida urinaria de potasio, la hipersecreción de aldosterona que promueve directamente la excreción renal de potasio y la excreción normal de sodio y agua. En ocasiones pacientes con hiperaldosteronismo por adenoma o más frecuentemente por hiperplasia, por razones no bien conocidas no presentan valores bajos de potasio. La hipopotasemia puede acompañarse por alcalosis metabólica, debida a un aumento de la excreción urinaria de hidrogeniones, mediada por la hipopotasemia y por un efecto directo de la aldosterona sobre la acidificación urinaria.

Hipomagnesemia. Hipomagnesemia moderada debida a pérdida moderada de magnesio por orina puede observarse en pacientes con exceso persistente de mineralocorticoides, aunque la causa no es bien conocida.

DIAGNÓSTICO DEL HIPERALDOSTERONISMO POR ADENOMA SUPRARRENAL

Los criterios bioquímicos clásicos para el diagnóstico del hiperaldosteronismo primario incluyen: a) hipopotasemia con potasuria inapropiada; b) actividad de renina plasmática (PRA) suprimida; y c) elevación de los niveles de aldosterona, que no suprimen en respuesta a la expansión de volumen o la sobrecarga de sodio. Antes de realizar pruebas diagnósticas es preciso suspender el tratamiento con diuréticos al menos cuatro semanas antes, así como otras medicaciones antihipertensoras. Si es indispensable se administrará prazosin a dosis bajas.

Determinación de potasio

La hipopotasemia espontánea o provocada de 2,7 mEq/l, o menos en pacientes hipertensos, es generalmente debida a hiperaldosteronismo primario, especialmente por APA. La mayoría de los pacientes suele tener un potasio inferior a 3,5 mEq/l, pero el hiperaldosteronismo normopotasémico se puede ver con frecuencia. Una excreción de potasio por la orina mayor de 30 mEq en presencia de niveles plasmáticos de potasio inferiores a 3,5 mEq/l es inapropiadamente elevada y es indicativa de exceso de aldosterona.

Determinación de la actividad de la renina plasmática (ARP)

La renina es una enzima proteolítica segregada por las células yuxtaglomerulares de las arteriolas aferentes del riñón, que en respuesta a la depleción de sodio, y reducción del volumen plasmático, estimula la formación de angiotensina. A su vez la angiotensina II estimula directamente la producción de aldosterona en la zona glomerulosa de la corteza adrenal.

La ARP es muy baja en pacientes con hiperaldosteronismo primario, generalmente menos de 1 ng/ml por hora (16).

Relación entre aldosterona plasmática y ARP

La concentración plasmática de aldosterona se mide simultáneamente con la ARP, lo que permite el cálculo de la relación entre la aldosterona (en ng/dl) y la ARP (en ng/ml por hora), como prueba de cribaje para el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario (17). Los valores medios de esta relación en individuos normales y en pacientes con hipertensión arterial esencial es de 4 a 10, *versus* más de 30 a 50 en la mayoría de pacientes con hiperaldosteronismo primario. La ARP puede estar suprimida en una minoría de pacientes con hipertensión esencial, pero la relación entre la aldosterona y la ARP es normal.

Supresión de la aldosterona con sobrecarga salina

Una relación elevada aldosterona/ARP no es suficiente para hacer el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario, es necesario demostrar una secreción inapropiada de aldosterona. La prueba de supresión de aldosterona se puede realizar bien administrando cloruro sódico por vía oral, bien mediante la infusión de suero salino. Antes es preciso normalizar los niveles de potasio administrando suplementos por vía oral.

Para la sobrecarga oral, se administra durante tres días una dieta rica en sal, con suplementos de cloruro sódico en forma de sellos si es preciso y durante el tercer día se miden en orina de 24 horas la aldosterona y el sodio. El sodio en las 24 horas debe ser superior a los 200 mEq, para documentar la adecuada ingesta de sal. Una excreción de aldosterona superior a 14 µg/24 horas es consistente con el diagnóstico de hiperaldosteronismo.

El otro método, de mayor fiabilidad diagnóstica, al poder controlar la cantidad de cloruro sódico que se da, consiste en administrar dos litros de suero salino isotónico intravenoso durante cuatro horas. En individuos normales, la aldosterona debe suprimirse por debajo de 6 ng/dl mientras que valores por encima de 10 ng/dl son diagnósticos de hiperaldosteronismo primario.

TRATAMIENTO

La adrenalectomía unilateral o la enucleación adrenal es el tratamiento de elección, restaurando los niveles de potasio

de forma permanente. La TA se normaliza en el primer año en el 70% de los pacientes, aunque sólo permanece normotenso a los 5 años el 53%. La causa de la permanencia de la hipertensión no está clara, pero el desarrollo de una nefrosclerosis después de un periodo prolongado de hipertensión o una posible hipertensión esencial subyacente pueden contribuir a su mantenimiento (18).

La administración de diuréticos ahorradores de potasio es una alternativa para los pacientes que rehúsan o no son candidatos a la cirugía. La espirolactona, un antagonista de la aldosterona, a menudo controla la hipertensión y la hipopotasemia. Se inicia con dosis de 12,5 a 50 mg dos veces al día, aumentando hasta un máximo de 200 mg dos veces al día. Sin embargo esta droga no es siempre bien tolerada, puesto que puede producir disminución de libido, impotencia y desarreglos menstruales. El amiloride es la droga de elección en los pacientes que no toleran la espirolactona (19). Se debe comenzar con una dosis de 5 mg dos veces al día, aumentando hasta 15 mg dos veces al día. Si persiste la hipertensión se puede añadir dosis bajas de hidroclorotiazida, ya que la hipervolemia es la causa principal de la resistencia al amiloride.

INCIDENTALOMA SUPRARRENAL

Son masas adrenales que se detectan incidentalmente en el curso de técnicas diagnósticas abdominales, realizadas por otras razones, sin embargo, retrospectivamente, se encuentra, que con frecuencia, los pacientes presentan síntomas o signos relacionados con el tumor adrenal. La prevalencia de los incidentalomas adrenales aumenta con la edad, con un pico entre la quinta y séptima décadas, lo que puede reflejar el mayor número de pruebas diagnósticas que se realizan a éstas edades (1). Los incidentalomas adrenales son un grupo heterogéneo de entidades patológicas, que incluyen tumores primarios adrenocorticales y tumores medulares, lesiones benignas o malignas, hormonalmente activas o inactivas, metástasis e infecciones. Una vez que el incidentaloma ha sido detectado, es inevitable tomar una decisión en cuanto a su manejo, ya que puede ser un carcinoma o una lesión insignificante como un tumor benigno, sin secreción hormonal, que no afecta a la salud del paciente y que no requiere ningún tipo de tratamiento (20).

Si se trata, por las características de las técnicas de imagen, de un adenoma y es menor de 4 cm se debe seguir con escaners repetidos a los tres meses y al año y posteriormente cada dos o tres años y si se produce un aumento de tamaño del tumor durante este tiempo, debería ser extirpado.

En cuanto a la función hormonal, se ha comprobado que el riesgo acumulativo de hiperfunción es del 4% al año, el 9,5 a los cinco años, aunque la mayoría de los pacientes que presentaron estas alteraciones lo hicieron en los tres primeros años y la alteración que con más frecuencia se encuentra es la hipersecreción de glucocorticoides, el pre-Cushing o síndrome de Cushing preclínico.

¿Qué determinaciones hormonales deberemos realizar ante la presencia de un incidentaloma suprarrenal?

—Cortisol libre en orina de 24 horas.

—Cortisol plasmático tras supresión con dexametasona.

—Renina-aldosterona en orina de 24 horas.

—Renina-aldosterona (sólo si existe hipertensión arterial).

—Dehidroepiandrosterona-S.

Estas determinaciones no es preciso repetir las periódicamente, salvo si el adenoma aumenta de tamaño o varía la clínica del paciente, excepto las del metabolismo de los glucocorticoides, ya que el síndrome de Cushing preclínico se puede encontrar entre un 5 y un 20% de los pacientes con incidentalomas suprarrenales (21) y el porcentaje que evoluciona a síndrome de Cushing clínico no está establecido.

Si cualquiera de los estudios hormonales referidos anteriormente se encontrara alterado, se seguirán los protocolos expuestos para los adenomas funcionantes, en cuanto a diagnóstico y tratamiento, anteriormente referidos.

CARCINOMAS SUPRARRENALES

Es una rara enfermedad maligna, que representa el 0,02 de todos los cánceres. Se puede presentar a cualquier edad, con un pico en la primera y cuarta décadas. En cuanto a sus características clínicas, se ha encontrado que un 21% son no funcionantes y un 79% funcionantes. De éstos, el 1% producen mineralocorticoides, un 41% glucocorticoides, un 12% esteroides sexuales, fundamentalmente andrógenos y un 46% mixtos, con producción de glucocorticoides y andrógenos.

Estos tumores pueden alcanzar gran tamaño antes del diagnóstico. La histología varía considerablemente de un tumor a otro y entre distintas zonas de un mismo tumor. En muchos casos es difícil diferenciar entre tumores benignos y malignos. El único signo seguro de malignidad es la invasión de cápsula y vasos y la existencia de metástasis a distancia. El tumor tiende a diseminarse precozmente a estructuras vecinas, riñones, diafragma, venas renales y cava inferior.

En cuanto a la aproximación del estudio molecular, para diferenciar entre tumores adrenocorticales malignos y benignos, es el mayor reto que tienen los clínicos en este momento. Tumores de tamaño intermedio, entre 3 y 6 cm presentan la mayor dificultad diagnóstica, ya que sus características no proporcionan resultados convincentes. Se está estudiando la prevalencia de anomalías en 11 p15 (aumento IGFII mRNA, UPD, LOI) y 17 p13 LOH. Un rápido aumento de estas anomalías se produce en tumores con peso de 30 a 40 g y alcanzan un máximo en tumores superiores a 50 g. La asociación entre estos defectos moleculares y la probabilidad de malignidad, hacen que el peso tumoral sea un rasgo crucial para el diagnóstico (22).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL CARCINOMA SUPRARRENAL

La mayoría de los pacientes tiene síntomas en el momento del diagnóstico bien por alteraciones endocrinas, bien por problemas locales debidos al gran tamaño del tumor. Aproximadamente dos tercios de los pacientes presentan signos clínicos de hiperfunción hormonal, con síndrome de Cushing más de la mitad, virilización o feminización se encuentran en una proporción sustancial de pacientes, mientras que el exceso de mineralocorticoides es menos frecuente. Alteraciones bioquímicas que no producen síntomas clínicos se encuentran en la mayoría de los pacientes. En ocasiones secreciones paraneoplásicas de hormonas, que no son típicas de las glándulas adrenales se pueden encontrar, entre otras, aumento de hormona de crecimiento (GH), con síntomas de acromegalia, niveles inapropiadamente elevados de ACTH en presencia de síndrome de Cushing de origen suprarrenal (23). Es importante señalar que la actividad endocrina varía en el curso de la enfermedad; tumores primitivamente inactivos pueden cambiar a tumores funcionantes y viceversa, y el patrón de secreción hormonal puede variar en el transcurso del tiempo.

Otros síntomas no dependientes de hormonas incluyen dolor abdominal y lumbar, pérdida de peso, debilidad y masa abdominal palpable

DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA SUPRARRENAL

El diagnóstico preoperatorio incluye técnicas de imagen, para ver tamaño, importante criterio para determinar la benignidad o malignidad del tumor, invasión de estructuras vecinas, metástasis, y nos va ayudar en el estadije de la enfermedad (Tabla II). En cuanto al estudio hormonal incluye, cortisol, testosterona, DHEA-S, que cuando es normal no descarta el carcinoma suprarrenal, pero valores superiores a 10 µg/ml tienen un valor predictivo del 100% para cáncer suprarrenal.

TRATAMIENTO

Cirugía. Es el primer tratamiento que se debe realizar, lo antes posible y con resección lo más amplia posible. Si el tumor no puede ser extirpado completamente, se debe reseca la mayor cantidad de masa tumoral posible. Aun con una resección aparentemente completa es frecuente la presencia de micrometástasis oculatas, por lo que las recidivas son frecuentes y en ese caso hay que reintervenir las veces que sea preciso.

Mitotane. El mitotane (Lysodren o p'DDD) es una droga adrenolítica que es la única que ha demostrado alguna eficacia en pacientes con carcinoma suprarrenal.. Se debe administrar justo después de la cirugía y a la dosis más alta que tolere el paciente (10-20 g/día), aunque dosis menores 2-4 g han sido efectivas en algunos pacientes. Los efectos secundarios que tiene son importantes, sobre todo neurológicos y digestivos. Por su

TABLA II
CLASIFICACIÓN DEL CARCINOMA CORTICOSUPRARRENAL

Estadio	T, N, M	Descripción
I	T1, N0, M0	Tumor <5 cm confinado a la glándula suprarrenal.
II	T2, N0, M0	Tumor >5 cm confinado a la glándula suprarrenal.
III	T1 o T2, N1, M0 o T3, N0, M0	Tumor confinado a la glándula suprarrenal, pero con afectación de los ganglios linfáticos regionales o Tumor que se extiende fuera de glándula adrenal, pero sin invadir órganos vecinos
IV	T3 o T4, N1, M0 o M1	Tumor que se extiende fuera de la glándula adrenal invadiendo órganos vecinos, con afectación de ganglios linfáticos regionales o cualquier T, con metástasis a distancia.

T = tumor, N = ganglio linfático, M = metástasis.

efecto sobre la esteroidogénesis adrenal, puede producir insuficiencia suprarrenal, por lo que estos pacientes deben ser tratados al mismo tiempo con hidrocortisona y a veces con mineralocorticoides. Se ha descrito disminución en la síntesis hormonal hasta en 75% de los casos y disminución del tamaño tumoral en un 30% (24).

Se han utilizado otras drogas, solas o asociadas al mitotane, como el etoposido, doxorubicina y cisplatino,

sin que hasta el momento hayan demostrado su eficacia y sí aumentado los efectos tóxicos del mitotane.

En cuanto al pronóstico de estos pacientes, incluidos el estadio I y II es malo. La supervivencia media en adultos tratados con cirugía con o sin mitotane, es de 14 a 36 meses y sin tratamiento, de sólo tres meses. La resección agresiva de las recurrencias locales, asociada a mitotane, es el único tratamiento que puede prolongar la vida de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Mantero F, Arnaldi G. Management approaches to adrenal incidentalomas. *Endocrinol and Metab Clin North Am* 2000; 29: 107.
- Dunnick NR, Korobkin M, Francis I. Adrenal radiology: distinguishing benign from malignant adrenal masses. *AJR AMJ Roentgenol* 1996; 67: 861.
- Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey of adrenal incidentaloma in Italy. Study Group of Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637.
- Lacroix A, Ndiaye N, Tremblay J, Hamet P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 2001; 22: 75.
- Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome-killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet* 1982; 2: 264.
- Lado-Abeal J, Rodríguez-Amao J, Newell-Price JD. Menstrual abnormalities in women with Cushing's disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3083.
- Adler RA, Rosen CJ. Glucocorticoids and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 641.
- Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD, et al. Pre-Clinical Cushing's Syndrome: an unsuspected frequent cause of poor glycemic control in obese diabetic patients. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 717.
- Pirpiris M, Sudhir K, Yeung S, et al. Pressor responsiveness in corticosteroid-induced hypertension in Cushing's Syndrome in humans. *Hypertension* 1992; 19: 567.
- Dorn LD, Burges ES, Dubbert B, et al. Psychopathology in patients with endogenous Cushing's syndrome: "Atypical" or melancholic features. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 433.
- Jilka B, Stohlawetz, Pernerstorfer T, et al. Glucocorticoids dose-dependently increase plasma levels of granulocyte colony stimulating factor in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1037.
- Mengden T, Habmann P, Mullen J, et al. Urinary free cortisol versus 17-hydroxycorticosteroids: a comparative study of their diagnostic value in Cushing's Syndrome. *Clin Invest* 1992; 70: 548.
- Invitti C, Giraldi FP, De Martin M, et al. Diagnosis and management of Cushing's Syndrome: results of an Italian multicentre study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 440.
- Findling JW, Raff H. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's Syndrome. *Endocr Metab Clin North Am.* 2001; 30: 729.
- Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Eng J Med* 1998; 339: 1828.
- Bravo EL, Tarzi RC, Dustan HP, et al. The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. *Am J Med* 1983; 74: 641.
- Steward PM. Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 1999; 353: 1341.
- Gordon RD. Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 1994; 344: 240.
- Lim PO, Young WF, MacDonald TM. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2001; 19: 353.
- Kievit J, Haak H. Diagnosis and treatment of adrenal incidentaloma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 69.
- Rinke M. Subclinical Cushing Syndrome. *Endocrinol Clin North Am* 2000; 29: 43.
- Gicquel Ch, Bertherat J, Le Bouc Y, Bertagna X. Pathogenesis of adrenocortical incidentalomas and genetics syndromes associated with adrenocortical neoplasms. *Endocrinol Clin North Am* 2000; 29: 1.
- Kaspelik-Zaluska AA, Migdalska BM, Zgliczynski S, Makowska AM. Adrenocortical carcinoma. A clinical study and treatment results of 52 patients. *Cancer* 1995; 75: 2587.
- Vassilopoulos-Sellin R, Ginee VF, Klein MJ, et al. Impact of adjuvant mitotane on the clinical course of patients with adrenocortical cancer. *Cancer* 1993; 71: 3119.

Gastrinoma. Síndrome de Zollinger-Ellison

M. P. DE MIGUEL NOVOA

Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

DEFINICIÓN

En 1955 Zollinger y Ellison describieron un síndrome caracterizado por enfermedad ulcerosa péptica grave rebelde al tratamiento, marcado incremento de la secreción ácida gástrica y presencia de tumores de células no beta del páncreas (1). En 1960 se identificó la gastrina como el agente humoral responsable del síndrome. Dicha hormona está contenida en los tumores pancreáticos del síndrome y recibieron el nombre de gastrinomas.

EPIDEMIOLOGÍA

La verdadera incidencia y prevalencia del síndrome no es conocida. Se estima una incidencia de 0,3 a 0,5 casos por millón de habitantes y año en EE.UU. lo que supondría el 0,1-1% de todos los casos de úlcera péptica. Sin embargo, estas cifras pueden estar infraestimadas, ya que hay pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison no diagnosticado, con síntomas similares a la enfermedad ulcerosa péptica de otro origen. Estos síntomas pueden controlarse con drogas estándar antisecretoras y el paciente no es testado para detectar hipergastrinemia (2).

La mayoría de los pacientes son diagnosticados entre los 20 y 50 años de edad, pero hay casos descritos desde los 7 hasta los 90 años. La relación entre hombres y mujeres es de 1,5:1 a 2:1.

FISIOPATOLOGÍA

Los gastrinomas pueden clasificarse en dos grandes grupos (3):

1. *Gastrinomas funcionantes* o acompañados de hipergastrinemia, que dan lugar al síndrome de Zollinger-Elli-

son y representan el 95% de los gastrinomas. Se subdividen en:

a) Gastrinomas esporádicos o no genéticos. Carecen de otro tumor endocrino y representan el 50-85% del total de gastrinomas funcionantes.

b) Gastrinomas genéticos. Se asocian al síndrome endocrino múltiple tipo I (MEN I). Suponen el 15-50% según las series (2,4).

2. *Gastrinomas no funcionantes*. Son tumores que a pesar de demostrar la existencia de gastrina no condicionan hipergastrinemia y por tanto, no originan el síndrome. Pueden localizarse en el páncreas o fuera de él.

El 90% de los gastrinomas se localizan en un triángulo cuyos vértices son la confluencia del cístico y colédoco, la unión del cuerpo y cuello del páncreas y la segunda y tercera porción duodenal.

El 35-50% son pancreáticos y el resto extrapancreáticos (principalmente en intestino, seguido de ovario, hígado, ganglios, hilio esplénico, mesentérico y epiploon).

Los gastrinomas derivan de células endocrinas pluri-potenciales (5). Son tumores histológicamente bien diferenciados, con escasas mitosis y que recuerdan a cualquier otro tumor endocrino. Contienen gránulos secretores con otros péptidos tales como VIP, insulina y glucagón. El potencial de malignidad no puede ser determinado por el estudio histológico.

La diferenciación entre gastrinoma y otros tumores de las células de los islotes depende de la demostración de una elevada concentración de gastrina sérica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

La sintomatología se debe a la hipergastrinemia y a la hipersecreción gástrica, originando el denominado síndrome de Zollinger-Ellison, cuyas manifestaciones son:

1. *Síndrome ulceroso*. El 90% de los pacientes desarrolla úlceras pépticas. La mayoría se localizan en la primera porción del duodeno (75%), el 14% en el duodeno distal y el 11% en el yeyuno (6). Las úlceras recurren con mucha más frecuencia que en los pacientes con úlcera péptica esporádica.

2. *Síndrome esofágico*. Aparece en el 60% de los pacientes y pueden aparecer complicaciones habituales del reflujo como la esofagitis, úlceras, estenosis, esófago de Barret y adenocarcinoma.

3. *Diarrea*. Se presenta en el 50% de los casos y es debida a la alta tasa de secreción ácida, resultando un volumen que no puede ser absorbido por el intestino delgado y el colon. Además, se produce esteatorrea por la inactivación de la lipasa pancreática por la gran cantidad de ácido en el intestino delgado proximal. Los ácidos biliares precipitan ante el pH bajo y se altera la formación de micelas con la consecuente malabsorción de ácidos grasos y monoglicéridos (2).

La concentración tan elevada de gastrina puede inhibir la absorción de sodio y agua por el intestino delgado añadiendo un componente secretor a la diarrea.

La enfermedad metastásica es evidente en el momento del diagnóstico en aproximadamente la tercera parte de los pacientes con gastrinoma (7). El hígado es el lugar más común.

Investigadores del Instituto Nacional de la Salud estudiaron la presentación clínica de 261 casos de pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison durante un periodo de 25 años (8). La media de edad de aparición de los síntomas fue a los 41 años, mientras que el tiempo medio entre la aparición de estos y el diagnóstico fue de 5,2 años. El dolor abdominal en un 75% de los casos y la diarrea en un 73% fueron los síntomas iniciales más frecuentes. La introducción de potentes tratamientos antiseoretos durante el periodo de estudio no modificó el perfil de presentación de los síntomas, ni el retraso en el diagnóstico. Sin embargo, estas drogas redujeron de forma dramática la necesidad de tratamiento quirúrgico.

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos actuales son: hipersecreción marcada de ácido gástrico, hipergastrinemia basal, además de un test de la secretina positivo y/o la demostración de un tumor secretor de gastrina.

Sólo un número pequeño de pacientes con enfermedad ulcerosa péptica tiene un síndrome de Zollinger-Ellison. Debemos sospecharlo en aquellos casos de sugestiva hipersecreción gástrica (úlceras múltiples, localización en duodeno distal, úlceras refractarias), diarrea, o historia personal o familiar de neoplasia endocrina múltiple tipo I (9).

ESTUDIO DE LA GASTRINA

Los niveles de gastrina sérica en ayunas deben medirse en todo paciente con sospecha de síndrome de Zollinger-Ellison. El método más fiable consiste en la demostración de un incremento de los valores séricos de gastrina

mediante RIA. El límite superior normal es de 110 pg/ml. Valores superiores a 1000 pg/ml son virtualmente diagnósticos. Debe determinarse la secreción basal de ácido (BAO) que será superior a 10 mEq/h. En el caso de que la BAO sea inferior, el paciente se considera portador de una hipergastrinemia hiposecretora, cuya causa más frecuente es la gastritis atrófica tipo A con o sin anemia perniciososa.

Sin embargo, la mayoría de pacientes con el síndrome tienen niveles de gastrina sérica entre 150-1000 pg/ml. Este grado de hipergastrinemia está presente también en otras patologías tales como la insuficiencia renal, hiperplasia de células G, antro excluido y pacientes que reciben drogas antiseoretoras potentes.

TEST DE LA SECRETINA

El test de estimulación con secretina puede diferenciar a pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison de otras causas de hipergastrinemia y debería realizarse en todos los pacientes con sospecha del síndrome que no han podido diagnosticarse mediante la determinación de gastrina sérica. Por razones desconocidas, la secretina estimula la liberación de gastrina por parte de las células del gastrinoma, y además, la mayoría de estos tumores experimentan un dramático ascenso de los niveles de gastrina en respuesta a una infusión de secretina. Por el contrario, las células G normales son inhibidas por la secretina, y las concentraciones séricas de gastrina no aumentan en pacientes con otras causas de hipergastrinemia.

El test se realiza administrando 2 mcg/Kg de secretina por vía intravenosa; la gastrina se mide antes y clásicamente a los 2, 5, 10, 15, y 20 minutos. Una elevación de gastrina superior a 200 pg/ml o mayor se considera como un test positivo, con una sensibilidad y especificidad mayor del 90% (2). El pico máximo suele alcanzarse a los 10 minutos.

Menos del 5% de los gastrinomas presentan respuestas negativas al test de la secretina. Es un test muy rápido y carente de efectos secundarios pero es muy caro y puede interferir con otros medicamentos, como son los antagonistas de los receptores H₂ y el omeprazol, que deben ser suspendidos de 48 a 72 horas antes.

OTROS ESTUDIOS

Valor de la secreción gástrica

Aunque las determinaciones de BAO puedan sospechar la existencia de un gastrinoma, no pueden establecer el diagnóstico. El papel de esta prueba es auxiliar.

Cromogranina A sérica

La cromogranina A sérica es un marcador de tumores neuroendocrinos pero no diferencia entre los diferentes subtipos. Si bien, está elevado en la mayoría de los gastrinomas y los niveles se correlacionan con el volumen tumoral. Esta prueba se reserva para aquellos pacientes

con fuerte sospecha del síndrome y respuesta negativa al test de secretina.

TEST DE CALCIO

Es un test menos específico que el de la secretina aunque puede ser positivo en pacientes con síndrome de Zollinger–Ellison y test de la secretina negativo. Se reserva pues para este tipo de casos dificultosos. El test se realiza con una infusión de gluconato cálcico (5 mg/kg de peso por hora) y se determina la gastrina sérica cada 30 minutos. En un estudio prospectivo (10) el test fue positivo en un tercio de los pacientes con test de secretina negativo.

LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

Una vez realizado el diagnóstico del síndrome de Zollinger–Ellison, el gastrinoma debe ser localizado. En la actualidad disponemos de las siguientes técnicas de localización:

ECOGRAFÍA

Tiene la ventaja de ser una técnica accesible y no invasiva pero su uso está limitado por la baja sensibilidad. En la detección de lesiones primarias la sensibilidad es del 19-32%. Es más útil para detectar lesiones intrahepáticas (11).

TAC

La sensibilidad de esta técnica para detectar lesiones primarias es del 35-59%. Su rentabilidad es mayor para detectar lesiones metastásicas (35-72%).

El TAC helicoidal ha demostrado en algunos estudios una sensibilidad para detectar lesiones primarias de hasta un 82-92% (12).

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Es un método potencial de gran valor en la detección de los tumores de islotes celulares y especialmente del gastrinoma metastásico. Además con las nuevas técnicas de contraste ha mejorado la capacidad de detectar pequeños tumores (13).

GAMMAGRAFÍA MARCADA CON OCTREÓTIDA

Se basa en la presencia de receptores funcionales para la somatostatina. Puede diagnosticar hasta el 80% de los tumores pancreáticos. Tiene la ventaja de realizar un rastreo corporal total y por lo tanto detectar también metástasis. Su sensibilidad para detectar lesiones hepáticas es superior al 90%.

ECOGRAFÍA ENDOSCÓPICA

Permite detectar en manos expertas más del 60% de gastrinomas y distinguir estructuras tan pequeñas como de 2-3 mm de diámetro. En algunos estudios la sensibilidad llega a ser de hasta el 95% (14).

Es una técnica limitada porque requiere alta preparación endoscópica.

Una variante es la *ecografía endoscópica intrahepática* que podría ser más sensible que la anterior. Se trata de una sonda ultrafina de 2 mm que se introduce en el *ductus* pancreático durante una ERCP, pero la experiencia es aún limitada.

CATETERISMO VENOSO PORTAL INTRAHEPÁTICO

Técnica invasiva en la que se cateteriza a través del hígado usando una guía endoscópica. Se pueden obtener muestras de sangre del sistema venoesplénico, vena mesentérica superior, sistema venoso portal y las venas pancreáticas accesibles.

Esta técnica sin embargo, no puede recomendarse a los pacientes con tumores pancreáticos (15). Tiene una baja sensibilidad y requiere alta experiencia. Presenta una considerable morbilidad y mortalidad (9,2 y 0,7% respectivamente) (11).

ANGIOGRAFÍA PROVOCATIVA CON SECRETINA

Permite localizar los gastrinomas hasta en un 89%. Se basa en la administración intraarterial de secretina a una dosis de 20-30 unidades en la arteria hepática, mesentérica superior y gastroduodenal. Se determina posteriormente las concentraciones de gastrina sérica en la vena hepática cateterizada a los 20, 40, 60, 90 y 120 segundos tras la inyección en cada una de las arterias. Una elevación superior a 80 pg/ml o al 20% del nivel basal dentro de los 40-60 segundos tras la inyección de secretina, se considera como un test positivo. Últimamente, se ha descrito una variante con inyección preoperatoria de azul de metileno que tinte el gastrinoma y facilita su detección al cirujano (3).

MÉTODOS INTRAOPERATORIOS

Incluyen la *ecografía intraoperatoria* que ofrece una alta sensibilidad, especialmente combinada con palpación, de hasta un 83-100%, y la *endoscopia intraoperatoria con transiluminación*, que en manos expertas detecta un gran número de tumores duodenales submucosos.

PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO DE LOCALIZACIÓN

Lo más razonable es iniciar el estudio mediante gammagrafía con octreótida dada su alta sensibilidad tanto en la detección de tumores primarios como de las metástasis hepáticas (16). Si el tumor primario no se

localiza y existe una sospecha clínica alta se procederá a la realización de RNM o TAC helicoidal. En el caso de que estas pruebas también fallen, valorar si es posible la realización de una ecografía endoscópica. En último término, considerar la angiografía o bien directamente optar por los estudios intraoperatorios.

MANEJO Y PRONÓSTICO

Antes de disponer de un tratamiento antisecretor eficaz, la mayor morbilidad y mortalidad del síndrome de Zollinger-Ellison estaba relacionada con las complicaciones de la enfermedad ulcerosa péptica fulminante. La gastrectomía era la única medida efectiva para proteger al paciente estos problemas (6).

El desarrollo de los antagonistas H₂ y más recientemente de los inhibidores de la enzima H/K-ATPasa, ha resultado en un descenso significativo de la morbilidad y mortalidad de la enfermedad ulcerosa y ha evitado la necesidad de gastrectomía (2). De 212 pacientes estudiados prospectivamente durante una media de 13,8 años, la causa de muerte sólo fue identificada en la mitad del 31% que fallecieron. Todas las muertes fueron debidas al desarrollo progresivo del tumor; ninguna fue debida a complicaciones de la hipersecreción tumoral (17).

Las metas del tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison son:

—Control de las complicaciones secundarias a la liberación autónoma de gastrina.

—Control del propio tumor.

El tratamiento médico es el estándar para la mayoría de los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison que forman parte del MEN 1. Por el contrario, en las formas esporádicas muchos pacientes pueden ser candidatos al tratamiento quirúrgico.

MANEJO MÉDICO

La meta es limitar las manifestaciones clínicas y complicaciones de la enfermedad ulcerosa péptica. La sintomatología clínica no es un criterio suficiente para descartar la presencia de enfermedad ulcerosa péptica.

Un nivel de ácido por debajo de 10 mEq/h, una hora antes de la toma del producto es suficiente para evitar lesiones de la mucosa en los pacientes con el síndrome (18).

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H₂

Estos fármacos disponibles desde mediados de los años 70 fueron los primeros eficaces en el control de la secreción ácida para muchos pacientes con la enfermedad. Por desgracia, se asocian a severos problemas, incluyendo la necesidad de ajuste de dosis y la frecuencia de administración, taquifilaxia, e incapacidad en ocasiones de controlar los síntomas de la enfermedad. Además, los efectos secundarios también son importantes, tales como la ginecomastia, impotencia, y tromboci-

topenia (19). Estas drogas han sido reemplazadas actualmente por los inhibidores de la enzima H/K ATPasa.

ANTAGONISTAS DE LA ENZIMA H⁺/K⁺ ATPasa

El omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, y esomeprazol bloquean de forma efectiva la secreción ácida por unión irreversible a la hidrógeno/potasio ATPasa localizada en la superficie luminal de la célula parietal. Sus efectos duran más de 24 horas y muchos pacientes logran su control con una sola toma diaria. La dosis diaria de omeprazol al inicio es de 60 mg diarios, y si el BAO es mayor de 10 mEq/h se aumenta progresivamente la dosis en 20 mg hasta regular la secreción. Si se precisan dosis de 100-200 mg es mejor fraccionarlas en dos tomas diarias.

Al igual que con los antagonistas H₂, es necesario realizar controles endoscópicos, estudios de secreción y ajustes de la dosis. Hay que tener presente que la aclorhidria que se puede producir con omeprazol puede dar lugar a hipergastrinemia crónica, que es la responsable de la hiperplasia de las células de tipo enterocromafín de la mucosa oxíntica gástrica, pudiendo ocasionar tumores carcinoides gástricos. Sin embargo la incidencia es menor del 3% y casi siempre asociado a los pacientes con MEN I.

El pantoprazol es el único que puede administrarse por vía intravenosa, y es recomendable para pacientes que no pueden tolerar la medicación oral, como ocurre por ejemplo, durante la quimioterapia o en periodos perioperatorios. Se recomienda una dosis de 80 a 120 mg administrada en una infusión en 15 minutos dos veces al día.

OCTREÓTIDA

Reduce las concentraciones de gastrina y disminuye la secreción de ácido gástrico por acción directa en la célula parietal. Asociada a la medicación antisecretora, puede disminuir sus requerimientos sin llegar a sustituirla. No posee efecto antitumoral directo por lo que no debe utilizarse como tratamiento a largo plazo. Por otra parte, la vía de administración y sus efectos secundarios tales como la esteatorrea, diarrea, cálculos biliares y disconfor abdominal, hacen de ella una pobre candidata para tratamientos prolongados (18).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

A cualquier paciente con un gastrinoma esporádico sin evidencia de metástasis debe ofrecérsele una laparotomía exploradora con el intento de curarle (6). Además de eliminar o al menos disminuir la necesidad de medicación antisecretora, la resección curativa protege contra la eventual morbilidad y mortalidad de la extensión metastásica del tumor.

En manos de un cirujano experto, más de un tercio de los pacientes se curarán (20).

La laparotomía no es recomendable de rutina en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison que forman parte de un MEN I, dada la naturaleza multifocal de los tumores (20).

La secreción de gastrina puede no volver a la normalidad tras una resección curativa debido al exceso residual de células parietales gástricas, como consecuencia del efecto trófico de los niveles crónicamente elevados de gastrina. El 40% de los pacientes requerirá terapia prolongada con drogas antisecretoras.

La vagotomía supraselectiva realizada en el momento de la resección del tumor puede evitar la necesidad de tratamiento médico. Este procedimiento es particularmente útil cuando no ha sido posible la resección completa del tumor. Algunos autores consideran la vagotomía supraselectiva siempre indicada cuando el paciente se somete a una laparotomía exploradora por un síndrome de Zollinger-Ellison (21).

Aunque la cirugía descienda la incidencia de metástasis hepáticas y mejoré posiblemente la supervivencia, las curaciones bioquímicas a largo plazo se logran en menos del 30% de los casos. La reoperación puede ser útil en aquellos casos de recurrencia del síndrome en los que el tumor se localiza por técnicas de imagen.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

El hígado es el lugar más frecuente de localización de las metástasis. El hueso es el segundo en frecuencia, pero sólo si hay metástasis hepáticas, siendo el esqueleto axial el lugar más frecuente. La gammagrafía con octeótrida y la RNM son los mejores tests para su detección.

Las metástasis por gastrinoma son actualmente la primera causa de mortalidad en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison. Por desgracia, las modalidades de tratamiento actuales tienen un beneficio limitado.

QUIMIOTERAPIA

Generalmente es minimamente efectiva. La combinación de estreptozotocina, 5-fluoracilo, y adriamicina es la más comunmente empleada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulceration of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 1995; 142: 709.
2. Delvalle J, Yamala T. Zollinger-Ellison syndrome. In: Yamada, T (ed). Philadelphia: Textbook of Gastroenterology. JB Lippincott 1995; 1430.
3. Cos Aregui E, de Diego Lorenzo A. Tumores digestivos productores de hormonas. En: Jesús A F Tresguerres (ed). Tratado de Endocrinología Básica y Clínica 2000; 2116.
4. Ruzniewski P, Podevin P, Cadist G, et al. Clinical, anatomical, and evolutive features of patients with the Zollinger-Ellison syndrome combined with typ I multiple endocrine neoplasia. *Pancreas* 1993; 8 (3): 295-304.
5. Snow ND, Liddle RA. Neuroendocrine Tumors. In: Rusygi, AK (ed). Philadelphia: Gastrointestinal Cancers: Biology, Diagnosis and Therapy, Lippincott - Raven 1995; 585.
6. Meko JB, Norton JA. Management of patients with Zollinger - Ellison syndrome. *Annu Rev Med* 1995; 46: 395.
7. Jensen RT, Gardner JD. Gastrinoma. IN: The Pancreas: Biology, Pathobiology and Disease, 2nd ed. Go VL, DiMagno EP, Gardner, JD, et al (eds), New York: Raven 1993; 947.
8. Roy PK, Venzon DJ, Shojaimesh H, et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 379.
9. Orloff SL, Debas HT. Advances in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 511.

INTERFERÓN Y OCTREÓTIDA

Se ha comunicado que el interferón es eficaz para el control de los síntomas en algunos pacientes (22). Sin embargo estudios recientes sólo han observado control parcial de los síntomas sin mejorar la supervivencia.

EMBOLIZACIÓN DE LA ARTERIA HEPÁTICA

Es una terapia paliativa. Hay estudios que anotan una reducción de la masa tumoral, pero no está claro que mejore la supervivencia.

CIRUGÍA

La cirugía agresiva se ha propuesto como tratamiento en pacientes con enfermedad metastásica (23). Sólo es posible en pacientes con afectación metastásica de un lóbulo hepático. El trasplante hepático es la única opción curativa en los casos con enfermedad extensiva confinada al hígado, y ha sido exitosa sólo en casos aislados.

PRONÓSTICO

La mortalidad de los gastrinomas depende de si el tumor es maligno o benigno, y de extensión de la enfermedad.

El nivel de gastrina sérica en el momento del diagnóstico puede orientar sobre la extensión de la enfermedad y estimar el pronóstico en pacientes con formas esporádicas. En un estudio de seguimiento de 239 pacientes, el nivel preoperatorio se correlacionó con el tamaño del tumor y con la presencia de afectación linfática y metástasis hepáticas, así como con el lugar de localización de tumor. (24). La tasa de supervivencia a los 5 años con concentraciones leves (0-499 pg/ml), moderada (500-1.000), o severas (superior a 1.000) de gastrina sérica, fueron del 94, 92, y 86% respectivamente. A los 10 años fueron de 86, 87, y 73% respectivamente.

10. Frucht H, Howard JM, Slaff JJ, et al. Secretin and calcium provocative test in the Zollinger-Ellison syndrome. A prospective study. *Ann Intern Med* 1989; 111: 713.
11. King CM, Reznick RH, Dacie JE, et al. Imaging Islet Cell Tumors. *Clin Radiol* 1994; 49: 295.
12. Legmann P, Vignaux O, Dousset B, et al. Pancreatic Tumors: comparison of dual phase helical TC and endoscopic sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 1315.
13. Thoeni RF, Mueller-Lisse VG, Chan R, et al. Detection of small functional islet cell tumors in the pancreas: selection of RM imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology* 2000; 214: 483.
14. Rosch T, Lightowler CJ, Bhet JF, et al. Localisation of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasound. *N Engl J Med* 1992; 326: 1721.
15. Modlin IM, Tang LH. Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today). *Gastroenterology* 1997; 112: 583.
16. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared to that of other imaging methods in detection of primary and metastatic gastrinoma. *Ann Intern Med* 1996; 125: 26.
17. Yu F, Venzon DJ, Serrano J, et al. Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death, and survival in patients with long-standing Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol* 1999; 17: 615.
18. Metz DC, Pisegna JR, Fishbeyn UA, et al. Control of gastric acid hypersecretion in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *World J Surg* 1993; 17: 468.
19. Orloff SL, Debas HT. Advances in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 511.
20. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1995; 341: 635.
21. Jensen, RT. Should the 1996 citation for Zollinger-Ellison syndrome read: "Acid-reducing surgery in, aggressive resection out?". *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1067.
22. Nold R, Frank M, Kadjan U, et al. Combined treatment of endocrine tumors of the gastrointestinal tract with octreotide and interferon- α . *Z Gastroenterol* 1994; 32 (4): 193-7.
23. Chernen J, et al. Benefit of resection of metastatic gastrinoma in MEN I. *Gastroenterology* 1992; 102: 1049.
24. Berger AC, Gibril F, Venzon DJ, et al. Prognostic value of initial fasting serum gastrin levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3051.