

Artículos seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los Resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: objetividad, fidelidad a las opiniones de los autores, sin comentarios de los médicos especialistas que los redactan, brevedad y amenidad.

2 - Fenotipo Infrecuente con Hipogonadismo Familiar Central Causado por una Nueva Mutación en el Gen *PROP1* en el Dominio de Transactivación

Reynaud R, Barlier A, Vallette-Kasic S y colaboradores

Laboratoire des Interactions Cellulaires Neuroendocriniennes, Université de la Méditerranée, Marsella, Francia

[An Uncommon Phenotype with Familial Central Hypogonadism Caused by a Novel *PROP1* Gene Mutant Truncated in the Transactivation Domain]

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
90(8):4880-4887, Ago 2005

*Las mutaciones del gen *PROP1* deben considerarse entre las múltiples causas genéticas del hipogonadismo hipogonadotrópico inicialmente aislado. En este artículo se describe una nueva mutación, que por primera vez compromete el dominio de transactivación del gen y no su sitio de unión, como todas las anteriormente identificadas.*

La deficiencia combinada de hormona hipofisaria (DCHH) en el hombre puede ser secundaria a tumores, trauma, cirugía o radiación, o primaria. Las formas congénitas de DCHH obedecen a alteraciones genéticas en varios factores hipofisarios de transcripción; sin embargo, muchas de las causas genéticas aún no han podido ser identificadas. Algunos trastornos se asocian con características clínicas específicas. Las mutaciones de *Prophet del Pit-1* (*PROP1*) representan en la actualidad la causa más frecuentemente reconocida de DCHH; por lo general ocasionan diversas deficiencias endocrinológicas progresivas. El retardo en la pubertad representa un hallazgo importante –pero muchas veces de aparición tardía– para discriminar los distintos fenotipos de *PROP1*, en comparación con los asociados con otras mutaciones. Asimismo, el fenotipo varía considerablemente de un paciente a otro portador de una mutación *PROP1* en relación con las manifestaciones clínicas, hormonales y radiológicas; por el momento no se ha identificado una correlación clara entre el fenotipo y el genotipo. Los autores destacan que el *PROP1* es un factor de transcripción de 226 aminoácidos que se expresa precozmente durante la embriogénesis de la hipófisis, desde el día 9.5 al día 14. Consiste en dos dominios funcionales, un dominio de unión al ADN y un dominio C-terminal de transactivación. La primera mutación en *Prop-1* se describió en ratones con deficiencia somatotrópica, lactotrópica y tirotrópica. Con posterioridad se identificaron mutaciones de inactivación en el gen humano análogo *PROP1* y hasta la fecha se reconocen 15 mutaciones distintas en dicho gen: todas ellas comprometen el dominio de unión. En este trabajo, los expertos comunican la primera mutación identificada en el dominio de transactivación, hallada en tres hermanos con hipogonadismo central, una presentación infrecuente caracterizada por talla final normal y función somatotrópica, lactotrópica y tirotrópica parcialmente conservadas en la edad adulta. Uno de los pacientes tenía retardo psicomotor, hipertensión intracraneana y malformaciones renales menores. Se realizó transactivación y estudio de unión al ADN en este caso para comprender las consecuencias funcionales de la mutación W194X del *PROP1*.

Pacientes y métodos

Los tres pacientes referidos pertenecían a la misma familia consanguínea, originaria de Túnez. Fueron evaluados en el Departamento de Endocrinología del Jean Verdier Hospital por hipogonadismo hipogonadotrópico. Se efectuaron los exámenes clínicos, biológicos y radiológicos; las determinaciones hormonales también se efectuaron en dos hermanas clínicamente sanas. Se midió la talla, el peso y el índice de masa corporal. La edad ósea se conoció mediante estudio radiológico de mano y de muñeca mientras que el estado puberal se estableció con los criterios Tanner. La talla final se determinó cuando la velocidad de crecimiento cayó a menos de 2 cm por año o cuando la edad ósea superó a la de los 17 años.

Se estudió la respuesta de la hormona de crecimiento (GH) con al menos una prueba de provocación: prueba de tolerancia a insulina, prueba de infusión de GHRH, estimulación con arginina o prueba de estimulación con arginina-insulina. Se determinaron los niveles basales de cortisol y de ACTH y se valoró la concentración de cortisol en respuesta a la prueba con insulina. También se realizó prueba de estimulación con ACTH mientras que el eje gonadotrópico se investigó mediante la determinación de los niveles de LH y de FSH antes y después de la administración de GnRH y mediante la valoración de los niveles basales de testosterona o estradiol. Durante el seguimiento se valoró la concentración de hormona tiroidea y de TSH en plasma y se efectuó prueba de TRH con mediciones de prolactina (PRL) y de TSH. La PRL se valoró después de la administración de 10 mg de domperidona por vía intravenosa. En el paciente de más edad se realizó resonancia magnética nuclear (RMN) de hipófisis.

Los tres exones del gen *PROP1* se amplificaron mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) con los cebadores correspondientes. En la construcción del plásmido se utilizó el vector ptk-luc (*promoter thymidine kinase-luciferase*) en el cual se insertó la secuencia del factor de transcripción PRDQ9 en tres copias contiguas (PRDQ3), en fusión con el gen de luciferasa. Los valores de luciferasa se normalizaron según datos de beta-galactosidasa de manera tal de controlar la eficacia de la transfección.

La capacidad de transactivación del gen *PROP1* salvaje y mutante se analizó mediante experimentos de cotransfección transitoria en células HeLa con la técnica de liposoma. Las células se cosecharon 48 horas después de la transfección para ensayos de luciferasa y de beta-galactosidasa. La propiedad de unión al ADN se valoró en ensayos de movilidad en gel en un sistema de lisado reticulocitario.

Resultados

Tres hermanos adultos se estudiaron en el mismo departamento de endocrinología por hipogonadismo. Pertenecían a una familia de 9 hermanos nacidos de padres sanos que habían emigrado de Túnez a Francia. Uno de los hermanos había fallecido en la infancia por causas desconocidas y una niña murió por meningitis durante la misma época; ninguno de los 4 hermanos restantes presentaba manifestaciones compatibles con disfunción endocrinológica.

El hermano mayor, nacido en 1949, había estado sano hasta los 19 años, momento en el cual fue estudiado por retardo de la pubertad. En esa oportunidad se diagnosticó hipogonadismo hipogonadotrópico y se comenzó el tratamiento con testosterona, que el paciente luego suspendió. A los 35 años se comprobó silla turca vacía mediante el estudio de imágenes. Se inició nuevamente el tratamiento de reemplazo hormonal,

que el paciente volvió a interrumpir. A los 38 años consultó por dolor ciático y por fractura vertebral. La densitometría y la biopsia sugirieron osteopatía metabólica. El examen físico revelaba un sujeto de baja estatura y obeso, sin vello facial ni axilar. El vello pubiano correspondía a estadio Tanner 3, con genitales infantiles y no tenía erecciones ni libido. No refería anosmia. Se comprobó una baja concentración sérica de gonadotropina, testosterona y dihidrotestosterona. Los niveles basales de TSH, ACTH, cortisol y PRL eran normales. Las pruebas demostraron menor respuesta de LH y de FSH a la estimulación con GnRH y secreción normal de GH a la GHRH. Asimismo, la respuesta de PRL y la de TSH a la estimulación con TRH fueron normales. La RMN confirmó silla turca vacía, sin malformaciones en el lóbulo olfatorio. Se efectuó terapia de reemplazo con testosterona durante 2 años y debido a una deficiencia parcial de tiroxina se indicó tratamiento con T4. Nueve años más tarde se diagnosticó diabetes.

El segundo hermano había nacido en 1957; había estado en buen estado de salud hasta los 18 años, momento en el que fue operado por testículos no descendidos. La evaluación endocrinológica reveló hipogonadismo hipogonadotrópico. La administración de gonadotropina coriónica humana se asoció con elevación de la concentración de testosterona; no retornó al seguimiento. En 1998 se le diagnosticó diabetes, en ese momento presentaba talla normal y obesidad marcada. Se indicó terapia de reemplazo con andrógenos cada 2 semanas. Los niveles de hormonas tiroideas eran compatibles con hipotiroidismo secundario, que se confirmó un año después.

El tercer hermano, nacido en 1960, fue atendido durante la niñez por testículos no descendidos. El examen físico de ese momento puso de manifiesto anomalías genitales, entre ellas, criptorquidia izquierda y pene pequeño, obesidad, baja estatura, edad ósea retrasada y retardo psicomotor. Se diagnosticó un trastorno del crecimiento pero no se realizaron estudios hormonales hasta los 12 años. Para ese entonces seguía con obesidad; estaba en estadio prepuberal y con un retardo de 3 años en la edad ósea. La prueba de provocación con GnRH no se asoció con la elevación esperada de la LH y de la FSH, mientras que los niveles séricos de testosterona estuvieron bajos antes y después de la estimulación con gonadotropina coriónica. La escasa respuesta de GH a la prueba de estimulación se atribuyó a la obesidad. Las pruebas de provocación con corticotropina y tiroxina fueron normales. Nuevamente se estableció el diagnóstico de retraso del crecimiento y de la pubertad y no se indicó tratamiento de reemplazo hormonal. Se detectaron malformaciones renales leves y a los 16 años debió extirparse el testículo izquierdo por necrosis. Dos años más tarde, el retardo psicomotor y las restantes alteraciones físicas se agravaron. El estudio radiológico efectuado en ese momento mostró silla turca vacía y se detectó hipertensión craneal que motivó cirugía; no pudo realizarse RMN.

El estudio genético identificó la misma mutación en los tres pacientes: transición de G a A en posición 582 con la sustitución de triptófano en el codón 194 (W194X). Ninguno de los otros miembros de la familia era portador de la misma mutación. Los estudios de transfección del tipo salvaje PROP1 mostraron una fuerte estimulación del gen de luciferasa en relación con el vector vacío. La capacidad de transactivación de la mutación PROP1 W194X fue sólo de un 34.4%. Los resultados en los ensayos de unión sugirieron que el extremo N-terminal del factor tiene un papel fundamental en su interacción con el ADN.

Discusión

En este trabajo se describe por primera vez la mutación, W194X, en el gen *PROP1* que se expresa clínicamente como hipogonadismo hipogonadotrópico familiar idiopático. Este fenotipo inusual se asocia con la primera mutación descrita en el sitio de transactivación del *PROP1*. La DCHH, ocasionada por mutaciones del *PROP1*, representa la forma más común de hipopituitarismo congénito, con deficiencia de hormonas de hipófisis anterior. Por el contrario, los pacientes presentados

en esta oportunidad tienen hipogonadismo hipogonadotrópico familiar idiopático y otras deficiencias hormonales que se diagnosticaron más tardíamente. Los autores destacan que sólo del 10% al 20% de estos pacientes son portadores de mutaciones identificadas en genes asociados con transmisión hereditaria variable: ligada a X, autosómica recesiva o autosómica dominante. Los tres hermanos de esta serie presentaron hipogonadismo hipogonadotrópico familiar idiopático, caracterizado por criptorquidia o retraso puberal y deficiencias hormonales de hipófisis anterior que aparecieron con posterioridad. Los estudios *in vitro* confirmaron el papel crucial de la porción N-terminal del factor de transcripción; en conjunto, los hallazgos ponen de manifiesto la variabilidad fenotípica de las mutaciones del gen *PROP1* en seres humanos. Es por ello que las mutaciones de este gen deberían considerarse entre las posibles causas genéticas de hipogonadismo hipogonadotrópico inicialmente aislado; sin embargo, debido a que con posterioridad pueden aparecer deficiencias hormonales, es necesario que los pacientes sean sometidos regularmente a pruebas hormonales para iniciar el tratamiento apropiado lo antes posible.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat050/06929026.htm

3 - Hiponatremia, Trastornos Hidroelectrolíticos y Síndrome de Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética: Diagnóstico y Opciones Terapéuticas

Siragy HM

Department of Medicine, Hypertension Center, University of Virginia, Charlottesville, EE.UU.

[*Hypонатremia, Fluid-Electrolyte Disorders, and the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion: Diagnosis and Treatment Options*]

Endocrine Practice 12(4):446-457, Jul 2006

La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente en la práctica clínica y se asocia con trastornos dilucionales como insuficiencia cardíaca o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética o pérdidas hidrosalinas como diarrea y vómitos.

La hiponatremia puede producirse por efecto adverso de ciertos fármacos, por déficit de mineralocorticoides, diarrea, vómitos, sangrado o por trastornos dilucionales como el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SSIHAD), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o la ingesta excesiva de agua. El SSIHAD se asocia con 60% de todos los tipos de hiponatremia crónica y es la causa más frecuente de hiponatremia en pacientes internados.

Se define hiponatremia cuando los niveles de sodio son inferiores a 135 mg/dl. Los valores inferiores a 130 mg/dl se asocian con manifestaciones clínicas. La hiponatremia aguda con niveles de sodio < 115 mg/dl puede poner en riesgo la vida y puede provocar convulsiones, coma, daño cerebral permanente, paro respiratorio o hernia del tallo encefálico.

Las tasas de hiponatremia en pacientes internados oscilan entre 2.5% y 30% y en pacientes ambulatorios son del 21%.

Manifestaciones clínicas

En la mayoría de los casos, la hiponatremia es crónica y no se asocia con síntomas. La gravedad de los síntomas tiene correlación con la tasa de reducción de la concentración de sodio y con la concentración absoluta de sodio sérico. Se denomina hiponatremia aguda a aquella que se produce en menos de 48 h, que suele acompañarse de síntomas

neurológicos moderados a graves. Los síntomas neurológicos –cefalea, letargo, convulsiones, coma– se producen por el edema cerebral: el cerebro se adapta a la reducción de la osmolalidad plasmática (OP) mediante el ingreso de agua a las neuronas para mantener el equilibrio. Estos síntomas aparecen con niveles de sodio por debajo de 125 mg/dl.

La hiponatremia sintomática aguda constituye una emergencia médica que requiere tratamiento inmediato para evitar lesiones cerebrales permanentes.

La hiponatremia aguda grave (< 115 mg/dl) se asocia con altas tasas de morbilidad y mortalidad (18%). Suele observarse en el posoperatorio –particularmente en mujeres premenopáusicas y niños prepúberes–, por el empleo de tiazidas, y en pacientes con polidipsia psicógena. Los factores asociados con mal pronóstico en pacientes internados incluyen edad avanzada, presencia de síntomas, sepsis e insuficiencia respiratoria.

En la hiponatremia crónica, el cerebro se adapta a la modificación de la OP sin edema sustancial, por lo que los síntomas pueden estar ausentes o ser leves, a pesar de los bajos niveles de sodio. Debido a dicha adaptación del cerebro durante un tiempo prolongado, la corrección acelerada de la hiponatremia crónica puede conducir a daño neurológico grave como mielínolisis pontina central asociada con cuadriplejía, convulsiones, coma y aun la muerte. La hiponatremia crónica suele producirse en pacientes con enfermedades crónicas como ICC o cirrosis, en quienes constituye un factor pronóstico negativo.

Tipos de hiponatremia

Se produce hiponatremia verdadera cuando el agua corporal total (ACT) se encuentra en exceso respecto del soluto corporal total. Este desequilibrio puede deberse a disminución de los solutos respecto del agua corporal (hiponatremia deplecional) o a dilución de los solutos corporales por retención de agua (hiponatremia dilucional).

La hiponatremia puede clasificarse como hipovolémica, normovolémica o hipervolémica de acuerdo con el estado del líquido extracelular (LEC).

En la hiponatremia hipovolémica, una reducción del ACT determina la reducción del volumen del LEC, pero el sodio corporal total disminuye en mayor medida. Suele asociarse con el empleo de diuréticos, déficit de mineralocorticoides, gastroenteritis y vómitos.

La hiponatremia normovolémica se caracteriza por aumento del ACT con concentraciones normales de sodio. El LEC aumenta, aunque sin presencia de edema. Suele producirse en pacientes internados debido al exceso de secreción de arginina vasopresina (AVP), la hormona que regula la excreción renal de agua. Debe considerarse el diagnóstico de SSIHAD en los pacientes con niveles elevados de AVP con osmolalidad urinaria alta. También se manifiestan con hipoosmolalidad y euvolemia el hipocortisolismo y el hipotiroidismo.

La hiponatremia hipervolémica se caracteriza por un incremento del sodio corporal total y un incremento aun mayor del ACT. Se asocia con edema y aumento del LEC como ocurre en la ICC, cirrosis hepática y síndrome nefrótico o insuficiencia renal.

Evaluación de la hiponatremia

Debe incluir la historia clínica con examen neurológico y del LEC, medición de electrolitos en sangre y orina, glucosa, ácido úrico, urea, creatinina, OP y osmolalidad urinaria. En pacientes con hiperlipidemia o hiperalbuminemia grave, la concentración de sodio/litro de plasma disminuye por el aumento de la porción no acuosa de plasma ocupada por lípidos o proteínas (seudohiponatremia). No obstante, la concentración de sodio/litro de agua plasmática no se modifica, es decir que la OP es normal. La hiperglucemia grave también puede producir reducción relativa del sodio sérico con OP elevada.

Se observa hiponatremia verdadera en presencia de OP baja. La distinción entre hiponatremia hipovolémica y normovolémica puede resultar dificultosa. Los pacientes con

hipovolemia suelen presentar urea elevada y el sodio urinario puede estar elevado o bajo, dependiendo de la causa de depleción de solutos (sodio urinario alto: pérdida renal de solutos por diuréticos, déficit mineralocorticoideo o nefropatía perdedora de sal; sodio urinario bajo: pérdida digestiva de solutos por diarrea, vómitos u obstrucción intestinal, pérdida cutánea por sudoración o quemaduras, o hemorragia).

Regulación del metabolismo del sodio y del balance hídrico

La hiponatremia se produce cuando el ACT se encuentra en exceso respecto del sodio corporal total, con reducción de la OP. La natremia es el principal determinante de la OP y del equilibrio hídrico, debido a que el sodio se encuentra principalmente en el compartimiento extracelular.

Por tanto, las alteraciones de la homeostasis del agua se manifiestan como hiponatremia o hipernatremia. Los mecanismos que mantienen la OP entre 282 y 298 mOsm/kg son la sed y la AVP (hormona antidiurética, ADH). La primera regula la ingesta de agua, y la segunda, la excreción renal de agua libre de solutos. Ambos mecanismos son estimulados cuando la OP es elevada y lo contrario ocurre cuando la OP está disminuida.

La síntesis de AVP tiene lugar en los núcleos hipotalámicos supraóptico y paraventricular, y su secreción, en el lóbulo posterior de la hipófisis hacia la sangre. La AVP actúa sobre diferentes subtipos de receptores: receptores V1a hallados en células musculares lisas vasculares, miocardio, hepatocitos y plaquetas (vasoconstricción, metabolismo hidrocarbonado y agregación plaquetaria); receptores V2, en túbulos colectores renales (acción antidiurética) y receptores V1b o V3 hipofisarios (liberación de adrenocorticotrofina).

La acción de la AVP sobre los receptores V2 renales determina la inserción de canales de agua acuaporina 2 en la membrana apical de las células de los túbulos colectores. Esto incrementa la permeabilidad del agua, y por ende, la reabsorción de agua. Lo cual determina disminución de la diuresis y aumento de la concentración de solutos en orina.

Los canales de sodio ubicados en la nefrona distal y conductos colectores se encuentran bajo el control de la aldosterona y la vasopresina. Cuando disminuye la ingesta de sal y agua, aumenta considerablemente la absorción de sodio por dichos canales. Este mecanismo afecta la regulación de la presión arterial mediante el control del volumen del LEC.

La disminución de sólo un 1% de la OP estimula la liberación de AVP, que también es sensible a modificaciones del volumen y presión sanguínea. La reducción de 10% o más del volumen sanguíneo, mediante la acción sobre barorreceptores en el ventrículo izquierdo, arco aórtico, carótida y arteriolas aferentes renales, induce secreción de AVP. Los estímulos no osmóticos para la secreción de AVP incluyen las náuseas posoperatorias, dolor, estrés, neoplasias y drogas.

Los ancianos son más propensos a presentar hiponatremia dilucional debido al incremento de la sensibilidad del receptor a la AVP con el paso de los años. Con la edad, también disminuye el filtrado glomerular.

SSIHAD

Esta entidad provoca 60% de los tipos de hiponatremia crónica. En estos pacientes las concentraciones de AVP permanecen elevadas aun en condiciones hipoosmolares, con el consiguiente aumento del ACT.

Si bien es un diagnóstico de exclusión, deben cumplirse cinco criterios: hiponatremia con hipotonicidad plasmática, osmolalidad urinaria elevada en relación con la OP, incremento de la excreción renal de sodio, ausencia de edema o de depleción de volumen y función renal y suprarrenal normales.

Las causas de SSIHAD incluyen: neoplasias con producción hormonal ectópica (con mayor frecuencia, tumores pulmonares de células pequeñas, tumores de cabeza y cuello), trastornos neurológicos, enfermedad pulmonar no maligna y drogas como antipsicóticos, antidepresivos, anticonvulsivos, sulfonilureas, inhibidores de la convertasa.

El tratamiento del SSIHAD comprende la identificación del trastorno subyacente y la corrección de los niveles de sodio. Esto último se logra mediante la restricción hídrica (500 a 1 000 ml/día). Esto puede resultar dificultoso en el largo plazo. Las opciones terapéuticas incluyen la solución salina hipertónica y drogas que reducen la acción renal de la AVP. La solución hipertónica debe reservarse para pacientes sintomáticos o con inicio rápido de síntomas.

La demeclociclina reduce el efecto antidiurético de la AVP en dosis de 600 a 1 200 mg/d, con efecto máximo a las 3 semanas. Debe emplearse con precaución en pacientes con deterioro renal o hepático.

Antagonistas del receptor de la AVP

Se realizaron estudios en animales y seres humanos con antagonistas del receptor de vasopresina como conivaptan (receptor V1a y V2), lixivaptan (V2) y tolvaptan (V2). Se denominan acuaréticos ya que promueven la excreción de agua libre. Inducen diuresis sin afectar la excreción de sodio y potasio.

Conclusión

La mayoría de los casos de hiponatremia se deben a SSIHAD. La hiponatremia debe ser corregida con precaución ya que una corrección excesivamente rápida puede conducir a efectos adversos neurológicos graves, en particular si la hiponatremia es crónica. Los abordajes terapéuticos para el SSIHAD –restricción hídrica, solución salina hipertónica, demeclociclina– presentan limitaciones debido a la baja tolerabilidad, eficacia inadecuada o problemas con la adhesión. Estos inconvenientes no ocurren con el empleo de inhibidores del receptor de la AVP que, en estudios clínicos, demostraron incrementar la excreción de agua libre en pacientes con hiponatremia eurolémica o hipervolémica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat050/06929016.htm

4 - Espectro de Tumores Neuroendocrinos Malignos Productores de Somatostatina

Moayedoddin B, Booya F, Wermers R y colaboradores

Department of Radiology, Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism and Nutrition, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, EE.UU.

[Spectrum of Malignant Somatostatin-Producing Neuroendocrine Tumors]

Endocrine Practice 12(4):394-400, Jul 2006

Los somatostatínomas son neoplasias raras de la región pancreatoduodenal, de lento crecimiento, que pueden producir síntomas hormonales o síntomas por efecto de masa ocupante.

Los somatostatínomas son neoplasias infrecuentes, de localización pancreatoduodenal, que producen síntomas gastrointestinales, colelitiasis y diabetes. Las características clínicas y el pronóstico de estas neoplasias dependen del lugar de origen del tumor.

Los autores realizaron un estudio para evaluar las manifestaciones clínicas, de laboratorio y evolución de 11 pacientes con somatostatinomas evaluados durante 12 años y comparar los tumores de origen duodenal con los de origen pancreático.

Materiales y métodos

Los autores realizaron una búsqueda en los archivos y registros médicos de su institución, la Clínica Mayo, sobre tumores secretores de somatostatina o somatostatinomas

durante un período de 12 años: entre 1990 y 2002. Además, investigaron datos de laboratorio respecto de la medición sérica de somatostatina en el mismo período.

Fueron incluidos los casos con documentación de tumor neuroendocrino con tinción inmunológica para somatostatina o niveles elevados de somatostatina en muestras de suero en ayunas sumado a pruebas patológicas de tumor neuroendocrino. El valor de referencia para somatostatina fue < 100 pg/ml.

Se revisaron las muestras histológicas y se prepararon nuevas muestras de bloques de parafina para evaluar hallazgos como los cuerpos de psamoma y se realizaron inmunotinciones para insulina, glucagón, polipéptido pancreático (PP), péptido intestinal vasoactivo (VIP), gastrina, cromogranina A, somatostatina y receptores de somatostatina (SRIF-R2A y SRIF-R5) para confirmar el diagnóstico inicial.

Resultados

Fueron incluidos 11 pacientes; en 9 de ellos el diagnóstico de somatostatinoma se realizó mediante inmunotinción del tumor y, en 2 de ellos, mediante elevación plasmática de somatostatina sumada a la presencia del tumor neuroendocrino.

Del total de pacientes, 9 eran de sexo masculino y la edad media al momento del diagnóstico era 45 años. Cinco de los tumores primarios eran de origen duodenal y 6, de origen pancreático. El tamaño de los tumores primarios oscilaba entre 2 y 6 cm. Presentaban cuerpos de psamoma 4 de 5 tumores duodenales pero ningún tumor pancreático. Del total de pacientes, 36% presentaban diabetes (DBT); 64%, colelitiasis, y 45%, esteatorrea. Uno de los somatostatinomas se asoció con neurofibromatosis.

Seis pacientes presentaron metástasis hepáticas, diez presentaron compromiso de ganglios linfáticos abdominales, y se observaron metástasis en pulmón, bazo y ovario en tres pacientes, respectivamente.

Todos los pacientes con somatostatinomas pancreáticos presentaban lesiones metastásicas al momento del diagnóstico, en comparación con 40% de los pacientes con tumores duodenales.

La inmunotinción pudo realizarse en muestras de 6 pacientes. En todos los casos se observó tinción positiva intensa para cromogranina A, y en 5 de 6, para somatostatina. En cuatro pacientes se observó tinción positiva para receptores de somatostatina: SRIF-R2A, SRIF-R5.

Todos los tumores duodenales eran somatostatinomas puros. No obstante, 3 de 6 tumores pancreáticos eran mixtos y presentaban tinción positiva para insulina, gastrina, glucagón y adrenocorticotrofina (ACTH).

Dos pacientes presentaron síndromes neuroendocrinos clásicos diferentes del síndrome de somatostatinoma. Dichos pacientes presentaban tumores pancreáticos secretores de varias hormonas. Se observó hipoglucemia en un paciente, típico de insulinoma. Otro presentó el típico síndrome de Cushing de ACTH ectópica. Dos sujetos con tumores pancreáticos padecían DBT mellitus y en tres pacientes se observó hepatomegalia, pancreatitis y una masa abdominal, respectivamente.

Los somatostatinomas duodenales se manifestaron con síntomas asociados con efecto de masa: obstrucción duodenal (1 de 5 pacientes), dolor abdominal y pérdida de peso (2 de 5 pacientes) y diarrea (1 de 5 pacientes). Sólo uno de los sujetos con tumor duodenal presentó el clásico síndrome inhibitorio de somatostatinoma.

En seis pacientes se realizó el procedimiento de Whipple –pancreatoduodenectomía–; en tres pacientes, pancreatectomía distal; en tres, embolización o ligadura de la arteria hepática, y en uno, hepatectomía parcial. En la mayoría de los pacientes se empleó cirugía citoreductora y terapias adyuvantes. La muerte debida a cáncer se produjo en cuatro pacientes entre 1 y 8 años a partir del momento del diagnóstico (mediana 4.5 años). Los pacientes con somatostatinoma metastásico tuvieron una tasa de

supervivencia a 5 años de 33%. No obstante, todos los pacientes sin metástasis (excepto uno), se encontraban con vida luego de 5 años.

En el último seguimiento, entre 8 y 10 años desde el diagnóstico, 2 pacientes estaban con vida, sin pruebas de la presencia de la enfermedad, así como tres estaban vivos pero tenían lesiones metastásicas hepáticas. No se halló asociación entre el tamaño del tumor primario y la aparición de metástasis. Sin embargo, los tumores pancreáticos eran en general de mayor tamaño en comparación con los tumores duodenales y todos presentaban compromiso metastásico al momento del diagnóstico inicial.

Discusión

La clasificación de los tumores neuroendocrinos se basa en el síndrome clínico predominante o en su producto hormonal. Las hormonas pueden ser determinadas en la circulación periférica o en los tejidos mediante inmunotinción. Los tumores cuya producción hormonal predominante es la somatostatina se denominan somatostatatomas.

Los somatostatatomas se clasifican desde el punto de vista clínico en aquellos tumores que producen un síndrome endocrino característico (tumores funcionantes) y en tumores silentes, que no producen sintomatología asociada a la producción hormonal. Los síntomas que producen los tumores silentes se deben al efecto de masa: dolor abdominal, pérdida de peso, obstrucción duodenal e ictericia. Se denomina síndrome inhibitorio por somatostatina al producido por un tumor funcionalmente activo cuyo principal producto de secreción es la somatostatina. Puede demostrarse tinción para somatostatina en muestras tisulares provenientes del tracto gastrointestinal.

El estómago, el intestino delgado superior y el páncreas presentan las concentraciones más elevadas de somatostatina. La somatostatina inhibe la secreción endocrina y exocrina, la motilidad, el flujo sanguíneo y la absorción. Por ello, se denomina síndrome de inhibición el asociado con la secreción tumoral de somatostatina, que es el síndrome de neoplasias endocrinas pancreáticas funcional menos frecuente. En contraste, son más frecuentes el insulinooma, gastrinoma, glucagonoma, vipoma y los tumores productores de ACTH.

Las manifestaciones clínicas iniciales de los somatostatatomas varían de acuerdo con la localización tumoral. Los pacientes con tumores pancreáticos suelen tener síntomas endocrinos y los pacientes con tumores duodenales presentan síntomas por efecto de masa ocupante. El tamaño tumoral puede ser considerable al momento del diagnóstico debido a que estos tumores son de crecimiento lento y tienen síntomas poco específicos. La mayoría de los pacientes del presente estudio presentaban un tamaño tumoral > 2 cm y 2 pacientes, tumores grandes no resecables.

El síndrome por somatostatina incluye las cinco características siguientes: DBT mellitus, coletitis y colangitis recurrente, esteatorrea y diarrea, hipoclorhidria/aclorhidria y pérdida de peso.

La DBT se produce por reducción de la secreción de insulina por somatostatina. Respecto de la coletitis, la somatostatina inhibe en forma directa la contracción vesicular inducida por colecistoquinina y podría reducir el flujo biliar y la secreción biliar, con el consiguiente incremento de la saturación de colesterol biliar.

La diarrea y la malabsorción se deben a la inhibición de las células enteroendocrinas productoras de colecistoquinina de la mucosa del intestino delgado proximal; la hipoclorhidria obedece a la inhibición de la secreción ácida gástrica. La pérdida de peso –entre 8 y 20 kg– es más frecuente en pacientes con tumores pancreáticos.

Los somatostatatomas producen, además de somatostatina, otras hormonas como insulina, gastrina, VIP, glucagón, ACTH, calcitonina y PP. En el presente estudio, esto se observó sólo en los pacientes con tumores pancreáticos: un paciente presentó hipoglucemia por hipersecreción de insulina, y otro, síndrome de Cushing por hipersecreción de ACTH. Se observó similar

frecuencia de presentación de tumores pancreáticos y duodenales.

Los somatostatatomas duodenales se diferencian de los pancreáticos por la presencia en el examen histológico de cuerpos de psamoma y menor frecuencia de enfermedad metastásica a distancia. La evaluación histológica no predice la conducta biológica o las manifestaciones endocrinas de estos tumores. Las técnicas de inmunofluorescencia y enzimáticas permiten identificar hormonas específicas en las células neoplásicas. Indican malignidad la presencia de invasión local, extensión a ganglios regionales o metástasis.

La técnica quirúrgica empleada para estos tumores es la pancreaticoduodenectomía debido al importante tamaño tumoral (diámetro medio de 5 cm) y frecuente localización en la cabeza del páncreas. Para paliar el dolor y los síntomas hormonales por las metástasis hepáticas suele emplearse la embolización de la arteria hepática y en casos seleccionados puede realizarse hepatectomía parcial.

Las tasas de supervivencia a 5 años luego de la cirugía en los pacientes con somatostatina metastásico oscilan entre 30% y 60%. No obstante, los pacientes sin metástasis alcanzan tasas de 100%.

Conclusión

Los somatostatatomas duodenales suelen secretar sólo somatostatina, mientras que los pancreáticos suelen secretar varias hormonas y asociarse con síndromes hormonales. Los duodenales –a diferencia de los pancreáticos– presentan cuerpos de psamoma y menor compromiso metastásico.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat050/06929018.htm

5 - Nueva Era: Cirugía Profiláctica para Pacientes con Neoplasia Endocrina Múltiple 2A

Gosnell J, Sywak M, Sidhu S y colaboradores

University of Sydney Endocrine Surgery Unit, Sydney; Department of Surgery, Royal Brisbane Hospital, Brisbane, Australia

[New Era: Prophylactic Surgery for Patients with Multiple Endocrine Neoplasia-2A]

ANZ Journal of Surgery 76(7):586-590, Jul 2006

Los autores evaluaron el tratamiento quirúrgico en estadios preclínicos para la prevención del carcinoma medular de tiroides en un grupo de pacientes con neoplasia endocrina múltiple 2A portadores de una mutación en el protooncogén RET.

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (NEM-2A) es un síndrome de origen genético que se caracteriza por la presencia de hiperparatiroidismo, carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma. En los últimos años los avances efectuados en el estudio de las mutaciones en el protooncogén RET, permitieron diagnosticar y tratar la neoplasia en etapas más tempranas y antes del desarrollo de las alteraciones clínicas.

En este trabajo se analiza el tratamiento quirúrgico precoz en un grupo de sujetos de una misma familia con diagnóstico de NEM-2A que presentaban una mutación en el codón 804 del protooncogén RET.

Métodos

Se estudió en forma prospectiva a un grupo de individuos con NEM-2A pertenecientes a la misma familia. Con métodos bioquímicos se identificó a todos los portadores de la mutación en el codón 804 del protooncogén RET. A los pacientes de 5 años o más de edad se les realizó tiroidectomía profiláctica con resección de las cadenas linfáticas.

Resultados

Dentro de la familia se encontraron 48 individuos en riesgo de presentar neoplasia endocrina múltiple y en 23 de ellos se comprobó que tenían la mutación en el codón 804 del protooncogén RET. A 22 de estos últimos se les realizó tiroidectomía total. Antes de la cirugía se analizaron la calcemia, calcitonina sérica, niveles de PTH intacta y catecolaminas urinarias de 24 horas. Si los niveles de calcitonina eran normales se les practicaba además resección bilateral de los ganglios linfáticos centrales y si la calcitonina se hallaba aumentada se llevaba a cabo resección bilateral selectiva de las cadenas ganglionares. En todos los pacientes se exploraron las glándulas paratiroides y se reseccionaron las que presentaban anomalías macroscópicas.

Los resultados del análisis anatomopatológico demostraron la presencia de carcinoma medular de tiroides en 9 de los 22 pacientes operados. Todos ellos presentaban además hiperplasia de células C. La mayoría de los sujetos eran mayores de 50 años (7 de los 9); cuatro presentaban niveles de calcitonina elevados y el resto, normales. La incidencia de metástasis linfática fue escasa: de un total de 268 ganglios analizados (promedio: 12 por paciente) sólo se detectaron metástasis en tres ganglios del individuo considerado como caso inicial.

De los 22 pacientes, siete tenían alteraciones histológicas que indicaban enfermedad paratiroidea: tres con hiperplasia (individuos de mayor edad: 50-65 años), otros tres con adenomas y uno con quiste paratiroideo.

Discusión

Anteriormente los pacientes con neoplasia endocrina múltiple 2A eran diagnosticados en etapas avanzadas cuando las repercusiones clínicas eran visibles e inevitables. El reconocimiento de que se trataba de una enfermedad de origen genético con herencia autosómica dominante determinó que se comenzaran a realizar estudios de detección en individuos de familias de alto riesgo.

Las pruebas de provocación con calcitonina realizadas en esta población, si bien costosas e incómodas para la mayoría de los pacientes, fueron las primeras herramientas que permitieron diagnosticar en forma temprana el carcinoma medular de tiroides y así mejoraron la supervivencia.

Desde mediados de la década del noventa, las pruebas genéticas que detectan mutaciones en el protooncogén RET permitieron realizar diagnósticos más precoces aun. De este modo los pacientes pueden ser identificados y tratados con cirugía profiláctica antes de que aparezcan las alteraciones clínicas y bioquímicas del carcinoma medular de tiroides.

Para los autores, el momento y el tipo de cirugía a efectuar depende del codón específico que presenta la mutación. Estudios recientes confirman que los individuos con mutación en el codón 804 del protooncogén RET padecen una enfermedad más agresiva, frecuentemente bilateral y múltiple.

En este trabajo el caso inicial fue un paciente que se presentó a la consulta con abdomen agudo quirúrgico y en quien se diagnosticó un feocromocitoma sangrante. A partir de este hallazgo se descubrió ulteriormente que estaba afectado además por hiperparatiroidismo primario y cáncer medular de tiroides.

Años después se identificó que tenía una mutación en el codón 804 (sustitución del aminoácido valina por leucina) en el protooncogén RET. Se comenzó a estudiar entonces a los miembros de su familia. A 22 individuos portadores de la alteración genética se les realizó tiroidectomía total. El estudio histológico de las piezas quirúrgicas demostró que 9 de ellos presentaban carcinoma medular de tiroides e hiperplasia de células C, 11 sólo hiperplasia de células C y en 2 no se encontraron alteraciones histológicas. Siete pacientes presentaron hiperparatiroidismo.

Para los autores hay tres problemas acerca de la cirugía de los pacientes con NEM-2A que deben discutirse. Primero, la conveniencia de realizar tiroidectomía total, independientemente de los niveles de calcitonina; segundo, el tipo de resección ganglionar a efectuar y, por último, el

abordaje de la enfermedad paratiroidea y suprarrenal.

La tiroidectomía total está recomendada en todos los individuos portadores de la mutación referida porque más tarde o más temprano presentarán la enfermedad. Según los autores, el procedimiento se debe realizar independientemente de los niveles plasmáticos de calcitonina ya que si bien las concentraciones elevadas se correlacionan con carcinoma medular de tiroides, los niveles normales o bajos no siempre indican ausencia de enfermedad (en el estudio, cinco pacientes con carcinoma medular de tiroides tenían niveles normales de calcitonina).

Los datos del estudio sugieren que la frecuencia de neoplasia tiroidea se incrementa con la edad. Los pacientes fueron divididos en tres grupos etarios y de los ocho integrantes del grupo de mayor edad (51 a 63 años), siete tuvieron carcinoma medular de tiroides. En el grupo de edad intermedia (25 a 44 años), de nueve integrantes dos presentaron la enfermedad en cambio ninguno de los pacientes del grupo más joven (< 25 años) presentó el cuadro. Otros estudios también habían informado que la prevalencia de la enfermedad estaba muy ligada a la edad.

La necesidad de efectuar junto con la tiroidectomía total la resección linfática en aquellos sujetos sin señales clínicas de compromiso ganglionar no está del todo aclarada. Los autores promueven la resección ganglionar central en todo paciente con la enfermedad por su gran tendencia a diseminarse localmente (incluso tumores pequeños), y porque disminuye las recurrencias y mejora la supervivencia. A la totalidad de los pacientes del estudio se les realizó resección ganglionar independientemente de los niveles de calcitonina y, si éstos se hallaban elevados, se efectuaba además la resección selectiva de otras cadenas ganglionares. Para confirmar que esta conducta es la adecuada hacen falta nuevos estudios que ofrezcan datos de un seguimiento a largo plazo.

Entre el 20% y el 30% de los pacientes con NEM-2A tienen hiperparatiroidismo, usualmente leve y asintomático. El abordaje clínico de esta complicación no es uniforme. Algunos cirujanos prefieren realizar paratiroidectomía total con autotransplante mientras que otros optan por explorar las cuatro glándulas y reseccionar sólo las que tienen alteraciones macroscópicas.

En un simposio europeo realizado en 1995 se analizaron en forma retrospectiva los casos de 67 pacientes con NEM-2A e hiperparatiroidismo. En el 42% de los sujetos se reseccionó solamente la glándula visiblemente alterada, en el 31% se efectuó paratiroidectomía subtotal y en el 16% paratiroidectomía total con autotransplante. Se logró la curación bioquímica en el 94% de los pacientes, independientemente del procedimiento efectuado, y la tasa de recurrencia fue del 12%. La mitad de los sujetos que presentaron recurrencia habían sido tratados previamente con paratiroidectomía total y subtotal. La mayoría de los pacientes con la enfermedad que tienen hiperparatiroidismo, concluyeron, pueden curarse con la resección exclusiva de la glándula macroscópicamente alterada en el examen intraoperatorio. Un estudio francés con 56 pacientes llegó a la misma conclusión.

El feocromocitoma es una alteración común en este grupo de enfermos, con una incidencia de hasta el 50% según las series. Suelen ser tumores multicéntricos, bilaterales y de baja malignidad. En todo individuo con una determinación positiva de catecolaminas urinarias se debe investigar si hay compromiso bilateral y, si esto ocurre, el procedimiento quirúrgico de elección es la adrenalectomía bilateral.

Conclusión

El avance de las técnicas de estudio genético en individuos con neoplasia endocrina múltiple tipo 2A permitió conocer con mayor precisión los sitios de mutación del protooncogén RET y seleccionar al grupo de pacientes que se beneficiarán con las cirugías preventivas, antes de la aparición de carcinoma medular de tiroides.



+ Información adicional en

www.siiicsalud.com/dato/dato050/06929023.htm

6 - Síndrome de Cushing por Secreción Ectópica de Corticotrofina: Experiencia de 20 Años en los Institutos Nacionales de Salud

Ilias I, Torpy D, Pacak K y colaboradores

Pediatric and Reproductive Endocrinology Branch, Warren Grant Magnuson Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, EE.UU.

[Cushing's Syndrome Due to Ectopic Corticotropin Secretion: Twenty Years' Experience at the National Institutes of Health]

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
90(8):4955-4962, Ago 2005

Puede arribarse al diagnóstico de secreción ectópica de ACTH con muestreo del seno petroso inferior, tomografía o resonancia magnética y el tratamiento óptimo es la resección quirúrgica del tumor.

El 10% de los casos de síndrome de Cushing (SC) son producidos por secreción ectópica de adrenocorticotrofina (ACTH) por un tumor no hipofisario. El síndrome de secreción ectópica de ACTH (SEA) se manifiesta con síntomas diversos: psiquiátricos, infecciosos, ortopédicos, reproductivos o sistémicos no específicos. Los pacientes suelen consultar a diferentes especialistas y el diagnóstico puede retrasarse. Además, puede ser difícil de localizar la fuente de ACTH así como tratar el hiperkortisolismo.

Los autores realizaron un estudio para presentar su experiencia durante 20 años en pacientes con SEA en los Institutos Nacionales de Salud.

Pacientes y métodos

Los investigadores revisaron los registros de los pacientes con SEA entre 1983 y 2004. Midieron los niveles plasmáticos de electrolitos, glucosa, cortisol y ACTH y la excreción de cortisol urinario (CU) de 24 horas o de 17-hidroxycorticoides (17OHC); y la concentración nocturna de cortisol plasmático (CP).

Los pacientes fueron sometidos a diferentes pruebas diagnósticas: prueba de supresión con altas dosis de dexametasona (PSADD), prueba de supresión nocturna con 8 mg de dexametasona (PSND), prueba de estimulación con CRH ovina y muestreo del seno petroso inferior (MSPI) antes y después de la administración de CRH.

Los estudios para identificar la fuente de ACTH incluyeron: marcadores de tumores secretantes de la hormona como ácido 5-OH-indolacético (5-HIAA), gastrina o calcitonina. En pacientes hipertensos se midieron catecolaminas y metabolitos urinarios.

Los estudios por imágenes realizados incluyeron tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética nuclear (RMN) de cuello, tórax, abdomen y pelvis. En algunos casos se realizó centellograma con octreotide (octreoscan). Los estudios por imágenes se efectuaron cada 6 meses durante 1 a 2 años y posteriormente, cada 1 a 2 años. En algunos pacientes se midió la densidad mineral ósea y en otros se efectuó cateterización venosa selectiva para medir la ACTH.

Se realizó diagnóstico de SEA con los resultados del MSPI y, en los casos en que éste no estuviera disponible, mediante las respuestas a las pruebas de dexametasona y CRH o los resultados patológicos.

Se arribó al diagnóstico definitivo del síndrome por curación posquirúrgica o en base a los resultados del examen patológico del tumor, incluida inmunohistoquímica para la ACTH. En los pacientes en los que no pudo localizarse el tumor se consideró el diagnóstico de neoplasia oculta.

El criterio de curación incluyó valores de cortisol posoperatorios < 5 µg/dl.

Resultados

Se realizó el diagnóstico de SC en 42 hombres y 48 mujeres con una edad promedio de 37.6 años y, luego de un año aproximadamente, fueron diagnosticados con SEA.

El índice de masa corporal (IMC) medio inicial fue de 29.7 kg/m². Dos pacientes presentaban síndrome de neoplasias endocrinas múltiples (NEM) 2.

En cuanto a los signos y síntomas clínicos, 82% de los pacientes presentaban debilidad muscular, 70% aumento de peso, 10% disminución de peso, 78% hipertensión, 78% trastornos menstruales, 75% hirsutismo, 50% osteoporosis o fractura, 71% hipopotasemia, 51% infecciones (cutáneas, urinarias, de heridas, respiratorias superiores y peritoneales; los patógenos identificados incluyeron organismos oportunistas, candida y herpes zóster), 53% trastornos psiquiátricos (distimia, trastorno bipolar, psicosis, trastorno de pánico, depresión) y 50%, diabetes (DBT), entre otros.

En 20 pacientes se habían realizado previamente algunas de las siguientes operaciones: toracotomía para biopsia, resección de carcinoides de timo o pulmón, cirugía hipofisaria transesfenoidal (CHT), adrenalectomía unilateral o bilateral para controlar la hiperkortisolemia.

Para controlar la DBT, los pacientes fueron tratados con dieta, hipoglucemiantes orales o insulina. Además, 39 sujetos recibieron potasio o diuréticos ahorradores de potasio. Cuatro a seis semanas antes del ingreso al estudio se discontinuaron los inhibidores de la esteroidogénesis en 36 pacientes.

Todos los individuos con SC, excepto 2, presentaban aumento de CU (media 3.379 µg/24 h) o de 17OHC (media 51.3 mg/24 h). Los niveles plasmáticos basales de ACTH eran normales en 32% de los pacientes (media 162 pg/ml) y estaban aumentados en el resto. La concentración media de potasio sérico fue de 3.8 mEq/l.

Se observaron diferencias estadísticamente no significativas entre los resultados de los análisis bioquímicos de los pacientes con tumores con SEA diagnosticados dentro de los 6 meses, de aquellos con diagnóstico luego de 6 meses y de los sujetos con tumores ocultos. Las pruebas con dexametasona sugirieron SEA en 63 individuos: en la PSADD no presentaron supresión de CU (86%) o de 17OHC (94%) y en la PSND el 90% de los pacientes no presentó supresión del CP. Luego de la administración de CRH, 91% no tuvieron respuesta de ACTH y 92% no presentaron respuesta de cortisol. El 79% de los pacientes no mostró respuesta a dexametasona ni a CRH en tanto que un sujeto presentó respuesta positiva a ambas.

Entre los pacientes con CHT previa, 2 respondieron a la PSADD o PSND y 1 presentó respuesta de cortisol a CRH. En el MSPI, sólo uno de 67 sujetos mostró un gradiente de ACTH petroso-periférico. Posteriormente recibió el diagnóstico de esteseuroblastoma.

Presentaron SEA de origen oculto 17 pacientes, de los cuales 1 respondió a PSADD, 2 a PSND y 4 a CRH. Aunque 3 tuvieron una venografía petrosa anormal, ninguno presentó gradiente MSPI. Las tasas de respuesta a estos estudios no resultaron significativamente diferentes entre pacientes con tumores diagnosticados antes de 6 meses, luego de 6 meses y aquellos con SEA de origen oculto. Las tasas de respuesta no difirieron entre los pacientes con carcinoides o tumores neuroendocrinos (NE) y aquellos con otras neoplasias o con tumores ocultos.

Presentaron elevación de 5-HIAA urinario 9 pacientes con carcinóide o tumores NE, y de calcitonina sérica los 4 pacientes con cáncer medular de tiroides incluidos los 2 con NEM 2, 18 de 22 sujetos con tumores carcinoides, cáncer pulmonar de células pequeñas y feocromocitoma, 2 de 4 pacientes con tumores NE, 1 de 2 pacientes con gastrinoma, y 3 de 8 pacientes con tumores ocultos.

Con TC y RMN se localizó el tumor secretor de ACTH en 67 de 73 pacientes y los resultados fueron negativos en 9 de 17 sujetos. El centellograma con octreotide identificó la fuente de ACTH en 21 de 43 casos. De los pacientes con tumor oculto, 3 presentaron octreoscan positivo, uno de los cuales había tenido TC y RMN negativas. En 10 pacientes el centellograma fue negativo. La RMN hipofisaria resultó negativa en 48 pacientes y en un sujeto detectó un esteseuroblastoma olfatorio (EO).

En el muestreo venoso, 11 de 37 pacientes presentaron gradiente de ACTH del doble o superior en una vena específica (pulmonar, tímica, del cuello, hepática y adrenal).

Para normalizar las características clínicas y la excreción de CU, 62 pacientes recibieron inhibidores de la esteroidogénesis o un bloqueante del receptor de glucocorticoides desde una semana hasta 176 meses. Las drogas empleadas incluyeron ketoconazol, metirapona, aminoglutetimida, opDDD, etomidato o RU 486. Se emplearon como terapia única metirapona (n = 3), RU 486 (n = 4) y ketoconazol (n = 20); el resto de los pacientes recibieron hasta 3 medicaciones. En 10 sujetos se efectuó solamente la inhibición de la esteroidogénesis y en 53 pacientes el bloqueo se llevó a cabo antes de la cirugía. Logró controlarse el hiper cortisolismo grave con etomidato parenteral en 3 individuos.

Se identificó el tumor secretor de ACTH antes de los 6 meses en 26 pacientes con cirugía curativa, en 13 con cirugía no curativa y en 7 sujetos biopsiados; en 4 pacientes no se lo halló. El tumor fue detectado entre los 6 y 112 meses en 16 pacientes con cirugía curativa, en 4 con cirugía no curativa y en 3 biopsiados, en tanto no se lo halló en 2 individuos. Para controlar el hiper cortisolismo se realizó adrenalectomía bilateral en 33 pacientes.

Los tumores productores de SEA medían de 3 a 4 cm los carcinoides pulmonares y 1 a 5 cm los de timo, de 1 a 4 cm los tumores NE, de 3 a 7 cm los feocromocitomas y de 1.5 a 5 cm los gastrinomas.

En la mayoría de los pacientes, los tumores secretantes de ACTH fueron identificados antes de 6 meses (carcinoides tímicos y pulmonares, tumores NE, gastrinomas, feocromocitomas, carcinomas medulares de tiroides y EO).

Como tratamientos complementarios se emplearon radioterapia, interferón, 5-fluorouracilo, estreptozotocina, cisplatino, etopósido o adriamicina.

El seguimiento se prolongó hasta 226 meses (media, 26 meses). En 17 pacientes el tumor permaneció oculto. Tres sujetos con carcinoides pulmonares sin compromiso ganglionar presentaron una recaída 128 meses (media) luego de la cirugía, uno con carcinoma pulmonar atípico con ganglios positivos tuvo una recaída a los 48 meses y un paciente con tumor NE la presentó a los 120 meses. Los 5 pacientes están vivos. Fallecieron 19 sujetos: 3 con carcinoma pulmonar, 2 con carcinoma tímico, 4 con gastrinoma, 2 con tumor NE, 2 con cáncer medular de tiroides, 1 con feocromocitoma, 3 con cáncer pulmonar de células pequeñas y 2 con tumores ocultos.

Los pacientes con tumor oculto productor de SEA presentaron mayor supervivencia que aquellos con tumor identificado y entre estos últimos los que tenían tumores pulmonares secretores de ACTH, excepto cáncer de células pequeñas.

Discusión


Las manifestaciones clínicas del SEA pueden ser variadas, e incluyen ganancia o pérdida de peso, irregularidades menstruales, fracturas, trastornos cognitivos y psiquiátricos, hipertensión, infecciones, debilidad y hematomas. Una vez considerado el SC, el diagnóstico bioquímico fue claro, con elevación de CU o 17OHC. Más de la mitad de los pacientes presentaban elevaciones de al menos 10 veces en la concentración normal de CU. No se observaron diferencias bioquímicas entre los sujetos con diagnóstico de tumores secretantes de ACTH antes o después de los 6 meses o aquellos con tumores ocultos. La distinción entre SEA y enfermedad de Cushing es difícil (14% de los pacientes habían sido sometidos previamente a CHT). Esto puede deberse a respuestas positivas a dexametasona o CRH o a hallazgos hipofisarios anormales en la RMN. Un tercio de los pacientes presentaban niveles plasmáticos basales normales de ACTH. El MSPI fue el mejor estudio para diagnóstico de SEA (identificación de 66 de 67 pacientes). Esta prueba, a pesar de las limitaciones (alto costo e infrecuentes complicaciones neurológicas y tromboembólicas), presenta la sensibilidad y especificidad más elevadas (94%) para descartar enfermedad de Cushing.

La detección de los tumores fue más exitosa con TC o RMN (74%) y el octreoscan sólo tuvo una sensibilidad del 49% y no mostró lesiones no detectadas con las anteriores.

La calcitonina se encuentra elevada en carcinoides y tumores NE, pero normal en los pacientes con enfermedad de Cushing, por lo que puede ser útil para discriminar SEA de otras causas de SC. Los pacientes con SEA pueden tener mayor riesgo de infecciones y de trombosis venosa.

Conclusión

El MSPI o la combinación de prueba de supresión con dexametasona y de CRH negativas presentan elevada especificidad para distinguir la secreción de ACTH hipofisaria de la ectópica. Los principales estudios por imágenes para localizar tumores productores de SEA son la TC y RMN de cuello, tórax y abdomen. El octreoscan puede ser una prueba confirmatoria útil. La imposibilidad inicial de localizar el tumor es frecuente y sugiere carcinoma pulmonar. El tratamiento óptimo de la SEA es la resección quirúrgica. La supervivencia es buena excepto en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer medular de tiroides y gastrinoma.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat050/06929025.htm

7 - El Embarazo en la Acromegalia: Experiencia de un Centro

Cozzi R, Attanasio R y Barausse M

Ospedale Niguarda, Milán, Italia

[Pregnancy in Acromegaly: A One-Center Experience]

European Journal of Endocrinology 155(2):279-284, Ago 2006

El embarazo de las mujeres con acromegalia cursó sin problemas al igual que el parto y los bebés fueron normales, aun sin tratamiento supresor de la hormona de crecimiento.

En las pacientes con tumores hipofisarios comúnmente se observan alteraciones en la fertilidad por la hiperprolactinemia y anovulación concomitantes y el exceso de andrógenos debidos a la hipersecreción hormonal. Sin embargo, el potencial reproductivo está preservado si la masa tumoral o los tratamientos ablativos no destruyeron el linaje gonadotrófico. Hay poca información acerca del embarazo en la acromegalia, aunque cuando se logra (espontáneamente o con una concepción inducida) usualmente llega a término. Se comunicaron casos de concepción espontánea e inducida tanto durante el tratamiento como fuera de la terapia con drogas supresoras, principalmente agonistas de la dopamina, aunque también con análogos de la somatostatina (AS). No obstante, durante el embarazo puede haber un aumento del tamaño de los tumores secretores de hormona de crecimiento (GH), probablemente debido a los efectos promotores del crecimiento de los estrógenos. El objetivo de este estudio fue evaluar retrospectivamente el embarazo en mujeres con acromegalia.

Pacientes y métodos

Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de siete embarazos, entre los años 2000 y 2002, en seis mujeres de 30 a 35 años con acromegalia con una duración de la enfermedad de entre 5 y 17 años. Todas las pacientes tenían enfermedad activa definida por los niveles elevados de GH no suprimibles por debajo de 1 µg/l después de la carga oral de glucosa y concentraciones altas, ajustadas por edad, de factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1). Cuatro mujeres presentaron macroadenomas y dos, microadenomas. Los niveles séricos de prolactina (PRL) fueron patológicos en

cinco pacientes. Cuatro tenían antecedentes de neurocirugías no curativas (2 a 14 años antes) y una además había recibido irradiación 14 años antes. Las dos mujeres restantes habían sido tratadas principalmente con drogas, una con bromocriptina y la otra con AS.

Las funciones tiroidea y suprarrenal fueron normales en todas las pacientes. Los niveles de GH, IGF-1 y PRL se evaluaron antes de la concepción y se monitorearon durante el embarazo cada 3 meses (al final del primero, segundo y tercer trimestre del embarazo) y después del parto (a intervalos de 2 meses después del primer mes). Se realizaron exámenes de campo visual y resonancia magnética nuclear (RMN) un mes después del parto en todas las mujeres y también antes del parto en la paciente N° 5 y se compararon con los últimos exámenes efectuados el año antes del embarazo durante el tratamiento supresor de la GH. Las imágenes de la RMN se consideraron sin cambios con respecto a los exámenes previos.

Las muestras de sangre se recolectaron a la mañana a intervalos horarios de al menos 3 horas después de una noche de ayuno y reposo con las pacientes en decúbito supino y despiertas. Las concentraciones de GH y PRL se determinaron en todas las muestras; mientras que los niveles de IGF-1 se midieron en la primera muestra. Las concentraciones de GH, PRL, IGF-1 se determinaron en duplicado por inmunometría, inmunoquimioluminiscencia y quimioluminiscencia, respectivamente. El límite para la detección de GH fue de 0.01 µg/l. El ensayo utilizado para la determinación de la GH no fue capaz de distinguir entre la hormona hipofisaria y la variante placentaria. Los valores normales para la PRL en mujeres son 2.8-29.2 µg/l y para el IGF-1 de 115-307 µg/l. Los valores se expresaron como media ± error estándar de la media (SEM).

Resultados

Todas las mujeres concibieron espontáneamente. El embarazo se produjo después de la interrupción de la medicación en cinco casos y durante el tratamiento con AS de depósito en dos que interrumpieron la terapia luego de la confirmación del embarazo. Durante el embarazo, ninguna paciente se quejó de síntomas relacionados con la acromegalia y el puntaje clínico fue cercano a lo normal. Todas las mujeres presentaron embarazos sin inconvenientes. Ninguna presentó diabetes gestacional de acuerdo con los niveles séricos de glucosa evaluados –antes y durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa realizada en la semana 24 de gestación–, hipertensión o preeclampsia. El parto fue de término en todos los casos, por vía vaginal en cuatro y por cesárea programada en tres.

Los recién nacidos (5 varones y 2 mujeres) tuvieron peso y talla normales y no presentaron malformaciones o alteraciones metabólicas. El seguimiento regular no reveló alteraciones en el crecimiento ni enfermedad. Se permitió la lactancia materna en 4 casos y se prohibió en uno debido a la administración de carbogolina (N° 5). En los otros dos casos, las madres no desearon amamantar o no tuvieron leche.

En cuanto a la acromegalia, al momento de la concepción los niveles de GH, IGF-1 fueron de 5.4 ± 0.8 µg/l y de 430 ± 58 µg/l, respectivamente ($140 \pm 50\%$ el límite superior de lo normal). Durante el embarazo, las concentraciones de GH disminuyeron en un 50%-90% en tres mujeres (N° 2, 3 y 4a), permanecieron estables en tres (N° 1, 4b y 6) y aumentaron en una (N° 5). Los niveles de IGF-1 no aumentaron durante el embarazo en ninguna paciente y permanecieron cercanos a los límites normales en todas. Las concentraciones de PRL aumentaron fisiológicamente. Después del parto, las concentraciones de GH aumentaron en 1-5 meses, los niveles de IGF-1 retornaron a valores patológicos y los de PRL a los valores anteriores al embarazo. Se recomenzó el tratamiento supresor de la GH en todas las mujeres dentro de los 5 meses. Los exámenes de campo visual permanecieron normales en todas las pacientes.

Un mes después del parto, la RMN no mostró diferencias en comparación con el último estudio realizado antes del

embarazo en todos los casos, excepto en uno (N° 5). La paciente N° 5, a pesar de tener niveles iniciales excesivamente altos de GH, rehusó someterse a cirugía por temer al daño de la hipófisis y recibió tratamiento con AS, con restauración de los ciclos menstruales, disminución de los niveles de GH, IGF-1 y reducción marcada del macroadenoma. Sin embargo, después de la suspensión del tratamiento con los AS, las concentraciones de GH aumentaron progresivamente a niveles pretratamiento a lo largo del embarazo, sin cambios en las concentraciones de IGF-1. Después del parto, la RMN mostró un marcado aumento en la masa tumoral, sin síntomas o alteraciones oftalmológicas. Se comenzó nuevamente con el tratamiento con AS en el primer control posparto y se sugirió la realización de neurocirugía.

Discusión

Comentan los autores que las pacientes con acromegalia descritas en esta serie de casos concibieron espontáneamente, la mayoría mientras se encontraba sin tratamiento y dos durante la terapia con AS. La suspensión del tratamiento supresor de la GH es una política común después de la confirmación del embarazo, aunque se informaron casos de continuación de los medicamentos durante la gestación. La bromocriptina es segura, aun durante el embarazo, debido a su amplio uso en pacientes con prolactinoma. Sin embargo, hay pocos datos acerca de la utilización de AS, que actualmente es la base del tratamiento médico en la acromegalia. Se demostró que los AS pueden cruzar la barrera placentaria. Hay expresión de receptores de somatostatina durante la vida fetal y el mecanismo de acción de los AS comprende la supresión de los factores de crecimiento, cuyo papel en el desarrollo del feto no está completamente aclarado.

En el embarazo normal, el eje de producción de GH cambia de la hipófisis a la placenta. La GH placentaria difiere de la hipofisaria en 13 aminoácidos, tiene elevada actividad somatogénica y baja lactogénica y es secretada en forma no pulsátil. El incremento en la GH provoca el incremento en los niveles de IGF-1 en los embarazos normales. Se cree que en las pacientes con acromegalia, la hipersecreción de GH hipofisaria permanece autónoma, de modo que los niveles de GH continúan elevados durante el embarazo, a diferencia de las mujeres normales; mientras que las concentraciones de IGF-1 aumentan aun más.

Los resultados de este estudio contrastan con estas suposiciones. En los casos analizados, los niveles de GH disminuyeron en todas las pacientes, excepto una (N° 5); aunque las pruebas para la determinación de la GH no fueron capaces de distinguir la GH hipofisaria de la placentaria. Es posible que en los casos presentados, la secreción hipofisaria de GH no haya sido completamente autónoma, sino que por el contrario pudo ser parcialmente sensible a la retroalimentación negativa ejercida por la GH placentaria. El volumen de la hipófisis aumenta durante el embarazo normal, debido a la hiperplasia de los lactotrofos maduros. En teoría, el efecto estimulante de hormonas como los estrógenos podría provocar un aumento del tamaño de los adenomas secretores de GH durante el embarazo. En la serie presentada, sólo se observó un caso de expansión tumoral en la RMN, en la paciente con incremento en los niveles de GH durante el embarazo. Con respecto a la lactancia, existe un problema teórico en las mujeres con macroadenomas debido al efecto promotor del crecimiento de la hipófisis normal por la dinámica de la succión. En esta serie no se registraron problemas con la lactancia. Si bien las mujeres con acromegalia tienen mayor predisposición a la diabetes o intolerancia a la glucosa debido a que la GH es un antagonista de la insulina, en las pacientes presentadas no se registraron alteraciones.

En conclusión, en los casos presentados los embarazos de las mujeres con acromegalia cursaron normalmente, al igual que los partos y sus bebés fueron normales, aun sin tratamiento supresor de la GH. Los niveles de GH disminuyeron en la mayoría de los casos y las concentraciones de IGF-1

permanecieron cercanas a lo normal durante el embarazo, sin terapia médica.

Los autores establecen las siguientes recomendaciones de acuerdo con su experiencia en las mujeres con acromegalia activa: antes del embarazo controlar la hipersecreción de GH/IGF-1, suspender los AS de acción prolongada dos meses antes de planear un embarazo y cualquier tratamiento médico una vez que se confirmó el embarazo. Controlar estrechamente a las mujeres con macroadenomas no sometidas a tratamiento ablativo con monitoreo del campo visual y reservar la realización de RMN a los casos con un reincremento en los niveles de GH. En las pacientes tratadas previamente con neurocirugía no curativa, no es necesario el tratamiento supresor de la GH y puede realizarse el parto por vía vaginal. En las mujeres tratadas principalmente con drogas, se sugiere el tratamiento médico con precaución en aquellas con macroadenomas previos grandes y evidencias de aumento tumoral. En estas pacientes se recomienda el seguimiento oftalmológico y la cesárea para evitar el incremento de la presión endocraneana durante el trabajo de parto que puede inducir apoplejía hipofisaria. Puede permitirse la lactancia materna en las mujeres con tumores remanentes.



+Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/dat050/06929014.htm

8 - ¿Es Util la Nueva Clasificación de Tumores Neuroendocrinos de la OMS para Escoger el Tratamiento Adecuado?

Bajetta E, Catena L, Procopio G y colaboradores

Division of Medical Oncology 2, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milán, Italia

[Is the New WHO Classification of Neuroendocrine Tumours Useful for Selecting an Appropriate Treatment?]

Annals of Oncology 16(8):1374-1380, 2005

La nueva clasificación permite identificar a los pacientes con tumores menos malignos apropiados para el tratamiento hormonal con octreotide, una droga que ha mostrado eficacia y buena tolerabilidad.

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo muy poco frecuente de neoplasias de distribución comúnmente gastrointestinal (70%) y broncopulmonar (25%). En el tracto digestivo los órganos más afectados son el intestino delgado (28%), el apéndice (19%) y el recto (13%). Los TNE se caracterizan por presentar un grado elevado de heterogeneidad y diferencias embriológicas, histopatológicas y biológicas significativas, lo que ha dificultado una clasificación adecuada.

Con anterioridad se había propuesto una distinción entre los tumores carcinoides originados en el intestino anterior, medio y posterior. Otra subclasificación funcional se sustentó en la presencia o ausencia del síndrome provocado por la hipersecreción de factores humorales por las células de los TNE (TNE biológicamente activos o inactivos).

Más recientemente, la OMS ha propuesto una nueva clasificación basada en una serie de características histopatológicas y biológicas: estadificación celular, tamaño y sitio del tumor primario, marcadores de proliferación celular, invasión local o vascular y producción de sustancias biológicamente activas. Las categorías principales se clasifican en: 1) tumores endocrinos bien diferenciados que se caracterizan por tener un bajo grado de malignidad, 2) bien diferenciados y más agresivos debido a la presencia de metástasis, 3) poco diferenciados con alto grado de malignidad y mal pronóstico, y 4) tumores endocrinos-exocrinos mixtos.

Esta clasificación permite que los tumores del tracto gastrointestinal sean diagnosticados con facilidad, pero lamentablemente no es aplicable a los tumores pulmonares. En este caso se utiliza la clasificación de Travis: carcinoides atípicos, carcinoides típicos, carcinoma de células pequeñas (CCP) y carcinoma neuroendocrino de células grandes (CNCG). Se ha observado que los carcinoides típicos tienen un comportamiento clínico similar al de los TNE bien diferenciados.

Los CCP y CNCG son carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados. Los carcinoides atípicos son más agresivos que los típicos, pero menos que los CCP (TNE poco diferenciados).

Los tumores poco diferenciados, el CCP y el CNCG tienen un índice de proliferación elevado y pueden ser tratados con quimioterapia, aunque no existe un régimen terapéutico estándar. Las asociaciones más frecuentes son cisplatino + etopósido y estreptozotocina en combinación con 5-fluorouracilo y doxorubicina.

Recientemente se ha demostrado la actividad de la doxorubicina + 5-fluorouracilo y dacarbazina en el tratamiento de los TNE.

En los pacientes con tumores bien diferenciados o carcinoides típicos que exhiben un índice de diferenciación bajo, la bioterapia (análogos de la somatostatina e interferón alfa) constituye el tratamiento de elección, dado que los tumores presentan una actividad biológica intensa que se correlaciona con el síndrome carcinoides. Los análogos de la somatostatina (octreotide y lanreotide) se unen a los receptores de esta hormona expresados en las células tumorales neuroendocrinas y se los considera los fármacos de elección en los TNE de bajo grado, aunque la correlación entre la expresión de estos receptores y la respuesta clínica es todavía incierta. Se ha relacionado la actividad antitumoral de estas moléculas con la disminución de los factores de crecimiento antitumorales como el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF).

En general, los análogos de la somatostatina son capaces de lograr el control del síndrome en el 70% de los pacientes y cambios bioquímicos en el 30-50%, pero se asocian con una baja tasa de respuesta objetiva (10%). La introducción de formulaciones de octreotide de acción prolongada (AP) se ha traducido en el aumento de la adhesión del paciente al tratamiento, al cambiar las 3 dosis subcutáneas diarias por una intramuscular cada 28 días.

En el presente estudio los autores seleccionaron pacientes con TNE de bajo grado, sin tratamiento previo, según la nueva clasificación de la OMS, y los medicaron con análogos de la somatostatina con el fin de evaluar la correspondencia entre el diagnóstico y la tasa de respuesta.

Pacientes y métodos

Se incluyeron 31 pacientes con diagnóstico de TNE avanzado bien diferenciado, se les administró octreotide de AP en dosis de 30 mg cada 28 días hasta la progresión de la enfermedad o intoxicación. La actividad terapéutica fue analizada según respuestas objetivas, bioquímicas y sintomáticas. También se valoraron la seguridad y tolerabilidad del fármaco.

Resultados

Respuesta tumoral: no se observaron respuestas completas, pero sí parciales en el 6% de los participantes y se alcanzó la estabilización de la enfermedad en 16 pacientes (52%). En el 95% esta estabilización fue > 6 meses. Trece pacientes (42%) mostraron progresión de la enfermedad: 8 individuos (26%) la presentaron antes de los 3-6 meses de tratamiento, y 6 (19%), transcurridos 9 meses. El intervalo libre de enfermedad (ILE) entre la cirugía y la recaída, señalan los autores, fue de 2.2 meses en los sujetos que presentaron una progresión temprana en comparación con 6 meses en todos los demás pacientes estudiados.

Ocho sujetos (26%) discontinuaron el estudio luego de 3 a 6 aplicaciones de octreotide de AP (2 pacientes lo hicieron luego de 2 aplicaciones) debido a la rápida progresión de la

enfermedad. Estos individuos fueron posteriormente tratados con quimioterapia y controlaron la enfermedad por un tiempo prolongado.

Cabe destacar que en estos pacientes la progresión afectó el hígado. En dos sujetos con metástasis aumentaron significativamente los niveles del anticuerpo MIB-1 (un indicador de proliferación).

Respuesta bioquímica: al inicio del estudio los niveles séricos de la cromogranina-A (CgA) resultaron elevados en el 96% (23/24) de los pacientes y a los 3 meses de tratamiento se constató una reducción superior al 50% en el 46% (11/24) del total. Estos pacientes mostraron las siguientes respuestas clínicas: 2 respuestas completas (18%), 3 respuestas parciales (27%), 4 sin cambios (36%) y 2 presentaron progresión de la enfermedad (19%).

Respuesta subjetiva: los efectos del octreotide se evaluaron en 14 pacientes (46%) con síndromes carcinoides. Estos cuadros desaparecieron completamente en un paciente y en cinco se observó la reducción de la intensidad y frecuencia de los episodios (diarrea y eritemas). En 4 sujetos (28%) los síntomas no cambiaron y otros 5 presentaron progresión de la sintomatología. Tres pacientes con progresión temprana de la enfermedad tuvieron un síndrome carcinóide, pero la reducción de los síntomas resultó significativa en sólo uno de ellos.

Supervivencia global (SG) y tiempo a la progresión (TP): la mediana de la SG no fue alcanzada y la del TP fue de 18 meses (intervalo 1-49 meses).

Tolerabilidad: los eventos adversos de grados 1 y 2 más frecuentes fueron esteatorrea (17%), diarrea (7%) y dolor abdominal (7%). No se registraron eventos adversos de grado 4 y ningún paciente discontinuó el estudio por efectos adversos.

Discusión

La dificultad para identificar a los pacientes con TNE estriba en su clasificación, lo que impide seleccionar adecuadamente un enfoque terapéutico.

La clasificación propuesta por la OMS, al establecer la división entre los carcinomas endocrinos poco y bien diferenciados permite que los primeros sean tratados con quimioterapia y los últimos con terapia hormonal.

A pesar de haber sido diagnosticados con un tumor de baja agresividad y recibir el tratamiento adecuado, 8 pacientes presentaron una rápida progresión de la enfermedad. La reevaluación de las muestras histológicas no permitió establecer ningún valor de predicción para la respuesta clínica esperada o el pronóstico, y no se encontró ninguna correlación entre el MIB-1, el recuento mitótico, la estadificación, necrosis y la invasión vascular o linfocitaria. En estos casos, la mala respuesta al tratamiento podría explicarse por la gran extensión de las metástasis hepáticas. Hay que destacar que los pacientes que respondieron (aquellos con diagnóstico apropiado) mostraron una supervivencia prolongada.

En conclusión, la nueva clasificación de la OMS permite evaluar las características de los TNE, su pronóstico y tratamiento adecuado. Según los autores, se debe prestar especial atención a la localización del tumor primario, el compromiso hepático, la elevación de los niveles del MIB-1 y la prolongación del ILE.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat046/05n28014.htm

9 - Análogos de Somatostatina en el Tratamiento de Tumores Neuroendocrinos Gastroenteropancreáticos

Delaunoi T, Rubin J, Neczyporenko F y colaboradores

Department of Oncology and Molecular Medicine Program, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, EE.UU.

[Somatostatin Analogues in the Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors]

Mayo Clinic Proceedings 80(4):502-506, Abr 2005

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos son un grupo heterogéneo de neoplasias asociadas con síntomas típicos atribuibles a la secreción excesiva de hormonas.

Los tumores endocrinos gastroenteropancreáticos (TEGEP), entre ellos los tumores carcinoides y los carcinomas de células de los islotes pancreáticos, derivan de células neuroendocrinas distribuidas en el aparato gastrointestinal. En general, los TEGEP producen hormonas y sustancias vasoactivas; son de crecimiento lento y se asocian con manifestaciones clínicas ocasionadas por la liberación excesiva e incontrolada de hormonas. Por ejemplo, la producción de serotonina puede inducir diarrea y sofocos, síntomas clásicos del síndrome carcinóide. Por su parte, las neoplasias que generan insulina pueden asociarse con síntomas catecolaminérgicos e hipoglucémicos.

El tratamiento de estas neoplasias representa un verdadero desafío para el profesional. La estrategia óptima depende de la diferenciación histopatológica, del estadio en el momento del diagnóstico y de los síntomas. En ocasiones presentan un crecimiento lento y pueden tratarse en forma conservadora. No obstante, pueden mostrar progresión acelerada que obliga a una terapia más agresiva. La cirugía es la única opción curativa pero existen varias alternativas para controlar el crecimiento del tumor y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Los análogos de la somatostatina (SST) son fármacos importantes en el tratamiento médico de los TEGEP; no sólo disminuyen la secreción de hormonas, también controlan las manifestaciones relacionadas y la progresión de la enfermedad. En esta revisión se analizó la eficacia de los análogos de SST a partir de una búsqueda de trabajos publicados en Medline entre 1970 y 2003.

La SST y sus análogos

La SST es un péptido natural cíclico pequeño que se sintetiza como parte de una prohormona que se fragmenta enzimáticamente a su forma activa. Se produce en varias partes del cuerpo, entre ellas, el tracto digestivo y su actividad está mediada por 5 receptores específicos (SSTR-1 a SSTR-5) ubicados en la membrana celular. El receptor 3 participa en la apoptosis de las células endocrinas, mientras que en la inhibición de la proliferación celular intervienen los receptores 1, 2 y 5. La expresión de estos 2 últimos es elevada en particular en los TEGEP; se los encuentra en el 80% y 90% de estos tumores, respectivamente. Por este motivo, estas neoplasias son potencialmente sensibles al tratamiento hormonal. La presencia de SSTR en los TEGEP malignos se correlacionaría con la respuesta a los análogos de la SST.

La SST natural se depura en forma rápida en sangre y se asocia con secreción hormonal excesiva como fenómeno de rebote, por lo que ya no se la utiliza en el tratamiento de los TEGEP; en su reemplazo se emplean análogos sintéticos, tales como octreotide y lanreotide, que muestran una fuerte afinidad por el SSTR-2 y el SSTR-5. *In vitro* se asocian con acción antsecretoria y antiproliferativa sin efecto rebote. Ambos compuestos tienen una acción más prolongada que la SST y pueden administrarse por vía subcutánea o intramuscular cada 8 horas.

Asimismo, en la actualidad se dispone de preparados de liberación prolongada que pueden administrarse cada 2 a 4

semanas. Estos agentes resultan eficaces para controlar los síntomas y la progresión tumoral en comparación con dosis estándar de análogos de SST de acción corta.

En casi todos los trabajos se evaluó la respuesta radiológica objetiva, la respuesta hormonal o ambas y la mejoría sintomática. No se registraron diferencias sustanciales entre los diversos agentes y la forma de administración. Por lo general, los análogos de SST son seguros, fáciles de aplicar y bien tolerados. La mayoría de los pacientes sólo presenta efectos adversos leves. En menos del 10% de los casos se observa diarrea, flatulencia y dolor abdominal; con menos frecuencia, los pacientes presentan esteatorrea, náuseas, vómitos, hiperglucemia o hipoglucemia, calambres en las piernas, visión borrosa, sudoración nocturna o dolor en el sitio de inyección. El empleo prolongado puede acompañarse de la aparición de litiasis, complicación que ocurre en el 20% o más de los pacientes. Sin embargo, la interrupción de la terapia como consecuencia de manifestaciones adversas no es usual. En 5% a 15% de los pacientes se detecta respuesta tumoral objetiva, un fenómeno que parece más común en sujetos con tumores carcinoides. La enfermedad se estabiliza en aproximadamente el 40% de los pacientes tratados. En una amplia cantidad de individuos el tratamiento se acompaña de respuesta biológica y mejoría sintomática, con una duración promedio de la respuesta de 6 a 17 meses.

En una investigación preclínica de muestras tisulares de 8 pacientes con tumores neuroendocrinos tratados con dosis elevadas de lanreotide (12 mg por día) y de otros 8 que recibieron interferón o dosis convencionales de análogos de SST se observó que el porcentaje de células apoptóticas se correlacionó con la evolución clínica. Después de la terapia durante 6 a 12 meses, 5 sujetos tratados con dosis altas de lanreotide mostraron respuesta bioquímica aunque no se detectó respuesta objetiva. Por su parte, otro grupo encontró que las dosis altas de lanreotide (12 mg por día) se asociaron con respuesta parcial y estabilidad de la enfermedad. La inducción de apoptosis sugirió activación potencial de SSTR-3.

El índice de crecimiento tumoral antes del tratamiento representa una variable predictiva importante en la respuesta. Se observó un 76% de estabilización en pacientes con enfermedad lentamente progresiva en comparación con sólo un 33% en sujetos con enfermedad rápidamente evolutiva. Asimismo, en un estudio en 15 pacientes con gastrinomas se comprobó que ninguno de los sujetos que respondió al tratamiento presentó tumores de evolución rápida. Por lo tanto, este parámetro debe tenerse en cuenta cuando se considera el tratamiento con análogos de SST.

Análogos de SST en combinación con interferón alfa

Estos agentes, administrados solos, resultan seguros y tienen efecto en los TEGEP progresivos. En diversos estudios clínicos se determinó la acción de la terapia combinada. Se observó que el agregado de interferón alfa (3×10^6 UI, 3 veces por semana) a pacientes previamente tratados con octreotide se asocia con respuesta bioquímica del 77%. Otro grupo evaluó a 21 pacientes con TEGEP progresiva, 16 de ellos tratados en forma previa con octreotide. Se detectó respuesta bioquímica (más del 50% de reducción en la secreción de hormonas) en el 69% de los sujetos.

Debe destacarse que todos los individuos previamente tratados con análogos de SST presentaron enfermedad estable, mientras que 1 y 5 de los que recibieron sólo interferón alfa con anterioridad mostraron respuesta parcial y enfermedad estable, respectivamente. La respuesta bioquímica se observó en 10 pacientes, con una duración promedio de 22 meses. En cambio, en otra investigación prospectiva y multicéntrica en 80 pacientes con TEGEP progresivo y metastásico, la combinación de lanreotide e interferón alfa no se acompañó de mayor efecto antiproliferativo que el tratamiento aislado con cada uno de estos agentes. No obstante, los síntomas relacionados con la producción de hormonas se controlaron mejor con la terapia combinada. En la mayoría de los casos, los efectos adversos

estuvieron relacionados con la administración de interferón alfa (fiebre, anorexia, depresión, confusión, artralgias y dolor en el sitio de la inyección). En 2 pacientes se presentó confusión de grado 3 que obligó a interrumpir el tratamiento. El cese prematuro de la terapia fue más común en pacientes que recibieron ambas drogas. Toda la información sugiere que, en términos de respuesta objetiva, la combinación de ambos fármacos en pacientes no tratados con anterioridad no es superior a la monoterapia con interferón alfa o con análogos de SST.

Análogos radiomarcados de SST

El alto nivel de expresión de SSTR en varias células tumorales brindó la base molecular para el empleo exitoso de análogos radiomarcados como marcadores tumorales o como agentes terapéuticos. Se han utilizado varios radionucleidos en combinación con los fármacos, la estrategia permite detectar tumores que expresan SSTR. Por su parte, el acoplamiento de análogos de SST y radionucleidos que emiten energía elevada representa una opción de tratamiento interesante de los TEGEP. Muchos estudios preclínicos y clínicos evaluaron la eficacia y tolerancia de diversos preparados en el tratamiento de tumores con expresión de SSTR; en la mayoría de los casos se aplicó ^{90}Y -DOTA-octreotide, un análogo marcado con itrio-90.

Los tumores neuroendocrinos no sólo se caracterizan por la elevada expresión de receptores sino también por ser neoplasias muy vascularizadas, una condición importante para la difusión adecuada del marcador en la masa tumoral.

En una investigación se determinó la utilidad de ^{90}Y -DOTA-octreotide en 87 pacientes con tumores neuroendocrinos con expresión de SSTR-2; en el 28% hubo respuesta objetiva (5% con respuesta completa y 23% con respuesta parcial). La duración promedio de la respuesta fue de 24 meses. Los efectos adversos gastrointestinales fueron leves e incluyeron náuseas y vómitos que se presentaron aproximadamente en el 50% de los pacientes.

Los análogos de SST radiomarcados serían útiles para controlar el crecimiento del tumor; además, reducen considerablemente los síntomas clínicos, por lo que constituyen una alternativa promisoría para la terapia de pacientes con enfermedad progresiva y sintomática.

Conclusión

Sin duda, los análogos de SST son seguros y eficaces en el control de los síntomas y en la reducción de la secreción y liberación de hormonas en los TEGEP. En cambio, tienen capacidad limitada para inducir respuesta. Su combinación con interferón alfa representa otra forma de control de las manifestaciones clínicas, aunque a expensas de mayor incidencia de efectos adversos y poco beneficio en términos de respuesta objetiva. Por último, señalan los autores, los análogos de SST radiomarcados ayudarían a frenar el crecimiento y los síntomas asociados con la producción de hormonas o la masa tumoral. Es posible que, en el futuro, otras estrategias combinadas con agentes que inhiben la angiogénesis y las vías dependientes de los receptores de factores de crecimiento sean aun de mayor utilidad.

 **Información adicional en**
www.siicsalud.com/dato/dat046/05n24014.htm