

CARTAS CIENTÍFICAS

Hipercalcemia como primer hallazgo de recidiva tardía de un tumor neuroendocrino de páncreas productor de PTHrP



Hypercalcemia as the first finding of late recurrence of a PTHrP neuroendocrine tumor of the pancreas

La hipercalcemia es una afección habitual en el paciente oncológico (20-30%), representando un factor de mal pronóstico¹. Está provocada por la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP, del inglés Parathyroid Hormone-related Protein) en el 80% de los casos. La PTHrP puede ser liberada por diversos tumores, como los carcinomas de células escamosas, entre los que se encuentran el cáncer de pulmón, cabeza y cuello, riñón, vejiga, ovario y mama¹. Sin embargo, es excepcional en tumores neuroendocrinos (TNE) gastrointestinales^{2,3}, con una prevalencia que oscila entre el 0,47² y el 1,1%³ con respecto al total de TNE, según distintas series.

Presentamos el caso de un paciente con un tumor neuroendocrino pancreático (TNEp) en el que la hipercalcemia con PTH suprimida fueron útiles tanto para el diagnóstico inicial como para la detección de la recidiva.

Varón de 40 años que consultó por molestias en hipocondrio izquierdo, asociando poliuria, polidipsia y pérdida de 7 kg de peso en los últimos 2 meses. La analítica mostró un calcio sérico de 11,4 mg/dl (8,5-10,2), PTH 6 pg/ml (9-65), Ca 19.9 105,0 UI/ml (0,0-34,0) y enolasa neuronal específica (ENE) 57 ng/ml (0-16). Se determinaron los niveles de PTHrP: 6,7 pmol/l (< 1,5). La tomografía computarizada evidenció una masa polilobulada de 10 × 3 × 8,5 cm de diámetro (APxTxL) sin solución de continuidad con parénquima esplénico, sin plano graso de separación con cola de páncreas, con diagnóstico diferencial entre linfoma o neoplasia de cola de páncreas. Se realizó gammagrafía de receptores de somatostatina con ¹¹¹In (octreoscan) que mostró una hipercaptación, posteriormente confirmada mediante PET ¹⁸F-fluorodeoxiglucosa (¹⁸FDG), que evidenció una tumoración sospechosa de malignidad con un SUVmáx de 8,3. Se realizó pancreatomectomía corporocaudal con esplenectomía. La histología informó de TNEp bien diferenciado G2 (Ki-67: 5%), con expresión de CKAE1/AE3, CK19 y, de forma intensa y difusa sinaptofisina y CD56, con inmunotinción focal y parchada para cromogranina A (CgA).

Tras la cirugía se normalizó el calcio sérico, realizándose controles analíticos y morfológicos hasta los 5 años, que

resultaron normales. Ocho años después de la intervención el paciente volvió a consultar, mostrando en una analítica de control calcio sérico de 10,8 mg/dl, CgA 75 ng/ml (0-102) y ENE 14 ng/ml (0-16). Se realizó PET/TC ⁶⁸Ga-DOTATOC (PET con galio), el cual evidenció una masa tumoral de 6 cm polilobulada en contacto con el polo superior de riñón izquierdo y la glándula suprarrenal con SUVmáx de 40,42. Se realizó resección tumoral en bloque con riñón izquierdo y suprarrenal. El estudio histológico confirmó la recidiva tumoral compatible con un TNEp G2 (Ki-67: 8%).

La hipercalcemia mediada por PTHrP en TNEp es infrecuente, con menos de 50 casos descritos, y suele asociarse a mal pronóstico. La edad media de presentación se encuentra en torno a los 50 años (34-69), se da por igual en ambos sexos, las lesiones suelen captar en el octreoscan y en el PET con galio, y suelen aparecer síntomas relacionados con la hipercalcemia. Por otro lado, el 95% presentan un estadio IV, siendo las metástasis hepáticas las más frecuentes²⁻⁶. En cuanto a la histología, más del 75% de los casos eran G1-G2, con un mayor porcentaje de G2 en algunas series²⁻⁶; siendo normalmente necesario administrar distintas líneas de tratamiento antitumoral (análogos de somatostatina, everolimus, etc.) para control de la hipercalcemia. Nuestro caso también se trataba de un varón joven, con síntomas secundarios a la hipercalcemia, pero, de forma excepcional, no presentaba metástasis, y presentó buen control tras la cirugía inicial, aunque desarrolló una recidiva a los 8 años de la intervención. La recidiva también presentó captación en el PET con galio.

En cuanto al diagnóstico, hay que tener en cuenta que el desarrollo de hipercalcemia sintomática normalmente se produce entre varios meses e incluso años después del diagnóstico de los TNEp en la mayoría de casos publicados. En nuestro estudio, y en casos limitados⁴, el diagnóstico de la enfermedad se realizó a partir del hallazgo de hipercalcemia. Otros estudios han reportado casos en los que la hipercalcemia apareció de forma más tardía^{3,4}.

En nuestro caso, el paciente comenzó con clínica sugestiva de hipercalcemia y pérdida de peso. El valor suprimido de PTH hizo pensar en un posible origen maligno, descartándose que se tratara de un hiperparatiroidismo primario. Tras las pruebas de imagen, la sospecha inicial fue de TNEp, apoyando este diagnóstico también la elevación de ENE. También habría sido de interés la petición de CgA, no solo por el diagnóstico inicial sino para su monitorización tras la cirugía, aunque en algunos casos se ha visto que sus niveles también pueden ser normales⁶; así como la petición de otras hormonas pancreáticas tales como gastrina, somatostatina, glucagón o polipéptido pancreático, para conocer si

había co-secreción hormonal, lo que ha ocurrido en algunos casos⁴.

En cuanto al seguimiento, se recomienda en los TNE G1/G2, la realización de pruebas de imagen cada 3-6 meses y en los G3, cada 2-3 meses⁷. Además, el seguimiento debe ser de por vida, aunque estos intervalos pueden ampliarse a 1-2 años con el aumento del seguimiento⁷. Respecto a las pruebas de imagen para receptores de somatostatina (octreoscan/PET con galio), se recomienda su realización a los 12-36 meses si se demostró sobreexpresión por imagen en el tumor primario⁷. Estas pautas se llevaron a cabo en este paciente, detectándose en la analítica una hipercalcemia que puso en alerta la posibilidad de recidiva. De forma habitual se suele utilizar la CgA, también la ENE, esta última útil sobre todo en G2 y G3 con niveles de CgA normales⁷. Pero en este caso, ambos valores eran normales. No existen recomendaciones actualmente en casos similares al nuestro, debido a su excepcionalidad, pero lo que sí que hay que resaltar es la importancia del seguimiento a largo plazo en estos pacientes, integrando los niveles de calcio sérico en las peticiones analíticas.

Como conclusión, es importante el diagnóstico precoz de los TNEp asociados a hipercalcemia mediada por PTHrP, ya que suelen ser más agresivos. Por ello, ante un caso de una hipercalcemia y descartadas las causas más frecuentes, se debe llevar a cabo un estudio dirigido, pues el diagnóstico precoz permite mejorar el pronóstico de estos pacientes. Tras la cirugía, debe realizarse un seguimiento a largo plazo, y la monitorización del calcio sérico puede ser útil para el diagnóstico precoz de la recidiva.

Consideraciones éticas

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes individuales incluidos en el estudio.

Financiación

Sin financiación a declarar.

Bibliografía

1. Grunbaum A, Kremer R. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) and malignancy. *Vitam Horm.* 2022;120:133–77.

2. Giannetta E, Sesti F, Modica R, Grossrubatscher EM, Guarnotta V, Ragni A, et al. Case Report: Unmasking Hypercalcemia in Patients With Neuroendocrine Neoplasms Experience From Six Italian Referral Centers. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:665698.
3. Kamp K, Feelders RA, van Adrichem RC, de Rijke YB, van Nederveen FH, Kwekkeboom DJ, et al. Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) secretion by gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): Clinical features, diagnosis, management, and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3060–9.
4. Milanesi A, Yu R, Wolin EM. Humoral hypercalcemia of malignancy caused by parathyroid hormone-related peptide-secreting neuroendocrine tumors. Report of six cases. *Case Reports. Pancreatol.* 2013;13:324–6.
5. Pitts S, Mahipal A, Bajor D, Mohamed A. Hypercalcemia of malignancy caused by parathyroid hormone-related peptide-secreting pancreatic neuroendocrine tumors (PTHrP-PNETs): Case report. *Front Oncol.* 2023;13:1197288.
6. Srirajskanthan R, McStay M, Toumpanakis C, Meyer T, Caplin ME. Parathyroid hormone-related peptide-secreting pancreatic neuroendocrine tumours: Case series and literature review. *Neuroendocrinology.* 2009;89:48–55.
7. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31:844–60.

Beatriz Febrero^{a,*}, Beatriz Gómez^a,
Juan José Ruiz-Manzanera^a, Inmaculada Ros-Madrid^b
y José M. Rodríguez^a

^a Unidad de Cirugía Endocrina, Cirugía General y del Apartado Digestivo, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Pascual Parrilla (IMIB_Pascual Parrilla), Universidad de Murcia, Murcia, España

^b Servicio de Endocrinología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beatriz.febrero@um.es (B. Febrero).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2023.11.002>
2530-0164/ © 2023 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Concern about hypoglycaemia is mainly nocturnal: An infodemiology study

La preocupación por la hipoglucemia es principalmente nocturna: un estudio de infodemiología

Dear Editor,

Hypoglycaemia is associated with long-term negative consequences in people with diabetes, such as an increase in



glycaemic variability and a higher risk of mortality.¹ A hypoglycaemic episode can involve acute symptoms, such as irritability, shakiness, tachycardia and confusion, which can progress to loss of consciousness, seizure, coma or death.¹ Considering the unpleasant symptoms that can accompany hypoglycaemia and its potential short- and long-term risks, it can often lead to anxiety and fear in people with diabetes,^{2,3} leading to a reduction in their quality of life.^{2,4} Nocturnal hypoglycaemia is common in patients with diabetes, given that almost 50% of all episodes of severe hypoglycaemia occur during sleep.⁵ Thus, nocturnal hypoglycaemia can affect sleep quality.^{2,6}