



CASOS CLÍNICOS

Urticaria crónica y tumor carcinoide: a propósito de dos casos

Dorkas M. Márquez Hernández, Consuelo Fernández Rodríguez y Alicia Enríquez Mata

CASO I

Mujer de 62 años con antecedentes de anemia ferropénica e hipotiroidismo secundario a tiroiditis autoinmunitaria.

Desde hace 30 años, presenta episodios de angioedema de labios, lengua, faringe y párpados, precedidos de sensación de calor y hormigueo facial. Suelen remitir en 24-48 horas. A veces lo ha relacionado con los cambios de temperatura.

En ocasiones, presentaba alguna lesión habonosa en zonas de presión sobre todo tras el contacto con superficies frías, sin síntomas sistémicos asociados.

Exploración física

Durante la consulta la paciente no presentaba hallazgos de interés.

Pruebas complementarias y estudio alergológico

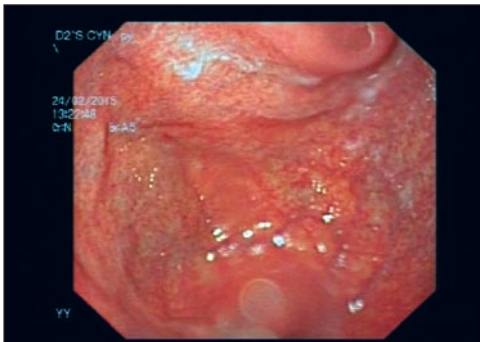
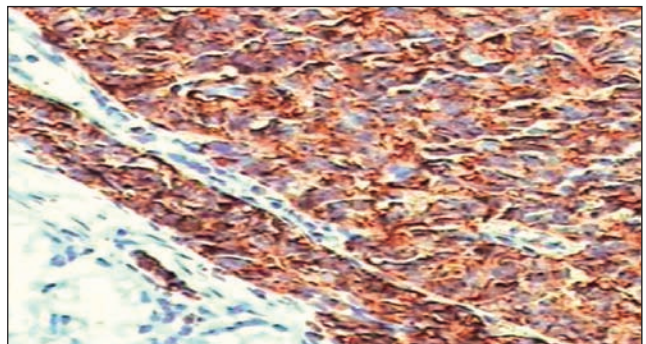
- Hemograma y VSG: normales.
- Bioquímica: concentración de ferritina baja, anticuerpos antiperoxidasa y tiroglobulina positivos.
- Inmunoquímica: estudio del complemento, CI inhibidor y anticuerpos antinucleares y perfil celiaco normales.
- Radiografía de tórax: normal.
- IgE total: 154 kU/l.
- IgE específica para látex, *Anisakis* y omega-5-gliadina < 0,35 kU/l.
- Pruebas cutáneas en *prick* para extractos comerciales de látex, *Anisakis* y gluten: negativo.
- Test de cubito de hielo: positivo.
- Test de presión: negativo.
- Test de suero autólogo: negativo.

**Tabla I.** Estudio del Aparato Digestivo

Gastrina (pg/ml)	B12 (pg/ml)	Anti- FI (UI/ml)	Ac.ATPasa HK (U/ml)	PTH (pg/m)	Serotonina5-OH triptamina (ng/ml)
560 (13.00-115.00)	100 (200-753,00)	60,01 (<= 18,00)	83,60 (<=18,00)	45,9 (15,0-51,0)	100 (50-300)

En agosto de 2014, durante la visita a la consulta, comentó que en ocasiones presentaba episodios de dolor retroesternal que aumentaba con la deglución y que se asociaba generalmente con los brotes de urticaria y angioedema mejorando con los antihistamínicos orales. Ante el cuadro clínico presentado se decide derivar al Servicio de Digestivo donde solicitan las siguientes pruebas complementarias mostradas en la tabla I.

La determinación de insulina basal, péptido C y otros péptidos vasoactivos fue normal. Ante los hallazgos encontrados, se realiza gastroscopia (Fig. 1) donde se observa en cuerpo y antro una lesión submucosa de aspecto polipoideo de la que se toma biopsia, con diagnóstico de gastritis crónica autoinmunitaria tipo A y tumor neuroendocrino microcarcinóide, bien diferenciado, con bajo índice proliferativo, localizado en la mucosa gástrica. Al mismo tiempo, se realiza estudio inmunohistoquímico que revela sinaptofisina+, cromogranina+ y gastrina- (Fig. 2).

**Fig. 1.** Gastroscopia.**Fig. 2.** Inmunohistoquímica.



Se realizó además un estudio de extensión con Octreo-Scan en el que se observó una acumulación de material patológico radiactivo en la región antral, positivo para receptores de somatostatina. El TAC abdominal no mostró lesiones sugestivas de tumor neuroendocrino en otros órganos.

Diagnóstico

Tumor neuroendocrino de bajo grado en el cuerpo gástrico sin evidencia de tumor en otros órganos. Gastritis autoinmunitaria tipo A. Deficiencia de vitamina B12 en relación con lo previo. Hipotiroidismo autoinmunitario. Angioedema y urticaria crónica espontánea (de posible origen autoinmunitario). Urticaria *a frigore* primaria.

Tratamiento

Se pauta vitamina B12 por vía parenteral y seguimiento con gastroscopia cada seis meses. Además de continuar el tratamiento sustitutivo con levotiroxina, 100 mg al día, y para los síntomas cutáneos cetirizina 10 mg cada 12 o 24 horas, ranitidina 1 comprimido cada 12 horas y montelukast 10 mg por la noche.

CASO 2

Mujer de 53 años de edad, caucásica, fumadora de 20-30 cigarrillos al día durante 11 años, con antecedentes de hepatopatía crónica criptogenética, síndrome de Sjögren, gastritis crónica atrófica autoinmunitaria tipo A, anemia perniciosa por déficit de vitamina B12 y tumor carcinoide gástrico, diagnosticado hace 5 años de gastrectomía total desde hace tres años. Es remitida desde el Servicio de Reumatología al Servicio de Alergología por episodios de urticaria crónica de más de cinco años de evolución.

Anamnesis

La paciente refería presentar lesiones habonosas evanescentes de forma intermitente, de más de 5 años de evolución, espontáneas y que relacionaba con los cambios de temperatura, ejercicio físico, estrés, sudoración o frío ambiental. En ocasiones se asociaba a angioedema no pruriginoso en los párpados. No asociaba síntomas sistémicos y mejoraba con antihistamínicos orales.

Exploración física

No se encontraban hallazgos relevantes al momento de la consulta.



Pruebas complementarias y estudio alergológico

- Hemograma y VSG: normales.
- Bioquímica general con perfil hepático: normal.
- Bioquímica y sistemático con sedimento de orina: normal.
- Hormonas tiroideas: normales.
- Inmunoquímica: complemento y autoinmunidad (véase la Tabla II).
- Serología viral: normal.
- Parásitos en heces: (x3) negativos.
- Radiografía de tórax: normal.
- Determinación de IgE total 123 kU/l.
- IgE específica para *Anisakis* y látex < 0,35 kU/l.
- Triptasa basal 4,50 µg/l (<11,5).
- Test de suero autólogo, test del cubito de hielo y presión: negativos.

Diagnóstico

Angioedema y urticaria crónica espontáneos (de posible origen autoinmunitario), urticaria *a frigore* secundaria. Se mantienen los diagnósticos previos de tumor neuroendocrino microcarcinoma de bajo grado, gastritis crónica atrófica autoinmunitaria tipo A, anemia perniciosa por déficit de vitamina B12 secundaria a lo previo, síndrome de Sjögren con hipocomplementemia, crioglobulinemia y gammopatía monoclonal asociada.

Tabla II. Estudio del complemento y autoinmunidad

Complemento/autoinmunidad	Resultados
CH50	16,6 U/ml (34-71)
C2	< 0,17 mg/dl (2-6)
C3	61,8 mg/dl (83-171)
C4	1,67 mg/dl (14-38)
CI inhibidor	23,3 (9-50)
CI funcional	Normal
CI q	16,9 (5-19)
ANA	Positivo 1/180 (≤ 1/160)
Anticuerpos AssA/Ro	Positivos
Crioaglutininas	Negativas
Crioglobulinas	Banda monoclonal IgM
IEF en suero	IgM 486 mg/dl (40-230)
IF en suero	Banda oligoclonal IgM
Inmunoglobulinas	IgM 486 mg/dl (40-230)



Tratamiento

Se recomienda hidroxiclороquina 200 mg cada 24 horas para la enfermedad de Sjögren y cetirizina 10 mg cada 24 horas para tratar la urticaria, además de seguimiento cada seis meses con gastroscopia por parte del Servicio de Digestivo.

Discusión

Se ha descrito una frecuente asociación entre la urticaria crónica y diversas enfermedades autoinmunitarias. Entre ellas, las más frecuentemente asociadas son la tiroiditis autoinmunitaria, la enfermedad celiaca, el síndrome de Sjögren, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la diabetes mellitus tipo I y la anemia perniciosa.

Sin embargo, la asociación con neoplasias malignas es excepcional. Dentro de todas las neoplasias malignas, los tumores neuroendocrinos son neoplasias muy raras. Dentro de éstas, el tumor carcinoide gástrico es el tumor neuroendocrino más frecuente, el cual deriva de las células enterocromafines o similares a las enterocromafines, encargadas de la secreción de histamina. En más del 80% de los tumores carcinoides gástricos se encuentra una asociación con gastritis crónica atrófica autoinmunitaria tipo A y anemia perniciosa.

En la patogenia de dicha enfermedad, se produce una respuesta autoinmunitaria en la mucosa oxíntica con desarrollo de autoanticuerpos contra las células parietales, el factor intrínseco y la bomba de H⁺-K⁺-ATPasa, lo que produce una displasia de las células enterocromafines, responsables de la secreción de histamina y, a su vez, hiperplasia de las células G, productoras de gastrina, conduciendo a una hipergastrinemia e hipocloridria. Finalmente, se produce una disminución del factor intrínseco que conduce al déficit de B12 y la anemia perniciosa y, con el tiempo, a la atrofia gástrica crónica y, en más del 80% de los casos, se puede desarrollar un tumor carcinoide gástrico.

El tumor en estadio diferenciado puede secretar distintos péptidos como histamina, ACTH, 5-HTP y serotonina. Puede manifestarse como un síndrome carcinoide (en menos del 10% de los casos), consistente en *flushing* cutáneo, localizado con mayor frecuencia en la cara, el cuello y el tórax, además de diarrea y dolor abdominal. Con menor frecuencia puede manifestarse con asma bronquial y más raramente con manifestaciones en la piel. Más del 90% de estos tumores son malignos y el tratamiento en estadio de diferenciación con alto índice proliferativo es la gastrectomía total.

CONCLUSIÓN

Presentamos dos casos de urticaria crónica y/o angioedema de larga evolución, asociados a tumor carcinoide gástrico.

En nuestra opinión, en pacientes con urticaria crónica de posible origen autoinmunitario se debería descartar la presencia de una gastritis crónica atrófica autoinmunitaria, dado el riesgo elevado de desarrollo de neoplasias malignas a partir de dicha enfermedad.



BIBLIOGRAFÍA

1. Davila González J, Jauregui Presa I, Zubeldia Ortuño JM. Tratado de Alergología. 2ª ed. Tomo III. Madrid, España; p. 751-64.
2. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114:465.
3. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA (2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2014; 69:868.
4. Neummann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis-pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10:529.
5. Centanni M, Marignani M, Gargano L, et al. Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease: an underdiagnosed association. *Arch Intern Med.*
6. Konstantinou N, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, Schmid-Grendelmier P, Skov & C PS, Grattan EH. EAACI Taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. 2013.