

SÍNDROME CARCINOIDE Y TUMORES NEUROENDOCRINOS GÁSTRICOS

S. Jiménez-Contreras (*susana.jc10@gmail.com*), J. Romero-Vázquez

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Introducción

A pesar de que los tumores neuroendocrinos han sido considerados como una entidad infrecuente, los últimos estudios epidemiológicos basados en una base de datos norteamericana (US Surveillance Epidemiology and End Results, SEER) sugieren que su prevalencia ha aumentado sustancialmente en las últimas tres décadas, en gran parte debido a los avances en su conocimiento y a las técnicas diagnósticas actuales¹.

Dichos tumores fueron descritos por primera vez en 1888 por Lubarch. En 1907, S. Oberndorfer acuñó el término *karzinoide*, es decir, *carcinoma-like*, para describir a un grupo de tumores del tracto gastrointestinal que se consideraban con malignidad intermedia entre adenoma y carcinoma². Su naturaleza endocrina se describió en 1914 por Gosset y Mason y el conocido síndrome carcinoide en 1954 por Thorson.

Los tumores neuroendocrinos gástricos derivan de las células enterocromafines del cuerpo gástrico. Éstas son secretoras de histamina como respuesta a la estimulación de la gastrina para regular la secreción ácida. La transformación neoplásica de las células enterocromafines se asocia en la mayoría de los casos a elevadas concentraciones de gastrina. Como consecuencia de que aún son unos tumores raros, el manejo actual es subóptimo, siendo algunos pacientes sometidos a cirugías “inapropiadas”.

Clínica del síndrome carcinoide

La sintomatología del síndrome carcinoide depende de las sustancias secretadas específicamente por cada tumor. Estas neoplasias sintetizan, almacenan y secretan una amplia gama de aminas bioactivas y péptidos hormonales (Tabla 1). El síndrome carcinoide típico suele deberse a carcinoides metastásicos de intestino delgado. Es más frecuente que el atípico y se puede presentar con rubefacción, diarrea, dolor abdominal inespecífico, broncoespasmo, lesiones cutáneas pelagroides e insuficiencia cardíaca progresiva.

Los síntomas (Tabla 2) derivan de una alteración en el metabolismo del triptófano (Figura 1). En condiciones

Tabla 1. Productos secretores de los carcinoides

Aminas bioactivas

Serotonina
Histamina
Dopamina
Noradrenalina, adrenalina

Péptidos

Corticotropina (ACTH)
Calcitonina
Polipéptido pancreático
Secretina
Colecistocina
Calicreína
Gastrina
Insulina
Proteína relacionada con la hormona paratiroidea
Sustancia P
Neurocinina A
Neuropéptido K
Encefalinas/endorfinas
Neurotensina
Cromogranina
ADH (vasopresina)
Somatostatina
Péptido afín al TRH
Péptido intestinal vasoactivo
Motilina

Tabla 2. Metabolismo del triptófano

Síntomas o síndromes	Prevalencia
Dolor abdominal inespecífico	15-72 %
Síntomas cardíacos	45-77 %
Broncoespasmo	2-19 %
Reacciones pelagroides	2-5 %
Síndrome de Cushing	Poco frecuente
Depresión	Poco frecuente
Anorexia	Poco frecuente
Artritis reumatoide	Poco frecuente
Alteraciones oftálmicas	Poco frecuente
Obstrucción uretral secundaria a fibrosis retroperitoneal	Poco frecuente
Enfermedad de Peyronie	Poco frecuente

normales, el 99% del triptófano adquirido con la dieta se metaboliza por acción de una oxidasa a ácido nicotínico, necesario para el metabolismo cerebral, cutáneo, etc.; y sólo un 1% se metaboliza por otra vía. Las células tumorales de los tumores neuroendocrinos captan hasta una 60% del triptófano alimentario, que se hidroxila masivamente a 5-hidroxitriptófano (5-HTF). Éste, bajo la acción de una descarboxilasa de aminoácidos aromáticos, se transforma en serotonina (5-HT, 5-hidroxitriptamina) que en hígado, en su mayoría, y en riñón, se degrada a 5-hidroxi-indol-acético (5-HIA), que se elimina por la orina. Algunos tumores carecen de la enzima descarboxilasa de aminoácidos aromáticos, produciendo grandes cantidades de 5-HTF. Esto da lugar al síndrome carcinoide

atípico, que se caracteriza por una rubefacción diferente, más pruriginosa, asma y síntomas de ulcus péptico (epigastralgia, hemorragia o perforación).

Rubefacción

Es el síntoma más frecuente. El 30-94% de los pacientes la presentan en algún momento de su evolución³⁻⁵. Su etiología es desconocida y no responde a antagonistas de la serotonina. El patrón característico de la rubefacción depende de la localización del tumor. Los tumores metastásicos de intestino medio dan lugar a la rubefacción del síndrome carcinoide típico y que consiste en lesiones rojo o púrpura en cabeza y cuello (pudiendo afectarse en ocasiones la parte superior del tronco), acompañadas de una sensación desagradable de calor, lagrimeo, edema facial y conjuntival, palpitations y hipotensión/hipertensión, de minutos u horas de evolución⁶. Por su parte, los tumores neuroendocrinos gástricos producen lesiones pruriginosas y eritematosas con zona central clara. Debe hacerse diagnóstico diferencial con el carcinoma de tiroides, el feocromocitoma, el linfoma, la anafilaxia, la mastocitosis y la rubefacción idiopática.

La rubefacción se desencadena por diferentes factores precipitantes: el estrés emocional o físico, el alcohol, algunos fármacos (calcio), comidas copiosas o ciertos alimentos (quesos, chocolate).

Diarrea

La diarrea es el segundo síntoma en frecuencia (presente en 38-68% de los pacientes). Suele presentarse asociada a la rubefacción, apareciendo de forma aislada en un 10-15%). Su etiología tampoco se conoce con exactitud, aunque, se ha asociado a diversos factores como la obstrucción intestinal parcial, la aceleración del tránsito intestinal o la hipertonía postprandial del colon⁷. Al contrario de lo que ocurre con la rubefacción, la diarrea sí responde a los antagonistas de la serotonina, principalmente al Ondansetrón^{3, 6}.

Figura 1. Sintomatología del síndrome carcinoide

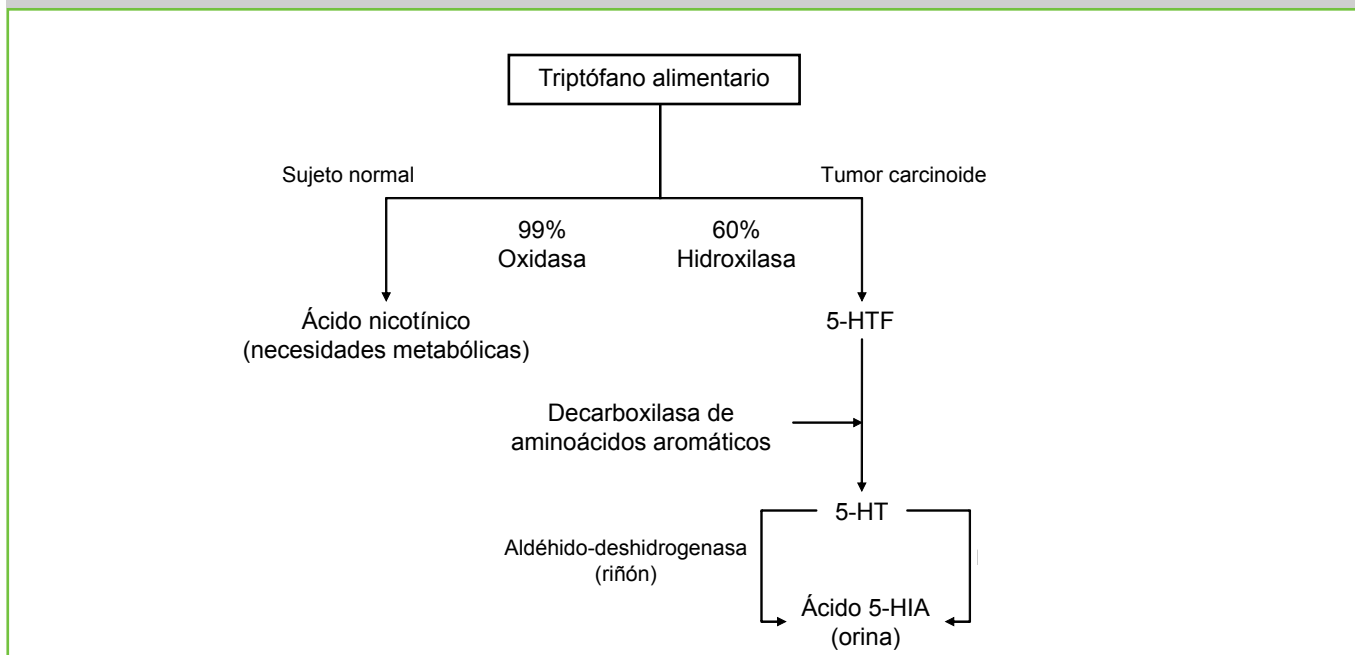
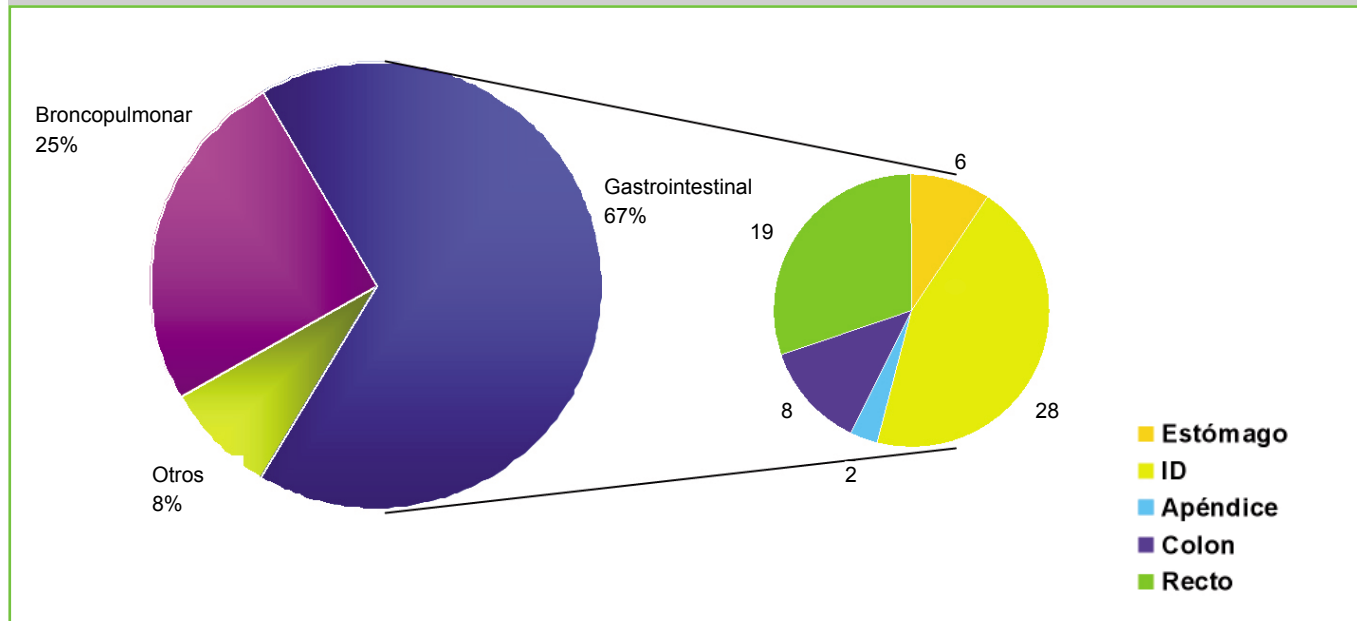


Figura 2. Distribución por órganos de los tumores carcinoides

Crisis carcinoide

La crisis carcinoide o exacerbación aguda del síndrome carcinoide se desencadena en una serie de situaciones, casi siempre en el contexto de un estrés quirúrgico o anestésico, como por ejemplo: la fricción del abdomen antes de la cirugía, la inducción de la anestesia o la manipulación intraoperatoria del tumor. Hiperglucemia, rubefacción, hipertensión o hipotensión, taquiarritmias, broncoespasmo refractario (que puede ser mortal), pueden caracterizar estos episodios⁸. Debido a su gravedad, debe prevenirse con análogos de la somatostatina.

Cardiopatía carcinoide

Del 45 al 77% de los pacientes con síndrome carcinoide presentan alteraciones en la ecocardiografía. La lesión comienza con el depósito de placas fibrosas sobre las válvulas derechas, que produce insuficiencia y estenosis valvular, que con el tiempo desemboca en insuficiencia cardíaca derecha. La presencia de cardiopatía carcinoide supone una disminución significativa de la supervivencia de estos pacientes. El tratamiento puede hacerse con análogos de la somatostatina, aunque el gold standard es la sustitución valvular. La intervención tiene una alta mortalidad perioperatoria, sin embargo, aumenta la supervivencia y mejora los síntomas⁹.

Tumores carcinoides gástricos

Los tumores carcinoides nacen de las células del sistema neuroendocrino difuso presente en diversos órganos. La localización más frecuente es el tracto gastrointestinal, seguido del broncopulmonar, suponiendo estas dos, el 92% de todos los tumores neuroendocrinos (Figura 2). De los tumores gastrointestinales, por orden de frecuencia encontraríamos: intestino delgado, recto, colon, estómago, apéndice...

Tipos

Los tumores carcinoides gástricos se han clasificado clásicamente en tres tipos (Tabla 3)¹⁰.

El tipo 1 es el más frecuente (70-80%). Se asocia a la gastritis crónica atrófica autoinmune. La atrofia de la mucosa antral da lugar a aclorhidria y déficit de factor intrínseco. La aclorhidria de forma mantenida produce hipergastrinemia como consecuencia de la hipertrofia de las células G antrales¹¹. Esta degeneración ocurre en el 5% de los pacientes con gastritis crónica atrófica aunque su supervivencia a 5 años no disminuye en relación a la de la población normal según la edad.

El tumor carcinoide gástrico tipo 2 posee una malignidad intermedia, con un potencial metastásico de un 30%. Se asocian a gastrinomas y al síndrome de Zollinger-Ellison secundario, principalmente cuando se deben a una NEM-1. El 20% de éstos presentan un tumor carcinoide gástrico durante su evolución¹²⁻¹³. La mayoría de estos tumores se comportan de forma benigna, aunque existe un pequeño porcentaje que son más agresivos, no existiendo en la actualidad criterios objetivos que permitan distinguirlos¹⁴.

Los tumores tipo 3 son los de mayor potencial maligno, con una frecuencia de producir metástasis del 50-100%. Son tumores esporádicos que no evolucionan de otra lesión. Debido a su alta tasa de metástasis, tienen un peor pronóstico, con una supervivencia a 5 años del 75-80%¹²⁻¹⁵.

Epidemiología

La incidencia de los tumores carcinoides gástricos ha experimentado un incremento significativo, al igual que el resto de carcinoides de otras localizaciones. Esto se debe no sólo a un aumento del uso de la gastroscopia diagnóstica. Si comparamos el aumento en la incidencia de los pólipos hiperplásicos, éste ha sido significativamente menor en comparación al sufrido por los tumores carcinoides gástricos, cuya incidencia se ha multiplicado por 6 en los últimos años¹⁶⁻¹⁷. Se ha propuesto como cofactor el aumento del uso de los inhibidores de la bomba de protones entre otros. El aumento en la disponibilidad y uso de la endoscopia digestiva alta ha supuesto también un cambio en la distribución por sexos. Mientras que, clásicamente, la mitad de estos tumores se

Tabla 3. Clasificación de los tumores carcinoides gástricos

Características	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Enfermedad asociada	Gastritis crónica atrófica A y Anemia perniciosa	Síndrome de Zollinger-Ellison y NEM-1	Ninguna
Proporción de tumores	80%	5%	15%
Localización del tumor	Fundus	Fundus (ocasionalmente antro)	Antro o fundus
Número de tumores	Múltiples	Múltiples	Único
Tamaño del tumor	<1 cm	<1 cm	2-5 cm
Niveles plasmáticos de gastrina	Altos	Altos	Normal
Secreción ácida gástrica	Baja	Altos	Normal
Pronóstico	Bueno	Bueno la mayoría. Minoría comportamiento más agresivo	Malo

diagnosticaban en mujeres, actualmente éstas suponen dos terceras partes, como consecuencia de una mayor detección de tumores tipo 1 en estadio asintomático. En el pasado, proporcionalmente se diagnosticaban muchos más tumores sintomáticos tipo 3¹⁸.

La supervivencia de los pacientes depende principalmente del tipo de tumor y el estadio en el momento del diagnóstico. La tasa de supervivencia a 5 años va del 7,1-21,2% de los pacientes con enfermedad metastásica, al 64,5-69,1% de los pacientes sin metástasis. Existen otros parámetros que determinan la supervivencia como la invasión vascular, el índice mitótico, el índice Ki67 (marcador histológico de proliferación) y el tamaño tumoral. Con estos datos, las lesiones pueden clasificarse en tumores con bajo potencial maligno (tamaño <1 cm sin invasión vascular), alto potencial maligno (grado histológico 2 ó 3, tamaño >3 cm, índice mitótico >9, índice Ki67 > 300). El resto de tumores compondrían una categoría de riesgo intermedio, con una estratificación del riesgo solo en función del tipo de tumor¹⁹.

Fisiopatología

Se considera a la hipergastrinemia como la responsable principal de los tumores carcinoides gástricos tipos 1 y 2. La ingestión de alimentos estimula la secreción de gastrina por parte de las células G antrales. Ésta se une a los receptores de membrana de colecistoquinina CCK-2 de las células enterocromafines, provocando la secreción de histamina. La histamina se une a su vez, a receptores H2 de las células parietales productoras de ácido clorhídrico. Se ha demostrado en ratones, que la histamina es necesaria para la maduración de las células parietales²⁰. Además, la gastrina induce la proliferación de las células G.

En presencia de una gastritis crónica atrófica, las células parietales no tienen secreción ácida, lo que produce hipergastrinemia e hiperplasia de las células G. Pero sólo un pequeño porcentaje de las gastritis crónicas atróficas desembocan en tumor carcinoide, de lo que se deduce que deben existir otros factores predisponentes. Se han propuesto mutaciones genéticas, factores de crecimiento, infección bacteriana e influencia del mesénquima subyacente; que actuarían sobre mecanismos de apoptosis, proliferación y diferenciación.

A diferencia de los tumores tipo 1 y 2, donde los roles de los factores endocrinos y genéticos han sido bien estudiados, la patogenia de los carcinoides tipo 3 es aún desconocida. Se han asociado mutaciones y sobreexpresión del gen p53 con este tipo de tumores más pobremente diferenciados.

Clínica

La presentación clínica de estos tumores suele ser inespecífica, siendo un diagnóstico endoscópico incidental en un amplio porcentaje de casos. En una serie de 65 pacientes con carcinoides gástricos, 19 (29%) fueron diagnosticados durante el seguimiento de una gastritis atrófica en pacientes asintomáticos¹². La morfología endoscópica más frecuente son los pólipos. En los tipos 1 y 2 suelen observarse varios pólipos agrupados en racimos, mientras que el tipo 3 se presenta como una formación solitaria. La mucosa cercana puede ser normal (tipo 3), atrófica (tipo 1) o ulcerada (tipo 2) (**Figuras 3a y 3b**). La localización más frecuente es el cuerpo. El tipo 2 puede presentar afectación microscópica en antro, mientras que el tipo 3 puede asentar en cualquier parte del estómago.

En ocasiones, los tumores carcinoides pueden presentar síntomas que derivan del efecto mecánico del tumor o tener una base neuroendocrina. Los más frecuentes son dolor abdominal, náuseas/vómitos y hemorragia, dado que estos tumores pueden presentar anomalías vasculares por acción de factores de crecimiento vascular secretados por el propio tumor²¹.

Es muy infrecuente la presentación de los carcinoides gástricos como un síndrome carcinoide²². Cuando ocurre, lo hace como un síndrome atípico, secundario a la elevada concentración de 5-HTF ya que carecen de enzima decarboxilasa de aminoácidos aromáticos.

Histopatología

Actualmente, las técnicas más útiles para el diagnóstico y clasificación de los tumores carcinoides son las de inmunohistoquímica (**Figuras 3c y 3d**). Se han descrito hasta 10 dianas en los tumores carcinoides, siendo la Cromogranina A y la Sinaptosina las más importantes²³.

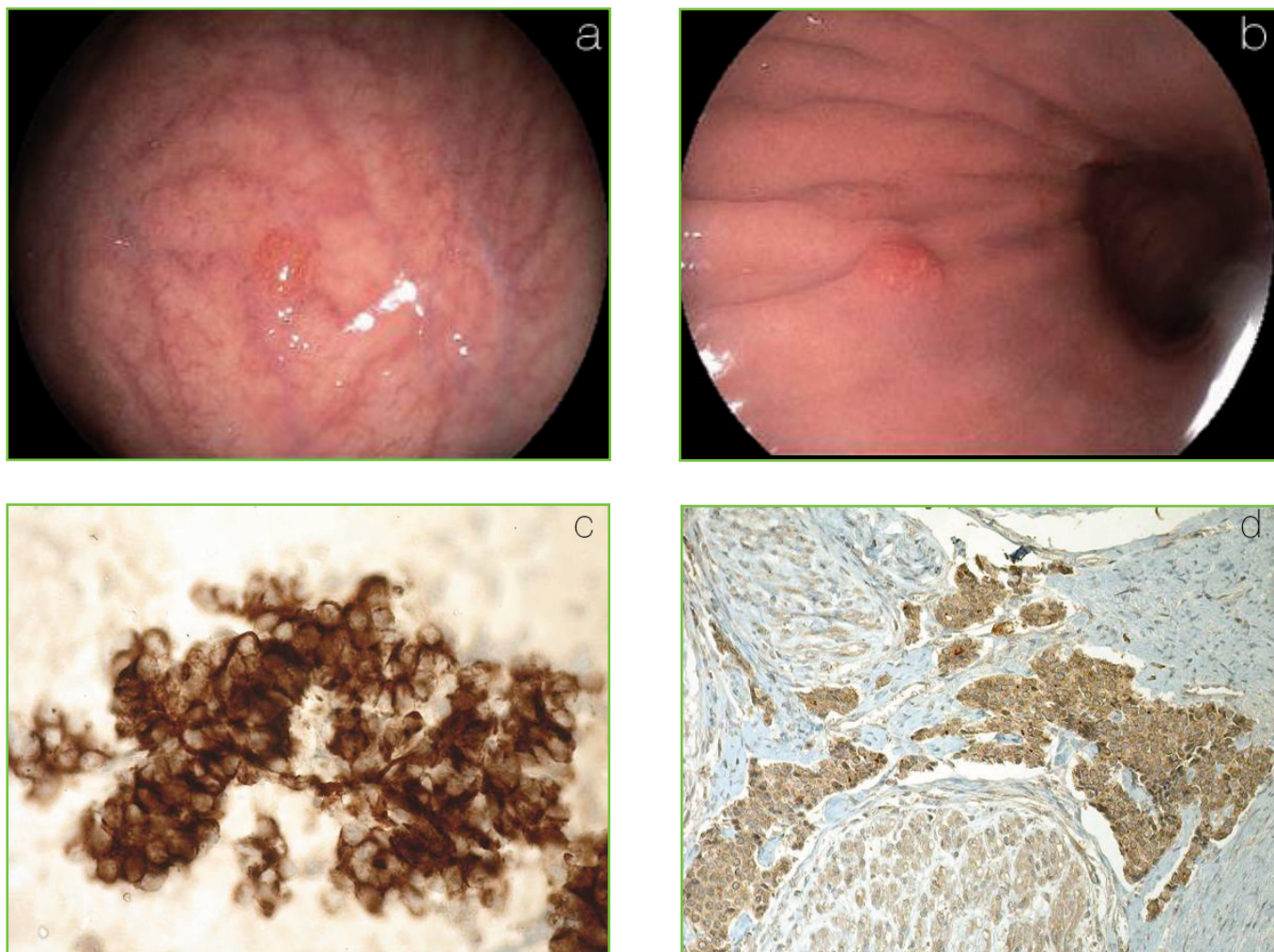


Figura 3

(a) y (b) Tumores carcinoides gástricos. (c) y (d) Inmunohistoquímica de un tumor carcinoide gástrico.

La Cromogranina A es una proteína de 439 aminoácidos. Su función se postula entre dos hipótesis, que sea necesaria para el transporte de proteínas desde el retículo endoplásmico al interior de las vesículas secretoras, o que tenga un efecto extracelular paracrino o endocrino.

La Sinaptofisina es una glicoproteína de la membrana de las vesículas secretoras de las células neuronales y neuroendocrinas.

Ambas sustancias tienen una alta sensibilidad diagnóstica, pero no son específicas de este tipo de tumores.

Diagnóstico

Tras el diagnóstico de un tumor neuroendocrino, debemos precisar el tipo de tumor, lo que nos proporcionará información diagnóstica y pronóstica, y la extensión de la enfermedad (Figura 4). En el caso de NEM-1, hay que buscar tumores en otras localizaciones.

Tipo de tumor

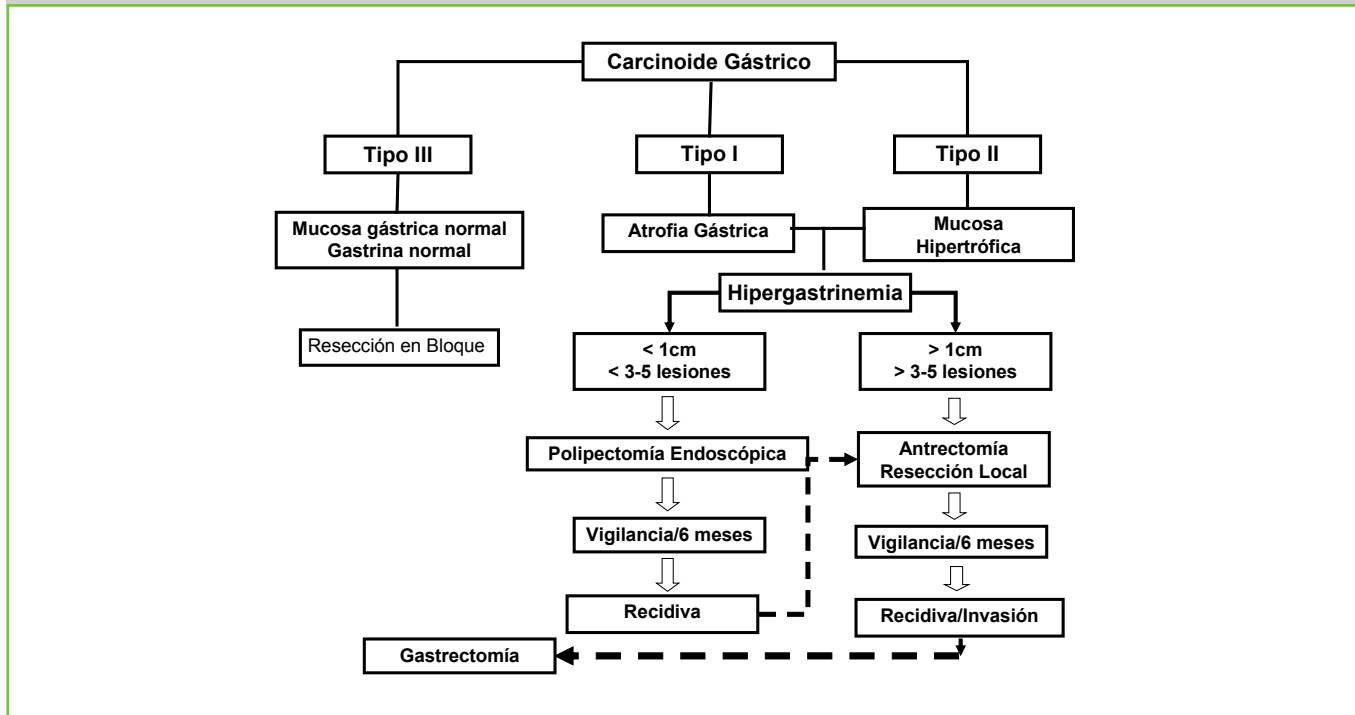
Definir el tipo tumoral es importante para establecer el diagnóstico y el pronóstico, y viene dado por el ambiente

que lo rodea y la patología asociada. El tipo 1 se asocia a aclorhidria, con un pH gástrico por encima de 4, y gastritis atrófica, frecuentemente asociada a anemia perniciosa (de origen autoinmune). Los autoanticuerpos anti-factor intrínseco (presentes en el 35% de los gastritis atróficas) y anticélulas parietales (en el 70,9%) son muy específicos para el diagnóstico de gastritis atrófica. La presencia de anticuerpos anti-factor intrínseco determina una mayor intensidad de atrofia gástrica²⁴. En los pacientes con carcinoide gástrico tipo 1 se deben demostrar las alteraciones hematológicas e inmunológicas de la anemia perniciosa, así como la hipertrofia de las células G.

El síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) se caracteriza por hipergastrinemia con hipersecreción ácida gástrica. Así, el pH gástrico debe estar por debajo de 2 y los niveles de gastrina ser superiores a 1000 pM. Niveles de gastrina entre 100-1000 pM, son de diagnóstico incierto y obligan a realizar más estudios. Cuando se confirma el diagnóstico de SZE, es obligatorio descartar una NEM-1 mediante despistaje de lesiones principalmente en las glándulas hipófisis y paratiroides.

El tipo 3 se caracteriza por normogastrinemia y mucosa gástrica normal. Es muy importante descartar que estos

Figura 4. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de los tumores carcinoides gástricos



pacientes tengan alteraciones en la secreción de gastrina utilizando el test de estimulación de secreción de gastrina con secretina (los niveles de gastrina deben disminuir) y múltiples biopsias de la mucosa gástrica para excluir gastritis atrófica.

Extensión de la enfermedad

Los tumores carcinoides metastásicos tienen peor pronóstico y requieren un manejo diferente, por tanto, es importante excluir la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico.

El TC multicorte es una técnica útil en el diagnóstico de metástasis a distancia, así como para detectar, en ocasiones, otros focos de tumor primario. Por otro lado, no es capaz de diagnosticar alteraciones funcionales ni tumores difusos.

El Octreo-Scan es un buen método para detectar tanto el tumor primario como las metástasis siempre que éstos expresen receptores para la somatostatina (85% de los casos). La desventaja principal de esta prueba es la deficiente localización de las lesiones.

El PET también es útil para localizar estos tumores. El trazador más útil es C-5-hidroxitriptófano. Los resultados son comparables al TC y al Octreo-Scan para tumores neuroendocrinos, aunque no existen datos sobre carcinoides gástricos en concreto.

Localización de otros tumores neuroendocrinos

El tratamiento del SZE comienza con la localización del gastrinoma. Los órganos donde asientan más frecuentemente son el páncreas y el duodeno. A pesar de que la endoscopia digestiva alta juega un papel importante en el diagnóstico de estos tumores, la rentabilidad diagnóstica de los

tests funcionales es mayor, especialmente el PET con C-5-hidroxitriptófano²⁵. Por otro lado, la mejor técnica para obtener material histológico es la punción dirigida por ultrasonografía endoscópica (USE)²⁶. Hasta un 90% de los tumores pancreáticos son accesibles a la PAAF USE-dirigida. No siempre es necesario recurrir a esta técnica, ya que tumores mucosos son susceptibles de biopsia directa mediante endoscopia convencional.

Tratamiento

La estrategia terapéutica solo podrá ser planteada cuando exista un diagnóstico del tipo del tumor y su extensión. Además del tipo tumoral, es importante establecer el grado de control hormonal, ya que tumores dependientes de gastrina, son susceptibles de tratamiento con supresión/inhibición de gastrina.

Como se ha discutido previamente, los tumores tipo 1 no producen una reducción en la esperanza de vida, de hecho, muchos de ellos son asintomáticos, por lo que podrían ser simplemente vigilados. Por otro lado, tumores tipo 3, que suelen presentar metástasis desde el momento del diagnóstico, son candidatos a un tratamiento paliativo.

Tratamiento de la enfermedad gástrica

- **Resección tumoral.** Los tumores confinados al estómago sin presencia de metástasis pueden ser resecados mediante técnicas endoscópicas o quirúrgicas. Los carcinoides tipo 1 pueden ser extirpados endoscópicamente si son pequeños (<1 cm) y escasos (3-5). También se ha propuesto la antrectomía como técnica terapéutica para estos tumores, basándose en el tratamiento de los carcinoides tipo 2 en los que se extirpa el gastrinoma. Esta técnica ha demostrado ser efectiva en diversos estudios²⁷⁻²⁹. Sin embargo, es difícil pre-

ver cuándo un tumor es totalmente dependiente de gastrina y cuándo su proliferación es autónoma. Los tumores tipo 3 que no presentan metástasis, también pueden ser extirpados quirúrgica o endoscópicamente.

- Tratamiento médico. Los análogos de la somatostatina de acción larga se han ensayado en pacientes con carcinoide gástrico tipo 1, con buena respuesta bioquímica y endoscópica; pero tanto el número de pacientes como el seguimiento son insuficientes como para validar este tratamiento. También existe documentación favorable sobre estos fármacos en el tratamiento de los tipos 2 y 3, pero de nuevo las evidencias son escasas.

Tratamiento de la enfermedad metastásica

Existen diferentes opciones terapéuticas: fármacos, quimioterapia, medicina nuclear o radiología intervencionista³⁰.

El tratamiento médico incluye principalmente los análogos de la somatostatina, como el Octreótide, especialmente eficaz en el manejo del síndrome carcinoide; o los antagonistas de la serotonina, como en Ondansetrón o la Ciproheptadina.

La quimioterapia es útil para los carcinoides tipo 3 pobremente diferenciados. Las terapias con radionucleótidos permiten tratar tumores altamente específicos. El tratamiento con isótopos del Octreótide como el octreótide-In111, ha conseguido la reducción del tamaño tumoral en algunos casos, aunque la experiencia en tumores gástricos es escasa.

La radiofrecuencia o la quimioembolización son terapias posibles para el tratamiento de las metástasis hepáticas.

Conclusiones

Los tumores carcinoides gástricos son una enfermedad de incidencia creciente debido a la mayor disponibilidad de técnicas diagnósticas. En su mayoría, se trata de neoplasias no secretoras y asintomáticas. Los tipo 1 de pequeño tamaño son susceptibles de seguimiento o resección endoscópica simplemente. En los tipos 2, la resección del gastrinoma puede ser suficiente para su control, sin necesidad de realizar cirugía gástrica. Por su parte, los tipo 3 sin metástasis pueden también ser resecados, aunque en su mayoría tienen mal pronóstico.

A pesar de que la gastrina es fundamental para el desarrollo de los tumores tipo 1 y 2, en los últimos años se ha demostrado que por sí sola, no es suficiente. Por lo que se están investigando otros factores desencadenantes, cuya detección permita evitar la degeneración maligna.

En la clínica diaria, es necesario ampliar el conocimiento de estos tumores para optimizar y rentabilizar al máximo las distintas estrategias terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Modlin I, Oberg K, Chung D. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. <http://oncology.thelancet.com> vol 9 January 2008.
2. Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dünndarms. *Frankf Z Pathol* 1907; 1: 426-32.
3. Bax ND, Woods HF, Batchelor A. Clinical manifestations of carcinoid disease. *World J Surg* 1996; 20: 142.
4. Vaughan DJ, Brunner MD. Anesthesia for patients with carcinoid syndrome. *Int Anesthesiology Clin* 1997; 35: 129.
5. Rubin J, Ajani J, Schirmer W. Octreotide acetate long-acting formulation versus poen-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 1999; 17: 600.
6. Creutzfeldt W. Carcinoid tumors: Development of our knowledge. *World J Surg* 1996; 20: 126.
7. Saslow SB, O'Brien MD, Camilleri M. Octreotide inhibition of flushing and colonic motor dysfunction in carcinoid syndrome. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2250.
8. Dougherty TB, Cronau LH Jr. Anesthetic implications for surgical patients with endocrine tumors. *Int Anesthesiol Clin* 1998; 36: 31.
9. Roberts WC. A unique heart disease associated with a unique cancer: Carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 1997; 80: 251.
10. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993; 104: 994-1006.
11. Annibale B, Azzoni C, Corletto VD. Atrophic body gastritis patients with enterochromaffin-like cell dysplasia are at increased risk for the development of type 1 gastric carcinoid. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1449-56.
12. Borch K, Ahren B, Ahlman H. Gastric carcinoids: biologic behaviour and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg* 2005; 242: 64-73.
13. Gibril F, Schumann M, Pace A. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 43-83.
14. Bordi C, Falchetti A, Azzoni C. Aggressive forms of gastric neuroendocrine tumors in MEN-1. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1075-82.
15. Rappel S, Altendorf-Hofmann A, Stolte M. Prognosis of gastric carcinoid tumours. *Digestion* 1995; 56: 455-62.
16. Laxen F, Sipponen P, Ihamaki T. Gastric polyps; their morphological and endoscopic characteristics and relation to gastric carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1982; 90: 221-8.
17. Ljubicic N, Kujundzic M, Roic G. Benign epithelial gastric polyps frequency, location and age and sex distribution. *Coll Antropol* 2002; 26: 55-60.
18. Crocetti E, Paci E. Malignant carcinoids in the USA, SEER 1992-1999. An epidemiological study with 6830 cases. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12: 191-4.
19. Rindi G, Azzoni C, La RS. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology* 1999; 116: 532-42.
20. Koh TJ, Goldenring JR, Ito S. Gastrin deficiency results in altered gastric differentiation and decreased colonic proliferation in mice. *Gastroenterology* 1997; 113: 1015-25.
21. Bordi C, D'Adda T, Azzoni C. Gastrointestinal endocrine tumors: Recent developments. *Endocr Pathol* 1998; 9: 99-115.
22. Oales JA; Sjoendsma A. A unique syndrome associated with secretion of 5-hydroxytryptophan by metastatic gastric carcinoids. *Am J Med* 1962; 32: 333-42.
23. Bordi C, Yu JY, Baggi MT. Gastric carcinoids and their precursor lesions. A histologic and immunohistochemical study of 23 cases. *Cancer* 1991; 67: 663-72.

24. Annibale B, Lahner E, Negrini R. Lack of specific association between gastric autoimmunity hallmarks and clinical presentations of atrophic body gastritis. *World J Gastroenterol* 2005; 14: 5311-7.
25. Orlefors H, Sundin A, Garske U. Whole-body (11)C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3392-400.
26. Vander Noot III MR, Eloubeidi MA, Chen VK. Diagnosis of gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 2004; 102: 157-63.
27. Richards AT, Hinder RA, Harrison AC. Gastric carcinoid tumours associated with hypergastrinaemia and pernicious anaemia –regression of tumors by antrectomy. A case report. *S Afr Med J* 1987; 72: 51-53.
28. D'Adda T, Pilato FP, Sivelli R. Gastric carcinoid tumor and its precursor lesions. Ultrastructural study of a case before and after antrectomy. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 658-63.
29. Hirschowitz BI, Griffith J, Pellegrin D. Rapid regression of enterocromaffinlike cell gastric carcinoids in pernicious anemia after antrectomy. *Gastroenterology* 1992; 102: 1409-18.
30. Burkitt MD, Pritchard DM. Review article: pathogenesis and management of gastric carcinoid tumors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1305-1320.

Correspondencia:

S. Jiménez-Contreras (susana.jc10@gmail.com)
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena.
Avenida Doctor Fedriani 3. 41003 Sevilla.