

ANTEQUERA

16 de Junio de 2018

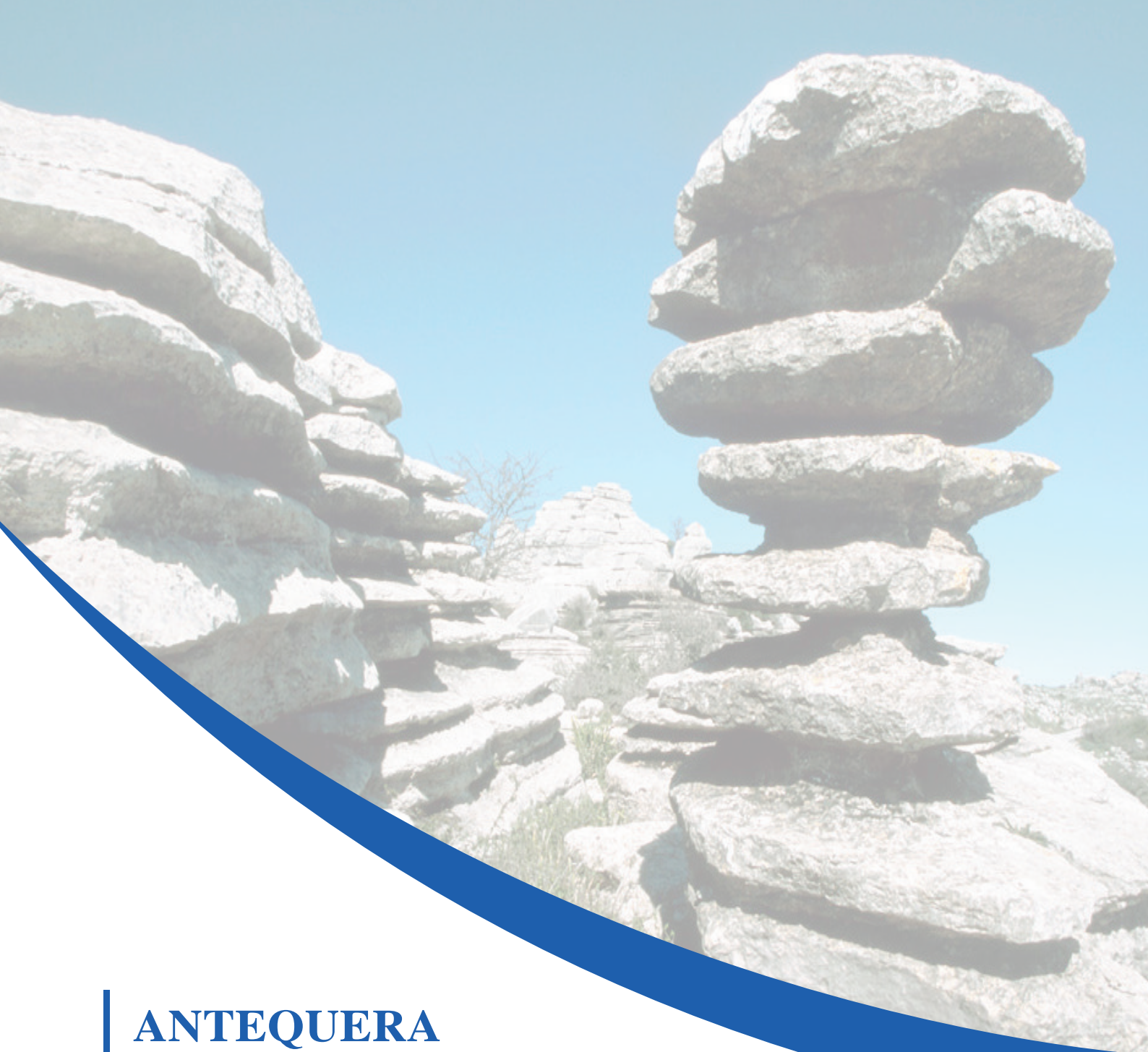
Reunión de Casos Clínicos “Carlos Santos”

Sociedad Andaluza de Endocrinología,
Diabetes y Nutrición (SAEDYN)



www.saedyn.es

ISBN - 978-84-09-05629-3



ANTEQUERA

16 de Junio de 2018

Caso 1

DIABETES EN LA ATAXIA DE FRIEDREICH.....Pág | 10

Bautista Recio, C; Ojeda Shuldt, MB; Omiste Romero, A; Amaya Baro, ML

Caso 2

DIABETES TIPO 1 Y ANOREXIA: UNA INFINIDAD DE COMPLICACIONESPág | 16

Contreras-Bolívar V, Escobar-Sevilla J, Maldonado-Araque C, Omiste-Romero A, Tapia-Guerrero MJ, Oliveira G.

Caso 3

CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES CON RESPUESTA BIOQUÍMICA
INCOMPLETA AL TRATAMIENTO. HISTORIA DE UN HALLAZGO SORPRENDENTE
DURANTE EL SEGUIMIENTOPág | 26

Gómez-Pérez AM, García-Alemán J, Muñoz-Garach A, Cornejo-Pareja I, Contreras Bolívar V,
Sánchez-Torralvo FJ, Díaz-Cobos C, García-Almeida JM.

Caso 4

ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AL CROMOSOMA X:
A PROPÓSITO DE UN CASO.....Pág | 33

Jiménez Varo, I; Remón Ruiz, PJ; Dios Fuentes, E; Bueno Delgado, M;
Cózar Dueñas, M; Soto Moreno, A; Venegas Moreno, E.

Caso 5

INCIDENTALOMA SUPRARRENAL, FIEBRE Y DIAFORESIS.....Pág | 38

Omiste Romero A, Maldonado Araque C, Contreras Bolívar V, Nagib Raya R, Bautista Recio C.

Caso 6

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO DE CAUSA INFRECUENTE.....Pág | 43

Contreras-Bolívar V, Maldonado-Araque C, Omiste-Romero A, Escobar-Sevilla J.

Caso 7

NEOPLASIA DIAGNOSTICADA TRAS CURACIÓN DE ENFERMEDAD DE CUSHING,
¿COINCIDENCIA O RELACIÓN?.....Pág | 52

Barrera Martín, A.; Moreno Moreno, P.; Rebollo Román, Á.; Alcántara Laguna, M.D.;
Alhambra Expósito, M.R.,Gálvez Moreno, M.Á.

Caso 8

HIPONATREMIA SINTOMÁTICA COMO PRESENTACIÓN CLÍNICA DE UN
MACROADENOMA HIPOFISIARIO.....Pág | 61

Sánchez Torralvo FJ, González Molero I, Ruiz García I, Abuín Fernández J, Doulatram Gamgaram VK,
Vallejo Herrera MJ, Oliveira G.

Caso 9

LA CURIOSA ETIOLOGÍA DE LAS HIPOGLUCEMIAS QUE DEJÓ
SORPRENDIDO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA.....Pág | 72

Ruiz García I, Sánchez Torralvo F, Contreras Bolívar V, Abuín Fernández J, Doulatram Gangaram VK,
Vallejo Herrera MJ, Hevilla Sánchez, F, Gonzalo Marín M, González Molero I, Oliveira Fuster G.

Caso 10

¿HIPERTENSIÓN GESTACIONAL Y NADA MÁS?.....Pág | 83

Rebollo Román, Á.; Moreno Moreno P.; Herrera Martínez, AD.; Alhambra Expósito, MR.;
Barrera Martín, A.; Alcántara Laguna, MD.; Corpas Jiménez, MS.; Gálvez Moreno, MA.

Caso 11

TETANIA LATENTE EN PACIENTE ONCOLÓGICO.....Pág | 89

Novo Rodríguez C., Ávila Rubio V., Tenorio Jiménez C., López de la Torre-Casares M.

Caso 12

GESTANTE CON CEFALEA Y PÉRDIDA DE VISIÓN.....Pág | 96

Manzanares Córdoba R; Hayón Ponce M, Serrano Laguna MC.

Caso 13

GINECOMASTIA EN VARÓN DE 32 AÑOS: EN BÚSQUEDA DE LA ETIOLOGÍA.....Pág | 101

León Utrero S, Serrano Laguna MC, Hayón Ponce M, Orduña Espinosa RM, Torres Vela E.

Caso 14

HIPERCALCEMIA SEVERA DIAGNOSTICADA EN LA GESTACIÓN.....Pág | 110

Gros Herguido N, Guerrero Vázquez R, Marin Cid M, Martos Martínez J.M;
Acosta Delgado D.

Caso 15

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS ANTE UNA ORBITOPATÍA TIROIDEA
REFRACTARIA A CORTICOIDES.....Pág | 118

Abuín Fernández J, Doulatram Gamgaram VK, Vallejo Herrera MJ, Sánchez Torralvo FJ,
Ruiz García I, Contreras Bolívar V, Morillas Jiménez V, Oliveira Fuster G.

Caso 16

USO DE ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA DE SEGUNDA GENERACIÓN
EN MALA RESPUESTA Y TOXICIDAD POR PEGVISOMANT EN EL
TRATAMIENTO DE LA ACROMEGALIA.....Pág | 122

Romero Porcel J A, Fernández Peña J I, Carretero Marín C, Jiménez Sánchez A, Fernández López I D,
Hernando Jiménez V, Martínez de Pinillos Gordillo G, Cózar León M V.

Caso 17

COREA HEMIBALISMO RECURRENTE EN MUJER DE 84 AÑOS
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2Pág | 128

Del Can-Sánchez DJ; Guerrero-Vázquez R; Déniz-García A; Cózar-Dueñas M; Remón-Ruiz PJ; Soto-Moreno A.

Caso 18

TUMOR TIMICO NEUROENDOCRINO PRODUCTOR DE ACTH:
A PROPÓSITO DE UN CASO.....Pág | 134

Hayón Ponce M, Serrano Laguna MC, Leon Utrero S, Garcia Martin A, Aviles Perez MD, Torres Vela E.

Caso 19

NIVELES DE PTHi MUY ELEVADOS EN PACIENTE CON
ANTECEDENTES DE CIRUGÍA BARIÁTRICAPág | 141

Vallejo Herrera MJ, Vallejo Mora MR, Gonzalo Marín M, Gonzalez Molero I, Abuín Fernandez J,
Doulatram Gamgaram V, Ruiz Garcia I, Oliveira Fuster G.

Caso 20

CAUSA INFRECUENTE DE BOCIO: PARAGANGLIOMA TIROIDEOPág | 148

Domínguez Rabadán R, Torres Cuadro A, Villar Rodríguez JL, Florencio Ojeda L,
Sevillano Jiménez M, Ravé García R, Martínez-Brocca MA.

Caso 21

SÍNDROME DE CUSHING CÍCLICO. UN RETO DIAGNÓSTICO.....Pág | 154

Márquez Pardo, Rosa; Baena Nieto, María Gloria; García García-Doncel, Lourdes.

Caso 22

PSEUDOACROMEGALIA EN CONTEXTO DE SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO.....Pág | 160

Serrano Laguna MC, Hayón Ponce M, León Utrero S, Herrera Montes I, Quesada Charneco M, Torres Vela E.

Caso 23

GESTACIÓN COMPLICADA CON CETOACIDOSIS EN MUJER CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2.....Pág | 168

Díaz-Perdigones, Cristina María; Hernández-García, Carmen; Picón-César, María José; Damas-Fuentes, Miguel;
Molina-Vega, María; Cornejo-Pareja, Isabel María; Mancha-Doblas, Isabel y Tinahones-Madueño, Francisco.

Caso 24

UNA CAUSA POCO FRECUENTE DE BOCIOPág | 176

Ojeda Schuldt, MB, Bautista Recio, C y Tomé Fernández Ladreda M.

Caso 25

MANEJO DE INSULINOMA NO LOCALIZADO EN PRUEBAS DE IMAGEN.....Pág | 181

Damas-Fuentes M, García-Alemán J, Cornejo-Pareja IM, Molina-Vega M, Díaz-Perdigones C, Hernández-García C, Tinahones-Madueño FJ.

Caso 26

¿PREECLAMPSIA? LAS METANEFRIAS PA´ CUÁNDOPág | 187

Doulatram Gamgaram V, Abuín Fernández J, Gonzalez Romero S, Gonzalo Marin M, González Molero I, Ruíz Garcia I, Vallejo Herrera MJ, Oliveira Fuster G.

Caso 27

GASTROPARESIA EN CÁNCER DE CABEZA Y CUELLOPág | 194

Tenorio Jiménez C., Novo Rodríguez C., Hayón Ponce M., López de la Torre-Casares M.

Caso 28

FEOCROMOCITOMA DE COMPORTAMIENTO AGRESIVOPág | 202

Déniz García, A ; Remón Ruíz, PJ ; Cózar Dueñas, M ; Del Can Sanchez, DJ; Martín Bermudez, R; Martos Martinez, JM ; Gómez Sosa, L ; Romero Lluch, AR ; Soto Moreno, A ; Acosta Delgado, D.

Caso 29

SÍNDROME DE CUSHING DE APARICIÓN IMPREVISTA.
A PROPÓSITO DE DOS CASOSPág | 209

Cózar Dueñas, M; Remón Ruíz, P; Déniz García, A; Del Can Sánchez, DJ; Mangas Cruz, MA.

Caso 30

HIPONATREMIA, AGITACIÓN PSICOMOTRIZ Y SÍNDROME
PLURIGLANDULAR AUTOINMUNE.....Pág | 217

Herrera-Martínez A.D., Corpas M.S., Rebollo Román A, Alcántara M., Gálvez-Moreno M.A.

Caso 31

CONTROVERSIAS EN EL MANEJO DEL SÍNDROME DE KLINEFELTER
EN LA ETAPA DE TRANSICIÓNPág | 224

Ravé García MR, González Aguilera B, Florencio Ojeda L, Sevillano Jiménez M, Domínguez Rabadán R, Martínez-Brocca MA.

Caso 32

ELEVACIÓN INEXPLICADA DE TESTOSTERONA EN VARÓN JOVENPág | 230

Molina-Vega María, Fernández-García José Carlos, Cortés-Salazar Carmen María, Damas-Fuentes Miguel, Muñoz-Garach Araceli, Tinahones-Madueño Francisco.

Caso 33

TIROIDITIS AGUDA SUPURATIVA EN GESTANTE DE 30 SEMANASPág | 236

Vidal Suárez A, Lara Barea A, Mateo Gavira IM, Torres Barea IM, Aguilar Diosdado M.

Caso 34

HIPERANDROGENISMO REPENTINO EN MUJER POSTMENOPAÚSICA.....Pág | 244

Moreno Martínez, M.^a Macarena; Quílez Toboso, Rosa.

Caso 35

HIPERANDROGENISMO EN UNA PACIENTE CON UNA MASA
SUPRARRENAL SOSPECHOSA. UN TUMOR POCO FRECUENTEPág | 251

Muñoz-Garach A, Gómez-Pérez AM, Cornejo-Pareja I, Fernández-García R,
Contreras Bolívar V, Sánchez-Torralvo FJ, García-Almeida JM.

Caso 36

INTERCONSULTA URGENTE DE UCI A ENDOCRINOLOGÍA:
HIPERCALCEMIA EXTREMA, DIAGNÓSTICO DIFERENCIALPág | 258

Manuel Cayón Blanco, Francisco Valenzuela Sánchez.

Caso 37

CARDIOPATÍA CATECOLAMINÉRGICA EN PACIENTE CON
NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1Pág | 263

C Carretero Marín, A Jiménez Sánchez, JI Fernández Peña, JA Romero Porcel,
RL Elizondo González, MV Cózar León.

Caso 38

TRATAR LA HIPOTIROXINEMIA CON SUPLEMENTOS DE HIERRO.....Pág | 270

C. Maldonado, V. Contreras, M.A. Villena, C. Mateo, S. Valdés.

Caso 39

BOCIO DE RÁPIDO CRECIMIENTO: CAUSA INUSUAL.....Pág | 275

Florencio Ojeda L, Oliva Rodríguez R, Sevillano Jiménez M, Domínguez Rabadán R,
Ravé García R, Martín Hernández T, Martínez Brocca MA.

Caso 40

UN CASO ESPECIAL DE RESISTENCIA INSULÍNICA.....Pág | 281

Sevillano Jiménez M, Serrano Olmedo I, Florencio Ojeda L, Domínguez Rabadán R,
Ravé García R, Martínez Brocca MA.

Caso 41

PUBARQUIA PRECOZ SECUNDARIA A TUMOR ADRENAL VIRILIZANTE:
A PROPÓSITO DE UN CASO.Pág | 288

Tomé Fernández-Ladreda M, Guarino J, Ojeda Schuldt MB, Bautista Recio C.

Caso 42

A PROPÓSITO DE UN CASO CON HIPOPARATIROIDISMO SEVERO
POSTQUIRÚRGICO TRATADO CON TERIPARATIDAPág | 295

Álvarez O'Dogherty, A; Prior Sánchez, I; De Damas Medina, M; Arraiza Irigoyen, C; Martínez Ramírez, MJ.

Caso 43

CORTISOL ABERRANTEPág | 301

Hernández-García Carmen, Díaz-Perdigones Cristina María, Picón-César María José,
Maraver-Selfa Silvia, Clu-Fernández Carlos, Tinahones-Madueño Francisco.

Caso 44

HIPERANDROGENISMO OVÁRICO POR TUMOR DE CÉLULAS DE LEYDIGPág | 307

A Jiménez Sánchez, G Martínez de Pinillos Gordillo, JA Romero Porcel, C Carretero Marín,
RL Elizondo González, I Fernández Peña, ID Fernández López, MV Cózar León.

Caso 45

UNA DIABETES ATÍPICA EN UN PACIENTE CON SÍNDROME MELAS.....Pág | 313

Lara Barea A, Vidal Suárez A, Mateo Gavira IM, Torres Barea IM, Aguilar Diosdado M.

Caso 46

A PROPÓSITO DE UN ADENOMA HIPOFISARIO AGRESIVO,
INVASIVO Y... METASTÁSICO. ¡TEMOZOLAMIDA AL RESCATE!.....Pág | 320

Remón Ruiz, Pablo Jesús; Cozar Dueñas, Miriam; Dios Fuentes, Maria Elena;
Venegas Moreno, Elena; Kaen, Ariel; Valdepeñas, Eugenio; Roldan, Florinda; Fernandez, Ignacio;
Gonzalez, Natividad; Cano, David; Soto, Alfonso.

Caso 47

ASCITIS QUILOSA, QUE TIENE QUE DECIR EL ENDOCRINOPág | 329

Cornejo-Pareja I, Maraver-Selfa S, Molina-Vega M, Regaña-Feijó MF, Hernández-García C,
Díaz-Perdigones C, López-Medina J, Mancha-Doblas I, Tinahones F, García-Almeida JM.

Caso 48

HIPOGLUCEMIAS Y DAÑO HEPÁTICO AGUDO EN PACIENTE CON
DESNUTRICIÓN SEVERA POR ANOREXIA TRAS REINICIO DE INGESTAPág | 337

MJ Tapia, C. Maldonado, A. Omiste, Rosario Fernández García-Salazar, V. Contreras1, G. Oliveira.

Caso 49

HIPOGLUCEMIAS EN PACIENTE CON DISECCIÓN DE AORTA Y TRATAMIENTO CON OPIÁCEOSPág | 343

V. Morillas, C. Maldonado-Araque, V. Contreras, JA. Carmona, M.A. Villena.

Caso 50

DESAFÍOS EN EL MANEJO DEL HIPERINSULINISMO ENDÓGENO CON PRUEBAS DE LOCALIZACIÓN NEGATIVASPág | 348

Alcántara Laguna, MD; Padillo Cuenca JC; Rebollo Román, Á; Barrera Martín, A.; Herrera Martínez, AD; Tomé Fernández-Ladreda, M; Moreno Moreno, P; Corpas Jiménez MS; Gálvez Moreno, MA.

Caso 51

REDUCCIÓN PROGRESIVA DE LAS NECESIDADES DE LEVOTIROXINA: CUANDO CONCURREN DOS PATOLOGÍAS TIROIDEASPág | 354

De Damas Medina, M; Álvarez O'Dogherty A; Prior Sánchez I; Gutiérrez Alcántara C; Santiago Fernández P; Sánchez Malo C; Martínez Parra P; Moreno Carazo A.

Caso 52

HEMATOMA CERVICAL: PRESENTACION ATIPICA DE ADENOMA PARATIROIDEOPág | 359

Avilés Pérez MD, Hayón Ponce M, Serrano Laguna MC, León Utrero S, Torres Vela E.

Caso 53

HIPOCALCEMIA SEVERA EN PACIENTE DIABÉTICO CON MAL CONTROL METABÓLICO Y CARDIOPATÍA COMPLEJA.....Pág | 364

J. Escobar Sevilla, V. Contreras Bolívar, C. García Martínez.

Caso 54

MIOCLONÍAS PERIORALES Y FEBRÍCULA DE CAUSA NO TAN INFRECIENTE.....Pág | 370

J. Escobar Sevilla V, Contreras Bolívar, L. Cantero Nieto.

Caso 55

OSTEOPOROSIS OCRONOTICA: A PROPÓSITO DE UN CASOPág | 376

Ávila Rubio, Verónica; Novo Rodríguez, Cristina; García Fontana, Beatriz; Quesada Charneco, Miguel.

DIABETES EN LA ATAXIA DE FRIEDREICH

AUTORES:

Bautista Recio, C¹; Ojeda Shuldt, MB¹; Omiste Romero, A³; Amaya Baro, ML¹

CENTRO DE TRABAJO:

1. Hospital Punta de Europa, Algeciras (Cádiz)
2. Hospital Virgen de la Victoria (Málaga)

CASO CLÍNICO

Paciente de 35 años remitida a consulta para control de su diabetes de reciente diagnóstico.

Antecedentes Familiares

Tía abuela diagnosticada de Ataxia de Friedreich.

Abuelo materno y padre diagnosticados de diabetes tipo 2.

Dos tíos diagnosticados de Ataxia de Friedreich, ambos fallecidos.

Hermano con Ataxia de Friedreich, también fallecido.

Antecedentes Personales

Alérgica a Penicilina.

Antecedentes pediátricos: Parto y embarazo normal, periodo perinatal normal.

Enfermedad Actual

Mujer de 35 años con antecedentes de Ataxia de Friedreich de inicio a los 7 años, presentando dificultad para la marcha de forma progresiva, ataxia cerebelosa estática y apendicular incapacitante, desplazándose en silla de ruedas desde los 14 años.

Se realizó pruebas complementarios en Clínica Universitaria de Navarra en 1989 a los 9 años, con estudio de Neuroimagen, PESS (aumento de las latencias), ECG (Hipertrofia de VI), con diagnóstico de Ataxia de Friedreich de inicio precoz.

Es derivada a la edad de 35 años a consulta de endocrinología por diabetes de tres meses de evolución, en tratamiento con Metformina 850 mg tres comprimidos diarios, con mal control metabólico y pérdida de peso progresiva. Presenta anorexia y dificultad para conciliar el sueño.

Pruebas Complementarias

-Bioquímica (2015): Glucemia * 343 mg/dl, urea-s 29 mg/dl, creatinina-s 0.50 mg/dl, ácido úrico 2.2 mg/dl, colesterol total 175 mg/dl, triglicéridos 74 mg/dl, colesterol HDL 66 mg/dl, colesterol LDL 94.2 mg/dl, proteínas totales-s 7.2 g/dl, sodio 139 meq/l, potasio 5 meq/l, magnesio-s 1.8 mg/dl, AST 17 u/l, ALT 9 u/l, GGT 5 u/l, FA 45 u/l, Hemoglobina glicosilada * 8.2 % (resultado previo 7.8 * %), Péptido C * 0.96 ng/ml, filtrado glomerular estimado 127 ml/min/1,73 m²

-Autoinmunidad pancreática: Ac Anti GAD 3.1 u/ml [0 - 5], Ac Anti IA2 0.1 u/ml [0 - 15], Ac Anti Insulina no se detectan (p.f. 3,8 %)

-Sistemático orina: Nitritos negativos, proteínas orina 0 mg/dl. Glucosa * 1000 mg/dl [normal], C. Cetónicos * 15 mg/dl [0 - 5].

-Sedimento urinario: leucocitos 0 /l [0 - 10], eritrocitos 0l [0 - 25], albuminuria <3 mg/l.

Exploración

Peso 53 Kg. Talla 170 cm IMC 17.3 Kg/m². Perímetro braquial 19 cm. Palidez mucocutánea. Delgadez. No signos de insulinoresistencia.

-Semiología neurológica:

Ataxia cerebelosa estática en sedestación, con incapacidad para bipedestación y apendicular con importante disimetría I-N con descomposición del movimiento.

Disartria cerebelosa, escandida, Nistagmus. Tetraparesia de predominio crural.

MMSS: Distal y dorsiflexión: 3-4/5. Manos en garra. Atrofia de interóseos. Flexores de manos 5/5.

MMII: Distal, dorsiflexión del pie 0/5. Flexión plantar del pie 0/5. Pies cavos. Proximal: 3-4/5. REM abolidos. RCP extensor bilateral.

Diagnóstico Diferencial

Diabetes mellitus insulinoopénica en la Ataxia de Friedreich Vs. Diabetes Tipo 1b

Tratamiento

Se indica que ante el agotamiento de la reserva pancreática, las glucemias elevadas (>300 mg/dl), así como presencia de cetonuria, es necesario iniciar terapia insulínica, pero la paciente rechaza el inicio de la administración de insulinas porque asociaba el tratamiento al fallecimiento de su hermano a causa de complicaciones de su Ataxia de Friedrich. Ante el deterioro progresivo de la paciente, con pérdida de peso progresiva, finalmente acepta el tratamiento. Se recomienda inicialmente insulina Degludec 10 unidades en la mañana. De inicio rechaza análogos de insulina rápida prandiales.

Evolución

Tratamiento con Insulina Degludec 18 U a las 22:00 horas, presenta hipoglucemias antes del desayuno de <70 mg/dl, sin pérdida de conocimiento. Controles pre y postprandiales >250 mg/dl a lo largo del día.

Proponemos añadir análogos de insulina rápida en comidas, e inicio de insulina Glargina U300 en la cena. A partir de entonces presentó muy ocasionales hipoglucemias leves, y sin hipoglucemias nocturnas, ni hiperglucemias >200 mg/dl. Analítica mayo 2018: HbA1C 5%. Glucemia 111 mg/dl. Creatinina 0,55 mg/dl. Ac úrico 2,8. CT 36. HDL 92. LDL 66.

Fondo de Ojo sin hallazgos de retinopatía diabética en 2017.

Se solicitó estudio genético en octubre 2016 que aún está pendiente.

DISCUSIÓN

La ataxia de Friedreich (FRDA) es una enfermedad autosómica recesiva multisistémica con evolución clínica progresiva que afecta al sistema neuromuscular y endocrino. Debido a su rareza, el conocimiento sobre DM en FRDA es limitado.

El fenotipo de diabetes en FRDA es intermedio entre diabetes tipo 1 y tipo 2, con cetoacidosis, que es frecuente en la presentación, y niveles de glucosa en sangre similares a DM1.

En diversos estudios, los pacientes con diabetes y Ataxia Friedreich no mostraron sobrepeso y los niveles de HbA1c fueron incluso más bajos que en los pacientes con DM1 o DM2. La diabetes en la AF puede controlarse mediante un régimen de tratamiento individualizado con insulina o antidiabéticos orales, pero los pacientes con DM en FRDA pueden mostrar un riesgo importante para las complicaciones cetoacidóticas, que deben evitarse ⁽¹⁾.

Recientemente Cnop et al. informaron que el 49% de los pacientes de su estudio con FRDA sin diabetes previamente diagnosticada, tenían alteración de la glucosa en ayunas y / o alteración de la tolerancia a la glucosa ⁽²⁾. En diversos estudios consideran que del 8 al 32% de los pacientes con FRDA padecen DM ⁽¹⁻¹⁰⁾. Esta gran variación de la prevalencia de DM puede basarse en diferentes pruebas de diagnóstico y cambio de los criterios de diagnóstico a lo largo del tiempo (glucosa en ayunas, HbA1c, prueba de tolerancia oral a la glucosa).

La disfunción pancreática de las células beta, la pérdida de células beta, la resistencia a la insulina y el aumento de la masa de grasa corporal, este último se consideró frecuente incluso entre pacientes delgados con FRDA, puede contribuir a la tolerancia anormal a la glucosa y a la DM. Solo algunos pacientes muestran evidencia serológica de autoinmunidad ⁽³⁾.

La pérdida de función de la frataxina puede ser la consecuencia de la activación mediada por el estrés oxidativo de la vía intrínseca de la apoptosis de la célula beta, aunque los mecanismos no se conocen bien ⁽³⁾.

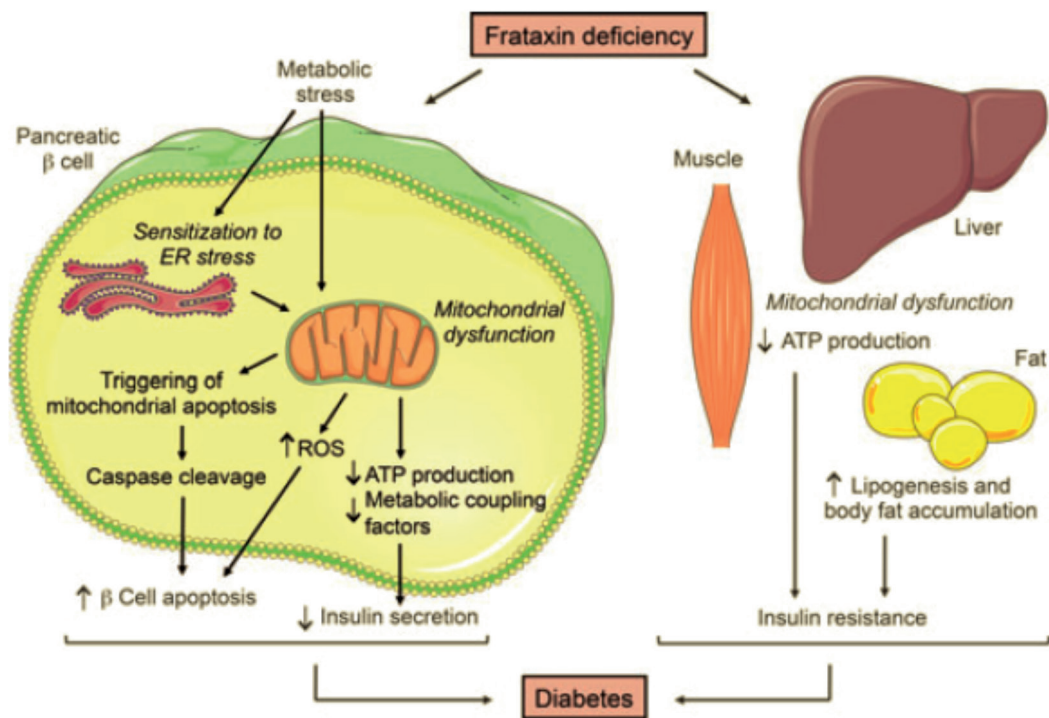


FIGURA 1. Mecanismos patogénicos de la diabetes en la Ataxia de Friedreich. Ilustración de Miriam Cnop, Diabetes in Friedreich Ataxia (Journal of Neurochemistry, 2013).

Solo unos pocos estudios se han centrado en sugerir que los pacientes tienen un aumento de la grasa abdominal y son resistentes a la insulina, que no fue compensado por el aumento de la secreción de insulina ⁽⁵⁾. En las secciones de páncreas post mortem, los islotes pancreáticos de pacientes con FRDA tenían un contenido de células beta más bajo ⁽⁶⁾.

La hiperglucemia se desarrolla aproximadamente 15 años después de la manifestación de los síntomas neurológicos ⁽¹⁾. Con frecuencia se ha informado que el inicio de la DM es agudo o incluso fulminante con la cetoacidosis, lo que plantea la cuestión del cribado o las herramientas de diagnóstico apropiadas para prevenir la aparición fulminante ⁽⁸⁾.

CONCLUSIONES

Alrededor del 10% de pacientes con Ataxia de Friedrich (AF) desarrollan diabetes. Los estudios han demostrado que el mayor riesgo de desarrollo de la diabetes se asocia con la edad de inicio y el número de repeticiones de GAA en el gen FXN. Estudios han sugerido que tanto la deficiencia de insulina, causada por la disfunción de las células β y su apoptosis, como la resistencia a la insulina, contribuyen a la diabetes en estos pacientes.

La pérdida de la función de la frataxina en las mitocondrias explica los procesos patogénicos en la ataxia de Friedreich. Las mitocondrias son esenciales para la detección de nutrientes por la célula β y para la generación de señales que desencadenan y amplifican la secreción de insulina. Cómo y en qué nivel la deficiencia de frataxina impacta en estos procesos en las células β solo se entiende parcialmente. Una mejor comprensión de los mecanismos moleculares que median la muerte de células β en la ataxia de Friedreich allanará el camino para nuevos enfoques terapéuticos.

1. Angeliki Pappa et al. Diabetes mellitus in Friedreich Ataxia: A case series of 19 patients from the German-Austrian diabetes mellitus registry. *Diabetes Research and Clinical Practice*. Volume 141, 2018, 229-236
2. Cnop M, et al. Central role and mechanisms of beta-cell dysfunction and death in friedreich ataxia-associated diabetes. *Ann Neurol* 2012;72:971–82.
3. Cnop M, Mulder H, Igoillo-Esteve M. Diabetes in Friedreich ataxia. *J Neurochem* 2013;126(Suppl 1):94–102
4. Igoillo-Esteve M et al. Unveiling a common mechanism of apoptosis in beta-cells and neurons in Friedreich's ataxia. *Hum Mol Genet* 2015;24:2274–86.
5. Molla B, Riveiro F, et al. Two different pathogenic mechanisms, dying-back axonal neuropathy and pancreatic senescence, are present in the YG8R mouse model of Friedreich's ataxia. *Dis Model Mech* 2016; 9:647–57.
6. Snyder M, Seyer L, et al. Cardiac dysfunction exacerbated by endocrinopathies in Friedreich ataxia: a case series. *J Child Neurol* 2012;27:1316–9.
7. Greeley NR, Regner et al. Cross-sectional analysis of glucose metabolism in Friedreich ataxia. *J Neurol Sci* 2014;342:29–35.
8. Delatycki MB, et al. Clinical and genetic study of Friedreich ataxia in an Australian population. *Am J Med Genet* 1999;87:168–74.
9. Armstrong JS, et al. Does oxidative stress contribute to the pathology of Friedreich's ataxia? A radical question. *FASEB J* 2010;24:2152–63.
10. Galea CA, et al. Compound heterozygous FXN mutations and clinical outcome in friedreich ataxia. *Ann Neurol* 2016;79:485–95.

DIABETES TIPO 1 Y ANOREXIA: UNA INFINIDAD DE COMPLICACIONES

AUTORES:

Contreras-Bolívar V¹, Escobar-Sevilla J², Maldonado-Araque C¹, Omiste-Romero A³, Tapia-Guerrero MJ¹, Oliveira G¹.

CENTRO DE TRABAJO:

1. UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario de Málaga.
2. UGC Medicina Interna. Hospital Virgen de las Nieves de Granada.
3. UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Victoria de Málaga.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer 36 años, con anorexia nerviosa restrictiva-purgativa y evolución desfavorable; DM1 con mal control metabólico, sin complicaciones; hipotiroidismo primario; epilepsia focal con crisis parciales complejas e intento autolítico con ingesta de cáusticos con estenosis esofágica precisando esofagoplastia derecha e ileoduodenostomía con 4 reintervenciones por evisceración y oclusión por bridas y dilataciones esofágicas, además múltiples ingresos por neumonía por broncoaspiración.

Ingresa por cuadro diarreico (10 deposiciones/día) de 4 días asociado a malestar general e intolerancia oral. A la exploración: hipotensión+signos de deshidratación. Se canaliza vena yugular derecha, presentando hemorragia laterocervical, precisando intubación orotraqueal y nueva canalización de vía central. Presenta Síndrome de Distress Respiratorio del adulto. Tras estabilización, se realiza valoración nutricional con peso 32kg e IMC 11.3kg/m² y en analítica se objetiva anemia, HbA1c 7.1%, TSH 34.44 UI/ml, T4l 6.3pmol/l, cortisol 28.86mg/dl, FSH 3.37mUI/ml, LH 1.79mUI/ml, estradiol 5.0pg/ml. Se inicia nutrición enteral continua por SNG y suplementos de fósforo, magnesio, potasio y tiamina. Se realiza endoscopia, ante múltiples salidas de SNG y dilatación de estenosis esofágica y colocación de SNG, añadiéndose NPT para alcanzar requerimientos.

Durante el ingreso, el control glucémico es complicado, con variabilidad glucémica en relación con administración de nutrición y autodesconexión y arrancamiento de SNG.

La paciente comienza con cuadro febril descartándose cetoacidosis y se inicia Piperacilina-Tazobactam 4g/8h. A los tres días, desarrolla pustulosis y edema en MMSS, se realiza ecografía-doppler con trombo en vena basilica y cefalica mayor en MSD y trombo que ocupa la mitad caudal del segmento de la vena yugular interna izquierda y vena subclavia izquierda en relación con tromboflebitis; se añade al tratamiento Bemiparina sódica 5000UI y Linezolid 600mg/12h. Se aísla Candida albicans en catéter venoso central, hemocultivo y secreción pustular y se inicia Fluconazol 400mg/24h. No puede realizarse ecocardiografía transesofágica para descartar endocarditis, pero no hay hallazgos patológicos en la transtorácica y se descarta endoftalmitis candidémica. En TC de tórax se observa patrón de micronódulos de predominio subpleural - manifestación pulmonar de candidiasis-. Se estudia el cuadro diarreico siendo compatible con cuadro malabsortivo. Posteriormente presenta colitis pseudomebranosa confirmado. Finalmente, la paciente es dada de alta hospitalaria tras mejoría del estado nutricional (incremento de 13.2kg -IMC 16.1-), del control glucémico y del cuadro diarreico. Además, se resuelve el cuadro febril y la paciente presenta evolución favorable del cuadro de tromboflebitis séptica de vena central.

DISCUSIÓN

Actualmente se ha incrementado en proporciones epidémicas los trastornos de distorsión de la imagen corporal y conductas anómalas de la alimentación (CAA).¹ Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) se caracterizan por la alteración persistente en la alimentación que afecta a la salud física y al funcionamiento psicosocial. Los TCA incluyen: anorexia nerviosa, trastorno de miedo a la obesidad, trastorno por atracón, bulimia nerviosa, pica y trastorno de rumiación.¹

La anorexia nerviosa se caracteriza por una restricción dietética causando un bajo peso que puede suponer una situación amenazante para la vida, en ocasiones, requiere ingreso hospitalario. Se asocia a desnutrición en distintos grados de severidad, alteraciones endocrinas y metabólicas y otras alteraciones del funcionamiento corporal.²

La prevalencia de anorexia varía según series (0.5-4.2%), siendo más frecuente en mujeres, con media de edad al diagnóstico de 18 años.³

Según la DSM-V, el diagnóstico de anorexia requiere los siguientes ítems:¹

- Restricción de la ingesta energética que conlleva un bajo peso, dada la edad, el sexo, el desarrollo y la salud mental del individuo.
- Miedo intenso al aumento de peso u obesidad, o comportamiento persistente para evitar el aumento de peso, a pesar del bajo peso.
- Distorsión de la imagen corporal y no aceptación de la indicación médica del bajo peso.

La amenorrea anteriormente era un criterio de inclusión según la DSM-IV; actualmente ha sido eliminado de la DSM-V ya que los pacientes pueden reunir criterios persistiendo o no los ciclos menstruales.

Existen dos tipos de anorexia:

- Restrictivo: pérdida de peso mediante dieta, ayuno y/o ejercicio físico; sin medidas purgativas en los últimos 3 meses.
- Atracón/purgativo: episodios de atracón o comportamiento purgativo (autoinducción del vómito, uso de laxantes, diuréticos o enemas) en los últimos 3 meses.

La severidad del cuadro se clasifica en función del IMC: leve $IMC \geq 17 \text{kg/m}^2$, moderado de $16-16.99 \text{kg/m}^2$, severo $IMC 15-15.99 \text{kg/m}^2$, extremo $< 15 \text{kg/m}^2$.

La CIE-104 define como criterios diagnósticos de anorexia:

- El peso corporal se mantiene al menos un 15% inferior al esperado o el $IMC \leq 17.5 \text{kg/m}^2$.
- La pérdida de peso es autoinducida. Uno de los siguientes puede estar presente: inducción del vómito, comportamientos purgativos, ejercicio físico intenso, uso de supresores del apetito y/o laxantes.
- Distorsión de la imagen corporal con miedo al aumento de la grasa corporal.
- Alteraciones del sistema endocrino: hipogonadismo-hipogonadotropo, niveles elevados de hormona del crecimiento y cortisol, cambios en el metabolismo periférico tiroideo y alteraciones en la secreción de insulina.
- Si el inicio es prepuberal, la secuencia de cambios puberales puede verse interrumpida. Con la mejoría, la pubertad se puede recuperar completamente, pero la menarquia se encuentra retrasada.

En la anorexia pueden ocurrir complicaciones médicas relacionadas con la disminución de la ingesta energética, el ayuno o la persistencia de comportamientos purgativos. Las complicaciones más serias son las derivadas de la malnutrición (Tabla 1).⁵

TABLA 1.

Complicaciones médicas de anorexia nerviosa.

COMPOSICIÓN CORPORAL
Caquexia y bajo IMC, Fallo del crecimiento, Hipotermia
S.CARDIOVASCULAR
Atrofia miocárdica, Prolapso de válvula mitral, Derrame pericárdico, Bradicardia, Hipotensión. Cambios electrocardiográficos y arritmias: Alargamiento del QT (QTc), Incremento del intervalo PR, Bloqueo de rama de primer grado, Alteraciones de la onda T o del segmento ST
S.GINECOLÓGICO Y REPRODUCTIVO
Amenorrea, Infertilidad, Gestación y complicaciones neonatales
S.ENDOCRINO
Osteoporosis y fracturas patológicas por estrés, Hipertiroxinemia eutiroidea, Hipercolesterolemia, Hipoglucemia, Diabetes insípida neurogénica
S.GASTROINTESTINAL
Gastroparesia y dilatación gástrica, Estreñimiento, Hepatitis, Síndrome de la arteria mesentérica superior
S.RENAL Y ELECTROLITOS
Disminución del filtrado glomerular y alteración de la concentración de la orina, Cálculos renales, Deshidratación, Hipokalemia, hipomagnesemia, hipofosforemia, Nefropatía hipokaliémica, Nefropatía hipovolémica
S.PULMONAR
Agotamiento de la musculatura respiratoria, Insuficiencia respiratoria, Neumotórax, Neumomediastino
S.HEMATOLÓGICO
Anemia (normo/micro/macro-cítica), Leucopenia, Trombocitopenia
S.NEUROLÓGICO
Atrofia cerebral y aumento de ventrículos cerebrales, Alteración cognitiva, Neuropatía periférica, Convulsiones
S.DERMATOLÓGICO
Xerosis, Lanugo y efluvio telogénico
S.MUSCULAR
Pérdida de masa muscular
DÉFICITS VITAMÍNICOS
SÍNDROME DE REALIMENTACIÓN

En el diagnóstico diferencial, trastornos psicológicos y/o médicos pueden causar y/o explicar síntomas "TCA-like". Posibles causas psicológicas son: trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos afectivos, somatización y esquizofrenia y de las causas médicas: tumores cerebrales, cáncer, síndromes malabsortivos, hipertiroidismo e infecciones.⁵ El pronóstico de la anorexia nerviosa es variable, siendo posible la recuperación total, alteraciones de forma intermitente y la recidiva, además es frecuente la cronicidad de la enfermedad.⁵

La anorexia nerviosa se asocia a la negación de la enfermedad y resistencia al tratamiento, presentando escasa adherencia y con frecuentes abandonos. La restauración de la nutrición es el centro del tratamiento para alcanzar el normopeso, evitar las complicaciones y mejorar la función cognitiva para poder realizar la intervención psicológica.^{2,6,7} La ingesta calórica media en personas con anorexia es de 10-20 kcal/kg/día (normal 20-40 kcal/kg/día en adultos).⁶ Se ha de iniciar la realimentación a 20-40 kcal/kg/día, incrementándose el aporte calórico progresivamente hasta 60-100 kcal/kg/día para conseguir un aumento de peso controlado (0.5-1 kg/peso/semana en pacientes ingresados y 0.5 kg/peso/semana en pacientes ambulatorios). Los sujetos con anorexia nerviosa necesitan 5000-10000 exceso de calorías para aumentar 1 kg de peso. No se conoce exactamente la fisiopatología y se han propuesto como justificantes: la actividad física, variaciones individuales de la eficiencia energética, respuesta termorreguladora, síntesis tisular, movilización de fluidos, edad y fase del tratamiento.^{6,7} Además, durante la realimentación se necesita un aporte calórico 6 veces superior al necesario para aumentar la masa grasa. La restauración de la masa grasa se relaciona con una menor resistencia a tratamientos, mejora del pronóstico y menor mortalidad.⁶ Se recomienda una distribución de macronutrientes similar a la población general, aunque para evitar el síndrome de realimentación puede ser necesario disminuir el aporte de hidratos de carbono.^{2,6,7} La vía de elección para la nutrición es la oral, pudiendo ser necesario la enteral o parenteral. Cuando estas dos últimas vías de alimentación son necesarias y en casos severos (IMC<12kg/m², pacientes con conductas purgativas y/o con comorbilidad física) la administración de nutrición debe realizarse lentamente, a no más de 500 kcal/día e incrementándose el aporte calórico progresivamente (200-400 kcal cada 2-4 días). En estos casos la monitorización ha de ser estrecha, no siendo el objetivo alcanzar el normopeso sino un peso aceptable (generalmente aumento del 10%) que puede ser continuado de forma ambulatoria mediante ingesta vía oral.⁷ (Tabla 2):

TABLA 2.

Guía de manejo clínico de anorexia nerviosa –NICE–

MANEJO DEL AUMENTO DE PESO
Objetivo: aumento de 0.5-1 kg peso/semanal en pacientes ingresados y 0.5 kg peso/semanal en pacientes ambulatorios. Requiere aproximadamente 3500-7000 kcal extra/semana. <i>Evidencia C</i>
En algunos casos, los suplementos multivitamínicos/multiminerales orales son necesarios. <i>Evidencia C</i>
La NPT no debe ser el método de elección, a excepción de disfunción gastrointestinal. <i>Evidencia C</i>
Monitorización del estado físico de forma regular. <i>Evidencia C</i>
MANEJO DEL RIESGO
Monitorización de los pacientes con anorexia. Ajuste de monitorización y frecuencia en relación al estado del paciente. <i>Evidencia C</i>
Los pacientes y familiares han de ser informados si el riesgo vital es elevado. <i>Evidencia C</i>
El médico responsable debe tener amplios conocimientos en el manejo de anorexia. <i>Evidencia C</i>
Las gestantes con anorexia actual o resuelta deben tener mayores cuidados prenatales para asegurar un adecuado aporte nutricional y desarrollo fetal. <i>Evidencia C</i>
La administración de Estrógenos no debe usarse para tratar problemas de densidad ósea en adolescentes (fusión prematura de epífisis). <i>Evidencia C</i>

Las personas con diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) presentan un riesgo de desarrollar TCAs 2,4 veces mayor que las no diabéticas.⁸ Existen varios tipos de conductas alimentarias anómalas: restricciones dietéticas, ayuno prolongado, episodios de atracón y conductas purgativas que pueden interferir en el manejo de la diabetes. Omitir dosis de insulina o la infradosificación como método para perder peso es una conducta purgativa única en diabetes y es un mediador clave de la asociación entre TCA/CAA.

La asociación DM1/Anorexia conlleva un mal control metabólico, además contribuye al aumento de riesgo de complicaciones a corto y largo plazo: retinopatía, neuropatía, nefropatía, dislipemia e incremento de la mortalidad.⁸ Se estima que 30-40% de adolescentes y adultos jóvenes con DM1 omiten insulina para conseguir pérdida de peso.⁹ La manipulación de la insulina con intención de pérdida ponderal es una entidad clínica específica conocida como diabulimia. Esta situación dificulta el manejo nutricional y metabólico, siendo un factor de peor pronóstico y condicionando un aumento de la mortalidad de hasta 3,2 veces en comparación con personas con DM1 sin TCA asociado.^{8,9}

En las etapas iniciales tras el diagnóstico de la diabetes, se ha de tener alta sospecha, particularmente en jóvenes con mal control metabólico, episodios frecuentes de cetoacidosis y preocupación excesiva por el peso.⁹

Los factores predisponentes para el desarrollo de un TCA en personas con DM1 incluyen las demandas terapéuticas: control de la glucemia, inestabilidad metabólica, complicaciones a largo plazo, restricciones dietéticas y control del peso.^{8,9} Dentro de los mecanismos precipitantes destaca la ganancia de peso asociada a la insulina y el distrés emocional que conlleva.⁹

El tratamiento se fundamenta en tres pilares fundamentales: tratamiento de la diabetes, manejo nutricional y terapia psicológica. Se ha de monitorizar el tratamiento con insulina y aportar educación sobre el manejo de la diabetes y las complicaciones. En pacientes susceptibles de desarrollar un TCA se recomienda, en etapas iniciales, una aproximación con objetivos de glucemia menos estrictos y una transición adecuada hasta la obtención de un peso seguro con dosis de insulina que conlleven un control metabólico óptimo de forma progresiva. También, se ha de aportar educación sobre el TCA y planes de alimentación menos rígidos que permiten mantener un peso adecuado y un buen control metabólico. Además, la terapia psicoeducacional de grupo y la terapia cognitivo-conductual se asocian a una mejoría de las CAA, la autoestima y la imagen corporal. La terapia integrada en el paciente hospitalizado –con vigilancia e intervención directa– muestra una mejoría del control glucémico y de la psicopatología.^{8,9}

CANDIDIASIS INVASIVA.

TROMBOFLEBITIS SÉPTICA DE VENA CENTRAL.

La candidiasis invasiva es la infección fúngica más común en los pacientes hospitalizados en países desarrollados. Comprende la candidemia y la candidiasis tisular establecida.¹⁰ *Cándida* spp. causante de tromboflebitis de vena central es una entidad rara, siendo una situación clínica amenazante para la vida y asociada a una morbi/mortalidad elevada.¹¹

La candidiasis invasiva afecta a más de 250000 personas/año, causando la muerte de más de 50000. La mortalidad por candidiasis invasiva es elevada aun con tratamiento antifúngico, llegando hasta el 40%.¹⁰

La incidencia de candidemia es edad-específica, con un pico de incidencia en las edades extremas de la vida.

La presencia de catéteres vasculares centrales, cirugías recientes (especialmente en intervenciones abdominales) y la administración de antibióticos de amplio espectro constituyen los factores de riesgo mayores para la candidiasis invasiva (Tabla 3).^{10,12}

TABLA 3.

Factores de riesgo para Candidiasis invasiva.

Enfermedad crítica, especialmente en pacientes con larga estancia en UCI
Cirugía abdominal, particularmente en pacientes con fuga de la anastomosis o repetidas laparotomías
Pancreatitis aguda necrotizante
Enfermedad hematológica maligna
Trasplante de órgano sólido
Tumores de órgano sólido
Neonatos, especialmente pretérmino y de bajo peso al nacer
Uso de antibióticos de amplio espectro
Catéter de vena central, nutrición parenteral total
Hemodiálisis
Glucocorticoides o Quimioterapia
Colonización por Candida, en particular multifocal (índice de colonización >0.5 o índice de colonización corregido >0.4)

El diagnóstico de candidiasis invasiva puede hacerse mediante detección directa (cultivo de muestras de sangre o de tejido estéril) y detección indirecta (mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerada –PCR).¹⁵ El diagnóstico de infección de CVC por Cándida puede ser complicado, especialmente si no encontramos fenómenos de metástasis sépticas o edema asociado y debe ser sospechado ante factores de riesgo de candidemia. La presencia de fiebre persistente o recurrente, a pesar de la retirada del catéter y del tratamiento antifúngico, debe hacer sospechar de la presencia de un foco de infección intravascular. Se debe considerar la realización de ecografía-doppler y/o TC de venas centrales para confirmar el diagnóstico definitivo de tromboflebitis por infección candidiásica de catéter central.^{10,11,12}

La retirada del catéter central como parte del tratamiento se basa en que la presencia de catéteres centrales son un factor de riesgo mayor para candidemia, la existencia

de biofilms de *Cándida* en el dispositivo y la posible persistencia de candidemia asociada. Hay estudios que avalan esta práctica ya que han evidenciado una disminución de la mortalidad y una mayor tasa de éxito clínico. Además, el tratamiento fúngico prolongado asociado o no a la anticoagulación asegura la curación en la mayoría de los casos. El uso prolongado de equinocandinas y de anfotericina B parece ser una buena opción de tratamiento, aunque puede variar según la tasa de resistencias de cada centro hospitalario. En ocasiones puede ser incluso necesario el desbridamiento quirúrgico para asegurar la total erradicación.^{10,11,12}

CONCLUSIÓN

La coexistencia de TCA y DM 1 es frecuente en nuestro medio, por lo que debemos estar alerta para detectar y tratar adecuadamente a estos pacientes. Estos trastornos se asocian a complicaciones severas que pueden suponer una situación clínica amenazante para la vida.

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition (DSM-5). Arlington, VA 2013.
2. Eating disorders: Core interventions in the treatment of and management of Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa and Related Eating Disorders. National Institute for Clinical Excellence, Clinical Guideline 9. 2010.
3. Pedersen CB et al. A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA Psychiatry* 2014; 71:573.
4. World Health Organisation. The ICD-X classification of mental and behavioral disorders: diagnostic criteria for research. Geneva: WHO; 2010.
5. Kontic O et al. Eating Disorders. *Srp Arch Celok Lek.* 2012; 140 (9-10): 673-678.
6. Enrica Marzola et al. Nutritional rehabilitation in anorexia nervosa: review of the literature and implications for treatment. *BMC Psychiatry.* 2013; 13: 290.
7. Sachs K et al. Avoiding medical complications during the refeeding of patients with anorexia nervosa. *Eating Disorders.* 2015; 23: 411-421.
8. Colton PA, et al. Eating disorders in girls and women with type 1 diabetes: a longitudinal study of prevalence, onset, remission, and recurrence. *Diabetes Care* 2015; 38: 1212-1217.
9. Larrañaga A, Docet MF, García-Mayor RV. Disordered eating behaviors in type 1 diabetic patients. *World J Diabetes.* 2011; 2 (11): 189-195.
10. Kulleberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *NEJM.* 2015; 373 (15): 1445-1456.
11. Pappas PG et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 62:1.
12. Mermel LA et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 49:1.

CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES CON RESPUESTA BIOQUÍMICA INCOMPLETA AL TRATAMIENTO. HISTORIA DE UN HALLAZGO SORPRENDENTE DURANTE EL SEGUIMIENTO

AUTORES:

Gómez-Pérez AM*, García-Alemán J**, Muñoz-Garach A*, Cornejo-Pareja I*, Contreras Bolívar V*, Sánchez-Torralvo FJ*, Díaz-Cobos C***, García-Almeida JM*.

CENTRO DE TRABAJO:

* Servicio Endocrinología y Nutrición. Hospital Quirónsalud Málaga.

** UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

*** Servicio de Medicina Interna. Hospital Quirónsalud Málaga.

1. CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 51 años sin antecedentes personales de interés, que consultó por crecimiento antero cervical derecho detectado de forma casual. Presentaba cierta sensación de opresión a ese nivel. No tenía síntomas de hiperfunción tiroidea en ese momento ni había tenido infecciones respiratorias o dentarias previas. Refería antecedentes familiares de bocio.

En la exploración física destaca bocio grado Ia, a expensas del lóbulo derecho. Se solicitaron las siguientes pruebas complementarias:

- Analítica de sangre: TSH 0.05 μ UI/dl (VN 0.35-5.5), T4L 2.44 ng/dl (VN 0.78-1.8), T3L 3.82 pg/ml (VN 2.3-4.2), TSI 1.19 U/L (VN <2) y antiTPO 19.3 UI/mL (VN <60).
- Ecografía tiroidea: bocio multinodular con nódulos y quistes bilaterales, con nódulo hipoecogénico de contornos mal definidos en la porción craneal de LTD de 15.8 mm de diámetro máximo.

Dada la supresión de TSH se decidió solicitar gammagrafía tiroidea con resultado de bocio difuso grado II-III. También se realizó punción ecoguiada del nódulo mayor con resultado sospechoso de neoplasia folicular de células de Hürthle. Con esta citología la paciente fue sometida a una tiroidectomía total, confirmándose en la histología de la pieza quirúrgica un carcinoma papilar multifocal bilateral con metástasis ganglionares (t3N1Mx).

Tras la cirugía se pautó tratamiento sustitutivo con levotiroxina 125 mcg y se solicitó tratamiento con I131 (100mCi) tras administración de rTSH (TSH recombinante). En el rastreo posterior se observó captación en lecho tiroideo compatible con restos glandulares. La tiroglobulina estimulada fue de 1069ng/dl (VN<55) con anticuerpos antitiroglobulina positivos (>500UI/mL; VN<40). En el seguimiento posterior la paciente mantuvo anticuerpos antitiroglobulina positivos y requirió una segunda dosis de radioyodo por rastreo positivo en lecho (100 mCi). Tras este segundo tratamiento, se realizó seguimiento con rastreos y PET con 18fluorodesoxiglucosa, dada la positividad de los anticuerpos antitiroglobulina.

En el segundo PET realizado se observó lesión con alta actividad metabólica en región pararenal izquierda sugestiva de implante tumoral. Esta lesión se confirmó con un TC abdominopélvico con contraste, donde se describía una lesión nodular de morfología irregular en el tejido graso perirrenal inferior izquierdo de 2.1 cm, sugestivo de implante tumoral y se recomendó la realización de una biopsia. Se realizó biopsia guiada por TC cuyo resultado fue no concluyente por muestra escasa, sin observarse células malignas. Ante esta circunstancia y dado que la localización de la lesión era poco sugestiva de metástasis de origen tiroideo se decidió intervenir a la paciente. Se realizó una nefrectomía parcial izquierda por vía laparoscópica, que se llevó a cabo sin complicaciones. En la histología de la pieza quirúrgica se describía la presencia de abundantes células plasmáticas IgG4, sin neoplasia, sugerente de una enfermedad fibroinflamatoria asociada a IgG4 y descartándose la presencia de metástasis o de proceso linfoproliferativo. Ante este diagnóstico se derivó a la paciente a Medicina Interna para seguimiento.

En la evolución posterior la paciente permaneció estable con levotiroxina 137 mcg, manteniendo la respuesta bioquímica incompleta. La última ecografía realizada mostraba tiroidectomía total sin restos y tiroglobulina permanecía positiva (1.85 ng/ml) con anticuerpos antitiroglobulina >500 UI/mL.

2. DISCUSIÓN

El carcinoma diferenciado de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente. Su prevalencia oscila entre el 0.5% en varones y el 1.5% en mujeres (1). Su diagnóstico se realiza en la mayor parte de los casos a partir de la detección de un nódulo tiroideo único o de un bocio multinodular, cuya prevalencia es mucho mayor (entre un 20-50% en función de la población de referencia). De ellos, aproximadamente un 10% son malignos, pero la mayoría son microcarcinomas papilares de escasa relevancia clínica (2). La histología más frecuente es el carcinoma papilar (CPT) (90% de los casos), seguido por el carcinoma folicular (CFT) (5-10%) y finalmente con una prevalencia muy baja el carcinoma anaplásico, muy agresivo y que suele derivar de carcinomas preexistentes bien diferenciados.

La evolución y el pronóstico en este tipo de tumores suele ser excelente, con una supervivencia del 98% a los 10 años en el caso del CPT y del 92% en el CFT. Sin embargo, en algunas ocasiones se producen respuestas incompletas al tratamiento que requieren de un abordaje diagnóstico y terapéutico más complejo y de un seguimiento más exhaustivo (1). En la mayoría de los casos se consigue la curación tras la cirugía y si es necesario el tratamiento con I-131. De hecho, hoy en día la mayoría de guías y recomendaciones recomiendan una actitud más conservadora, evitando la tiroidectomía total como técnica universal para todos los casos y la ablación postquirúrgica en caso de tumores de bajo riesgo. Incluso en muchos casos esta ablación se puede hacer con dosis bajas de radiación (30mCi) ya que los últimos estudios no han encontrado diferencias en el pronóstico entre las dosis altas de 100 mCi y las dosis de 30 mCi en pacientes con tumores de bajo riesgo (3).

Habitualmente se ha utilizado el estadiaje mediante la clasificación TMN de la International Union Against Cancer/ American Joint Committee on Cancer (4) para establecer el riesgo de mortalidad de este tipo de tumores, combinada con una serie de parámetros clínicos como la edad o las características del tumor. Sin embargo, en los últimos años se ha popularizado la utilización de la estratificación dinámica del riesgo de recurrencia propuesta por Tuttle et al (5), que tiene en cuenta la respuesta al tratamiento inicial como un factor fundamental en la evolución posterior de la enfermedad. Esta clasificación ha sido ratificada en la última guía de la ATA (American

Thyroid Association). En esta escala los pacientes se pueden clasificar como:

- Respuesta excelente: puede reducirse la intensidad y frecuencia del seguimiento y el grado de supresión de TSH.
- Respuesta bioquímica incompleta: se recomienda mantener su seguimiento habitual y nivel de supresión de TSH si los niveles de tiroglobulina permanecen estables o en descenso. En caso de aumento de tiroglobulina o anticuerpos antitiroglobulina, se debe ampliar el estudio con pruebas de imagen para localizar un posible avance de la enfermedad.
- Respuesta indeterminada: se recomienda mantener observación con las pruebas de imagen adecuadas y niveles de tiroglobulina.
- Respuesta estructural incompleta: en este caso, requiere tratamientos adicionales y pruebas para detectar progresión de la enfermedad.

En el caso que nos ocupa se trata de una respuesta bioquímica incompleta, ya que la paciente ha mantenido niveles de tiroglobulina elevados y los anticuerpos antitiroglobulina también se han mantenido elevados con algún incremento puntual que motivó una nueva dosis del 131 tras la ablación inicial.

En un paciente con respuesta bioquímica incompleta, el seguimiento debe ser algo más estrecho de lo habitual, manteniendo vigilancia de tiroglobulina y ecografía cada 6-12 meses, con la TSH suprimida según el nivel de riesgo si la tiroglobulina está estable. En caso de incremento de la tiroglobulina o los anticuerpos antitiroglobulina se deben ampliar los estudios de imagen (3). En este contexto es cuando cobra especial importancia la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18-Fluorodesoxiglucosa (FDG), que es una prueba que no está indicada de rutina pero que tiene especial importancia en los pacientes que mantienen niveles elevados de anticuerpos antitiroglobulina en los que los valores de tiroglobulina pierden validez (6). Esta prueba permite la identificación de lesiones con alta actividad metabólica que pueden ser compatibles con metástasis o recidiva tumoral. Sin embargo, debemos tener en cuenta que existe la posibilidad de hallazgos incidentales de origen no neoplásico que pueden generar confusión. Con la generalización de su uso, se han descrito en los últimos años en multitud de publicaciones, hallazgos incidentales de lesiones tiroideas en PET realizados en pacientes oncológicos, con

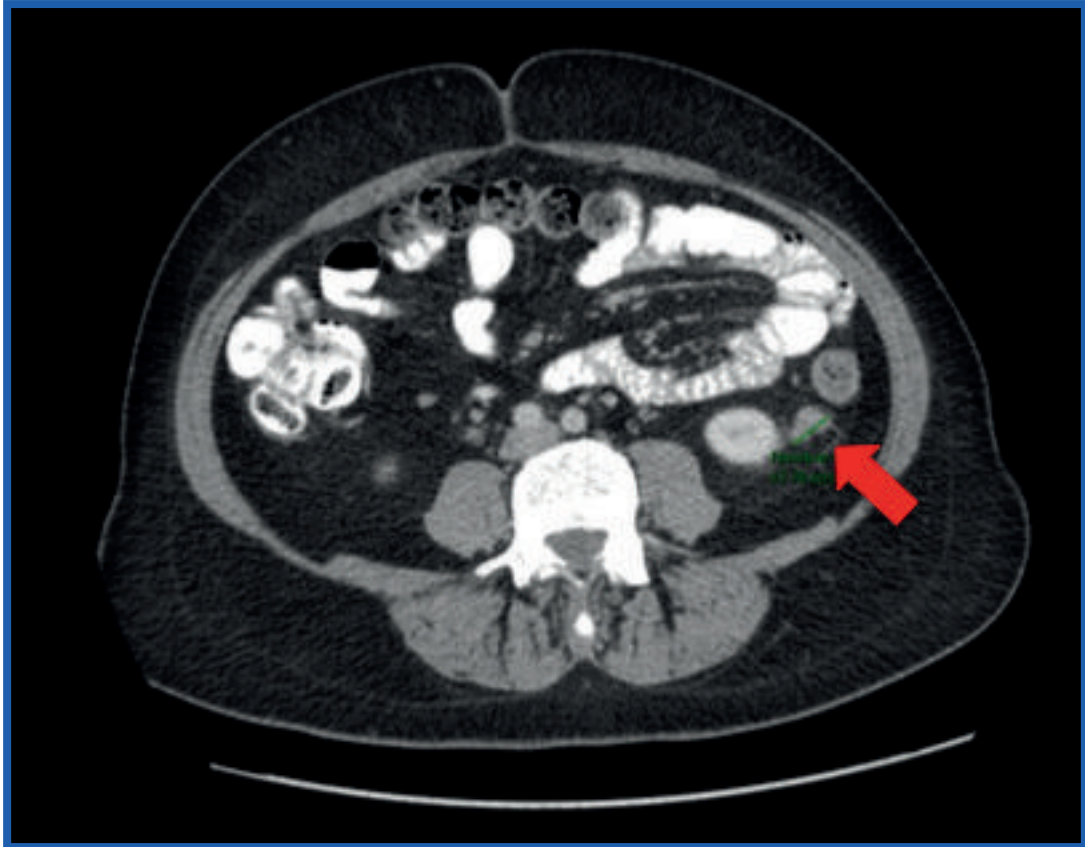
el fin de definir cuál debe ser el manejo y la importancia clínica de estos hallazgos. Se ha estimado que el riesgo de cáncer de estos "petomas" es de entorno a un 30% aunque en la mayoría de los casos son microcarcinomas bien diferenciados y de muy bajo riesgo (7). En nuestro caso el hallazgo fue algo diferente, ya que se trataba de una captación de características sugerentes de malignidad en una localización nada habitual para tratarse de una metástasis de tiroides. Además la paciente se había realizado rastreos corporales totales previos en los que no se había observado captación de yodo a ese nivel, lo cual nos hacía pensar en otro origen diferente. Finalmente el diagnóstico fue sorprendente aunque favorable, ya que se descartó neoplasia, se trataba de una lesión por enfermedad fibroinflamatoria asociada a IgG4.

La enfermedad fibroinflamatoria asociada a IgG4 es un proceso en el que se producen pseudotumores inflamatorios por la infiltración de células plasmáticas que se encargan de la síntesis y secreción de IgG4. Pueden asociar o no disfunción orgánica. Las manifestaciones clínicas pueden ser muy amplias en función de la localización que es prácticamente universal, si bien es cierto que predomina en glándulas de secreción exocrina como las salivales, las lacrimales y el páncreas. Incluso se ha llegado a llamar la gran simuladora por el variado y heterogéneo espectro clínica que representa. El diagnóstico definitivo es siempre histológico, ya que la elevación de IgG4 en plasma es poco específica. Una vez hecho el diagnóstico es importante realizar un estudio detallado para descartar complicaciones a otros niveles, sobre todo a nivel pancreático dada la frecuencia de lesiones en esa localización. Además también es conveniente realizar un estudio de autoinmunidad. El tratamiento dependerá en cada caso de las manifestaciones clínicas presentes. No parece haber una asociación entre este tipo de fenómenos pseudoinflamatorios y el carcinoma diferenciado de tiroides u otros tipos de neoplasias malignas (8) (9). En nuestro caso, la paciente no presenta manifestaciones clínicas específicas de esta enfermedad, mantiene seguimiento por parte de medicina interna y digestivo y no realiza ningún tratamiento específico.

IMÁGENES

IMAGEN 1.

Corte de TC abdominal en la que se observa nódulo de 2.1 cm en región perirrenal inferior izquierda sospechosa de implante tumoral.



1. Sherman S. Thyroid carcinoma. *Lancet*, no. 361, pp. 501-11, 2003.
2. Pacini F, Schulemberger M, Henning D, Rossella E, Johanes WA, Filmar W, and the European thyroid cancer taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*, no. 157, pp. 787-803, 2006.
3. Bryan R, K.A. E, C.B K, and et al. 2015 american thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, vol. 26, no. 1, 2016.
4. Greene F. *AJCC Cancer Staging Manual*. New York, USA: Springer-Verlag, 2002.
5. Tuttle R, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: Using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new american thyroid association staging system. *Thyroid*, vol. 20, no. 12, pp. 1341-49, 2010.
6. Leboulleux S, Schroeder P, Busaidy N, Auperin A, Corone C, et al. Assessment of the incremental value of recombinant tsh stimulation before FDG PET/CT imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, no. 94, pp. 1310-1316, 2009.
7. Eloy JA, Brett EM, Fatterpekar GM, Kostakoglu L, Som PM, Desai SC, Genden EM. The significance and management of incidental[18F]fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography uptake in the thyroid gland in patients with cancer. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Aug;30(7):1431-4. doi: 10.3174/ajnr.A1559. Epub 2009 Apr 2.
8. Herrera van Oostdam DA, Jaimes Piñón T, Martínez-Martínez MU, Oros-Ovalle C, Aléman-Sánchez N, Abud-Mendoza C. IgG4-related disease, retrospective histopathological diagnosis. Prevalence in a University Hospital. *Reumatol Clin*. 2015 Nov-Dec;11(6):335-9. doi: 10.1016/j.reuma.2014.12.007. Epub 2015 Mar 18.
9. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9;366(6):539-51. doi: 10.1056/NEJMra1104650.

ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AL CROMOSOMA X: A PROPÓSITO DE UN CASO

AUTORES:

Jiménez Varo, I¹; Remón Ruiz², PJ; Dios Fuentes², E; Bueno Delgado, M³; Cózar Dueñas, M²; Soto Moreno, A²; Venegas Moreno, E².

CENTRO DE TRABAJO:

Unidad de Metabolopatías.

1 Servicio de Endocrinología y Nutrición Hospital Universitario Virgen Macarena.

2 Servicio de Endocrinología y Nutrición Hospital Universitario Virgen del Rocío.

3 Unidad de Gestión Clínica de Pediatría Hospital Universitario Virgen del Rocío.

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD) es la enfermedad peroxisomal más frecuente, con una incidencia de 1:17000 recién nacidos vivos¹. Fue descrita por primera vez en 1897 por Heubner.

Presentamos el caso de un varón de 48 años que comenzó con síntomas de frontalización y trastorno de la marcha, siendo derivado al servicio de Neurología, con empeoramiento progresivo precisando silla de ruedas, y alteración del comportamiento consistente en desinhibición, irritabilidad, pérdida de control de esfínteres, indiferencia afectiva y apatía.

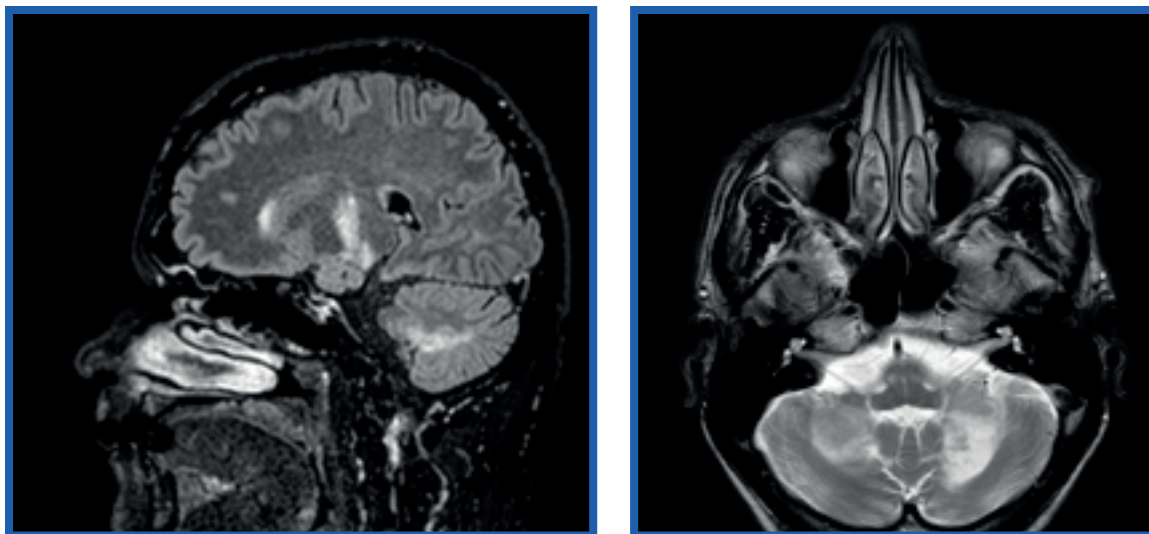
Se realizó analítica sanguínea general, estudio serológico, Anticuerpos Antinucleares (ANA) y Anticitoplasma de Neutrófilos (ANCA) y una punción lumbar, sin anormalidades.

Se solicitó una Resonancia Magnética Nuclear (RMN) cervical y craneal (fig.1), reflejando a nivel medular atrofia difusa sin significación patológica y a nivel craneal numerosas lesiones hipointensas en T1 e hiperintensas en T2, que afectaban a ambos tractos córtico-espinales, núcleos dentados cerebelosos y pedúnculos cerebelosos superiores, junto a rotura de la Barrera Hematoencefálica (BHE).

Se realizó Electromiografía (EMG), evidenciando signos de polineuropatía mixta en miembros inferiores, con datos de baja amplitud sensitiva y reducción de las velocidades motoras.

FIGURA 1.

RMN que refleja la alteración de la sustancia blanca bilateral y simétrica en tracto corticoespinal, pedúnculos cerebrales medios y núcleos dentados.



Dada la afectación simétrica de sustancia blanca, se sospechó un trastorno metabólico, solicitando pruebas, sin objetivar alteraciones en la cuantificación de aminoácidos ni acilcarnitinas, pero sí elevación de Ácidos Grasos de Cadena Muy Larga (AGCML) en sangre, concretamente del ácido hexacosanoico (C26:0), con un resultado de 2,18 micromol/litro ($\mu\text{mol/l}$) tenido como límite superior el laboratorio de referencia 0,17 $\mu\text{mol/l}$, y del ácido tetracosanoico (C24:0), con niveles de 47 $\mu\text{mol/l}$ siendo el límite de 14 $\mu\text{mol/l}$.

Además, existía inversión del cociente de dichos AGCML con el ácido behénico C22:0 (C26:0/C22:0 de 0,071 y de C24:0/C22:0 de 1,54, siendo los límites para el laboratorio de $0,77 \pm 0,12$ y de $0,012 \pm 0,004$ respectivamente), permitiendo establecer el diagnóstico de X-ALD.

Para confirmarlo, se realizó estudio genético de ABCD1, observando delección en hemocigosis en posición c.1415_1416delAG dando un codón prematuro p.GLn472ArgfsX83 y conllevando una proteína truncada con pérdida del 26% de sus aminoácidos, compatible con el diagnóstico establecido.

Al paciente se le educó dietéticamente y se determinaron niveles de testosterona y cortisol en sangre, siendo normales.

La gravedad de esta entidad es más intensa en varones hemocigotos y menor en mujeres heterocigotas². Existe déficit de beta oxidación perixisomal de los AGCML, llevando secundariamente a la acumulación de éstos (especialmente C26:0 y C24:0)

en el sistema nervioso central, médula espinal, corteza suprarrenal y tejido testicular fundamentalmente. Este déficit obedece a mutaciones del gen ABCD1 (xq28) del cromosoma X, que provocan la disfunción de la proteína ALDp (lignoceril-CoA sintetasa), fundamental en el transporte de los AGCML desde el citoplasma al lumen del peroxisoma³.

Aparece variabilidad fenotípica, según la afectación neurológica y edad de aparición⁴⁻⁵:

- Cerebral: la más rápidamente progresiva. Afecta entre los 2,5 y 12 años, siendo rara en adolescentes (<7%) o adultos (<5%). Aparece déficit cognitivo moderado, sordera neurosensorial, ataxia cerebelosa, hemiplejía, insuficiencia suprarrenal primaria subclínica, convulsiones y demencia.

- Adrenomieloneuropatía (AMN): segunda y cuarta década. Existe paraparesia espástica con alteraciones de la marcha, disfunción sexual e insuficiencia suprarrenal en 2/3 de los pacientes.

- Addison: en torno al 10% de los pacientes padecen insuficiencia suprarrenal, sin afectación cerebral, aunque existe riesgo de desarrollarla⁴.

- Mujeres heterocigotas: El 50% presenta afectación neurológica lentamente progresiva. La insuficiencia suprarrenal es rara.

El diagnóstico se sustenta en la clínica, RMN, la demostración de acúmulo de los AGCML en suero, concretamente de C26:0 y C24:0, y la inversión del cociente con C22:0.

La prueba de imagen más sensible es la RMN, que evidencia afectación bilateral y simétrica de la sustancia blanca a nivel central. Se objetiva hiperintensidad en T2, especialmente en la región tèmoro-occipital y cuerpos callosos. Según la localización de la lesión, se clasifica en⁶:

1. Lóbulo parietooccipital y esplenio del cuerpo calloso.
2. Lóbulo frontal y rodilla del cuerpo calloso.
3. Frontopontina y corticoespinal.
4. Cerebelosa.
5. Combinación lóbulo frontal y parietooccipital.

Debe realizarse diagnóstico diferencial con entidades con sintomatología similar: paraparesia espástica hereditaria, esclerosis múltiple, infección por VIH, déficit de ácido fólico y vitamina B12, esclerosis lateral, xantomatosis cerebrotendinosa y otras enfermedades perixisomales⁷.

La determinación de AGCML es crucial aunque debido a la posibilidad de falsos positivos y negativos, es necesaria la demostración de mutación en ABCD17.

En cuanto al tratamiento, deben abordarse varias esferas⁵:

- Tratamiento dietético precoz y preventivo: tiene como finalidad reducir la ingesta de AGCML y grasas saturadas para evitar su acumulación. Se proporcionan de 5-10 miligramos/día (mg/d) de C26:0 y el aporte de grasas se limita al 15% del total. Se deben evitar alimentos como aceites vegetales, pescados y carnes grasas, lácteos, granos y frutos secos, yema de huevo y cutícula de plantas. Se asocia aporte de calorías en forma de glicerol trioleato y glicerol trierucato (GTO/GTE) en proporción 4:1, conociéndose esta mezcla como aceite de Lorenzo⁸. Se administran 2-3 mlilitros/kilogramo/día (ml/kg/d), y como puede asociar trombocitopenia, linfopenia y afectación hepática, se recomienda realización de hemograma trimestralmente y perfil hepático semestralmente⁸. Es debatido si frena la progresión neurológica, al no correlacionarse los niveles de AGCML con el grado de afectación neurológica, considerando que disminuyan en plasma pero no en tejido cerebral. Así, cuando la clínica neurológica está instaurada, no aporta beneficio⁹.
- Tratamiento sintomático: debe controlarse semestralmente la función adrenal. En caso de crisis comicial se emplearán antiepilépticos y para la espasticidad bacofen⁵.

El único tratamiento útil en la prevención de la progresión neurológica es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico a partir de médula ósea, sangre de cordón o sangre periférica. El principal inconveniente radica en la morbi-mortalidad del procedimiento¹⁰. Por eso, se ha propuesto la terapia génica, transfiriendo el gen ABCD1 en fibroblastos y células hematopoyéticas mediante un vector lentiviral derivado del virus VIH, aunque son necesarios más estudios para difundir su aplicación¹⁰. El TPH está indicado ante la aparición de lesiones nuevas, aumento de las ya existentes en la RMN, o aparición de nuevos síntomas neurológicos.

Debe ofrecerse consejo genético a familiares para detectar portadores y establecer seguimiento de varones presintomáticos⁶. Sería interesante su inclusión dentro del cribado neonatal en nuestro país, debiendo realizarse al menos en hombres jóvenes con insuficiencia suprarrenal de causa no filiada.

1. Bezman L., Moser AB, Raymond GV, Rinaldo P, Watkins PA, Smith KD, et al. Adrenoleukodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening *Ann Neurol* 2001;49:512-517.
2. Heubner O: Über diffuse Hirnsclerose. *Charité Ann* 1897;22:298-310.
3. Kemp S, Valianpour F, Mooyer PA, Kulik W, Wanders RJ: Method for measurement of peroxisomal very-long-chain fatty acid {beta}-oxidation in human skin fibroblasts using stable-isotope-labeled tetracosanoic acid. *Clin Chem* 2004;50:1824-1826.
4. Moser HW, Bergin A, Naidu S, Ladenson PW. Adrenoleukodystrophy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20:297-318.
5. Girós M, Gutiérrez-Solana LG, Pedrón C, Coll J, Pineda M, Campistol J, et al. Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. Disponible Online: <http://ae3com.eu/protocolos/protocolo6.pdf>.
6. Schiffmann R, van der Knaap MS: Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology* 2009;72:750-759.
7. Theda C, Woody RC, Naidu S, Moser AB, Moser HW: Increased very long chain fatty acids in patients on a ketogenic diet: a cause of diagnostic confusion. *J Pediatr* 1993, 122:724-726.
8. Mingorance A, Taberner C, Tapia J, Martín MJ, Lloret Sempere T, Flores J. Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. A propósito de un nuevo caso. *An Esp Pediatr* 1999;50:509-512.
9. Prieto A, Penacho MA, Andrés R, Fernández A, González C, Díez A. Tratamiento dietético de la adrenoleucodistrofia ligada a X: ¿es útil el aceite de Lorenzo? *Endocrinol Nutr* 2013;60(1):37-47.
10. Cartier N, Aubourg P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy in X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Brain Pathology* 2010;20:857-862.

INCIDENTALOMA SUPRARRENAL, FIEBRE Y DIAFORESIS

AUTORES:

Omiste Romero A¹, Maldonado Araque C², Contreras Bolívar V², Nagib Raya R³, Bautista Recio C⁴

CENTRO DE TRABAJO:

1 Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga

2 Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga

3 Hospital Quirón, Marbella (Málaga)

4 Hospital Punta de Europa, Algeciras (Cádiz)

CASO CLÍNICO

Paciente de 64 años sin antecedentes de interés que acude a consulta derivado por aparato digestivo para estudio de lesiones suprarrenales bilaterales detectadas por presentar clínica consistente en hiporexia, pérdida de peso involuntaria, disfagia y aerofagia de meses de evolución asociado a síndrome febril y diaforesis de predominio nocturno en el último mes.

En el TAC toraco-abdominal con contraste (figura 1) se describe: glándulas suprarrenales aumentadas de tamaño debido a la presencia de dos masas, de 63mm en la derecha y de 75mm la izquierda, homogéneas, bien delimitadas, con valores de atenuación medios de 70UH. Se acompañan de un aumento de la atenuación de la grasa adyacente y engrosamiento de la fascia perirrenal bilateral y de la fascia lateroconal bilateral. Destacan a su vez dos nódulos compatibles con adenopatías en el espacio perirrenal derecho siendo el mayor de 14mm.

FIGURA 1.

Imágenes de TAC toraco-abdominal



En el estudio de funcionalidad destaca como único hallazgo una discreta elevación de normetanefrina en orina de 24h, no presentando datos analíticos de hiper ni hipofunción. Analíticamente destaca una glucemia basal de 68mg/dL, PCR 174mg/L, LDH 2495UI/L (valores normales 208-378) y ferritina 1867ng/mL (valores normales 20-250).

Durante la anamnesis, el paciente describe también sensación de pesadez testicular de una semana de evolución además de la clínica previa descrita. Se solicita ecografía testicular donde se describe a nivel de testículo izquierdo un área de aproximadamente 22.9x20x20.5mm con zonas hipoecogénicas y aumento generalizado de vascularización intraparenquimatosa a nivel de cuerpo y cola de epidídimo compatible con orquiepididimitis complicada con zona flemonosa vs proceso neoplásico intratesticular.

En el curso de su estudio el paciente sufre un deterioro progresivo del estado general, mayor descenso de peso e hipotensión por lo que se ingresa en su hospital de referencia para estabilización y para completar el estudio. Dado el rápido deterioro del paciente se decide realizar punción de ambas masas, estableciéndose el diagnóstico de Linfoma no Hodgkin B de células gigantes. Durante su estancia hospitalaria el paciente precisó de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos por presentar parada cardíaca, no consiguiéndose estabilización, por lo que falleció sin poder completarse el estudio de la lesión testicular ni iniciarse tratamiento.

DISCUSIÓN

Los tumores de las glándulas suprarrenales pueden ser una neoplasia primaria o secundaria. Los tumores suprarrenales primarios son fundamentalmente adenomas, carcinomas suprarrenales, quistes suprarrenales, feocromocitomas, ganglioneuromas y mielolipomas¹. Menos del 5% de los incidentalomas suprarrenales son malignos y solo 1 de cada 7 presenta una producción excesiva de hormonas suprarrenales². Las distintas causas de masas suprarrenales bilaterales se describen en la Tabla 1.

TABLA 1.

Causas de masas adrenales bilaterales.

Tumores malignos <ul style="list-style-type: none">- Metástasis: Carcinoma de pulmón, Carcinoma de mama, Tumor maligno renal, Melanoma, Cáncer de colon- Primarias: Linfoma, Feocromocitoma, Carcinoma adrenocortical, Neuroblastoma
Endocrinopatías <ul style="list-style-type: none">- Síndrome de Cushing corticotropin-dependiente- Hiperplasia macronodular adrenal- Hiperplasia adrenal congénita- Feocromocitoma benigno
Enfermedades infecciosas <ul style="list-style-type: none">- Tuberculosis- Infecciones por hongos: histoplasmosis, blastomicosis, coccidiomicosis y criptococosis
Miscelánea <ul style="list-style-type: none">- Mielolipoma- Hemorragia- Amiloidosis

En el caso de nuestro paciente, el diagnóstico final fue de Linfoma no Hodgkin de células B gigantes. En el TAC toraco-abdominal realizado al mismo solo se encontraron dichas lesiones por lo que podríamos estar ante un caso de linfoma suprarrenal primario, sin embargo la patología testicular detectada durante el estudio no pudo finalmente filiarse por el empeoramiento clínico del paciente por lo que no podemos descartar el que el primario tuviese una localización testicular, si bien es verdad que la histología del linfoma es característica del conocido como linfoma adrenal primario. El linfoma adrenal primario, es decir, la afectación exclusiva de la glándula suprarrenal por este tumor, es una entidad extremadamente rara de la que se han descrito menos de 100 casos en los últimos 40 años. El linfoma se puede diseminar a otras partes del cuerpo y la participación de las glándulas suprarrenales en el linfoma maligno se describe en el 25% de las autopsias ³. El

Linfoma no Hodgkin de células B gigante es el subtipo histológico predominante de estos tumores suprarrenales, que incluye aproximadamente el 70% de los casos linfomas adrenales primarios, mientras que el subtipo inmunofenotipo T constituye aproximadamente el 10% de todos los casos⁴.

En la mayoría de los pacientes se presenta como una masa suprarrenal uni o bilateral asociada a sintomatología inespecífica y, en ocasiones, a insuficiencia suprarrenal⁵. Generalmente ocurre en ancianos varones y aproximadamente el 70% de los casos son bilaterales². De acuerdo con estudios previos, la relación hombre : mujer es de 7 : 1 y la edad media en el momento del diagnóstico es de 70 años⁶.

El diagnóstico clínico de linfoma primario adrenal suele ser un reto debido a sus manifestaciones clínicas inespecíficas y a presentaciones poco comunes. Los síntomas más comunes de los linfomas suprarrenales bilaterales son: dolor abdominal (67%), pérdida de peso (67%) y fatiga o debilidad (44%)⁷. Aunque se han descrito diversos tamaños en estos tumores que varían entre 4 y 17 cm, no existe una correlación entre el tamaño del tumor y la hipofunción suprarrenal⁸.

Hay varias modalidades de tratamiento que incluyen quimioterapia, cirugía, cirugía con quimioterapia o radioterapia y terapia sustitutiva con corticoides en caso de presentar insuficiencia suprarrenal asociada. No obstante, el pronóstico de esta enfermedad es malo y este se incrementa si hay niveles elevados de lactato deshidrogenasa sérica, si la edad es avanzada, si existe insuficiencia suprarrenal, si hay afectación bilateral, si el tamaño del tumor grande o si hay afectación de otros órganos⁹.

Aunque la mayoría de los pacientes con linfomas adrenales primarios tienen un tiempo limitado de supervivencia, se ha descrito remisión completa de la enfermedad después del inicio de la quimioterapia en algunos pacientes¹⁰.

1. WAKABAYASHI Mitsumi, et al. "Diffuse large B-cell lymphoma solely involving bilateral adrenal glands and stomach: report of an extremely rare case with review of the literature". *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(11):8190-8197.
2. ERÇOLAK Vehbi, et al. "Bilateral primary adrenal non-hodgkin lymphoma". *Turkish J Haematol Off J Turkish Soc Haematol*. 2014;31(2):205-206.
3. HOLM Jakob, et al. "Bilateral Primary Adrenal Lymphoma Presenting with Adrenal Insufficiency". *Case Rep Endocrinol*. 2012;2012:1-3.
4. CHEN Peijie, et al. "Bilateral primary adrenal diffuse large B cell lymphoma without adrenal insufficiency: A case report and review of the literature". *Mol Clin Oncol*. 2017;7(1):145-147.
5. DUTTA Pinaki, et al. "Primary adrenal lymphoma". *Endocrinologist*. 2005;15(6):340-342.
6. WANG Jun-Ping, et al. "Imaging features of primary adrenal lymphoma". *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(20):2516-2520.
7. ELLIS Ronald et al. "Bilateral adrenal non-Hodgkin's lymphoma with adrenal insufficiency". *Postgrad Med J*. 2000;76(898):508-509.
8. KACEM Karima, et al. "Primary Adrenal Lymphoma". *Turkish J Hematol*. 2014;31(2):188-191.
9. AZIZ Shiekh Aejaz, et al. "Primary adrenal lymphoma: Differential involvement with varying adrenal function". *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(3):220-223.
10. MOZOS Ana, et al. "Most primary adrenal lymphomas are diffuse large B-cell lymphomas with non-germinal center B-cell phenotype, BCL6 gene rearrangement and poor prognosis". *Mod Pathol*. 2009;22(9):1210-1217.

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO DE CAUSA INFRECUENTE

AUTORES:

Contreras-Bolívar V¹, Maldonado-Araque C¹, Omiste-Romero A², Escobar-Sevilla J³.

***Contreras-Bolívar V1: Victoria Contreras Bolívar

CENTRO DE TRABAJO:

1. UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario de Málaga.
2. UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Victoria de Málaga.
3. UGC Medicina Interna. Hospital Virgen de las Nieves de Granada.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 36 años que consulta por amenorrea de 8 años de evolución. Presenta antecedentes de hipotiroidismo primario autoinmune en tratamiento con Eutirox 200 mcg/24h, angioma venoso en protuberancia e hiponatremia severa hipoosmolar sintomática coincidiendo con el fallecimiento de su padre.

Ante ciclos menstruales irregulares con baches amenorreicos consultó con Ginecología en 2012, sin hallar alteraciones anatómicas y se pautó tratamiento con anticonceptivos orales (durante 3 años). No presenta mastodinia, ni ginecomastia o galactorrea ni sintomatología sugerente de hipertensión intracraneal. La paciente indica que el cuadro de amenorrea se inició a los 8-10 meses del fallecimiento de su padre. Desde entonces, presenta astenia que progresivamente se ha incrementado y que actualmente le impide la realización de su vida diaria, cambios de humor frecuentes y dolor abdominal intermitente, sin náuseas, vómitos ni mareos.

A la exploración presenta tensión arterial (TA) 97/62 mmHg con frecuencia cardiaca (Fc) 119 lpm en bipedestación y TA 114/76 mmHg y Fc 86 lpm en decúbito. Hiperpigmentación cutánea y vello corporal de distribución femenina disminuido. La auscultación cardiaca y pulmonar es normal y no hay hallazgos en la exploración abdominal.

En la analítica de sangre presenta glucosa 64 mg/dl, Na 136 mEq/l, K 5,2 mEq/l, TSH 13,44 mU/L (VN 0,3-5), anticuerpos TPO >1300, FSH<0,3 UI/L, LH 0,07 UI/L y Estradiol<20 pg/ml, sin otras alteraciones. Ante los hallazgos exploratorios, se amplia analítica: ACTH 3039 (VN <50), Cortisol 5,26 µg/dl (VN>10) y anticuerpos anti 21-hidroxilasa 8,2 (positivos), sin otras alteraciones.

Ante estos hallazgos es diagnosticada de Enfermedad de Addison autoinmune y se inicia tratamiento con Hidrocortisona 20 mg-0-10 mg y Fludrocortisona 0,05 mg/24 h. En este momento no se pauta tratamiento hormonal con estrógenos. A los 4 meses del inicio del tratamiento con gluco y mineralcorticoides, la paciente presenta ciclos menstruales regulares y cifras de TA dentro de normalidad con mejoría del estado general. En la analítica se halla -en fase folicular- FSH 7 UI/L, LH 3.02 UI/L, estradiol 178 pg/ml, TSH 0,01 mU/L y T4l 2,1 ng/dl (0,78-1,8). Se disminuye la dosis de Eutirox a 75 mcg/día con eutiroidismo en siguiente revisión.

Al año del inicio del tratamiento, presenta buen estado general con normotensión y ciclos menstruales regulares. En control analítico presenta iones dentro de normalidad, ACTH 327 pg/ml, TSH 0,9 mU/L, T4l 1,48 ng/dl, FSH 8,1 UI/L, LH 4,6 UI/L, Estradiol 156 pg/ml.

DISCUSIÓN

En el caso, la forma de presentación de la enfermedad fue por amenorrea. Se define amenorrea como la ausencia de menstruación. Existe amenorrea primaria cuando la menarquia no se ha presentado a la edad de 16 años. La amenorrea secundaria se refiere al cese de menstruación durante más de 6 meses. La mayoría de las causas de amenorrea secundaria son: síndrome de ovario poliquístico, amenorrea hipotalámica, hiperprolactinemia y fallo ovárico (se detallan las causas de amenorrea en la tabla 1) ⁽¹⁾⁽²⁾.

TABLA 2.

Causas de amenorrea.

FISIOLÓGICAS
1. Gestación y lactancia
2. Post-menopausia
IATROGÉNICAS
1. Acetato de medroxiprogesterona depot
2. DIU de Levonorgestrel
3. Píldora de Progesterona
AMENORREA PRIMARIA
1. Anomalías cromosómicas (50%)
- Síndrome de Turner
- Otras alteraciones cromosómicas ligadas al X.
2. Hipogonadismo secundario (25%)
- Síndrome de Kallman
- Enfermedad hipofisaria
- Amenorrea hipotalámica
3. Malformaciones genitourinarias (15%)
- Himen imperforado
- Ausencia de utero, cérvix o vagina (Sd. Roktansky, Sd. Insensibilidad a los andrógenos)
4. Otras
- Hiperplasia adrenal congénita
- Síndrome de ovario poliquístico
*** La mayoría de las causas de amenorrea secundaria también pueden causar amenorrea priamaria
AMENORREA SECUNDARIA
1. Ováricas (70%)
- Síndrome de ovario poliquístico
- Fallo ovárico prematuro
2. Hipotalámica (15%)
- Hipogonadismo hipogonadotropo
- Amenorrea hipotalámica
- Pérdida ponderal
- Lesiones infiltrativas del hipotálamo
- Fármacos (ej. Opiáceos)
3. Hipofisarias (5%)
- Hiperprolactinemia
- Hipopituitarismo
4. Uterinas (5%)
- Adherencias uterinas –Sd. Asherman-
5. Otras alteraciones endocrinas (5%)
- Disfunción tiroidea
- Hiperandrogenismo –Sd. Cushing, Hiperplasia Adrenal Congénita, Tumores

En la evaluación de la amenorrea se ha de realizar una historia clínica completa y exploración física exhaustiva, ya que guiarán el proceso diagnóstico ⁽²⁾.

Las enfermedades sistémicas o severas pueden causar hipogonadismo hipogonadotropo. Independientemente del desencadenante, la amenorrea acontece por la supresión de la pulsatilidad de la liberación de la GnRH, que dan lugar a la alteración del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal ⁽³⁾ –en nuestro caso probablemente por la presencia de enfermedad sistémica así como aumento de la secreción de ACTH-. En nuestra paciente, era fundamental realizar el diagnóstico diferencial con la insuficiencia ovárica primaria autoinmune que puede asociarse a la enfermedad de Addison (esta cursa con aumento de FSH y LH).

La insuficiencia adrenal es una situación amenazante para la vida. La sintomatología cardinal (debilidad, fatiga, anorexia y dolor abdominal con hipotensión ortostática e hiperpigmentación cutánea) la describió por primera vez Thomas Addison en 1855 y definió la enfermedad como un trastorno caracterizado por una alteración de la función adrenocortical, con déficit de glucocorticoides, mineralocorticoides y/o andrógenos adrenales ⁽⁴⁾.

Su origen puede ser primario en la glándula adrenal o secundario a una alteración en el eje hipotálamo-hipofisario ⁽⁵⁾. La insuficiencia adrenal primaria (IAP) es consecuencia de una destrucción progresiva del cortex adrenal, y para que aparezca la clínica es necesaria una pérdida de al menos el 90% del parénquima glandular.

La prevalencia de IAP se estima en 35-60 casos por millón de habitantes ⁽⁶⁾.

En la tabla 2 se recogen las causas más frecuentes de IAP ⁽⁴⁾.

TABLA 2.

Causas de insuficiencia adrenal primaria en el adulto.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL GLOBAL
1. Trastornos adquiridos
- Adrenalitis autoinmune
- Infecciones: tuberculosis, micosis, parasitosis, VIH
- Metástasis adrenales bilaterales (pulmón, mama, melanoma, linfoma)
- Enfermedades granulomatosas y por depósito (excepcional): sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis
- Hemorragia suprarrenal bilateral (sepsis, coagulopatías, tratamiento con anticoagulantes, anticuerpos antifosfolípido, traumatismo abdominal, postoperatorio cirugía mayor)
2. Enfermedades genéticas (con presentación de IA en edad adulta)
- Hipoplasia suprarrenal congénita (formas parciales).
- Adrenoleucodistrofia
3. Yatrógena
- Fármacos:
+ Inhibición de enzimas implicadas en la síntesis del cortisol: ketoconazol, fluconazol, etomidato, aminoglutetimida, metopirona, trilostano, suramina
+ Inhibición de enzimas implicadas en el metabolismo del cortisol: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina
+ Por hemorragia: anticoagulantes, sunitinib
+ Destrucción adrenal: mitotano
+ Por hemorragia: anticoagulantes, sunitinib
+ Cirugía: suprarrenalectomía bilateral
DEFICIENCIA SELECTIVA DE MINERALCORTICOIDES
1. Hipoaldosteronismo: primario y secundario
2. Pseudohipoaldosteronismo

Es una enfermedad de instauración lenta y se suele expresar coincidiendo con situaciones de estrés como enfermedades intercurrentes de cierta gravedad. Es frecuente la sensación de malestar crónico, astenia, debilidad generalizada, anorexia, pérdida de peso y agotamiento que empeora con el ejercicio y mejora con el reposo ⁽²⁾. Los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos ocasionales, dolor abdominal o diarrea alternando con estreñimiento, son también frecuentes. Los estudios radiológicos y endoscópicos son normales habitualmente.

En la mayoría de pacientes la TA es baja, en algunos pacientes se manifiesta como hipotensión postural pudiendo presentar mareo ortostático o síncope. Estos síntomas son consecuencia de la depleción de volumen debido al déficit de aldosterona.

La hiperpigmentación es el hallazgo físico más característico y se debe al incremento en la producción de proopiomelanocortina, prohormona de la ACTH, MSH y otras, debido a la pérdida de la retroalimentación negativa que ejerce el cortisol sobre la secreción de esta hormona.

En las mujeres la pérdida de vello púbico y axilar, así como la pérdida de la libido, son consecuencia del déficit de andrógenos adrenales; esto no ocurre en el varón. La amenorrea se observa en el 25% de las mujeres y es consecuencia de los efectos de la enfermedad crónica y de la pérdida de peso, o debida a un fallo ovárico primario autoinmune asociado ⁽⁷⁾.

Las manifestaciones musculo-esqueléticas incluyen mialgias y artralgiás, y en algunos pacientes, contracturas de miembros inferiores.

Los pacientes con historia de IAP de larga evolución pueden manifestar alteraciones psiquiátricas, ocasionalmente severas. Un 20-24% de los pacientes sufren depresión y psicosis, que se manifiestan como irritabilidad, negativismo, agitación, alucinaciones, delirio paranoide y catatonía.

A menudo, pacientes con síndrome poliglandular tipo I presentan candidiasis oral que no responde al tratamiento esteroideo y requiere terapia específica ⁽⁷⁾.

La evaluación diagnóstica en un paciente con sospecha o riesgo de IAP incluye dos partes: confirmación de la existencia de insuficiencia adrenal -diagnóstico sindrómico- e identificación de la causa responsable -diagnóstico etiológico- ⁽⁸⁾⁽⁹⁾.

La determinación de cortisol sérico basal es la primera prueba a realizar, puesto que permite confirmar o descartar la enfermedad sin necesidad de estudios adicionales (estudios dinámicos) en un porcentaje elevado de casos ⁽⁸⁾. Se ha evidenciado que un cortisol plasmático <3 µg/dl -según unos autores- o <5 µg/dl -según otros-, arroja una especificidad del 100% para el diagnóstico de IA. Por tanto, el hallazgo de un cortisol plasmático <3 µg/dl confirma el diagnóstico de IA y no requiere ningún test adicional de confirmación. Un valor 3-5 µg/dl es altamente sugestivo de IA, aunque

una pequeña proporción de sujetos sanos puede encontrarse en este rango. Un valor de cortisol $>15 \mu\text{g/dl}$ descartaría con alta seguridad una IA. Un valor $10-15 \mu\text{g/dl}$ es muy sugestivo de normalidad del eje adrenal, si bien un pequeño porcentaje de pacientes con IA puede tener cortisol sérico en este rango. Los valores de normalidad referidos corresponden a determinaciones efectuadas entre las 8:00 y las 9:00 horas de la mañana y no son extrapolables a otras horas del día ⁽⁹⁾.

La determinación de ACTH es de utilidad en casos de sospecha de IAP, ya que la pérdida de la retroalimentación sobre las células corticotropas resultante de la disminución de los valores de cortisol ocasiona un incremento en la secreción de ACTH que da lugar a valores plasmáticos elevados, generalmente en más del doble del normal. Un cortisol basal diagnóstico de IA acompañado de una ACTH elevada confirma el diagnóstico. Si el cortisol basal está en rango no diagnóstico, una concentración de ACTH claramente elevada lo confirma ⁽⁹⁾.

La hiponatremia se encuentra en un 85-90% de pacientes y refleja la pérdida de sodio y la depleción de volumen debida al déficit mineralocorticoide y el incremento de la secreción de vasopresina secundaria al déficit de cortisol. El déficit de secreción mineralocorticoide provoca también hiperpotasemia, presente en un 60-65% de los casos, asociada a acidosis metabólica hiperclorémica. La hipoglucemia se observa tras ayuno prolongado o tras unas horas después de ingerir una comida rica en hidratos de carbono. Es rara en adultos en ausencia de infección, fiebre o consumo de alcohol ⁽⁸⁾.

Una vez establecido que la IA es el resultado de un fallo primario de la glándula adrenal, debe identificarse la causa responsable. Es fundamental la anamnesis detallada que podrá descartar causas como el consumo de ciertos fármacos y otras enfermedades asociadas capaces de producir IAP por diversos mecanismos (tabla 2).

La adrenalitis autoinmune acontece en el 70-90% de los casos de IAP, por lo que la demostración de autoinmunidad frente al córtex adrenal habitualmente constituye el primer paso en el diagnóstico etiológico de esta entidad. El principal antígeno reconocido por los ACA es la enzima 21-hidroxilasa, que puede determinarse mediante radioinmunoanálisis -presencia y cuantía de los anticuerpos frente a esta enzima- ⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾.

La base del tratamiento de la IAP es la terapia sustitutiva con glucocorticoides (GC). Independientemente de la etiología de la IA, el objetivo de la terapia sustitutiva con GC es reproducir la secreción endógena de cortisol. El GC ideal es aquel que simule el ritmo endógeno, no presente variabilidad en su metabolismo, y que sea de fácil titulación y monitorización. En la actualidad se recomienda el uso de hidrocortisona como elección. En sujetos sanos se ha establecido que la producción endógena de cortisol diaria es de 5-7,4 mg/m², esta cantidad sería equivalente a una dosis sustitutiva oral de 15-20 mg/día de hidrocortisona. La prednisona y dexametasona se utilizaron en el pasado para evitar oscilaciones en los valores séricos de GC; sin embargo, sus desventajas: gran variabilidad inter e intraindividuo en su metabolismo, riesgo de sobredosificación y nula simulación del ritmo circadiano, han limitado su uso ⁽⁸⁾⁽⁹⁾.

Con respecto al tratamiento sustitutivo con mineralocorticoides, el único preparado disponible para la sustitución de la aldosterona la fludrocortisona. La dosis habitual de oscila 0,05-0,2 mg/día administrados en una toma única diaria a primera hora de la mañana. El tratamiento suele comenzarse con una dosis de 0,1 mg/día, que se podrá modificar posteriormente para ajustarse a las necesidades individuales de cada paciente ⁽⁸⁾.

La monitorización del tratamiento con GC y la modificación de su dosis se basa fundamentalmente en síntomas y signos clínicos, si bien los datos clínicos que pueden reflejar una dosis excesiva o deficiente del tratamiento no son específicos. No existen parámetros objetivos para valorar la calidad del tratamiento sustitutivo ⁽⁵⁾⁽⁹⁾.

1. Baird DT. Amenorrhoea. *Lancet* (London, England). England; 1997 Jul;350(9073):275–9.
2. Wass J, Owen K TH. *Oxford Handbook of Endocrinology and Diabetes*. Oxford University Press. Oxford; 2015.
3. Gordon CM. Functional Hypothalamic Amenorrhea. *N Engl J Med*. 2010;365–71.
4. Bornstein SR. Predisposing Factors for Adrenal Insufficiency. *N Engl J Med*. 2009;
5. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* (London, England). England; 2003 May;361(9372):1881–93.
6. Erichsen MM, Lovas K, Skinningsrud B, Wolff AB, Undlien DE, Svartberg J, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab*. United States; 2009 Dec;94(12):4882–90.
7. Kämpe O, Ph D. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med*. 2018;
8. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhop K, Bensing S, Betterle C, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med*. England; 2014 Feb;275(2):104–15.
9. De Miguel Novoa P TVE, Garcia NP, Rodriguez MM, Guerras IS, Martinez de Salinas Santamaria M de LA, Maso AA. Guidelines for the diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in the adult. *Endocrinol Nutr*. Spain; 2014 Sep;61 Suppl 1:1–35.

NEOPLASIA DIAGNOSTICADA TRAS CURACIÓN DE ENFERMEDAD DE CUSHING, ¿COINCIDENCIA O RELACIÓN?

AUTORES:

Barrera Martín, A.; Moreno Moreno, P.; Rebollo Román, Á.; Alcántara Laguna, M.D.; Alhambra Expósito, M.R., Gálvez Moreno, M.Á.

CENTRO DE TRABAJO:

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Mujer, 72 años, consulta por astenia, ganancia ponderal y DM2 de 8 años de evolución con buen control (última HbA1c 6.7%), sin complicaciones conocidas. Buena adherencia terapéutica. Realiza dieta; no ejercicio físico por debilidad muscular.

Antecedentes Personales

Destacan HTA, hipercolesterolemia, GAV 2-0-2. Tratamiento actual: sitagliptina 25 mg, valsartán 160 mg, clortalidona 50 mg, rosuvastatina 10 mg, lorazepam 1 mg, condroitin sulfato 400 mg, calcifediol 0.266 mg semanales, pantoprazol 20 mg.

Exploración Física

Peso 66.3 kg. Talla 150 cm. IMC 29,5 kg/m². Miembros inferiores: sin edemas ni signos de trombosis, sin lesiones. Auscultación cardiorrespiratoria normal. Fenotipo cushingoide (obesidad troncular con atrofia muscular y cara de luna llena). No jiba cervical, no acantosis nigricans, no estrías abdominales. No bocio.

Pruebas Complementarias Solicitadas Secuencialmente

- Bioquímica: glucosa 104 mg/dl, colesterol total 278 mg/dl, triglicéridos 189 mg/dl. Función renal normal. Cortisol tras 1 mg de dexametasona (x2): 20 y 17.2 mcg/dl.
- Cortisol en orina 24h: 454.2 mcg/24h. Cortisol basal 21.1 mcg/dl, ACTH 18.8 pg/ml. Resto de función hipofisaria normal.
- RM hipofisaria: lesión nodular de 2.7 x 2.2 x 1.2 mm en margen posterior izquierdo de hipófisis, compatible con microadenoma.

Juicio Clínico

Síndrome metabólico. Síndrome de Cushing ACTH dependiente: Enfermedad de Cushing (microadenoma hipofisario).

Plan

Tratamiento médico con Ketoconazol. Estudio preoperatorio completo, sin alteraciones. Un mes después, la paciente es intervenida mediante cirugía transesfenoidal, sin complicaciones inmediatas, pero con insuficiencia suprarrenal secundaria post-quirúrgica. Por tanto, cumple criterios de curación de enfermedad de Cushing.

Evolución

Cuatro meses después y ante aparición de epigatralgia y síndrome constitucional con pérdida de unos 12 kg de peso, se realiza TC abdominal, visualizándose: masa en LID de 29 x 25 x 58 mm (no visible en pruebas de imagen realizadas inmediatamente tras la cirugía). Tras valoración y estudio, es intervenida con diagnóstico final de: adenocarcinoma pulmonar bien diferenciado.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La enfermedad de Cushing es una enfermedad endocrinológica grave, causada por la secreción excesiva de cortisol por las glándulas suprarrenales debido a hiperproducción de ACTH por la hipófisis, normalmente debido a la existencia de un microadenoma (90% de los casos). La enfermedad se caracteriza por un aumento de los niveles circulantes de cortisol sérico (también urinario) y falta de ritmo circadiano. La prevalencia de esta enfermedad se estima en casi 40 casos por millón de habitantes, mientras que la incidencia varía desde 1.2 a 2.4 casos por millón de habitantes y año. Es tres veces más prevalente en mujeres que en hombres y suele presentarse en la 4^a-6^a décadas de la vida. ¹

Cuadro Clínico, Comorbilidades y Mortalidad

El cuadro clínico es muy florido e incluye gran variedad de manifestaciones: aumento de peso con obesidad central, debilidad muscular con miopatía proximal, adelgazamiento de la piel con formación de estrías, plétora facial, hematomas... En casos de Cushing ectópico suele haber un inicio rápido de los síntomas, siendo unos de los más frecuentes la aparición de HTA o hiperglucemia de difícil control, hipopotasemia, pérdida de peso (debido al estado catabólico de la enfermedad de base) e infecciones^{1,2,3}.

La tasa de mortalidad es más alta en los pacientes con Cushing debido a que el exceso de cortisol de forma crónica provoca³:

- Enfermedad cardiovascular: incluye tanto enfermedades vasculares (arteriosclerosis e hipertensión) como cardíacas (disfunción diastólica, principalmente). También se ha descrito alteración en el sistema vagal, con mayor riesgo de aparición de arritmias. Además, existen anomalías de la hemostasia en alrededor del 54% de los pacientes¹.
- Obesidad visceral: La prevalencia de obesidad, que generalmente es central y se caracteriza por adiposidad visceral, o sobrepeso, oscila entre el 32 y el 41% y entre el 21 y el 48%, respectivamente. La reversibilidad de las alteraciones en la composición corporal es limitada¹.
- Deterioro del metabolismo de la glucosa: La alteración en la tolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus oscila entre el 21 y 64% y entre el 20 y 47%, respectivamente, y se reduce después de la remisión de la enfermedad. Sin embargo, es muy probable que estas alteraciones se subestimen¹.
- Dislipemia: Presente en el 38-71% de los pacientes con enfermedad de Cushing. Parece ser la comorbilidad metabólica menos frecuente en esta enfermedad. Está representada, principalmente, por la hipercolesterolemia, con un constante aumento de LDL y disminución de HDL¹.
- Enfermedades infecciosas: La sepsis es una de las causas más comunes de mortalidad (concretamente la segunda, tras la enfermedad cardiovascular). La susceptibilidad a la infección es una consecuencia directa de la inmunosupresión inducida por el hipercortisolismo, que conlleva un estado de deficiencia inmune transitoria. Esto predispone a todo tipo de infecciones, principalmente fúngicas¹.
- Trastornos psiquiátricos y neurocognitivos: La depresión mayor y los trastornos de ansiedad han sido diagnosticados en el 54-81% de los pacientes con enfermedad de Cushing. La mejoría de estos trastornos después de la cirugía o el tratamiento médico del Cushing se ha descrito como errática, demorada o incompleta. También asocia deterioro neurocognitivo, principalmente de la memoria¹.

El síndrome clínico y las comorbilidades del Cushing han demostrado tener un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes, tanto física como mental y emocionalmente. Este deterioro parece persistir incluso después de una remisión exitosa a largo plazo¹.

Inflamación y corticoides

Los glucocorticoides son los fármacos más comúnmente usados como agentes antiinflamatorios e inmunomoduladores. La mayoría de los efectos están mediados por el receptor de glucocorticoide (factor de transcripción que regula la expresión de genes que codifican moléculas inflamatorias). Unas de las proteínas más implicadas en la inflamación y fenómenos autoinmunes son las MAPK. Las anomalías en la señalización de las mismas dan como resultado patológico inflamación, autoinmunidad e incluso, cáncer⁴.

En este sentido, es conocida la hiperplasia tímica de rebote que puede ocurrir al suspender un tratamiento corticoideo o realizar tratamiento de tumor productor de cortisol. Resulta que el volumen del timo puede disminuir bajo ciertas condiciones de estrés y, tras la resolución de las mismas, generalmente regresa a su tamaño habitual o se agranda. Esto se ha informado en pacientes tras tratamiento con quimioterapia, quemaduras, cirugías, tras terapia con esteroides o resolución de tumor productor de cortisol. Y es que, tras esto último, viene un periodo de insuficiencia suprarrenal relativa de forma repentina (a pesar del reemplazo con terapia sustitutiva con corticoides), lo que fisiológicamente se asemeja a terminación de estrés, pudiendo aparecer estos fenómenos inflamatorios⁵. En el caso de nuestra paciente, el fenómeno inflamatorio descrito es el desarrollo de una neoplasia, pues en pruebas complementarias en el momento de la cirugía no era visible.

Diagnóstico

Es un verdadero desafío, debido a la variabilidad en la presentación clínica y a la falta de síntomas y signos específicos. Como consecuencia, una serie de determinaciones hormonales basales y con supresión deben llevarse a cabo para el diagnóstico definitivo. Del mismo modo, también serán necesarias diferentes pruebas de imagen en función de los resultados bioquímicos¹.

Las determinaciones de laboratorio que más se usan son⁶:

- Cortisol salival nocturno: Sigue la variación circadiana del cortisol sérico. Una ventaja de esta prueba es que la recogida de la muestra es fácil y no invasiva, puede hacerse en domicilio y transferirla al laboratorio del hospital al día siguiente (incluso puede permanecer durante 48 horas a temperatura ambiente sin alterarse, y una semana, si está refrigerado)^{3,6}.

- Cortisol sérico nocturno: La medición de cortisol sérico nocturno (a las 23 o 24 h) se utiliza como prueba de screening del síndrome de Cushing, situación en la que estarían los niveles elevados, indicando ruptura del ritmo circadiano⁶.
- Cortisol urinario (orina 24 horas): La concentración de cortisol libre urinario refleja la de cortisol no ligado a proteínas, es decir, la fracción biológicamente activa (al igual que el cortisol salival). Se trata de una determinación importante en el diagnóstico de Cushing y que es ampliamente usada. Esta prueba presenta una sensibilidad del 98% y una especificidad del 92%^{3,6}.
- Test de supresión con 1 mg de dexametasona (Nugent): Lo que valora es la pérdida de feedback negativo. Consiste en la toma de 1 mg de dexametasona a las 23-24 h y extracción de cortisol sérico entre las 8-9 h de la siguiente mañana^{3,7}. Estas son las pruebas usadas como screening, mientras que las descritas a continuación son pruebas etiológicas⁸:
- Medición de ACTH: Niveles de ACTH claramente detectables indican una patología dependiente de ACTH, mientras que niveles indetectables sugieren Cushing ACTH independiente. Se recomienda su determinación al menos en dos ocasiones, para evitar errores de clasificación.
- Test de CRH: El fundamento de esta prueba es que el estímulo con CRH provoca aumento de cortisol y ACTH en pacientes con enfermedad de Cushing, pero no en aquellos con Cushing ectópico.
- Pruebas de supresión con altas dosis de dexametasona: Se puede realizar con la toma nocturna de 8 mg de dexametasona o con la administración de 8 mg a lo largo de 48 h (2 mg cada 6 horas).
- Test invasivo (sampling senos petrosos): El muestreo del seno petroso inferior bilateral con estimulación con CRH sigue siendo la prueba de referencia para la discriminación entre enfermedad de Cushing y Cushing ectópico, principalmente en aquellos casos sin imagen de adenoma en RM hipofisaria. En los casos en los que la CRH no esté disponible, puede usarse desmopresina, con resultados similares.

La prueba de imagen de elección para la sospecha de enfermedad de Cushing es la RM hipofisaria. Sin embargo, hasta en el 40% de los pacientes con enfermedad de Cushing no se visualiza el tumor hipofisario en RM, debido fundamentalmente

a que la mayoría son microadenomas. Cuando la RM no es posible, se puede usar TC. En el caso de Cushing ectópico se pueden usar TC o RM corporales, que suelen conducir al diagnóstico. Cuando estas imágenes son negativas, puede recurrirse al PET⁸.

Tratamiento

Los principales objetivos para el tratamiento de la enfermedad de Cushing incluyen:

1) normalización de la secreción de cortisol; 2) reversión del cuadro clínico; 3) prevención o reducción de comorbilidades/complicaciones; y 4) control de la enfermedad sin recurrencia¹.

- Tratamiento de primera línea: cirugía transesfenoidal. Consiste en la extirpación selectiva del tumor (adenomectomía), si es posible. La cirugía transcraneal ha sido desplazada por la cirugía transesfenoidal, de la que existen dos opciones: microscópica o endoscópica. La segunda se ha recomendado a partir de 1990 por su visión panorámica, lo que se asocia con mayor grado de resección y seguridad, menos invasión y mejores resultados¹.
- Tratamientos de segunda o tercera línea. La persistencia o recurrencia de la enfermedad requieren un tratamiento de segunda línea; en función de las características de la enfermedad y de cada paciente se decidirá uno u otro¹.

La reintervención hipofisaria es la opción preferida, fundamentalmente si se visualiza tumor residual en pruebas de imagen, aunque asocia un porcentaje elevado de fracasos y mayor tasa de complicaciones. No es buena opción en tumores invasivos o con infiltración del seno cavernoso^{1,9}.

La terapia médica puede utilizarse de forma exitosa para el control crónico de la secreción de cortisol, pero no representa un tratamiento curativo definitivo.

Es útil en las siguientes situaciones: 1) como tratamiento pre-quirúrgico; 2) tras la cirugía, como tratamiento adyuvante; 3) antes, durante y después de la radioterapia, hasta que esta sea efectiva; y 4) como tratamiento de primera línea en pacientes sin indicación de cirugía (tumor no visible en pruebas de imagen, expansión supraselar extensa, ubicación desfavorable, tumor invasivo) o con rechazo o contraindicación para la misma¹.

Existen fármacos de 3 tipos: fármacos dirigidos a suprarrenales (los más usados. Son muy eficaces para controlar el exceso de cortisol; sin embargo, no tratan el tumor en sí. La Unión Europea ha aprobado tres de ellos: ketoconazol, mitotane y metirapona. Deben ser usados de forma temporal y se consideran útiles para cualquier causa de síndrome de Cushing. El primero es el que fue usado en nuestra paciente de forma pre-quirúrgica); fármacos dirigidos a hipófisis (los más fisiológicos, sin embargo, ninguno ha sido aprobado para tal fin, salvo pasireótide); y fármacos dirigidos al receptor de glucocorticoides (eficaces para el rápido control del hipercortisolismo; interesantes si la enfermedad es grave o requiere control urgente. Mifepristona fue aprobada por la FDA en febrero 2012 para el tratamiento de la hiperglucemia en síndrome de Cushing endógeno [no candidatos a cirugía])¹.

La radioterapia hipofisaria puede actualmente considerarse también como tratamiento de primera línea en pacientes con tumores agresivos e invasivos que rechazan o tienen contraindicación para la cirugía. Actualmente se prefiere la radioterapia estereotáxica a la convencional, ya que tiene un porcentaje algo mayor de remisión y menos recurrencias¹.

La adrenalectomía puede resultar una opción muy interesante, principalmente en pacientes intolerantes a terapia médica y que requieran una disminución rápida de niveles de cortisol y/o que presenten deseo reproductor, por lo que la radioterapia no es la mejor opción. Existen dos opciones: adrenalectomía bilateral, que provocaría insuficiencia suprarrenal de por vida y riesgo aumentado de progresión de tumor hipofisario por falta de retroalimentación negativa (síndrome de Nelson); y adrenalectomía unilateral más radioterapia (experiencia limitada). La remisión de la enfermedad de Cushing es mayor, como se podría esperar, en casos de cirugía bilateral, mientras que los casos de persistencia o recurrencia menos frecuentes (debida a restos adrenales). Se prefiere el abordaje laparoscópico frente al abierto¹.

CONCLUSIÓN

Se presenta el caso de una paciente diagnosticada de enfermedad de Cushing tras realización de pruebas complementarias descritas, debido a astenia, debilidad muscular y ganancia ponderal. Estos son síntomas típicos de la enfermedad, pero

también comunes en la población general sin hipercortisolismo, por lo que se debe descartar Cushing en sujetos con la presencia de ellos, de forma combinada y características progresivas. Destacar en la paciente el diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar tras la curación del Cushing, cuyo desarrollo posiblemente esté relacionado con la disminución de los niveles de cortisol tras la cirugía. Otras patologías descritas tras la curación de esta enfermedad han sido hiperplasia tímica o empeoramiento de enfermedades inflamatorias.

1. PIVONELLO, R., et al., "The Treatment of Cushing's Disease". *Endocr Rev*, 2015. 36(4): p. 385-486.
2. SHIMON, I., "Screening for Cushing's syndrome: is it worthwhile?". *Pituitary*, 2015. 18(2): p. 201-5.
3. CECCATO, F. and BOSCARO, M., "Cushing's Syndrome: Screening and Diagnosis". *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2016. 23(3): p. 209-15.
4. AYROLDI, E., et al., "Mechanisms of the anti-inflammatory effects of glucocorticoids: genomic and nongenomic interference with MAPK signaling pathways". *FASEB J*, 2012. 26(12): p. 4805-20.
5. HWANG, J.W. and HWANG, P.H., "Rebound thymic hyperplasia after adrenalectomy in a patient with Cushing syndrome caused by adrenocortical adenoma: A case report". *Medicine (Baltimore)*, 2018. 97(15): p. e0367.
6. TURPEINEN, U. and HAMALAINEN, E., "Determination of cortisol in serum, saliva and urine". *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013. 27(6): p. 795-801.
7. LORIAUX, D.L., "Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome". *N Engl J Med*, 2017. 377(2): p. e3.
8. Daniel, E. and J.D. NEWELL-PRICE, "Diagnosis of Cushing's disease". *Pituitary*, 2015. 18(2): p. 206-10.
9. ASUZU, D., et al., "Normalized Early Postoperative Cortisol and ACTH Values Predict Nonremission After Surgery for Cushing Disease". *J Clin Endocrinol Metab*, 2017. 102(7): p. 2179-2187.

HIPONATREMIA SINTOMÁTICA COMO PRESENTACIÓN CLÍNICA DE UN MACROADENOMA HIPOFISIARIO

AUTORES:

Sánchez Torralvo FJ, González Molero I, Ruiz García I, Abuín Fernández J, Doulatram Gamgaram VK, Vallejo Herrera MJ, Oliveira G.

CENTRO DE TRABAJO:

UGC Endocrinología y Nutrición Hospital Regional de Málaga.

INTRODUCCIÓN

La hiponatremia como forma de presentación de un hipopituitarismo ha sido comunicada en diversas situaciones clínicas, pero infrecuentemente como primera manifestación de un tumor hipofisario.

CASO CLÍNICO

Motivo de consulta:

Desorientación y disminución del nivel de conciencia.

Antecedentes personales:

Varón de 71 años, residente en Rincón de la Victoria (alterna domicilio con Granada).

Independiente para las actividades básicas de la vida diaria.

Regenta un local de confección.

No alergias medicamentosas conocidas.

Fumador de 50 paquetes/año. No enolismo.

Hipertensión arterial, dislipemia sin tratamiento, hiperuricemia.

Úlcus gástrico con gastrectomía parcial

Antecedentes urológicos:

*RTU vesical en diciembre de 2012 con resultado de T1aAG + CIS.

*R-RTU tras ciclo de inducción con ausencia de neoplasia y foco sospechoso de carcinoma urotelial, instilaciones con gemcitabina.

Tratamiento habitual: Futuran plus (Eprosartan 600 / HCTZ 12.5), alopurinol 100, pantecta 40.

Enfermedad Actual

Acude traído a urgencias por tendencia al sueño y poca respuesta a estímulos en las últimas horas. Intervenido recientemente en hospital privado mediante RTU por tumor vesical con alta el 19.07.15. Refiere que durante el ingreso ya presentaba sensación de astenia, somnolencia, cefalea, náuseas y vómitos sobretodo en relación con la comida.

En el domicilio la sintomatología persistió, con empeoramiento progresivo del estado general con desorientación, somnolencia y disminución del nivel de conciencia, persistiendo el cuadro de náuseas y vómitos de forma esporádica.

Ingresa en el área de Observación de nuestro Hospital por empeoramiento de la sintomatología y hallazgo de hiponatremia severa. El paciente comenta que apenas recuerda los últimos 4-5 días por el nivel de somnolencia que presentaba. Niega fiebre ni sensación distérmica.

Avisan a nuestro servicio por hallazgo de masa hipofisaria compatible con macroadenoma hipofisario de unos 17mm en TC de cráneo sin contraste. El paciente refiere que no presentaba sintomatología previa al ingreso en el hospital privado.

Al hablar con la familia, descubrimos que se trata de un varón de carácter fuerte, con dos episodios de intento autolítico en 2003 por depresión. Desde ese momento tiene problemas de disfunción eréctil con disminución de líbido. Mencionan que nunca tuvo vello axilar, pero no han notado cambios en el vello púbico ni facial.

Sí han percibido ciertos cambios en el comportamiento, así como mayor tendencia al sueño en los últimos meses, achacados en principio a un proceso oncológico de la hija. Refieren olvidos y comentarios incoherentes ocasionales.

No ha presentado alteración en la visión ni cefalea. No otra sintomatología acompañante.

Durante su estancia en observación se produce una hipercorrección de sodio hasta 124mEq/L, controlada con dDAVP posteriormente hasta 115mEq/L.

Exploración física

Exploración en el área de observación:

TA 140/70 FC 60lpm Afebril. Diuresis 1200cc en dos turnos, hematórica.

Paciente consciente, orientado, colaborador, pero con tendencia al sueño.

Responde a órdenes sencillas y mantiene conversación coherente. Pupilas isocóricas y normorreactivas. No alteración de pares craneales.

Campimetría manual aparentemente normal.

Auscultación cardíaca: tonos cardíacos rítmicos, sin soplos audibles.

Auscultación pulmonar: murmullo vesicular conservado.

Abdomen: blando, depresible, no se palpan masas ni megalias. No signos de irritación peritoneal. No puntos dolorosos.

Miembros inferiores: no edemas, ni signos de trombosis venosa.

Pruebas Complementarias

Analítica de sangre al ingreso en urgencias: Hemoglobina 13.4, plaquetas 312000, no leucocitosis, coagulación normal, glucosa 105 mg/dL, creatinina 0.69 mg/dL, enzimas hepáticas en rango de normalidad, Proteína C reactiva ⁹

Destaca sodio 109 mEq/L.

Analítica de sangre de control: Glucosa 98 mg/dL Creatinina Jaffé (IDMS) 0.72 mg/dL Sodio 111 mEq/L Potasio 4.87mEq/L

TC cráneo: Se evidencia tumoración selar redondeada, circunscrita, de 17mm de diámetro, con realce homogéneo tras la administración de contraste, que remodela y ensancha la silla turca en probable relación con un macroadenoma hipofisario.

Juicio Clínico

Hiponatremia severa sintomática.

Macroadenoma hipofisario, a descartar déficit hormonal.

Actitud

Se procede a la restauración de los valores electrolíticos y se cursa ingreso a cargo de Endocrinología.

Pruebas complementarias durante el ingreso:

- RM de hipófisis con contraste: se objetiva una masa supraselar de 22 x 24 x 31mm (AP x LL x CC) de señal isointensa con la protuberancia que realza de forma relativamente homogénea tras la administración de contraste. Contacta con las

carótidas sin infiltrarlas y presenta cierta infiltración del borde medial del seno cavernoso izquierdo (figuras 1 y 2).

La masa desplaza cranealmente el quiasma óptico. Estos hallazgos son compatibles con macroadenoma hipofisario.

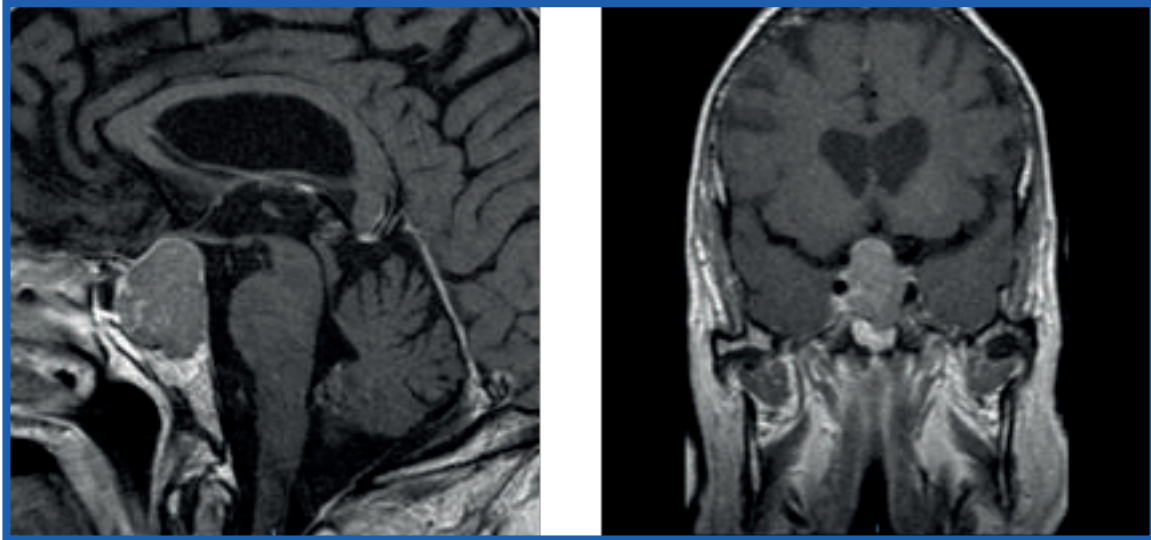


FIGURA 1.

RM de hipófisis con gadolinio, corte sagital T1.

FIGURA 2.

RM de hipófisis con gadolinio, corte coronal T1.

- Perfil hormonal durante el ingreso:

TSH 1.90 μ UI/mL, T4 libre 13.1 pmol/L, ACTH (no se pudo realizar por error con la muestra), Cortisol 5.28 g/dL (bajo), Folitropina (FSH) 2.77 mUI/mL (límite bajo), Lutropina (LH) 0.93 mUI/mL (bajo), Prolactina 18.01 (normal), Testosterona 0.09 ng/dl (muy bajo).

- Campimetría (realizada 31 julio 2015): cuadrantanopsia mínima y fondo de ojo adecuado. Posteriormente refiere diplopia en ocasiones.

Durante el ingreso se procede a la restauración de los valores electrolíticos (tablas 1 y 2) y se comienza con tratamiento corticoideo sustitutivo empírico por sospecha de déficit corticoideo.

TABLA 1.

Evolución iones plasmáticos durante el ingreso.

<i>Fecha</i>	<i>25.07.15</i>	<i>26.07.15</i>	<i>27.07.15</i>	<i>31.07.15</i>
<i>Creatinina</i>	0.94 mg/dl	1.16 mg/dl	0.94 mg/dl	1.05 mg/dl
<i>Glucosa</i>	117 mg/dl	115 mg/dl		
<i>Sodio</i>	123 mEq/L	131 mEq/L	133 mEq/L	135 mEq/L
<i>Potasio</i>	4.39 mEq/L	4.91 mEq/L	4.41 mEq/L	4.37 mEq/L
<i>Cloro</i>	86 mEq/L	96 mEq/L	100 mEq/L	
<i>Osmolalidad suero</i>	277 mOsm/Kg		277 mOsm/Kg	

<i>Fecha</i>	<i>25.07.15</i>	<i>26.07.15</i>	<i>27.07.15</i>	<i>31.07.15</i>
<i>Creatinina (orina)</i>	62 mg/dL	50 mg/dL	67 mg/dL	162 mg/dL
<i>Sodio (orina)</i>	10 mEq/L	10 mEq/L	48 mEq/L	138 mEq/L
<i>Potasio (orina)</i>	17 mEq/L	17 mEq/L	20 mEq/L	19 mEq/L
<i>Osmolalidad (orina)</i>	218 mOsm/kg	243 mOsm/kg	375 mOsm/kg	730 mOsm/kg

TABLA 2.

Evolución iones urinarios durante el ingreso.

En resumen, el estudio realizado arroja un déficit gonadal y esteroideo, en relación con macroadenoma hipofisario.

Durante el ingreso, el paciente presenta una progresiva e importante mejoría del estado general, recuperando el nivel de conciencia y desapareciendo el cuadro de desorientación.

Valorado por neurocirugía y realizada campimetría, se decide intervención quirúrgica de forma programada.

Al alta, totalmente consciente y orientado, asintomático.

Se pauta tratamiento con Prednisona 5mg 1-0-1/2 y Testex prolongatum 250mg/mes.

Seguimiento en Consultas Externas de Endocrinología.

Análítica hormonal de control: PSA 0.89 µg/L, TSH 1.02 µUI/mL, T4L 8.4 pmol/L, ACTH <5 pg/mL, Cortisol 0.84 g/dL, FSH 1.59 mUI/mL, LH 0.55 mUI/mL, Testosterona: 4.62 ng/dl.

Finalmente el 14.04.2016 se procede a cirugía endoscópica transesfenoidal con exéresis completa de la lesión y autoinjerto graso. No presentó complicaciones postoperatorias.

Resultados anatomía patológica:

Expresión inmunohistoquímica: FSH +, LH + focal, ACTH -, HGH -, TSH -, Prolactina -, Ki67 <1%.

Diagnóstico anatomo-patológico definitivo:

ADENOMA HIPOFISARIO PRODUCTOR DE GONADOTROFINAS.

Tras la última revisión, el paciente permanece en tratamiento sustitutivo con:

- Eutirox 75 mcg: 1 comprimido en ayunas.
- Hidroaltesona 20 mg: media por la mañana y por la tarde.
- Testex prolongatum 250 mg/mes.

DISCUSIÓN

Hiponatremia.

La hiponatremia es una condición frecuente.

En pacientes hospitalizados, 15 a 22% tienen hiponatremia leve y 1 a 7 % hiponatremia moderada.

Sus causas pueden clasificarse en aquellas con osmolaridad plasmática normal-alta (pseudohiponatremia), y con osmolaridad baja. Estas últimas se subdividen en tres categorías:

- 1) Con VEC alto: daño hepático crónico, insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico entre otros.
- 2) Con VEC normal: SIADH, hipocortisolismo, hipotiroidismo y polidipsia primaria.
- 3) Con VEC bajo: pérdidas gastrointestinales, tiazidas, hipoaldosteronismo y otros.

Hiponatremia en relación a tumores hipofisarios.

Los signos y síntomas de los adenomas no funcionantes (por lo general adenomas gonadotropos) pueden incluir:

- Cefalea.
- Déficits del campo visual.
- Insuficiencia hipofisaria debida a una compresión del tallo hipofisario o a la destrucción del tejido hipofisario normal a causa del tumor, y que se manifiesta de forma predominante como hipogonadismo secundario.
- En muy raras ocasiones, sobreestimulación ovárica, aumento de volumen testicular, o concentraciones más altas de testosterona.

La hiponatremia se ha observado asociada a adenomas, craneofaringiomas, prolactinomas, quistes, schwannomas, meningiomas, aneurismas, carcinoma nasofaríngeo y metástasis de carcinomas.

La hiponatremia asociada a tumores hipofisarios se ha descrito predominantemente en mayores de 70 años. La capacidad secretora de la pituitaria es menor en ellos, especialmente cuando es comprimida por un tumor grande. También, la liberación de ADH frente a estímulos fisiológicos y farmacológicos es mayor en individuos añosos.

El paciente de nuestro caso se encuentra en esta franja de edad y la causa de la hiponatremia fue un hipopituitarismo originado en un macroadenoma hipofisario. Se evidenció un déficit de hormonas hipofisarias y su sustitución hizo que la hiponatremia se resolviera en pocos días.

Alrededor de 30% de los adenomas hipofisarios son del tipo no secretor, como en el caso de nuestro paciente.

Habitualmente su crecimiento es lento, pero pueden llegar a comprometer estructuras vecinas. Cuando afectan la función, la hormona de crecimiento (GH) es la primera comprometida. Posteriormente le siguen las gonadotropinas, ACTH y TSH. La prolactina (PRL) y la hormona antidiurética (ADH) permanecen sin afectarse o están aumentadas. Los primeros síntomas de deficiencia hormonal (gonadotropinas)

son amenorrea y en los hombres, disminución de la energía, reducción de la libido y potencia sexual por déficit de testosterona.

En el caso que estamos tratando, el paciente ya presentaba sintomatología relacionada con el déficit de gonadotropinas desde meses, incluso años antes del diagnóstico.

El mecanismo de producción de la hiponatremia en el hipopituitarismo es la secreción exagerada de hormona antidiurética (ADH), cumpliéndose casi todos los criterios diagnósticos de un SIADH salvo la indemnidad de la función tiroidea y suprarrenal. Esto permite diferenciar a las hiponatremias originadas en SIADH de las causadas por un hipopituitarismo. En este caso el paciente tuvo un sodio urinario inapropiadamente elevado para la severidad de la hiponatremia y precisó aporte de suero hipertónico para su corrección. El cortisol endógeno ejerce un efecto inhibitor tónico sobre la secreción de ADH. En la deficiencia de glucocorticoides hay una liberación de ADH no supresible a pesar de la hipo-osmolalidad existente.

El aporte de hidrocortisona corrige el defecto en la excreción de agua y normaliza los niveles de ADH y la expresión renal de aquaporina.

El déficit de ACTH a menudo es asintomático y sólo suele desenmascarse en presencia de estrés o en estadios avanzados. La hiponatremia severa es muy infrecuente como forma de presentación de los tumores no funcionantes porque es una manifestación clínica muy tardía.

Cuando se manifiesta, se suelen asociar otros factores como la toma de fármacos hiponatremiantes u otras situaciones que predispongan a la hiponatremia (por ejemplo, pérdidas intestinales).

En el caso que tratamos, es probable que el paciente ya presentara hiponatremia leve por deficiencia crónica de glucocorticoides.

Nuestra hipótesis maneja como desencadenante la realización de lavados vesicales por la RTU escasos días antes del ingreso en urgencias.

RTU como desencadenante

La resección transuretral de próstata (RTU) es el procedimiento de elección en el tratamiento quirúrgico de la hiperplasia prostática benigna en los pacientes que no responden al tratamiento farmacológico, así como de tumores vesicales localizados.

La cirugía endoscópica del tracto genitourinario requiere la utilización de una solución de irrigación, compuesta por glicina, un aminoácido no esencial que se encuentra en gran cantidad de proteínas, la utilizada en la mayoría de los centros. Dicha solución se utiliza para el llenado de la vejiga y el arrastre de la sangre y los fragmentos de tejido reseccionados, dejando libre el campo quirúrgico. Entre otras complicaciones, los pacientes que reciben este tipo de procedimiento, debido a la absorción que puede producirse de estos fluidos, están en riesgo de desarrollar hiponatremia.

La incidencia de hiponatremia tras esta técnica es bastante frecuente, llegándose a encontrar niveles de sodio séricos por debajo de 125 mEq/L en hasta el 15 por ciento de las RTUs.

Según su magnitud, puede incluso aparecer el denominado "síndrome de resección transuretral". Este se caracteriza, en líneas generales, por un descenso marcado de la natremia que se acompaña de un estado confusional post-operatorio, bradicardia e hipotensión.

En primera instancia, los pacientes que sufren síndrome de resección transuretral presentan hipertensión, como signo temprano de la absorción significativa de fluido de irrigación. La presión arterial sistólica se eleva entre 20 y 60 mmHg, aunque esto no sucede siempre. Este fenómeno se desarrolla en la primera fase del síndrome, cuando la hipervolemia ocupa un lugar primordial en su fisiopatología.

Sin embargo, la caída repentina de la presión arterial, precedida o no de hipertensión, suele ser la secuencia clínica habitual, pudiendo la presión arterial sistólica descender hasta 50-70 mmHg. Se desarrolla al final de la intervención o poco después de la misma, frecuentemente asociada a bradicardia y ante marcada hiponatremia. Por lo general, responde mal al tratamiento y en los casos severos hay riesgo de parada cardíaca.

Las características agudas cardiovasculares típicas del síndrome de resección transuretral, no presentes en nuestro paciente durante su ingreso en hospital privado, hacen descartar este diagnóstico.

No obstante, sí parece razonable pensar en la RTU como causa desencadenante del cuadro de hiponatremia severa.

CONCLUSIONES

En las hiponatremias de etiología no explicada el hipopituitarismo debe ser considerado como una posibilidad diagnóstica. Los hallazgos clínicos y bioquímicos son indistinguibles de un SIADH, sin embargo su tratamiento es diferente, puesto que el tratamiento corticoideo la revierte en pocos días.

Resulta imprescindible una anamnesis detallada para evidenciar tratamientos, situaciones o técnicas recibidas que puedan presentarse como potenciales desencadenantes del cuadro.

Vega J, Goecke H, Carrasco A, Jensen D, Avilés C, Brusco F, González R, Santamarina M. Hiponatremia sintomática como forma de presentación clínica de un macroadenoma hipofisario: Comunicación de tres casos. *Rev. méd. Chile*, 137(12), 2009.

Aizman A, Larraón S, Rojas L. Enfrentamiento de la hiponatremia: Más allá de la corrección del sodio. A propósito de un caso clínico. *Rev. méd. Chile*, 138(9), 2010.

Losa M, Mortini P, Barzaghi R, et al.: Endocrine inactive and gonadotroph adenomas: diagnosis and management. *J Neurooncol* 54 (2): 167-77, 2001.

Bandrés B, Parra ML, Aragonés M, Caba M, Medina M, Castaño DM, Cigüenza M. Hiponatremia sintomática como manifestación inicial de un macroadenoma hipofisario. *Med Gen y Fam (digital)*. 2(10):307-313, 2013.

Lin SH, Hung YH, Lin YF. Severe hyponatremia as the presenting feature of clinically non-functional pituitary adenoma with hypopituitarism. *Clin Nephrol* 2002; 57: 85-8.

Tripathi M, Sanjeev CC, Roy AK. Chasing hyponatremia: unusual presentation. *Neurol India* 2001; 49:197-9.

Moncada-G J, Donoso-Donoso W. Síndrome de resección transuretral de próstata. Revisión de conceptos. *Rev.Fac.Med.* 2009; 57: 184-195.

Clemente LM, Ramasco F, Platas A et al. Síndrome de reabsorción transuretral (RTU) de próstata: revisión de aspectos fisiopatológicos, diagnósticos y terapéuticos. *Actas Urol Esp.* 25 (1): 14-31, 2001.

Sánchez-Rubio Ferrández, J., Rubio Cebrián, B., Ibáñez Heras, N. and Arteta Jiménez, M. (2008). Síndrome de resección transuretral. *Farmacia Hospitalaria*, 32(4), pp.253-255.

LA CURIOSA ETIOLOGÍA DE LAS HIPOGLUCEMIAS QUE DEJÓ SORPRENDIDO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

AUTORES:

Ruiz García I, Sánchez Torralvo F, Contreras Bolívar V, Abuín Fernández J, Doulatram Gangaram VK, Vallejo Herrera MJ, Hevilla Sánchez, F, Gonzalo Marín M, González Molero I, Olveira Fuster G.

CENTRO DE TRABAJO:

Hospital Regional Universitario de Málaga.

INTRODUCCIÓN

En sujetos sin diabetes solo se debería dar el diagnóstico de trastorno de hipoglucemia en aquellos sujetos en los que se documenta la tríada de Whipple (2):

- Síntomas compatibles con hipoglucemia.
- Coincidiendo con los síntomas, concentración de glucosa en plasma baja.
- Resolución de los síntomas cuando la hipoglucemia se corrige mediante la administración de glucosa o glucagón.

Causas de hipoglucemia (2)

1. Individuos enfermos o medicados

❖ Sustancias:

- Insulina o secretagogos de insulina
- Alcohol
- Otros medicamentos

❖ Enfermedades críticas:

- Insuficiencia renal, hepática o cardíaca
- Sepsis (incluyendo malaria)
- Inanición

❖ Deficiencia hormonal:

- Cortisol
- Glucagón o adrenalina (en sujetos con diabetes insulínopénica)

❖ Tumores de células no insulares

2. Individuos aparentemente sanos

❖ Hiperinsulinismo endógeno

- Insulinoma
- Trastornos funcionales de la célula beta (nesidioblastosis)
 - Hipoglucemia pancreatogénica no insulinoma
 - Hipoglucemia post bypass gástrico
- Hipoglucemia con autoinmunidad insulínica
 - Anticuerpo antiinsulina
 - Anticuerpo antirreceptor de insulina
- Secretagogos de insulina
- Otros

❖ Accidental, subrepticia o maliciosa

Diagnóstico etiológico

Solo los pacientes en los que la tríada de Whipple se documente requieren la investigación de un trastorno de hipoglucemia.

Evaluación clínica (2)

El primer paso es revisar la historia del paciente en detalle, incluyendo la naturaleza y temporalidad de los síntomas (sobre todo en relación a las comidas), existencia de enfermedad subyacente, medicamentos tomados por el individuo y por los miembros de la familia, y la historia social. Se debe considerar si hay clínica de insuficiencia adrenal o de tumores de células no insulares.

En un paciente con hipoglucemia documentada, la causa puede ser aparente de la historia clínica y la exploración. En un paciente aparentemente sano, la causa es menos aparente. Cuando la causa de la hipoglucemia no es evidente, es necesaria una evaluación de laboratorio detallada.

Pruebas de laboratorio (2)

Los pacientes con triada de Whipple observados fortuitamente durante un episodio de síntomas en el que se detecta hipoglucemia en ese momento, deben ser sometidos a las siguientes mediciones:

- ❖ Glucosa
- ❖ Insulina. Una concentración de insulina en plasma alta cuando la concentración de glucosa en plasma es baja indica un exceso de insulina y es consistente con hiperinsulinemia.
- ❖ Péptido C y proinsulina. Si están muy aumentados indican la existencia de insulinoma
- ❖ Beta hidroxibutirato. Debido al efecto anticetogénico de la insulina, las concentraciones de BHOB son más bajas en pacientes con insulinoma que en sujetos normales al final del test de ayuno.
- ❖ Sulfonilureas y meglitinidas

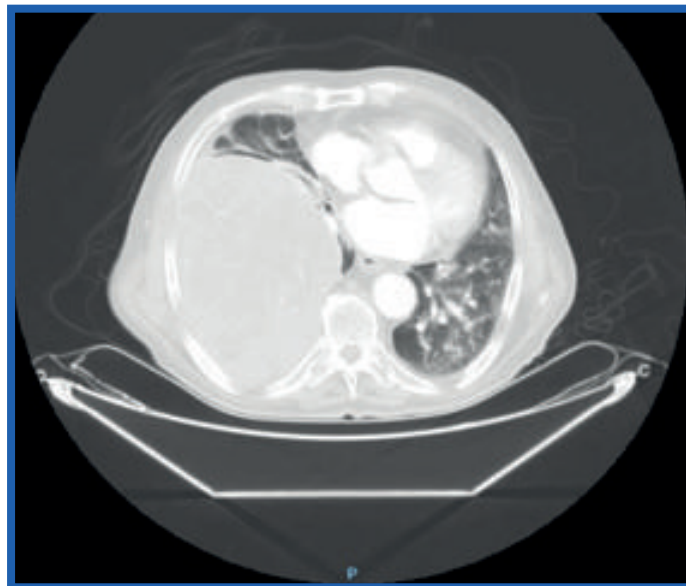
CUADRO DIAGNÓSTICO DE LA CAUSA DE HIPOGLUCEMIA SEGÚN LOS DATOS DE LABORATORIO:

Clínica	Insulina mcU/ ml- mpol/l	Peptide C nmol/l -ng/ml	Proinsulina pmol/l	Beta- hidroxibuti- rato nmol/l	Hipoglucem iante oral	Anticuer po contra insulina	Diagnóstico
No	<3/20, 8	<0,2/0 ,6	<5	>2,7	No	No	Normal
Sí	>>3	<0,2	<5	≤2,7	No	No/sí	Insulina exógena
Sí	≥3	≥0,2	≥5	≤2,7	No	No	Insulinoma, hipoglucemi a pancreatogé nica no insulinoma, Hipoglucem ia postbypass gástrico
Sí	≥3	≥0,2	≥5	≤2,7	Sí	No	Hipoglucem iante oral
Sí	>>3	>>0,2	>>5	≤2,7	No	Sí	Autoinmuni dad contra insulina
Sí	<3	<0,2	<5	≤2,7	No	No	IGF
Sí	<3	<0,2	<5	>2,7	No	No	No mediada por insulina o IGF

CASO CLÍNICO

Antecedentes personales

Se trata de un varón de 83 años con antecedentes personales destacables de EPOC moderada y un tumor fibroso solitario de pleura sin signo de malignidad a nivel de lóbulo pulmonar inferior derecho; el paciente rechazaba intervención quirúrgica. Recibía medicación con fentanilo, ácido acetilsalicílico, enalapril y Spiriva.



Imágenes correspondientes a radiografía posteroanterior de tórax y corte transversal de TC torácica con contraste, respectivamente. Se realizaron en fecha próxima al ingreso.

Desarrollo del caso

El paciente había sido advertido por su médico de familia en los últimos meses de glucemia basal en analíticas algo por debajo del límite inferior de normalidad, pero no habían sido sintomáticas. Posteriormente presentó durante varios días seguidos episodios de hipoglucemia con síntomas predominantes de neuroglucopenia que requirieron atención por parte del DCCU en su domicilio. El paciente tenía buena calidad de vida que se había visto afectada últimamente por la presencia de hipoglucemias. Previamente salía a pasear de forma autónoma. En las últimas semanas salía siempre acompañado de domicilio por miedo a hipoglucemias. Ante la reiteración de los episodios de hipoglucemia, se ingresa para estudio.

El paciente refería ingesta normal. Las hipoglucemias se registraron en periodo de ayunas. Los síntomas se corregían con la administración de glucosa, así que se cumplía la tríada de Whipple.

En la analítica al ingreso, se observaba una función renal y hepática normal. Durante el ingreso se administró tratamiento con suero glucosado y dieta con abundantes y frecuentes carbohidratos complejos, a pesar de lo cual requería el uso frecuente de Glucosmón. En ese momento, el diagnóstico diferencial de las hipoglucemias incluía múltiples posibilidades:

- ❖ Alcohol: poco probable dado el entorno hospitalario y la ausencia de referencia a consumo de alcohol ni signos de alcoholismo
- ❖ Enalapril. Poco probable. Las hipoglucemias se describen en sujetos que reciben antidiabéticos y además tienen insuficiencia renal. (5)
- ❖ Ácido acetilsalicílico. Poco probable. Las hipoglucemias se producen en sujetos que reciben también sulfonilureas, porque aumenta el efecto hipoglucemiante de estas. (5)
- ❖ Enfermedad crítica. No hay datos que nos oriente a ella.
- ❖ Déficit de cortisol
- ❖ Tumor de célula no beta
- ❖ Hiperinsulinismo endógeno
- ❖ Accidental, subrepticia o maliciosa: poco probable dado que el paciente se encontraba en entorno hospitalario y no había ningún familiar con medicación para diabetes que pudiera habersele administrado por error.

Coincidiendo con un episodio de hipoglucemia, se tomó una muestra de sangre. Se obtuvieron los siguientes resultados parciales: insulina <3 mcU/ml, péptido C <0,2 ng/ml. Ante este resultado, la primera sospecha diagnóstica fue la de tumor de células no beta con producción de IGF. Se inició tratamiento empírico con corticoides (prednisona 20 mg en desayuno y 20 en cena) y se fue suspendiendo la sueroterapia. Con el nuevo tratamiento, las glucemias se mantenían en un rango normal. Finalmente se obtuvieron los valores analíticos que quedaban pendientes. IGF-1: 36 ng/ml (normal 55-166 ng/ml), IGF-2: 481 ng/ml (normal 350-481 ng/dl), ratio IGF 2/IGF 1: 13,36 (normal <10), beta hidroxibutirato muestra insuficiente, proinsulina muestra insuficiente, no se detectan antidiabéticos orales. Este resultado analítico ponía de manifiesto que la causa de las hipoglucemias recurrentes graves era la producción de IGF-2 por el tumor fibroso pleural.

Al alta, el paciente fue presentado en comité de tumores torácicos y se decidió actitud conservadora. Fue revisado en consulta de endocrinología. Con el tratamiento con prednisona, no había vuelto a presentar hipoglucemias. Estas no le limitaron nunca más la vida.

HIPOGLUCEMIA POR TUMORES DE CÉLULAS NO INSULARES (TUMORES DE CÉLUALS NO BETA-TCNB)

Existen multitud de TCNB que pueden producir hipoglucemia. Los tumores son normalmente de gran tamaño y suelen estar localizados en tórax o región retroperitoneal. Cuando la hipoglucemia se produce por un tumor fibroso localizado en el tórax, se denomina síndrome de Doege-Potter. El TCNB productor de hipoglucemia más frecuente es el tumor fibroso solitario de pleura.

Etiología (1,3):

1. La causa más frecuente de hipoglucemia en tumores de células no beta es la sobreproducción tumoral de un factor similar a la insulina, usualmente el IGF-2 procesado de forma incompleta, llamado pro IGF-2; o más raramente, el IGF-1.

En los tumores de células no beta en que se produce IGF-2, se forma esta molécula con un peso molecular mayor al habitual. Aunque en muchos casos de tumores de células no beta hay niveles elevados de IGF2, se han reportado también casos con valores normales o bajos. Se piensa que esta discrepancia se debe a la variabilidad en

los métodos de medición de laboratorio y en su capacidad para detectar las formas anormales de IGF-2. Los IGF-1 e IGF-2 son capaces de descender la glucemia pero suelen fracasar en hacerlo porque normalmente son atrapados en el espacio vascular en un complejo proteico de alto peso molecular. Bajo circunstancias normales, la IGF-2 normal se une a la IGFBP-3 para crear un complejo binario que luego se une a otra glicoproteína llamada subunidad ácido lábil para crear un complejo ternario. Un sujeto normal tiene aproximadamente el 20% de IGF-2 en forma de complejo binario y el 80% en forma de complejo ternario.

En los tumores de células no beta, la elevación total de IGF-2 conduce a mayor concentración de IGF-2 libre. Además la macro IGF-2 tiende a estar en forma de complejo binario con la IGFBP-3 porque no se une a la subunidad ácido lábil. El 80% de IGF-2 estará en forma binaria y el 20% en forma ternaria. Se cree que el complejo binario es capaz de atravesar la barrera endotelial y ejercer los efectos hipoglucemiantes.

Estos factores inducen un aumento en la utilización de glucosa (sobre todo en tejido muscular esquelético) y una inhibición de la liberación de glucosa desde el hígado y de la cetogénesis. El pro IGF-2 también suprime a las hormonas contrarreguladoras glucagón y GH. Los bajos niveles de GH también disminuyen los niveles de IGFBP3 y de la subunidad ácido lábil, conduciendo a una menor unión a la pro IGF2. El resultado neto es la utilización continua de glucosa por el tejido musculoesquelético y la inhibición de la liberación de glucosa, gluconeogénesis y glucogenolisis en el hígado.

2. Otros mecanismos potenciales incluyen la sustitución de gran parte del tejido hepático por el tumor, la sustitución extensa de tejido de las glándulas suprarrenales por tumor o hemorragia, la producción de insulina, y la producción de autoanticuerpos contra la insulina o el receptor de insulina.

Clínica

Aproximadamente la mitad de los casos se presentan con hipoglucemia como primera manifestación del tumor. La otra mitad tenía el tumor conocido previamente al comienzo de la hipoglucemia. (5)

Diagnóstico de hipoglucemia por tumores de células no beta (1,3):

Se basa en los hallazgos clínicos y bioquímicos. Cuando un paciente con un tumor conocido presenta hipoglucemia, la causa suele ser aparente de la historia clínica y la exploración.

La evaluación inicial de laboratorio incluye la medición de glucosa, insulina, proinsulina, péptido C, beta hidroxibutirato y sulfonilureas/meglitinidas durante un episodio de hipoglucemia. Al contrario que en individuos con hipoglucemia hiperinsulinémica, los pacientes con hipoglucemia por IGF tienen niveles bajos de insulina, péptido C y beta-hidroxibutirato durante la hipoglucemia. Antes este perfil, la respuesta de la glucemia al glucagón puede ser usada para confirmar la acción de un factor similar a la insulina. La respuesta de la glucemia al glucagón es >25 mg/dl a menos que haya habido un reemplazo tumoral extenso del tejido hepático, que disminuye las reservas de glucógeno.

Cuando se sospecha tumor de células no beta, se lleva a cabo la medición de GH, IGF-1 e IGF-2. Los niveles de GH suelen estar bajos (salvo en episodios breves de hipoglucemia en los que se estimula su producción). Dependiendo del método de medición de IGF-2, los niveles pueden estar elevados o no, como ya se ha comentado. Aunque los niveles sean normales, los niveles de IGF-1 están suprimidos bajo 100 ng/ml, por lo que el ratio IGF-2/IGF-1 habitualmente excede 1/10.

El hallazgo de hipoglucemia con niveles bajos de insulina, péptido C y beta-hidroxibutirato en una persona aparentemente sana debería conducir a una búsqueda rápida de tumor mediante imágenes transversales de tórax, abdomen y pelvis, porque en la mayoría de casos estos tumores asientan ahí. Si se encuentra un tumor, se debería proceder a una evaluación como con cualquier tumor recién localizado.

En pacientes en los que se sospeche insuficiencia adrenal, se pueden llevar a cabo test dinámicos.

Tratamiento (1,3,5):

Lógicamente el principal tratamiento para resolver las hipoglucemias es el del propio tumor. Cuando un tumor está produciendo IGF o insulina, la extirpación completa del tumor cura la hipoglucemia. Si el tumor no es resecable, se suele realizar disminución de la masa tumoral. Además, dependiendo del tipo de tumor, puede usarse quimioterapia, radioterapia o embolización selectiva de los vasos sanguíneos que nutren al tumor.

Si el tumor no puede tratarse:

- ❖ Tratamiento inicial: glucocorticoides. Se inicia a dosis equivalentes de prednisona 30-60 mg/dl. Disminuyen la cantidad de macro IGF-2 mediante la supresión de su producción y/o aumento de su aclaramiento. Además aumentan la subunidad acidolábil. Si la hipoglucemia persiste, se puede utilizar:
- ❖ Infusión intravenosa continua de glucagón (0,06-0,3 mg/h).
- ❖ GH recombinante a dosis suprafisiológica de 3-12 mg/día. El uso en TCNB es exitoso por múltiples mecanismos. La GH suprime la captación periférica de glucosa y aumenta los niveles de IGFBP-3 y subunidad ácido lábil, lo que aumenta el complejo ternario de IGF-2. Sin embargo su uso puede estar limitado por la necesidad de dosis altas con efectos secundarios como retención de líquidos e hipotensión ortostática. Además aumenta el nivel de IGF-1 y no se puede descartar que aumente el tamaño del tumor.

El diazóxido y la octreatida disminuyen la secreción de insulina por las células beta del páncreas. No son útiles en TCNB porque la hipoglucemia no se debe a hiperproducción de insulina por estas células.

CONCLUSIÓN

El correcto abordaje diagnóstico de los trastornos de hipoglucemia es fundamental para dirigir el tratamiento. Una de las posibilidades etiológicas son los tumores de células no insulares. El más frecuente es el tumor solitario fibroso, que produce hipoglucemia mediante la producción de pro-IGF-2; en el tratamiento se contemplan la eliminación del tumor y, si esto no se puede lograr, la administración de corticoides, glucagón u hormona de crecimiento.

1. GUIYAN, Han, et al. "Doege–Potter syndrome A review of the literature including a new case report". *Medicine*. 2017; 96:27 (9)
2. CYER, Philip, et al. "Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline". *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 49:709 (20)
3. BODNAR, TW, et al. "Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: a clinical review". *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99:713 (10)
4. LUJÁN, Maricio. "Síndrome de DoegePotter. Tumor fibroso de pleura irresecable asociado a hipoglucemia". *Acta médica colombiana*. 2009; vol. 34 n°4; (4)
5. MURAD, MH, et al. "Drug-induced hypoglycemia: a systematic review". *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:741–745 (5)

¿HIPERTENSIÓN GESTACIONAL Y NADA MÁS?

AUTORES:

Rebollo Román, Á.; Moreno Moreno P.; Herrera Martínez, AD.; Alhambra Expósito, MR.; Barrera Martín, A.; Alcántara Laguna, MD.; Corpas Jiménez, MS.; Gálvez Moreno, MA.

CENTRO DE TRABAJO:

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

CASO CLÍNICO

Mujer de 30 años en seguimiento en la consulta de Endocrinología por paraganglioma bilateral abdominal intervenido en 2012. El estudio genético realizado entonces fue negativo para las mutaciones del complejo succinato deshidrogenasa SDHB, SDHAF1, SDHAF2, SDHC, SDHD. Sigue controles analíticos desde entonces, destacando el realizado en 2017:

Plasma		Orina 24h	
Metanefrinas (N < 65)	Normetanefrinas (N < 196)	Noradrenalina (N < 504)	Normetanefrinas (N: 400-2424)
20 pg/mL	<u>397 pg/mL</u>	<u>1710 nmoL/24h</u>	<u>5960 nmoL/24h</u>

En ese momento la paciente está asintomática y se encuentra en la 10 semana de gestación. Se solicita RM abdominal que muestra una lesión en región paraaórtica izquierda sugestiva de feocromocitoma.

Con los antecedentes de la paciente y estos resultados se establece el juicio clínico de feocromocitoma izquierdo recidivado en gestante del primer trimestre.

Se inicia tratamiento con doxazosina a dosis de 4 mg/24h y se decide extirpación del feocromocitoma durante el segundo trimestre. Sin embargo, al colocar a la paciente en la posición quirúrgica (decúbito lateral derecho) presenta hipotensión franca, presumiblemente por compresión uterina de la vena cava inferior, por lo que se suspende la intervención. Se decide mantener tratamiento médico y programar la cesárea la semana 37 con extirpación del feocromocitoma en el mismo acto quirúrgico.

En la semana 34 de gestación la paciente acude a Urgencias por presentar taquicardia y síncope. Ingresa en la UCI y es intervenida dos días después: Se realiza la cesárea y después se extirpa la tumoración sospechosa en hilio renal izquierdo junto con nefrectomía izquierda y adrenalectomía contralateral. La anatomía patológica de la pieza objetivó un feocromocitoma bien delimitado con un Ki67 < 5%.

Se volvió a solicitar estudio genético buscando en la pieza quirúrgica nuevas mutaciones. Los resultados mostraron la presencia de una mutación germinal de significado incierto en el gen DLST, que codifica una proteína mitocondrial del ciclo de Krebs. Los estudios bioinformáticos y los realizados en vitro apuntan a que se trate de una mutación patogénica que sea la causante de la aparición de los tumores.

DISCUSIÓN

La presentación de un feocromocitoma durante el embarazo es un hecho extremadamente infrecuente, afectando a menos del 0,007% de embarazos según la serie más numerosa publicada. Los síntomas son los mismos que en pacientes no gestantes, siendo la hipertensión el más frecuente.

Hay que sospechar la existencia de feocromocitoma como causa de hipertensión en el embarazo cuando ésta aparece antes de la semana 20 y si va acompañada de taquicardia, cefalea o sudoración. En nuestra paciente la sospecha era más alta teniendo en cuenta el antecedente de paraganglioma.

Para diagnosticarlo se miden las catecolaminas en plasma y/o orina. Se confirma el diagnóstico con una prueba de imagen, en nuestro caso, la gammagrafía con MIBG

y el TC estaban contraindicados debido al embarazo, motivo por el que se realizó RM cérico-tóraco-abdominal sin contraste, que es la prueba de imagen de elección durante la gestación.

Tras el diagnóstico de feocromocitoma durante el embarazo, el tratamiento de elección es la cirugía durante el segundo trimestre, previo tratamiento médico para bloqueo alfa-adrenérgico entre 10-14 días antes de la intervención, y bloqueo beta-adrenérgico tras bloqueo alfa adecuado, para controlar la hipertensión durante el embarazo y asegurar una buena circulación útero-placentaria, así como para evitar las complicaciones durante la cirugía secundarias a la liberación de catecolaminas durante la manipulación quirúrgicas del feocromocitoma. Clásicamente como tratamiento médico se ha elegido la fenoxibenzamina, pero se ha descrito hipotensión y depresión respiratoria neonatal, ya que este fármaco atraviesa la placenta y las catecolaminas no. Esto hace que actualmente esté en desuso y se prefiera la doxazosina, que además presenta menor incidencia de taquicardia refleja y de hipotensión postquirúrgica. El betabloqueo durante el embarazo debe realizarse siempre que aparezca taquicardia refleja, aunque de forma limitada, ya que se asocian con retraso del crecimiento intrauterino. En nuestra paciente no se realizó betabloqueo por mala tolerancia a este tratamiento, presentando hipotensión y bradicardia. En los casos en los que la hipertensión no se controla con alfa y betabloqueo, podrían utilizarse antagonistas de calcio como segunda opción, pero hay que descartar otras opciones usadas en la hipertensión gestacional como el labetalol o la metildopa.

Antes de la cirugía para la extracción del feocromocitoma es importante haber instaurado el tratamiento farmacológico y además proporcionar hidratación intravenosa que asegure una buena repleción vascular. Así se busca evitar los grandes cambios de presión durante la intervención y prevenir la hipotensión postparto.

Para la intervención quirúrgica se prefiere un abordaje laparoscópico para minimizar las posibles complicaciones. En caso de no ser viable, cuando el tamaño del feocromocitoma sea mayor de 7 cm o cuando se sospeche malignidad se elige el abordaje transperitoneal. Esto obliga a que la paciente esté en decúbito supino del lado contralateral al del feocromocitoma. Así, un feocromocitoma izquierdo como el

que presentaba la paciente obliga a un decúbito lateral derecho, lo que favorece la compresión uterina de la vena cava inferior y puede provocar hipoperfusión uterina. Tanto es así, que este fue el motivo por el cual no se pudo realizar el tratamiento quirúrgico durante el segundo trimestre en nuestra paciente. En el caso de que el diagnóstico de feocromocitoma durante el embarazo se realice después de la semana 24, es preferible realizar la extirpación quirúrgica del feocromocitoma tras finalizar la gestación. En este caso, la vía del parto elegida clásicamente ha sido la cesárea ya que se dispone de un ambiente controlado y preparado para tratar posibles complicaciones. Sin embargo, se han publicado casos en los que la vía vaginal planificada y con adecuada sedación presentan buenos resultados. Los argumentos a favor de la vía vaginal es que es menos estresante que la cesárea, y se evita la incisión uterina y así la pérdida de sangre, y manipulación peritoneal que puede originar crisis catecolaminérgica. El feocromocitoma puede ser extraído en el mismo acto quirúrgico de la cesárea o bien posponerse, sin que haya estudios que se posicionen a favor de uno u otro. Parece lógico, no obstante, que en caso de realizarse una cesárea se extirpe el tumor en la misma sesión.

En nuestro caso, se prefirió la cesárea programada dada la escasa experiencia en el manejo de esta patología durante el embarazo, y se programó la extirpación del feocromocitoma en el mismo acto quirúrgico

El estudio genético está indicado en todos los pacientes con paragangliomas, y los que presentan feocromocitomas bilaterales o unilaterales con historia familiar o son menores de 45 años. En nuestra paciente, el primer análisis genético se realizó en sangre periférica cuando se le diagnosticaron los paragangliomas abdominales en 2012, y éste estudio fue negativo para las mutaciones estudiadas (SDHB, SDHAF1, SDHAF2, SDHC, SDHD)

Sin embargo, ante el nuevo hallazgo se llevó a cabo un análisis genético en el mismo laboratorio (CNIO), esta vez en la pieza quirúrgica, detectándose en esta ocasión mutación de significado incierto en el DNA germinal de la paciente y que podría ser la causante de su enfermedad. Esta mutación afecta al gen DLST, el cual codifica una proteína mitocondrial del ciclo de Krebs que forma parte del complejo 2-oxoglutarato deshidrogenasa. Este complejo cataliza la conversión de oxoglutarato

a succinilcoenzima A. Ensayos realizados en animales knock-out para esta proteína demostraron que la mutación afectaba a la función de la enzima. Este paso es anterior a la conversión de succinato a fumarato que lleva a cabo el complejo succinato deshidrogenasa, complejo en el que se han encontrado numerosas mutaciones que predisponen a la aparición de paragangliomas y feocromocitomas.

Tanto el padre de la paciente como dos de sus tres hermanas presentaban la misma mutación, pero ninguno de ellos ha presentado clínica sugestiva hasta la actualidad. En los pacientes con mutaciones de significado incierto no está claro cómo hacer el seguimiento. En nuestro caso se está llevando a cabo un seguimiento periódico con metanefrinas plasmáticas.

En conclusión, presentamos el caso de una mujer diagnosticada de feocromocitoma durante el embarazo, en la que la intervención quirúrgica no fue posible durante el segundo trimestre y fue controlada con doxazosina y seguimiento estrecho ambulatorio sin necesidad de ingreso hospitalario. La gestación se finalizó a las 34 semanas mediante cesárea por clínica catecolaminérgica, y se extirpó el feocromocitoma en el mismo acto quirúrgico, sin complicaciones maternas, y dando como resultado una niña sana. El estudio genético realizado en la pieza quirúrgica detectó una mutación de significado incierto en el DNA germinal de la paciente (gen DLST), que podría ser la causante de su enfermedad. El seguimiento de la paciente y de los familiares que presentan la misma mutación, nos ayudará a conocer el significado clínico de esta nueva mutación.

1. Prete A, Paragliola RM, Salvatori R, Corsello SM. Management of catecholamine-secreting tumors in pregnancy: A review. *EndocrPract.* 2016 Mar;22(3):357-70
2. Van der Weerd K, van Noord C, Loeve M, Knapen MFCM, Visser W, de Herder WW et al. Endocrinology in pregnancy: Pheochromocytoma in pregnancy: case series and review of literature. *Eur J Endocrinol* 2017 Aug;177(2):R49-R58.
3. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;6:1915–1942.
4. Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and phaeochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nature Reviews Endocrinology.* 2015;11(2):101–111

TETANIA LATENTE EN PACIENTE ONCOLÓGICO

AUTORES:

Novo Rodríguez C.¹, Ávila Rubio V.², Tenorio Jiménez C.¹, López de la Torre-Casares M¹.

CENTRO DE TRABAJO:

1. UGC de Endocrinología y Nutrición del Hospital Virgen de las Nieves, Granada.
2. UGC de Endocrinología y Nutrición del Hospital Campus de la Salud, Granada.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente varón de 53 años ingresado en el servicio de Oncología de forma programada para administración del tercer ciclo de quimioterapia (CDDP: cisplatino + VBL: vinblastina + DTIc: Dacarbazina).

Como antecedentes personales destaca melanoma en espalda intervenido en 2014, con recaída en 2017, realizándose vaciamiento ganglionar axilar y con progresión tumoral local y a distancia ósea en la actualidad (estadio IV). No otros AP de interés. No alergias medicamentosas conocidas.

El tercer ciclo de polibioquimioterapia se administra el 8/4/18 con fin el 12/4/18. Inicia Interleukina- 2 (IL-2) e Interferón α 2B (IFN) el 13/4/18, suspendido el 16/4/18 por toxicidad hematológica.

Durante el ingreso presenta un deterioro progresivo de su estado general con astenia marcada, parestesias en miembros superiores e inferiores, además de hiporexia.

El día 22/4/18 se solicita valoración por la Unidad de Nutrición, a la exploración destaca: Peso 100 Kg, talla 1.80 m, signos de tetania latente (+) Trousseau y Chvostek. Analíticamente el 23/4/18 destaca: función renal normal, proteínas totales 4.8 gr/dl, albúmina 2.9 gr/dl, Na 137 mEq/L, K 2.6 mEq/L, Calcio corregido por albúmina 6 mg/dl, P 2.1 mg/dl, Mg menor 0.6 mg/dl, 25-OH-vitamina D 3 ng/ml.

El magnesio es el catión divalente intracelular más abundante. Aproximadamente hay 300 mg de magnesio por cada kilogramo de peso. El 67% forma parte de la estructura ósea, el 37% se encuentra dentro de las células y sólo el 1% en el espacio extracelular.

La concentración normal de magnesio es de 2-3 mg/dl, y 1,4 mg/dl (0,6 mMol) se encuentran en forma iónica; el resto está unido a proteínas. La concentración de magnesio libre dentro de la célula es de 0,4-0,6 mMol y está en equilibrio con el magnesio unido a ATP y a otros compuestos orgánicos intracelulares; a su vez, el magnesio intracelular está en equilibrio con el extracelular. El magnesio intracelular interviene en la transmisión de señales mediadas por la proteína G, en todos los procesos que dependen de ATP y además regula el flujo de calcio y potasio a través de canales iónicos específicos de la membrana celular. La cantidad normal de magnesio de la dieta debe ser de 350-400 mg/día, y en las embarazadas y niños debe ser algo mayor. El 40% del magnesio ingerido se absorbe en el yeyuno y el íleon. La proporción de magnesio que se absorbe en el intestino aumenta cuando disminuye su ingesta, y la vitamina D disminuye su absorción.

El magnesio se filtra por el glomérulo: el 25% se reabsorbe por el túbulo proximal y el 60% por el asa de Henle. Cuando la concentración plasmática de magnesio disminuye, aumenta la reabsorción tubular y disminuye su eliminación renal (hasta 12-24 mg/día); por el contrario, la excreción renal de magnesio aumenta cuando su concentración plasmática es superior a 2 mg/dl. Los diuréticos de asa, la diuresis salina y de agua y la aldosterona disminuyen la reabsorción tubular de magnesio ^(1,2).

En cuanto a la etiología de la hipomagnesemia (tabla 1):

- Movimiento de magnesio al interior de la célula que puede observarse durante la alimentación de enfermos malnutridos.
- La hipomagnesemia puede ocurrir también debido a hiperinsulinemia durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética, en el síndrome de realimentación o durante la administración intravenosa de dextrosa.
- El alcoholismo produce a menudo depleción de los niveles de magnesio y estados hiperadrenérgicos, como los síndromes de abstinencia al alcohol, pueden

incrementar los niveles plasmáticos de catecolaminas, que producirían traslocación de magnesio al intracelular o incrementarían la oxidación de triglicéridos, que a su vez incrementarían los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres que quelarían el magnesio plasmático libre.

- La pancreatitis aguda provoca precipitación de magnesio. El mecanismo probablemente es similar al del asociado a hipocalcemia, esto es la saponificación del magnesio y calcio en la grasa necrótica peripancreática.

- Disminución de la absorción intestinal que produce en casos de disminución de la ingesta por malnutrición grave y de defectos de la absorción intestinal por esteatorrea, resección intestinal, esprúe, pancreatitis crónica, fístulas biliares o aspiración nasogástrica prolongada.

- Aumento de la excreción renal: se produce un aumento de la excreción renal de magnesio en los siguientes casos:

- Pérdidas inadecuadas de magnesio en la orina, cuando se eliminan más de 12 mg (1 mEq) al día.

- Los diuréticos de asa aumentan las pérdidas renales de magnesio, pero la amilorida y otros diuréticos conservadores de potasio y magnesio la disminuyen.

- El cisplatino, la anfotericina y las ciclosporinas producen a menudo toxicidad tubulointersticial, que causa una disminución de la reabsorción de magnesio. Los aminoglucósidos son tóxicos en el túbulo proximal, causando un defecto de la reabsorción de magnesio.

- Hipermagnesuria hereditaria: existen varias entidades en las que la hipomagnesemia es el resultado de una pérdida renal de magnesio de carácter hereditario: hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria: enfermedad autosómica recesiva que se presenta antes de los 6 meses de edad. Hipomagnesemia autosómica dominante, en la que existe una hipermagnesuria aislada. Hipomagnesemia con hipercalciuria y nefrocalcinosis, de carácter recesivo, causada por una mutación del gen claudina 16 que codifica la síntesis de proteínas que limitan el transporte paracelular (tight junctions) de magnesio y calcio. Hipoparatiroidismo autosómico dominante causado por una mutación que inactiva el receptor sensor Ca^{2+}/Mg^{2+} .

Síndrome de Gitelman, en el que existe pérdida renal de magnesio e hipopotasemia con alcalosis metabólica. La hipopotasemia y la hipofosfatemia producen una alteración en la capacidad renal de conservar magnesio. El síndrome de Bartter se acompaña de pérdidas excesivas de magnesio⁽³⁻⁵⁾.

TABLA 1.

Causas etiológicas de la hipomagnesemia.

CAUSAS DE HIPOMAGNESEMIA
Disminución de la ingesta: Desnutrición/ Alcoholismo/ Nutrición parenteral total
Redistribución Síndrome del hueso hambriento Hiperinsulinemia: Tratamiento de la cetoacidosis diabética/Síndrome de realimentación Síndromes de abstinencia al alcohol Pancreatitis aguda
Pérdida gastrointestinal: Diarrea/ Vómitos / Succión naso gástrica / Fístulas biliares e intestinales / Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria (HHS).
Pérdida renal Defectos tubulares hereditarios - Síndrome de Gitelman - Síndrome de Bartter clásico o tipo III - Hipomagnesemia familiar con hiper calciuria y nefrocalcinosis (HFHNC) - Hipocalcemia autosómica dominante con hiper calciuria (HADH) - Hipomagnesemia aislada de herencia autosómico dominante (HAHAD) - Hipomagnesemia aislada de herencia autosómico recesivo (HAHAR) - Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria (HHS) Medicamentos - Diuréticos : Diuréticos de asa, manitol y uso crónico de tiazidas - Antimicrobianos : Anfotericina B, aminoglicósidos, pentamidina, capreomicina, viomicina y foscarnet - Antineoplásicos : Cisplatino - Inmunosupresores : Tacrolimus y ciclosporina Etanol Hiper calcemia

En cuanto a las manifestaciones clínicas (tabla 2), la hipomagnesemia se acompaña a menudo de hipocalcemia, hipopotasemia e hipofosfatemia. Cuando se combinan todas estas alteraciones es difícil saber si la hipomagnesemia es la única responsable de los síntomas.

La hipomagnesemia puede inducir hipocalcemia. Esto ocurre generalmente cuando la hipomagnesemia es severa (<1,2 mg/dL). El mecanismo es múltiple. Hay una disminución de la liberación de paratohormona. El magnesio incrementaría la actividad

de la subunidad alfa de la proteína G relacionada con el CaSR. La hipomagnesemia también puede causar resistencia a las acciones de la paratohormona en el tejido óseo ⁽⁶⁾.

La hipomagnesemia grave se presenta con tetania, signos de Chvostek y Trousseau positivos y convulsiones (todo ello puede ocurrir incluso en ausencia de hipocalcemia), ensanchamiento del complejo QRS, ondas T picudas y arritmias ventriculares (sobre todo si existe isquemia). Se ha descrito que la respuesta a los vasopresores está aumentada cuando los niveles de magnesio están descendidos, lo explicaría la presencia de hipertensión arterial.

En cuanto a la relación entre los valores de magnesio y de potasio, aunque los mecanismos no están bien definidos la evidencia clínica indica que la hipomagnesemia se asocia a depleción de los niveles de potasio; la combinación de depleción de potasio y de magnesio causa pérdidas renales inapropiadas de potasio, y si existe depleción de magnesio y potasio, la administración de potasio no corrige la hipomagnesemia hasta que se reponga el nivel de magnesio.

TABLA 1.

Manifestaciones clínicas de la hipomagnesemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HIPOMAGNESEMIA
Neuromusculares <ul style="list-style-type: none">• Paresia• Tremor• Convulsiones• Parestesias• Tetania• Signo de Chvostek y Trousseau positivos• Espasmos carpo pedales• Nistagmo
Cardiovasculares <ul style="list-style-type: none">• Alteraciones electrocardiográficas<ul style="list-style-type: none">- Cambios no específicos de la onda T- Ondas U- Prolongación del intervalo QT- Repolarización <i>alternans</i>• Arritmias<ul style="list-style-type: none">- Extrasístoles ventriculares- Taquicardia ventricular (especialmente Torsade de Pointes)

Para el tratamiento es conveniente recordar las siguientes equivalencias para el magnesio: $24 \text{ mg} = 1 \text{ mMol} = 2 \text{ mEq}$; $1 \text{ g de MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O} = 97,6 \text{ mg de magnesio elemento}$. En cuanto a la prevención, los enfermos con diarrea crónica, nutrición parenteral, tratamiento diurético, embarazadas o en período de lactancia y niños en crecimiento tienen predisposición a la hipomagnesemia, por lo que debe considerarse la administración oral o parenteral de 120-600 mg/día de magnesio, asegurándose antes de que no tienen insuficiencia renal. En los enfermos que usan diuréticos crónicamente, quizá sea suficiente asociar un diurético ahorrador de potasio. Para el tratamiento de la hipomagnesemia, si no hay síntomas se administra magnesio por vía oral; si existen síntomas se administran 600-1.200 mg por vía intravenosa. Se deben monitorizar los niveles de magnesio plasmático buscando signos de toxicidad, como oliguria, depresión de conciencia y arreflexia. En casos de toxicidad, el antídoto es cloruro de calcio o gluconato de calcio intravenoso.

En situaciones de urgencia con peligro de muerte, por ejemplo en caso de arritmias, se administran 150-300 mg en 15 minutos seguido de 600-1.200 mg/día.

En nuestro paciente tras esclarecer la etiología mixta de la hipomagnesemia (malnutrición y fármacos: cisplatino) se inició perfusión de magnesio y calcio, reposición de potasio, así como suplementos orales nutricionales y calcifediol con resolución del cuadro en 3 días.

Concluimos que es importante detectar anomalías nutricionales que derivan en alteraciones electrolíticas importantes, pero fácilmente solucionables, durante el tratamiento quimioterápico, así como tener presentes los fármacos causantes de hipomagnesemia, con la consecuente hipocalcemia e hipokaliemia.

1. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2010 Jan;5 Suppl 1:S23-30.
2. Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care*. 2008 Jun;35(2):215–237, v–vi.
3. Berkelhammer C, Bear RA. A clinical approach to common electrolyte problems: 4. Hypomagnesemia. *Can Med Assoc J*. 1985 Feb 15;132(4):360–8.
4. Ryzen E, Rude RK. Low intracellular magnesium in patients with acute pancreatitis and hypocalcemia. *West J Med*. 1990 Feb;152(2):145–8.
5. Lajer H, Kristensen M, Hansen HH, Christensen S, Jonassen T, Daugaard G. Magnesium and potassium homeostasis during cisplatin treatment. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005 Mar;55(3):231–6.
6. Quitterer U, Hoffmann M, Freichel M, Lohse MJ. Paradoxical block of parathormone secretion is mediated by increased activity of G alpha subunits. *J Biol Chem*. 2001 Mar 2;276(9):6763–9.

GESTANTE CON CEFALEA Y PÉRDIDA DE VISIÓN

AUTORES:

Manzanares Córdova R; Hayón Ponce M, Serrano Laguna MC.

CENTRO DE TRABAJO:

Endocrinología y Nutrición, Hospital Juan Ramon Jimenez, Huelva¹

Endocrinología y Nutrición, Hospital San Cecilio, Granada²

CASO CLÍNICO

Secundigesta de 27 años sin antecedentes personales de interés, primer embarazo sin complicaciones, sin alergias conocidas ni tratamiento domiciliario. En la 38 semana de gestación consulta de forma urgente por pérdida de visión de ojo izquierdo. Refería cefalea holocraneal desde el inicio de la gestación, que se acentuaba con esfuerzo físico y cedía parcialmente con paracetamol. Además, asociaba pérdida visual progresiva mayor en ojo izquierdo desde hacía 3 meses que se había acentuado en los últimos 3 días con pérdida completa de visión en dicho ojo. Había sido valorada por Neurología al inicio del embarazo con diagnóstico de migraña y el embarazo era de curso normal. La exploración física y las constantes eran normales.

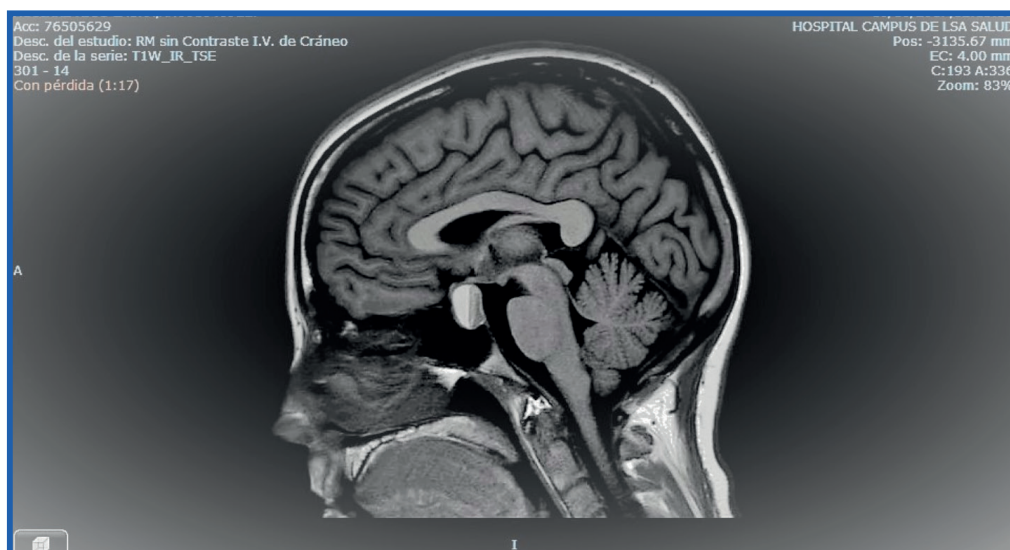
A su llegada a urgencias es valorada por el Oftalmólogo de guardia que observa en fondo de ojo, elevación del tercio superior del disco óptico de ambos ojos, por lo que se solicita RMN craneal. El diagnóstico de sospecha inicial era de Hipertensión intracraneal vs neuropatía óptica subaguda.

En RMN se describe un aumento de tamaño hipofisario con contenido en su interior que forma nivel líquido/líquido compatible con contenido hemorrágico y que provoca compresión del quiasma óptico, en mayor grado del nervio óptico izquierdo, todo ello compatible con apoplejía hipofisaria.

Ante estos hallazgos, se nos interconsulta para valoración hormonal en el que no se aprecia déficit hormonal y se presenta el caso en sesión conjunta con Neurocirugía, Ginecología y anestesia y se decide traslado urgente a Hospital Maternal para cirugía descompresiva.

FIGURA 1.

Lesión hipofisiaria con contenido en su interior que forma nivel liquido/liquido



Se realiza analítica con perfil hormonal encontrándose dentro de la normalidad salvo por valores anormalmente bajos de cortisol para la gestación. Es intervenida mediante abordaje endoscópico endonasal con salida de material hemático. El diagnóstico final es de insuficiencia suprarrenal por apoplejía hipofisiaria.

TABLA 1.

Analítica Hormonal prequirúrgica

Hormonas	Valores obtenidos
Tirotropina (TSH)	1.52 μ UI/mL
Tiroxina (FT4)	0.5 ng/dL
Factor de crecimiento insulinoide I (IGF-1)	235 ng/mL
Corticotropia (ACTH)	28.7 pg/mL
Cortisol	11.1 μ g/dL
Prolactina	251 ng/ml
Folitorpina (FSH)	0.3 mUI/mL
Lutropina (LH)	0.8 mUI/mL
Estradiol	28593 pg/ml

Tras la intervención quirúrgica se inicia cortisona endovenosa a dosis de estrés y tras el parto por cesárea para evitar un aumento de la presión intracraneal se deja hidrocortisona a dosis sustitutiva. Actualmente la paciente evoluciona satisfactoriamente y sin complicaciones.

DISCUSIÓN

La hipófisis materna sufre importantes cambios anatómicos e histológicos durante la gestación. Se produce un gran aumento de volumen del lóbulo anterior (hasta 3 veces), con una altura hipofisaria resultante de alrededor de 12 mm; el peso glandular se incrementa un 33-40%^{1,4} Histológicamente, el aumento de volumen de la adenohipófisis es atribuible al incremento de células lactotropas, que se hiperplasian e hipertrofian.^{2,3}

La modificación más importante del eje hipotalalamo–hipofiso-adrenal durante la gestación es el incremento del cortisol sérico debido al aumento de las proteínas transportadoras de cortisol.¹ Durante el embarazo normal, las concentraciones séricas de cortisol se incrementan de forma paulatina a partir del segundo trimestre, manteniéndose el ritmo circadiano. Parte del incremento de la concentración sérica de cortisol se debe al incremento de estrógenos y secundariamente al aumento de la proteína transportadora de cortisol (CBG), si bien el cortisol libre en suero, orina o saliva puede estar elevado hasta 2-3 veces lo normal⁴.

La apoplejía pituitaria es una causa muy rara de dolor de cabeza y fue descrita por primera vez por Baily en 1898. Se define como la destrucción abrupta del tejido hipofisario resultante de un infarto o una hemorragia en la hipófisis. Usualmente involucra un tumor pituitario subyacente. Sin embargo, también se ha descrito en mujeres sin ninguna lesión pituitaria preexistente, pero donde la glándula pituitaria está fisiológicamente agrandada como resultado del embarazo⁵.

El aumento de la presión intracapsular en la silla turca por el agrandamiento de la hipófisis favorece la isquemia y la trombosis y es el causante de sus síntomas. Los principales síntomas de apoplejía son cefalea repentina (97%), náuseas (80%) y pérdida de campos visuales (71%)⁶ Nuestra paciente presentó los tres síntomas de forma progresiva hasta pérdida completa de la visión en OI.

La mayoría de las pacientes no embarazadas (casi el 80%) con apoplejía pituitaria muestra deficiencia de una o más hormonas. La anormalidad endocrina más importante, es la deficiencia de ACTH, informada en hasta el 70% de pacientes⁷, si bien, aunque se dispone de pocos datos clínicos en el embarazo también predomina la deficiencia de ACTH.

Mujeres gestantes con clínica de Insuficiencia adrenal (IA) y concentraciones séricas de cortisol no diagnósticas de IA (3- 30 µg/dl) requieren la realización de pruebas dinámicas para el diagnóstico. En nuestro caso la paciente presentaba un cortisol sérico en el tercer trimestre de 11.1 µg/dl por lo que se diagnosticó de insuficiencia adrenal secundaria y se inicio tratamiento sustitutivo. No realizamos mas pruebas diagnosticas por el criterio quirúrgico de emergencia, la asociación frecuente entre pacientes con apoplejía hipofisaria y déficit de ACTH y la mejoría clínica tras la intervención quirúrgica y el inicio de hidrocortisona.

1. Irene halperin rabinovich, gabriel obiols alfonso, alfonso soto moreno, elena torres vela, frederic tortosa henzi, miguel català bauset, alberto gilsanz peral, juan girbés borràs, basilio moreno esteban, antonio picó alfonso, carlos del pozo picó, ana zugasti murillo, tomás lucas morante, concha páramo fernández, César varela da sousa y carles villabona artero Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Guía clínica de las modificaciones hipotalamohipofisarias en el embarazo y en el período posparto. *Endocrinol Nutr.* 2008;55(1):29-43
2. Z Karaca, F Tanriverdi, K Unluhizarci and F Kelestimur. Pregnancy and pituitary disorders. *European Journal of Endocrinology* 162 453–475
3. Petraglia F, D'Antona D. Maternal endocrine and metabolic adaptation to pregnancy. En: *UpToDate*, Rose BD, editores. Waltham: UpToDate; 2006
4. Rosario Pivonello • Maria Cristina De Martino • Renata S. Auriemma • Carlo Alviggi • Ludovica F. S. Grasso • Alessia Cozzolino • Monica De Leo • Giuseppe De Placido • Annamaria Colao • Gaetano Lombardi. Pituitary tumors and pregnancy: the interplay between a pathologic condition and a physiologic status. *J Endocrinol Invest* (2014) 37:99–112
5. Sophie Grand'Maison , Florence Weber, Marie-José Be'dard, Michele Mahone and Ariane Godbout. Pituitary apoplexy in pregnancy: A case series and literature review. *Obstetric Medicine* 2015, Vol. 8(4) 177–183
6. Randeva HS, Schoebel J, Byrne J, et al. Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 181.
7. E. Piantanida, D. Gallo, V. Lombardi, M. L. Tanda, A. Lai, F. Ghezzi, R. Minotto, A. Tabano, M. Cerati, C. Azzolini, S. Balbi, F. Baruzzi, F. Sessa, L. Bartalena. Pituitary apoplexy during pregnancy: a rare, but dangerous headache. *J Endocrinol Invest* 2014 Sep;37(9):789-97

GINECOMASTIA EN VARÓN DE 32 AÑOS: EN BÚSQUEDA DE LA ETIOLOGÍA

AUTORES:

León Utrero S, Serrano Laguna MC, Hayón Ponce M, Orduña Espinosa RM, Torres Vela E.

CENTRO DE TRABAJO:

UGC Endocrinología y Nutrición Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

INTRODUCCIÓN

Se define ginecomastia como el aumento del tejido mamario en el varón. Es fundamental diferenciarla de la lipomastia o pseudoginecomastia donde lo que se produce es aumento del tejido adiposo subcutáneo, en lugar de tejido mamario.

Se sabe que los estrógenos estimulan el crecimiento del tejido mamario, mientras que los andrógenos lo inhiben. La ginecomastia suele ser consecuencia de un desequilibrio hormonal entre los andrógenos y estrógenos que actúan sobre el tejido mamario a favor del tono estrogénico, causado por un aumento absoluto de estrógenos, un descenso de andrógenos o disminución de su acción, o una alteración de la ratio estrógenos: andrógenos.

Una gran parte de los casos está dentro de procesos fisiológicos benignos que suelen desarrollarse durante la infancia, la pubertad y la senectud. Sin embargo, es fundamental hacer un buen diagnóstico diferencial ya que algunas ginecomastias pueden ser consecuencia de enfermedades sistémicas, familiares o tumorales entre otras.

A continuación, presentamos el caso de un varón joven con ginecomastia bilateral y tumoración testicular estudiado en consultas de Endocrinología, y realizamos una revisión sistemática de las principales causas, cómo llegar al diagnóstico y el tratamiento de esta.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 32 años que es remitido a Consultas Externas de Endocrinología desde Atención Primaria para estudio de ginecomastia de larga data.

No tiene antecedentes personales de interés, salvo intervención quirúrgica de estenosis pilórica en la infancia. No toma ningún tratamiento de forma habitual. Fumador activo. Niega otros hábitos tóxicos.

En la anamnesis dirigida el paciente cuenta ginecomastia bilateral dolorosa de un año de evolución, que comenzó inicialmente afectando sólo a mama izquierda, pero que posteriormente pasó a mama derecha. No asocia galactorrea. No cambios en la producción ni distribución del vello. Niega cambios en la actividad sexual, así como tampoco cambios ponderales evidentes. Además, refiere desde hace un mes aumento testicular derecho con signos sugerentes de inflamación y dolor, por lo cual ha estado en tratamiento con antiinflamatorios con mejoría progresiva del dolor, pero persistencia de la inflamación y aumento de tamaño.

A la exploración física, destaca ginecomastia bilateral leve con área periareolar sobre 1-2 cm. Teste izquierdo sin alteraciones. Teste derecho, no doloroso a la palpación, pero aumentado de tamaño 3-4 veces con respecto al izquierdo y con masa palpable.

En el estudio complementario que aporta destaca analítica con los siguientes hallazgos: Prolactina: 21.7 ng/ml (3.3-26.7 ng/ml), FSH: 1.8 mUI/ml (1.5 y 12 mUI/ml), LH: 2.1 mUI/ml (2-12 mUI/ml), Testosterona 441ng/dl (240-950 ng/dl), Globulina fijadora de hormonas sexuales: 38.7 nmol/L (18,3-54,1 nmol/L). Como marcadores tumorales aporta: Antígeno carcinoembrionario, CA 125, CA 15.3 y CA 19.9 negativos. En la ecografía de mama realizada en el inicio del cuadro se objetiva en región retroareolar izquierda, tejido mamario fibroglandular de arquitectura normal, sin evidencia de nódulos, quistes ni áreas de atenuación acústica subyacentes, compatible con ginecomastia izquierda.

Para completar estudio y conocer la etiología de la ginecomastia se amplía analítica (estradiol, gonadotrofina coriónica y alfa-fetoproteína) y se solicita ecografía testicular, así como cita en Consultas Externas de Urología. En dicha analítica destaca TSH 1.09 μ U/mL (0,3-5 μ U/mL), T4L 0.9 ng/dL (0,8-1,8 ng/dL), Estradiol 70 pg/ml (<20 pg/ml), Testosterona 376 ng/dl (240-950 ng/dl), Globulina fijadora de hormonas sexuales 42.9 nmol/L (18,3-54,1 nmol/L), Gonadotropina coriónica humana (hCG) < 0.5 mU/ml (< 2.5 mU/ml), alfa-fetoproteína y serologías de parotiditis, VIH y VHC negativas. En la ecografía testicular solicitada, y en concordancia con lo descrito en la exploración física, se objetivaba "Teste derecho aumentado de tamaño de diámetros aprox 3,3x4x5,2 cm (apx txl) con masa isoecogénica muy bien definida que ocupa la mayor parte del teste, de 2,4x3,3x3,4 cm y dos nódulos satélites posteriores a la misma de 12x9mm y 10x11mm, compatible con Tumor testicular derecho con dos nódulos satélites, limitados al testículo".

Tras la realización de dicha ecografía el paciente es valorado en Consultas de Urología y se incluye en lista de espera quirúrgica para realización de orquiectomía inguinal derecha.

Aproximadamente dos semanas después es intervenido de forma programada sin incidencias. En el resultado de la anatomía patológica tras la cirugía se describe: Tumor de cordones sexuales-estroma (Tumor de células de Sertoli) intratesticular, multinodular con nódulos de 3.3x3.1 cm y 0.7x 0.5 cm, sin invasión linfática/vascular y con bordes quirúrgicos libres.

Actualmente, ha sido revisado en Consultas de Urología, se encuentra estable clínicamente y sin ninguna incidencia tras la intervención. En la exploración física destaca ginecomastia en resolución, prácticamente ausente. Y en el estudio de extensión solicitado se observa TC toracoabdominopélvico sin hallazgos significativos.

Debido a la buena evolución tras la cirugía y la ginecomastia resuelta, se decide próxima revisión en cuatro meses con nueva analítica y ecografía testicular de control.

DISCUSIÓN

Epidemiología:

La ginecomastia se define como la aparición de tejido mamario palpable en el varón. Puede aparecer de forma rutinaria hasta en el 57 % de los varones a lo largo de su vida, existiendo tres picos de edad donde se considera fisiológica: infancia, pubertad y senectud. Estos tres picos vienen a representar períodos de transición hormonal en los que sucede un desequilibrio que favorece el tono estrogénico con respecto al androgénico. Se estima que entre un 60-90% de los neonatos tienen ginecomastia transitoria a consecuencia de la acción de los estrógenos maternos, que suele regresar en el primer año de vida. Por otro lado, hasta el 70% de los varones adolescentes pueden presentar ginecomastia puberal entre los 13-14 años, por un exceso relativo de estrógenos, que termina resolviéndose espontáneamente en la gran parte de los casos. Finalmente, en adultos mayores de 60 años también puede estar presente hasta en el 57% de los varones sanos.

Etiopatogenia:

La base fisiopatológica de la ginecomastia se basa en un desequilibrio en los niveles de estrógenos/andrógenos a favor del tono estrogénico, debido a alteraciones en la producción de ambos grupos hormonales (exceso absoluto de estrógenos o relativo por descenso de andrógenos), en su transporte o en su acción tisular.

Este exceso de estrógenos, además de favorecer la proliferación de tejido mamario, suprime la secreción de hormona luteinizante (LH) causando así un hipogonadismo hipogonadotropo. Esto a su vez favorece un descenso en la producción de testosterona, disminuyendo de este modo el principal estímulo inhibitorio sobre la proliferación del tejido mamario.

Causas:

1.- Exceso absoluto de estrógenos: Puede ser consecuencia de la administración exógena de los mismos o de un aumento de su producción de forma endógena.

La administración exógena puede venir dada de forma intencionada (tratamiento con estrógenos en el Cáncer de próstata, entre otras) o de forma no intencionada (como la inhalación de lubricantes vaginales, ingestión dietética o exposición ambiental).

El aumento de la producción endógena, por su parte, puede ocurrir por dos mecanismos principales: o bien por el aumento de la secreción a nivel testicular o adrenal; o bien por el aumento de la aromatización periférica. El aumento en la secreción testicular suele ser de origen tumoral, principalmente tumores de células de Leydig, de células de Sertoli o secretores de hCG. La ecografía testicular es una herramienta fundamental en cualquier paciente masculino con ginecomastia sintomática de reciente aparición y niveles de estrógenos elevados. A nivel suprarrenal, podemos encontrar tumores adrenales feminizantes que suelen ser agresivos y malignos, y que ocasionan la ginecomastia por secreción directa de estrógenos o por aromatización de andrógenos adrenales. Finalmente, se puede producir un aumento en la aromatización de andrógenos a estrógenos por varias razones: aumento de tejido adiposo (principal lugar de aromatización periférica), aumento de expresión de la aromatasa o por aumento en la disponibilidad del sustrato.

2.- Déficit absoluto de andrógenos: Dentro de este grupo encontramos el hipogonadismo primario en el que es el daño testicular el que provoca el déficit androgénico. Este daño testicular puede estar causado por diferentes motivos: radiación, traumatismos, infecciones, fármacos. Dentro de esto no debemos olvidar el síndrome de Klinefelter, que es la causa más frecuente de anomalía cromosómica en el varón y que se asocia a hipogonadismo, ginecomastia e infertilidad, entre otras. En los pacientes con síndrome de Klinefelter debemos tener en cuenta que el riesgo de desarrollar cáncer de mama es mayor, por lo que siempre debemos hacer un buen diagnóstico diferencial de la ginecomastia y una buena exploración física. Por otro lado, encontramos el hipogonadismo secundario provocado por un daño en el eje hipotálamo-hipofisario.

3.- Alteración de la ratio andrógenos/estrógenos o exceso relativo de estrógenos: Dentro de este grupo encontramos los fármacos, que ocupan hasta el 25 % de las causas de ginecomastia. También incluimos en este grupo las causas genéticas que provocan defectos en el receptor androgénico dando lugar a un síndrome de insensibilidad de andrógenos (alteración ligada al X). Otras causas incluidas aquí serían: la enfermedad crónica terminal y la diálisis, la cirrosis hepática, el hipertiroidismo, el cáncer de próstata o el VIH entre otros.

Diagnóstico:

En todos los pacientes que presentan ginecomastia el primer paso es comprobar que ésta es verdadera y no se trata de una pseudoginecomastia. Una vez hecho esto se debe realizar una historia clínica y examen físico detallados. En la mayoría de los casos será un proceso benigno, sin embargo, la patología mamaria maligna debe ser excluida ante la sospecha de esta con la realización de mamografía.

Siempre debemos excluir causas subyacentes, tales como: fármacos y enfermedades crónicas renales y hepáticas. Una vez descartado lo anterior se debe solicitar un estudio endocrinológico que incluya: testosterona, LH y FSH para excluir hipogonadismo (primario y secundario) y resistencia androgénica. Además, es útil solicitar TSH y T4 para descartar la existencia de un hipertiroidismo como posible causa. También se deben medir las concentraciones séricas de estradiol y hCG para ahondar en una posible causa de ginecomastia asociada a malignidad. Si las concentraciones de estradiol y hCG son elevadas se debe realizar una ecografía testicular en busca de tumores productores de estrógenos a dicho nivel. Si ésta es normal, serán necesarias pruebas de imagen adicionales para buscar otras localizaciones extratesticulares de tumores (Figura 2).

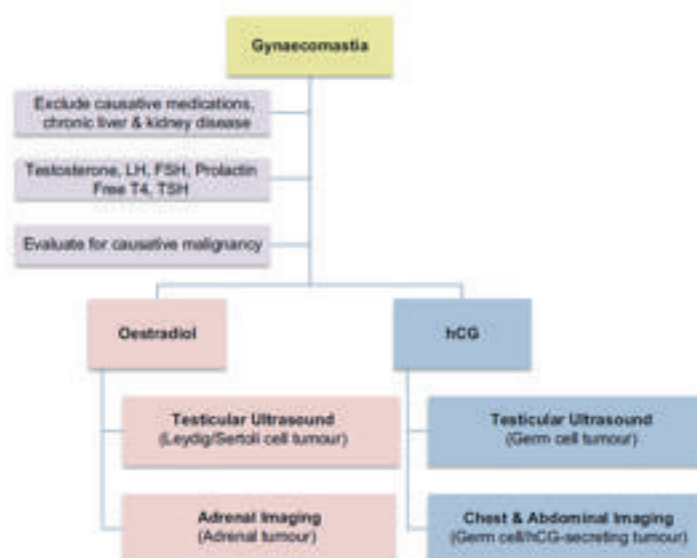


FIGURA 1.

Evaluación de un paciente con ginecomastia.

Tratamiento:

Si se sospecha una causa reversible de ginecomastia el tratamiento de esta será el de la causa subyacente, observándose mejoría a las pocas semanas.

El tratamiento médico está indicado en cualquier paciente con ginecomastia sintomática (dolor, hipersensibilidad senos) o por razones estéticas. Con relación a su patogenia, la terapia médica va dirigida a la disminución en la producción de estrógenos (inhibidores de la aromatasas), a la disminución de su acción (antiestrógenos) o al aumento de los niveles de andrógenos (andrógenos tópicos o sistémicos). La mayoría de los estudios realizados demuestran la superioridad de los antiestrógenos con respecto al resto; especialmente el uso del tamoxifeno, antagonista estrogénico, más estudiado y mejor tolerado por lo que suele ser el fármaco de primera elección. El uso de andrógenos, como la testosterona, se reserva para los casos de varones con diagnóstico de hipogonadismo. Por su parte, los inhibidores de la aromatasas como el anastrozol no han demostrado mayor eficacia. La cirugía está indicada en casos en los que la ginecomastia no regresa espontáneamente ni con tratamiento médico, o bien, si la evolución es mayor de 12 meses ya que a partir de entonces hay mayor dificultad para la regresión debido al desarrollo de fibrosis mamaria.

Tumor de células de Sertoli:

Los tumores de células de Sertoli representan entre el 0.4-1-5 % de los tumores testiculares y entre el 11- 25 % de los casos pueden asociarse a ginecomastia por acción productora de estrógenos. Suelen tener un pico de frecuencia entre 35 y 50 años. Hasta el 20% de estos tumores suelen presentar metástasis al diagnóstico. Cabe destacar que algunas variantes histológicas pueden estar asociadas a síndromes como el de Peutz-Jeghers o el de Carney.

CONCLUSIONES

- La ginecomastia es un motivo frecuente de consulta, pero en la mayoría de los casos se trata de un proceso benigno que se resuelve de forma espontánea o al eliminar la causa subyacente.
- A pesar de ello es necesario hacer un buen diagnóstico diferencial, con una anamnesis y exploración física detallada, ya que es importante descartar causas patológicas como el hipogonadismo, enfermedades sistémicas, familiares o tumores germinales.
- La base de su etiopatogenia es debida a un desequilibrio hormonal en la relación andrógenos-estrógenos, a favor del tono estrogénico.
- El tratamiento médico está indicado en pacientes con sintomatología importante e implica el uso de antiestrógenos o andrógenos. La cirugía se reserva para los casos en los que no se produce resolución espontánea ni con tratamiento, o si la evolución es mayor a 12 meses.

1. Harmeet, S, and Harold E. "Gynaecomastia-pathophysiology, diagnosis and treatment". Nature Reviews Endocrinology. 2014;10: 684-698.
2. Ali, S, et al. "Which patients with gynaecomastia require more detailed investigation? Clinical Endocrinology. 2018; 88: 360-363
3. Braunstein G.D. "Clinical practice, Gyneomastia". New England Journal of Medicine. 2007; 357:1229.
4. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. N Engl J Med 1997; 337:242.

HIPERCALCEMIA SEVERA DIAGNOSTICADA EN LA GESTACIÓN

AUTORES:

Gros Herguido. N¹, Guerrero Vázquez R¹, Marin Cid. M², Martos Martínez J.M³; Acosta Delgado.D¹

CENTRO DE TRABAJO:

- 1 Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Virgen del Rocío. UGC endocrinología y nutrición provincial de Sevilla.
- 2 Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.
- 3 Servicio de Cirugía General unidad de cirugía endocrina, Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

CASO CLÍNICO

Mujer de 32 años gestante de 20,6 semanas derivada a consultas de Endocrinología desde Hospital de la Mujer por hipercalcemia.

Acude a Urgencias por dolor lumbar izquierdo refractario a tratamiento analgésico. Unas semanas antes, la paciente había recibido antibioterapia oral por clínica de infección urinaria. Ante la sintomatología presente, se diagnostica de cólico nefrítico refractario y queda ingresada. Durante el ingreso el dolor cede con analgesia intravenosa. Se solicita sedimento urinario, evidenciándose leucocituro; y una calcemia de 13,71 ng/dl (corregido con proteínas totales 14,37 ng/dl). La paciente es dada de alta tras 48 horas de ingreso estando en todo momento asintomática y la derivan preferentemente a Endocrinología.

Valorada en consultas de Endocrinología, entre sus antecedentes obstétricos, había tenido 2 gestaciones (aborto en la semana 5 en 2013 y un parto a término a las 40 semanas en 2014). Entre sus antecedentes personales refería un cólico nefrítico con 18 años y un cuadro de pielonefritis con 31 años. Presenta cefalea desde la adolescencia y en los últimos meses dificultad para la concentración que se ha agravado durante la gestación.

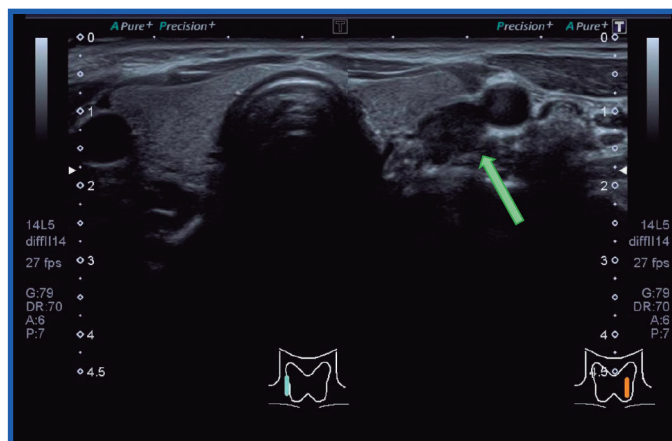
Habiéndose constatado la hipercalcemia, se decide ingreso hospitalario; iniciándose sueroterapia y furosemida intravenosas (10mg cada 8 horas), monitorizándose constantes. Tras 48 horas de tratamiento la paciente sigue presentando calcio

elevado (13.07 ng/dl); clínicamente seguía con cefaleas y su situación obstétrica se encontraba dentro de la normalidad; continuándose con las mismas medidas.

Durante el ingreso se solicita analítica completa con metabolismo calcio/fósforo, donde se confirma la presencia una PTH elevada (253 pg/ml) con fósforo bajo (1.86 mg/dl) y Vit D (23.2 nmol/l), una función renal normal y el resto de analítica normal. Confirmado el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario y valorando las pruebas de imagen que podrían ser de utilidad estando la paciente gestante, se solicita una ecografía de paratiroides, confirmándose la existencia de una imagen ovalada de 18 x 10 x 6 mm situada detrás del lóbulo tiroideo izquierdo entre la carótida y el esófago, confirmándose el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario por adenoma de paratiroides izquierdo. Tras consensuarse con el servicio de endocrino, obstetricia y cirugía endocrina la actitud a seguir, se informa a la paciente y se realiza paratiroidectomía superior izquierda tras 10 días de ingreso hospitalario.

IMAGEN 1.

Imágen ovalada en Lóbulos tiroideo izquierdo de 18*10*6 mm. Adenoma de Paratiroides izquierdo.



Tras la intervención la paciente no presenta complicaciones de hipocalcemia y a las 72 horas es dada de alta, con un calcio corregido de 10,4 ng/dl, tomando calcio oral (500 mg/8 horas). La anatomía patológica confirma la existencia de un adenoma/ hiperplasia de 15 mm y en las pruebas bioquímicas presenta una PTH normalizada 53 pg/ml con calcio corregido de 8.3 mg/dl con fósforo normal y Vitamina D baja (23 nmol/l). Revisada en consulta a las 28 semanas de gestación, clínicamente se

encuentra bien y el control obstétrico evoluciona favorablemente. A la vista de los resultados, se inicia tratamiento con colecalciferol oral y se reduce calcio oral (500 mg/12 horas).

DISCUSIÓN

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es una enfermedad endocrina común. Su prevalencia se estima que está alrededor de 0.15% en la población general. La gran mayoría de los casos de HPTP se deben a la presencia de un adenoma único, seguido de la hiperplasia (15-20%) y cáncer de paratiroides (1%). Es particularmente común entre las personas de mediana edad, mujeres posmenopáusicas. Las mujeres en edad fértil representan 5% a 10% de todos los pacientes afectados.

El HPTP es la causa más común de hipercalcemia en el embarazo (1), si bien raramente se diagnostica durante la gestación. Los síntomas de HPTP durante el embarazo pueden ser no reconocidos o enmascarado por cambios fisiológicos asociados con el embarazo. (2). Generalmente evoluciona sin incidencias y puede ser asintomático; como en nuestro caso; aunque puede estar asociado con importantes factores de morbilidad maternos y fetales. En publicaciones antiguas, se informaron complicaciones hasta 67% de las madres y 80% de los fetos (3,4). Pero estas cifras pueden estar sobrestimadas, pues la mayoría de los casos de HPTP en el embarazo no se comunican. La hipercalcemia materna, el aborto espontáneo, retraso severo del crecimiento intrauterino e hipocalcemia neonatal y las convulsiones son las complicaciones más graves de HPTP grave en el embarazo (5). Por todo ello el diagnóstico temprano y manejo apropiado durante la gestación son importantes.

El embarazo se caracteriza por cambios marcados en la homeostasis del calcio, destinada a proporcionar calcio para el desarrollo fetal. El embarazo normal está asociado con la hemodilución relacionada con la expansión de líquido intravascular, aumento del filtrado glomerular (que produce hipercalcemia materna) e hipoalbuminemia gestacional, afectando el metabolismo del calcio y las hormonas calciotrópicas. Durante el embarazo, un total de entre 25 y 30 g de calcio se transporta de la madre al feto a través de la placenta, para apoyar el desarrollo fetal y la formación de hueso. Se produce a través de transporte activo de calcio a través de la

placenta, y es independiente de los niveles maternos de PTH; pero es parcialmente mediado por la secreción fetal y placentaria de la proteína transportadora de PTH.

Simultáneamente, el calcio total cae durante la gestación, debido a la hipoalbuminemia, pero el nivel de calcio iónico (fracción activa) permanece sin cambios. La respuesta materna al aumento de los requerimientos de calcio en el embarazo implica varios cambios en las hormonas calciotropicas. La mayoría de las demandas de calcio se cumplen por incremento de la absorción intestinal materna de calcio, mediada por un aumento en los niveles de 1,25-dihidroxitamina D; la vitamina D depende de la ingesta y de la exposición al sol.

Hemos de saber que, HPTP se caracteriza niveles de calcio en suero elevado asociado con un aumento inapropiado de PTH. Los cambios fisiológicos que ocurren durante el embarazo pueden justificar niveles de calcio total bajos, que pueden inducir al desarrollo de valores elevados de PTH. Este fenómeno puede dificultar el diagnóstico de HPTP en el embarazo ; por ello es especialmente útil la determinación de calcio iónico cuando se sospecha. La calcemia no se mide de forma rutinaria en la gestación; por ello en ausencia de otras causas de hipercalcemia, algunos autores recomiendan que se sospeche HPTP en embarazadas con calcio elevado corregido ó elevación de calcio iónico ó hipofosfatemia, asociados con aumento de los niveles de PTH. También debe sospecharse en mujeres embarazadas con complicaciones clásicas de HPTP, como pancreatitis, fractura ósea, úlcera péptica. Y también parece razonable medir los niveles de calcio en todas las embarazadas con hiperemesis gravídica (6).

Con respecto a pruebas de imagen empleadas para el diagnóstico de localización, algunas técnicas utilizadas en la población general para detectar adenomas paratiroides ó hiperplasia no se recomiendan en el embarazo. Este es el caso de la gammagrafía con ^{99m}Tc -Sestamibi, que es el método más sensible para localizar las glándulas paratiroides, debido al riesgo de irradiación. Se trata de un radionucleido que cruza la placenta y se ha clasificado como categoría de embarazo C. Directrices recientes del Colegio Americano de obstetras y ginecólogos, han indicado que una exploración a ^{99m}Tc -Sestamibi que produce exposición fetal de 5mGy es mucho

más baja que la exposición asociada a daño fetal; por lo que una exploración que no exceda este nivel de exposición pudiera no ser insegura durante el embarazo (7). La tomografía computarizada (TAC) y PET también deben evitarse debido al riesgo de radiación ionizante. Aunque la resonancia magnética e incluso la monitorización de PTH intraoperatoria se podría usar en circunstancias especiales, es la ecografía que juega un papel principal en el diagnóstico morfológico de localización durante el embarazo; se ha informado de una sensibilidad del 69% y una especificidad del 94%, pero la precisión depende fuertemente en la experiencia del operador (8); en nuestro caso clínico el diagnóstico se pudo realizar con un estudio ecográfico una vez que las determinaciones bioquímicas confirmaban el diagnóstico de HPTP.

El HPTP severo en el embarazo se asocia con una morbilidad materna. Sin embargo, la embarazada puede tener síntomas inespecíficos como náuseas, hiperemesis y fatiga, (síntomas frecuentes en la gestación) y que puede conducir a un infradiagnóstico de HPTP. El cuadro clínico de PHTP está directamente relacionado con el nivel de calcio. Los síntomas van desde malestar inespecífico a síntomas más graves como insuficiencia renal, arritmias cardíacas, cálculos renales, pancreatitis, osteopenia o úlcera péptica. La falta de estudios prospectivos hace que la verdadera prevalencia de complicaciones de PHTP en la gestación no se conozca. Clásicamente, la nefrolitiasis es considerada la complicación más frecuente; posiblemente secundario a una combinación de aumento de la absorción intestinal de calcio y un aumento del filtrado glomerular, lo que resulta en hipercalciuria materna.

Las complicaciones fetales graves son la hipocalcemia neonatal (con o sin convulsiones), muerte fetal y aborto espontáneo, pudiendo ocurrir también fetos prematuros, retraso del crecimiento intrauterino y peso bajo al nacer. La serie retrospectiva más completa descrita, mostró que el HPTP durante el embarazo está infradiagnosticado y se asocia con aumento de tres a cinco veces en la tasa de aborto espontáneo. En este estudio, la pérdida del embarazo se produjo durante el segundo trimestre en mujeres con niveles de calcio superiores a 11,4 mg / dl (5).

Hasta 50% de los recién nacidos de madres sin tratamiento HPTP tiene hipocalcemia neonatal y tetania debido a supresión de la función de la glándula paratiroides fetal intra-útero, que persiste durante muchas semanas después del nacimiento, aunque suele ser transitorio, y puede requerir suplementos de calcio por vía intravenosa.

Actualmente, el tratamiento estandarizado para HPTP durante el embarazo no está disponible. La gestión de la paciente gestante es particularmente desafiante porque algunos tratamientos están limitados y/o contraindicados durante el embarazo, y hay incertidumbre con respecto a la cirugía, el uso y la seguridad del cinacalcet y los bisfosfonatos. Por otro lado, situaciones de HPTP leves pueden justificar un manejo conservador. Por lo tanto, el tratamiento debe ser personalizado según la edad gestacional, la gravedad de la hipercalcemia, y el balance riesgo-beneficio.

En los casos con niveles levemente elevados de calcio puede ser razonable el manejo con una terapia conservadora con hidratación y baja ingesta de calcio, añadiendo una diuresis aumentada mediante diuréticos de asa. En caso de deficiencia de vitamina D, la suplementación prudente con vitamina D es necesaria para limitar la reacción paratiroidea a la deficiencia de vitamina D y para asegurar que los niveles de vitamina D en el recién nacido sean suficientes para evitar el riesgo de hipocalcemia postnatal. Los bisfosfonatos (categoría de embarazo C), que se usan para tratar la hipercalcemia aguda en mujeres no embarazadas; por unión a la hidroxapatita ósea, inhiben la resorción ósea, disminuyen la liberación de calcio y por lo tanto los niveles séricos de calcio. Se han estudiado a altas dosis en ratas gestantes, y resultó en malformaciones del hueso fetal debido a la interferencia con desarrollo óseo endocondral, así como hipocalcemia neonatal. Aunque se han usado ocasionalmente durante el embarazo, sin efectos adversos notables, el uso de bisfosfonato debe ser restringido a la hipercalcemia potencialmente mortal (9). En una revisión de 65 pacientes gestantes con una amplia variedad de agentes y dosis, los bisfosfonatos se relacionaron con una pequeña disminución en la edad gestacional y peso al nacer e hipocalcemia del recién nacido. Cinacalcet (categoría de embarazo C), un nuevo inhibidor de receptores paratiroideos sensibles al calcio, se han utilizado en pocos casos reportados en la literatura (2 casos publicados); podría no reducir de manera efectiva el calcio sérico, quizás debido a la poca tolerancia pero se requiere más estudios para recomendar su uso (7,10). Con respecto a sus efectos sobre el feto, se dispone de menos información. El medicamento podría posiblemente suprimir la secreción de PTH fetal, que ya está presente por la hipercalcemia materna, y provocar hipocalcemia neonatal.

La cirugía es la única opción curativa y generalmente es tratamiento elección para el hiperparatiroidismo francamente hipercalcémico durante el embarazo. Clásicamente, se realiza durante el segundo trimestre, debido a la organogénesis incompleta en el feto en el primer trimestre y el riesgo de inducir un parto prematuro en el tercer trimestre. Norman et al. (5) encontró que los niveles de calcio sobre 11.4 mg / dL se asociaron con un alto riesgo de pérdida fetal. Por lo tanto, la cirugía se recomienda cuando los niveles de calcio están por encima de 11 mg / dL. En nuestro caso, la paciente fue sometida a paratiroidectomía izquierda en el segundo trimestre, sin complicaciones y con la confirmación anatomopatológica de la exéresis de un adenoma paratiroideo y la normalización de los niveles de PTH en control evolutivo.

Por último, al igual que fuera del embarazo, es necesario tener en cuenta la aparición de hipocalcemia en el post-operatorio inmediato, incluso la aparición del síndrome de hueso hambriento, situaciones de hipocalcemia que también puede complicar la evolución del embarazo de mujeres gestantes intervenidas, por lo que es necesario estar pendientes de este hecho, suplementando calcio y vitamina D en el postoperatorio inmediato y posteriormente para evitar esta complicación.

1. C.S. Kovacs, H. Fuleihan Gel, Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2006. 35(1), 21–51.
2. P.F. Schnatz, S.L. Curry, Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidencebased management. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2002. 57(6), 365–376.
3. M.J. Carella, V.V. Gossain, Hyperparathyroidism and pregnancy: case report and review. *J. Gen. Intern. Med.* 1992. 7(4), 448–453.
4. K.C. Kort, H.J. Schiller, P.J. Numann, Hyperparathyroidism and pregnancy. *Am. J. Surg.* 1999. 177(1), 66–68.
5. J. Norman, D. Politz, L. Politz, Hyperparathyroidism during pregnancy and the effect of rising calcium on pregnancy loss: a call for earlier intervention. *Clin. Endocrinol.* 2009. 71(1), 104–109.
6. G.S. Ong, J.P. Walsh, B.G. Stuckey, S.J. Brown, E. Rossi, J.L. Ng, H.H. Nguyen, G.N. Kent, E.M. Lim, The importance of measuring ionized calcium in characterizing calcium status and diagnosing primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. 97(9), 3138–3145.
7. Mishaela R. Rubin and Shonni J. Silverberg. Use of Cinacalcet and 99mTcsestamibi Imaging During Pregnancy. *Journal of the Endocrine Society* 2017. Vol1 .1156–1159
8. G.D. Soto, I. Halperin, M. Squarcia, F. Lomena, M.P. Domingo, Update in thyroid imaging. The expanding world of thyroid imaging and its translation to clinical practice. *Hormones (Athens)* 2010. 9(4), 287–298.
9. S. Levy, I. Fayez, N. Taguchi, J.Y. Han, J. Aiello, D. Matsui, M. Moretti, G. Koren, S. Ito, Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. *Bone.* 2009.44(3), 428–430
10. C. Horjus, I. Groot, D. Telting, P. van Setten, A. van Sorge, C.S. Kovacs, A. Hermus, H. deBoer, Cinacalcet for hyperparathyroidism in pregnancy and puerperium. *J. Pediatr. Endocrinol Metab.* 22(8), 741–749

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS ANTE UNA ORBITOPATÍA TIROIDEA REFRACTARIA A CORTICOIDES

AUTORES:

Abuín Fernández J , Doulatram Gamgaram VK, Vallejo Herrera MJ, Sánchez Torralvo FJ, Ruiz García I, Contreras Bolívar V, Morillas Jiménez V, Olveira Fuster GO

CENTRO DE TRABAJO:

Hospital Regional Universitario de Málaga.

CASO CLÍNICO

Mujer de 47 años sin antecedentes de interés que acude a nuestras consultas por exoftalmos.

Inicialmente la paciente está en tratamiento con Levotiroxina 75 mcg por un posible hipotiroidismo primario, del que no consta informe ni disponemos de autoinmunidad. Tras detectarse en analítica reciente una TSH frenada se le retira la Levotiroxina.

Refiere hinchazón facial desde hace unas 5 semanas, acompañándose de molestias oculares con proptosis y edema palpebral. La proptosis ha ido aumentando. Consultó por molestias oculares, lagrimeo y xeroftalmia, diagnosticándose en varias ocasiones de conjuntivitis alérgica. Señala discreto deterioro de la agudeza visual. Está en tratamiento con antihistamínicos sin mejoría.

En analítica se objetivan anticuerpos anti-TSH elevados por lo que el diagnóstico de sospecha es de orbitopatía de Graves. Tras corticoterapia oral con Prednisona 30 mg al día no se observa mejoría por lo que se inicia corticoterapia intravenosa con Metilprednisolona 500 mg/semana durante 6 semanas.

Tras 3 semanas de corticoterapia refiere que el cuadro va a peor. Ha sido vista por Oftalmología que la cataloga de orbitopatía tiroidea grave con criterios de actividad. Por todo ello derivamos a la paciente a Medicina Interna para valoración de tratamiento con Tocilizumab mediante uso compasivo dada la mala experiencia previa de la que disponemos en nuestro centro con Rituximab. Tras 6 pulsos de

Tocilizumab intravenoso (800 mg/4 semanas) la paciente no presenta dolor ni diplopia actualmente y no tiene criterios de actividad, no obstante, se decide mantener el tratamiento 3 pulsos más.

El caso pone de manifiesto la existencia de nuevas opciones terapéuticas eficaces y la necesidad de colaboración entre especialistas para el manejo de esta patología que, aunque infrecuente, sus consecuencias pueden ser deletéreas.

DISCUSIÓN

Manejo general

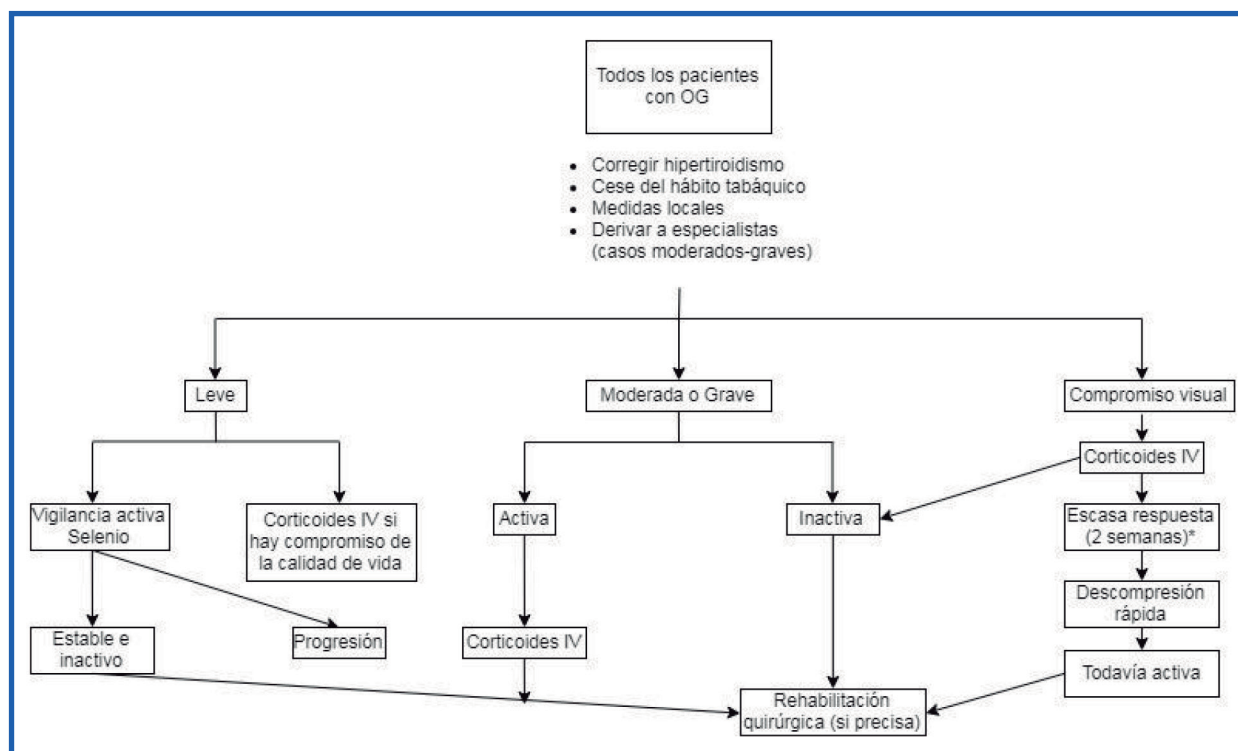
La orbitopatía de Graves (OG, mal llamada en ocasiones "oftalmopatía") es la principal afectación extratiroidea de la enfermedad de Graves, aunque las formas graves sean raras. El manejo suele ser subóptimo, debido sobre todo a que los tratamientos disponibles no tienen como dianas aquellos receptores que median las vías patogénicas de la enfermedad. El tratamiento debe asentar en una valoración minuciosa de la actividad y gravedad de la OG y su impacto en la calidad de vida del paciente. Las medidas locales (lágrimas artificiales y pomadas) y control de los factores de riesgo de progresión (hábito tabáquico y disfunción tiroidea) son recomendables para todos los pacientes. En la OG leve suele ser suficiente con una actitud conservadora con vigilancia periódica aunque el uso de una suplementación con Selenio es efectiva en la mejoría de los síntomas leves y previene la progresión a formas más graves. El uso de altas dosis de glucocorticoides, preferiblemente intravenosos, son la primera línea de tratamiento para las formas moderadas-graves.

La dosis acumulada óptima es entre 4.5-5 g de Metilprednisolona, pero dosis más altas (hasta 8 g) pueden ser usadas para formas más graves. Los tratamientos de segunda línea como una segunda pauta de corticoides intravenosos, corticoides orales combinadas con radioterapia orbitaria o Ciclosporina, Rituximab o vigilancia activa deben ser pactadas con el paciente. La terapia de rehabilitación (medidas quirúrgicas) es necesaria en la mayoría de pacientes cuando la OG ha sido manejada de forma conservadora y/o inactivada por la terapia inmunosupresora.

Terapias de segunda línea

IMAGEN 1.

Manejo general de la OG.



De forma habitual, para las formas activas de la OG el tratamiento farmacológico inicial son los corticoides (orales o inhalados). A pesar de que la supresión de la actividad inflamatoria puede conseguirse los efectos pleiotrópicos de los corticoides se asocian con una morbilidad significativa incluyendo: empeoramiento del control glucémico en diabetes mellitus, osteoporosis, insomnio, psicosis y lesiones hepáticas. El uso de sustancias ahorradoras de corticoides como Metotrexate y Ciclosporina son opciones válidas como segunda línea de tratamiento.

Más recientemente las terapias biológicas como Rituximab, Adalimumab, Tocilizumab y Teprotumumab han mostrado ser eficaces. Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra receptores de IL-6, aprobada su utilización para artritis reumatoide. Ha demostrado ser efectivo en pacientes refractarios al uso de corticoides presentando beneficios con respecto a otros tratamientos de segunda línea como Rituximab debido a sus efectos secundarios. El caso mostrado demuestra que la opción de Tocilizumab es planteable incluso antes de finalizar el protocolo de corticoterapia habitual viendo que la respuesta a dicho protocolo había sido nula.

Russell, D. J., Wagner, L. H., & Seiff, S. R. (2017). Tocilizumab as a steroid sparing agent for the treatment of Graves' orbitopathy. *American journal of ophthalmology case reports*, 7, 146-148.

Bartalena, L., Baldeschi, L., Dickinson, A., Eckstein, A., Kendall-Taylor, P., Marcocci, C., ...& Curro, N. (2008). Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *European Journal of Endocrinology*, 158(3), 273-285.

American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists Taskforce on Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis, Bahn, R. S., Burch, H. B., Cooper, D. S., Garber, J. R., Greenlee, M. C., ... & Rivkees, S. A. (2011).

Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*, 21(6), 593-646.

Tanda, M. L., Piantanida, E., Liparulo, L., Veronesi, G., Lai, A., Sassi, L., ... & Bartalena, L. (2013). Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism seen at a single center. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(4), 1443-1449.

USO DE ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA DE SEGUNDA GENERACIÓN EN MALA RESPUESTA Y TOXICIDAD POR PEGVISOMANT EN EL TRATAMIENTO DE LA ACROMEGALIA

AUTORES:

Romero Porcel J A, Fernández Peña J I, Carretero Marín C, Jiménez Sánchez A, Fernández López I D, Hernando Jiménez V, Martínez de Pinillos Gordillo G, Cózar León M V

CENTRO DE TRABAJO:

UGC Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla

INTRODUCCIÓN

La acromegalia supone un reto diagnóstico y terapéutico en la práctica clínica endocrinológica, que en los últimos años ha visto como el arsenal disponible ha avanzado con la incorporación de nuevos tratamientos. Especial importancia tienen tanto los efectos secundarios de los tratamientos de primera y segunda línea, así como la no curación una vez hemos ido escalando. Presentamos el caso clínico de un paciente con diagnóstico de acromegalia en seguimiento en consultas de Endocrinología con necesidad de utilización de análogos de somatostatina por la no curación con tratamientos previos asociada a la toxicidad prolongada de dicha medicación.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso clínico de un paciente varón de 70 años de edad con diagnóstico hace 25 años de acromegalia por aumento de las partes acras, elevación analítica de la cifra de IGF-1 y resultado positivo al test de sobrecarga oral de glucosa. Se decide solución definitiva en un primer momento optando por tratamiento quirúrgico, siendo el resultado anatomopatológico de macroadenoma hipofisario. Tras dicha cirugía el paciente mantendrá un panhipopituitarismo siendo necesario tratamiento sustitutivo con levotiroxina, hidrocortisona y undecanoato de testosterona.

Dos años después y manteniendo valores de IGF-1 elevada por encima de la normalidad, se realiza radioterapia estereotáxica con buena respuesta en un primer momento, y revisiones posteriores con estudio de imagen negativo para hallazgo de restos, y diagnóstico de silla turca vacía.

En el seguimiento, el paciente persiste en controles analíticos con mal control, por lo que se decide iniciar tratamiento en primer lugar con monoterapia análogos de somatostatina de primera generación (Octeótride LAR, a una dosis máxima de 30 mg cada 28 días). Posteriormente se comienza con antagonistas de GH (Pegvisomant, a una dosis máxima de 20 mg cada 24 horas), manteniendo de forma crónica una elevación de los valores de IGF-1 en rango de no curación (300-450 mg/dl) y clínica de artralgias y mialgias que se trató con analgésicos y antiinflamatorios generales con mejoría parcial de las mismas. Llegados a este momento, se decide asociar ambos tratamiento a dosis máximas hasta lograr alcanzar un control analítico no conseguido hasta el momento, Octeótrido LAR y Pegvisomant.

Tras dicho aumento, se objetiva control de los niveles de IGF-1, pero a su vez destaca un empeoramiento en el perfil hepático consistente en elevación de la cifra de transaminasas (AST 343 U/L, ALT 491 U/L, GGT 551 U/L, FA 174 U/L) junto con un cuadro clínico de astenia, ictericia, prurito, poliartralgias y mal estado general. Se diagnostica de hepatotoxicidad como efecto adverso del tratamiento, siendo suspendido entonces el Pegvisomant.

Se reevalúa al paciente observándose mejoría sintomatológica y normalización del perfil hepático aunque los niveles de IGF-1 vuelven a elevarse pese a la reintroducción de Octeótrido LAR. Decidimos entonces iniciar Pasireótide 40 mg cada 28 días obteniendo descenso y normalización de los niveles de IGF-1 en 3 meses (IGF-1 de 338 a 162.9 ng/ml).

ACROMEGALIA: ETIOLOGÍA, CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

La acromegalia y el gigantismo se producen por una producción excesiva de GH, y como causa más frecuente, la principal es por adenoma hipofisario. Los adenomas somatotropos tienen un origen monoclonal, siendo más del 90% benigno monoclonal y rodeado de tejido hipofisario no hiperplásico. GHRH y somatostatinas hipotalámicas y paracrinas, al igual que los factores de crecimiento, facilitan la expansión de células somatotropas tumorales.

La clínica de estos pacientes se basa en cambios faciales, crecimiento de partes acras y de partes blandas con parestesias y artralgias, prognatismo, cefalea, alteraciones visuales (por clínica compresiva del adenoma con vías ópticas), hipertensión arterial, hiperglucemia, miocardiopatía con insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria y SAOS entre otros. La acromegalia puede presentarse a los 8-10 años de haberse iniciado la producción de GH por el adenoma hipofisario, siendo estas manifestaciones clínicas dependientes de los niveles de GH e IGF-1.

El diagnóstico bioquímico se realiza inicialmente demostrando elevación de las cifras de IGF-1 y con frecuencia de GH basal (un valor de GH al azar inferior a 0.04 ug/l excluye el diagnóstico). Para confirmar dicho diagnóstico se somete al paciente a una sobrecarga oral de 75 g de glucosa (SOG), y con valores de GH menores de 1 ug/l se descarta de nuevo el diagnóstico salvo que se dispongan técnicas diagnósticas ultrasensibles en las cuales se puede aceptar como patológico un nadir de GH de hasta 0.4 ug/l.

ACROMEGALIA: TRATAMIENTO

Con respecto al tratamiento, se persiguen un control del crecimiento tumoral, normalizar los niveles de IGF-1 y GH, control de los síntomas y comorbilidades y prevenir la mortalidad prematura en estos pacientes.

Se comienza entre las opciones terapéuticas por un abordaje quirúrgico en la mayoría de los pacientes, reservando la radioterapia para aquellos casos en los que la cirugía no ha obtenido curación, control con tratamiento médico o partíamos de macroadenomas invasivos no controlados.

La disminución del tamaño tumoral o extirpación completa puede inducir a la curación, con descenso rápido de los niveles hormonales y detención de la progresión de la enfermedad.

El tratamiento médico de la acromegalia se reserva, de modo primario, a pacientes con elevado riesgo quirúrgico, exista baja probabilidad de curación por la extensión del tumor; y de modo complementario en aquellos casos que exista fracaso quirúrgico o en el intervalo de tiempo hasta una radioterapia eficaz.

Contamos con tres grupos de fármacos: Análogos de somatostatina (de primera y segunda generación), agonistas dopaminérgicos y antagonistas periféricos de la GH.

Los análogos de somatostatina actúan inhibiendo la secreción de la GH. Dentro de los análogos de primera generación contamos con Octeótrido y Lanreótido, y en los de segunda generación se encuentra Pasireótide. Los primeros actúan a través de los receptores subtipo 2 y 5 (en menor medida), manteniendo el Pasireótide una mayor potencia de acción sobre los subtipos 5 y ampliando la actividad a los subtipos 2, 3 y 1.

Los agonistas dopaminérgicos (Bromocriptina y Cabergolina), fueron los primeros en utilizarse en el tratamiento de la acromegalia. Actúan disminuyendo la hipersecreción de GH, a través de los receptores D-2 de dopamina. La cabergolina es un agonista más selectivo que bromocriptina.

Los antagonistas periféricos del receptor de la GH, entre el cual se encuentra el Pegvisomant, actúa como un antagonista selectivo haciendo imposible la la señal intracelular que produce la unión y señal intracelular. Esto no produce una disminución del tamaño tumoral, debiendo monitorizar durante el tratamiento los niveles de IGF-1 para evaluar su eficacia.

DISCUSIÓN: PEGVISOMANT Y ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA DE SEGUNDA GENERACIÓN

El tratamiento con antagonistas del receptor de GH puede provocar hepatotoxicidad. Hablamos de una hepatitis habitualmente asintomática, elevándose hasta diez veces los valores normales de AST y ALT. No tiene relación con la dosis administrada y este hecho ocurre entre las semanas 4 a 12 de tratamiento. Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar tratamiento, mensualmente y semestralmente a partir del sexto mes de tratamiento. Se debe suspender el tratamiento con Pegvisomant cuando las transaminasas se eleven 5 veces o existan síntomas o signos de hepatitis.

Otros efectos adversos descritos en la literatura son la infección, dolor y/o reacción en el sitio de inyección, la astenia y síndrome pseudogripal y cefalea que podría guardar relación con la actividad de la propia acromegalia.

CONCLUSIÓN

El tratamiento actual de pacientes con acromegalia nos abre un arsenal terapéutico no disponible años atrás. Pegvisomant y terapias combinadas se proponen como alternativa en pacientes con mal control con tratamientos mediante análogos de primera generación. En nuestro caso, el uso de análogos de somatostatina de segunda generación (Pasireótide) supuso por primera vez y tras diez años de seguimiento el control sintomático y analítico de la acromegalia en un paciente con mala respuesta a tratamientos anteriores y toxicidad al mismo.

Guía práctica de diagnóstico y tratamiento de la acromegalia. Fernando, J. Arnés, M. et al. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(8):457.e1-457.e15

Pasireotide: a novel treatment for patients with acromegaly. *Drug Des Devel Ther.* 2016 Jan 11;10:227-39

Pasireotide in Acromegaly: A Review. *Drugs.* 2015 Jun;75(9):1039-48. doi: 10.1007/s40265-015-0413-y.

Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Mar;99(3):791-9

Pasireotide in Acromegaly: An Overview of Current Mechanistic and Clinical Data. *Neuroendocrinology.* 2015;102(1-2):8-17.

Tratamiento médico de la acromegalia con antagonistas del receptor de GH A. Abad A, Aller J, Lucas-Morante T. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

COREA HEMIBALISMO RECURRENTE EN MUJER DE 84 AÑOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

AUTORES:

Del Can-Sánchez DJ; Guerrero-Vázquez R; Déniz-García A; Cózar-Dueñas M; Remón-Ruiz PJ; Soto-Moreno A.

CENTRO DE TRABAJO:

Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

A. PRESENTACIÓN DEL CASO:

Mujer de 84 años que acude al Hospital de Día de Diabetes (HDD), con hiperglucemia (glucemia: 502 mg/dL, cuerpos cetónicos: 2.3 mmol/L, ph 7.33, HCO₃ 24.5 mEq/L).

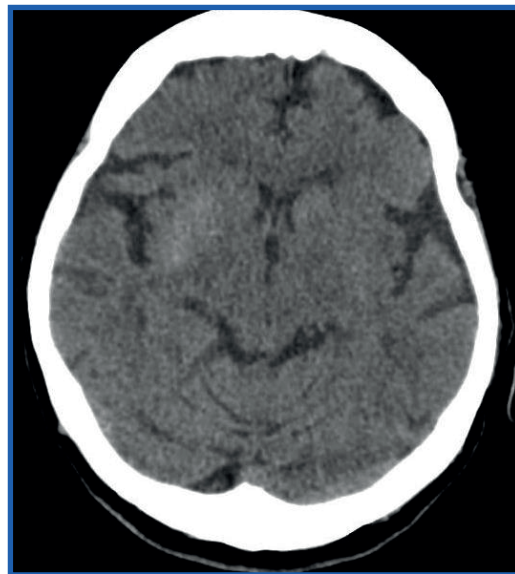
La paciente había presentado un buen control glucémico con una HbA1C 7%. Tres días antes, comienza con clínica cardinal y glucemias superiores a 400 mg/dL. Entre los antecedentes personales de interés, destacaba hipertensión arterial, la presencia de dislipemia y un accidente isquémico transitorio 6 meses antes que no dejó secuelas. Coincidente con la elevación de la glucemia, comienza con movimientos involuntarios, arrítmicos, no clónicos, en mano y pie izquierdos; a los que se añadía ocasionalmente un componente balístico tanto en la extremidad superior como en la inferior. Estos movimientos cedían si fijaba su atención en ellos y reaparecían si se distraía. No había presentado fiebre ni foco infeccioso aparente por aparatos y sistemas. No hubo alteración en la comprensión ni en la emisión del lenguaje. No había antecedente de traumatismo o epilepsia. En la exploración: no claudicaba en Barré ni Mingazzini, no disimetría en la maniobra dedo-nariz. Los reflejos estaban conservados. No alteraciones de la marcha. Su estado general era regular pero estaba consciente, orientada y colaboradora, eupneica y hemodinámicamente estable.

A modo de síntesis, con los datos que disponíamos hasta ese momento, sólo podíamos establecer como juicio clínico descompensación hiperglucémica de origen no aclarado coincidente en el tiempo con la aparición de movimientos coreicos.

En el HDD, tras la administración de insulina subcutánea, mejoró rápidamente el control glucémico con persistencia de la corea. Dada la presencia de la clínica neurológica, la paciente fue derivada a Urgencias para valoración por Neurología y descartar focalidad.

En el TAC de cráneo realizado en urgencias, se objetivó hiperdensidad difusa de ganglios basales derechos que no estaba presente en un TAC previo realizado 6 meses antes. También se detectó arteriopatía isquémica de pequeño vaso. No se apreciaba efecto masa ni hidrocefalia ni compresión del sistema ventricular ni desviación de la línea media (Figura 1).

FIGURA 1.
TAC de Cráneo sin contraste

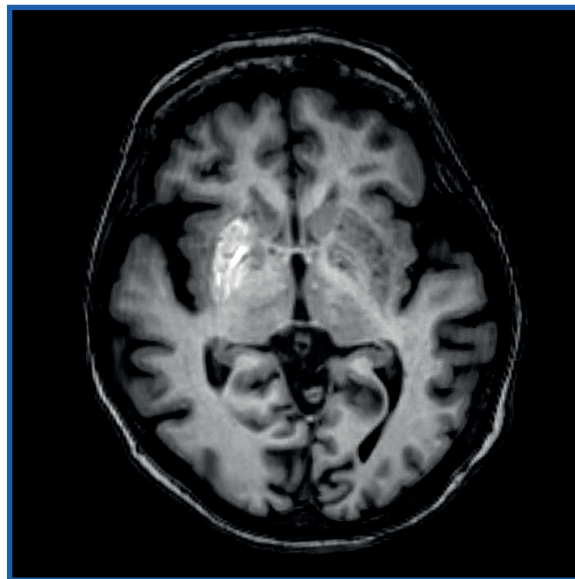


Se realizó una Ecografía Doppler de troncos supraaórticos sin hallazgos reseñables. En urgencias, la paciente fue insulinizada en régimen bolo-basal alcanzando un control glucémico óptimo y con práctica desaparición de los movimientos coreicos en las primeras 72 horas tras la insulinización. Tras el episodio agudo, fue derivada de nuevo a las Consultas de Hospital de Día de Diabetes. En su primer día de Hospital de Día de Diabetes post urgencias, mantuvo controles glucémicos normales persistiendo la corea. Se añadió a su terapia bolo-basal, Metformina/sitagliptina.

A los 20 días de seguimiento, desaparecieron los movimientos coreicos, aunque sólo durante 4 días. Al cuarto día, recurrió de nuevo la corea, a pesar de un control metabólico aceptable (Hb A1C 7%). Fue valorada en consultas externas de Neurología, donde se le pautó clonazepam a demanda.

En una Resonancia Magnética Craneal realizada al mes del episodio, se objetivó un aumento significativo de la señal del lenticular derecho en secuencias potenciadas en T1 sin cambios claros de señal en T2 o recuperación de inversión atenuada por fluido secuencias (Figura 2). Este hallazgo demostraba daño neuronal establecido por tiempo de exposición a la hiperglucemia.

FIGURA 2.
RM craneal con Gadolinio



B. DISCUSIÓN:

La corea es un trastorno del movimiento repetitivo, involuntario, arrítmico y no clónico. Ocasionalmente, se añade un componente balístico tanto en la extremidad superior como en la inferior. Estos movimientos ceden si fija la atención en ellos y reaparecen si hay distracción.

La corea ha sido relacionada ya con episodios de descompensación hiperglucémica. El neurólogo estadounidense Bedwell, en 1960, presentó una serie de casos de mujeres asiáticas postmenopáusicas con corea por descompensación hiperglucémica.

La aparición de este cuadro en este grupo poblacional fue justificada por una mayor sensibilidad del receptor de DOPA del cuerpo estriado que acontece en la deficiencia estrogénica. ¹

El síntoma de la corea aparece cuando se daña el cuerpo estriado. En el cuerpo estriado se encuentran los ganglios basales putamen y lenticular. Esta estructura noble cerebral se encarga de restringir los movimientos involuntarios (movimientos coreicos) si recibe las señal inhibitorias adecuadas a través de neurotransmisor inhibitorios como el GABA². Por lo tanto, si se agota el GABA, aparecerán movimientos coreicos.

En cuanto a la imagen radiológica, la estructura más frecuentemente afectada es el putamen contralateral siempre. Y ocasionalmente, el caudado y el globo pálido. La lesión radiográfica delinearé el ganglio basal afectado concretamente, no sigue la distribución vascular^{4,5,6}.

Se han propuesto dos teorías que explican la relación entre corea e hiperglucemia.

Una de ellas explica la aparición de movimientos coreicos debido a daño isquémico en el cuerpo estriado. La hiperglucemia produciría hiperviscosidad que disminuiría el flujo sanguíneo cerebral regional (ganglios basales). De tal forma que se ocasionaría isquemia de pequeño vaso conduciendo a daño de estructuras nobles cerebrales como los ganglios basales. El daño del cuerpo estriado conlleva a una hipofunción del mismo. De esta manera, no se restringirán los movimientos coreicos.

Otra de las teorías propuestas en la bibliografía que explica el agotamiento del GABA como neurotransmisor es la utilización del ácido gamma aminobutírico como combustible para la neurona en situación de hiperglucemia. La restricción de movimientos coreicos acontece si el cuerpo estriado recibe la señal inhibitoria del GABA. Por tanto, aparecería la clínica neurológica si se agota el GABA. La hiperglucemia desplaza la demanda de energía celular hacia el metabolismo anaeróbico. El tejido neuronal, tiene capacidad para utilizar GABA como fuente de energía en caso de que haya hiperglucemia. Hay entonces un mayor metabolismo del

GABA (fuente energía alternativa) en el cerebro. Esto conllevaría a un agotamiento del contenido de GABA en ganglios basales. Por tanto, habría una disminución de las señales inhibitorias y por ello, aparecerían los movimientos involuntarios. Es decir, los movimientos coreicos.

En la cetoacidosis diabética (CAD) se sintetiza acetoacetato. El acetoacetato se puede metabolizar a GABA, que puede ser usado igualmente como combustible neuronal y de esta forma, no se dañaría el cuerpo estriado por ayuno neuronal. Si no se daña el cuerpo estriado (lenticular del putamen), no habrá clínica coreica. La presencia de insulina en el diabetes mellitus tipo 2 dificulta la aparición de CAD. La CAD es más propia del DM1. Por este motivo, la aparición de corea es más frecuente en diabéticos tipo 2 que en diabético tipo 1.

Algunos autores describen el pronóstico de la evolución de estos cuadros como excelente ^{1,2,4,5,6,7}. En la literatura, se encuentran mayoritariamente casos con resolución rápida y completa de la clínica coreica tras la administración de insulina y estabilización glucémica.

La excepcionalidad en este caso es la recurrencia del mismo, no descrita en la literatura. Explicamos este posible fenómeno, mediante los mecanismos propuestos anteriormente ^{4,5,7}. El primero de ellos propiciado por el agotamiento del GABA, y el segundo de ellos por la isquemia que produce la hiperglucemia al formar hiperviscosidad sanguínea. La clínica de corea e hiperglucemia coincidente el primer día que acude a HDD, se puede explicar por el primer mecanismo descrito. La reaparición se podría deber al deterioro del cuerpo estriado por el daño isquémico establecido en el cuerpo estriado y que persistía más allá de los 4 meses.

En conclusión, es importante la intensificación rápida del tratamiento hipoglucemiante, a la vez que realizar una prueba de neuroimagen para descartar otras patologías estructurales subyacentes. Se podría llegar a la resolución rápida y completa de la clínica coreica tras la administración de insulina y estabilización glucémica. Lo excepcional de nuestro caso sería la recurrencia de la clínica coreica pese a haber conseguido un control glucémico adecuado. Esta reaparición de la sintomatología podría deberse al daño isquémico establecido en el putamen.

1. Lucassen EB, Delfyett WT, Stahl MC. "Persistent Hemichorea and Caudate Atrophy in Untreated Diabetic Striatopathy: A Case Report." *Case Rep Neurol.* 2017 Dec 18;9(3):299-303.
2. Sato H, Hamano M, Fushimi E, Takahashi T, Horikawa Y, Horiguchi S. "Diabetic striatopathy manifesting as severe consciousness disturbance with no involuntary movements." *Diabet Med.* 2017 Dec;34(12):1795-1799.
3. Kong MF, Glibert G, Baleanu F, Karmali R. "Progressive cerebellar ataxia and new-onset diabetes." *Lancet.* 2014 Jan 11;383(9912):186.
4. Vale TC, Freitas Dda S, Maciel RO, Miranda EC, Cardoso F. "Teaching Video Neurolimages: hemichorea-hemiballismus secondary to nonketotic hyperglycemia". *Neurology.* 2013 Apr 16;80(16):e178.
5. Velasco Acuna MJ, Labinson P, McDermott J. "Left Lower Arm Hemichorea: An Unusual Presentation of New-Onset Type 2 Diabetes". *Clin Diabetes.* 2017 Jul;35(3):183-184.
6. Ahmad S, Mohan Babu P, Shenbagaraj L, George L. "Rare case of chorea-hyperglycaemia-basal ganglia (C-H-BG) syndrome". *BMJ Case Rep.* 2018 Apr 17;2018.
7. Suratos CTR, Benitez JAEL, Urquiza SC, Sacro CAL. "Hemichorea after hyperglycemia correction: A case report and a short review of hyperglycemia-related hemichorea at the euglycemic state". *Medicine (Baltimore).* 2018 Mar;97(10):e0076.
8. Suratos CTR, Benitez JAEL, Urquiza SC, Sacro CAL. "Paediatric non-ketotic hyperglycaemic hemichorea-hemiballismus". *BMJ Case Rep.* 2018 Apr 5;2018

TUMOR TIMICO NEUROENDOCRINO PRODUCTOR DE ACTH: A PROPÓSITO DE UN CASO

AUTORES:

Hayón Ponce M, Serrano Laguna MC, León Utrero S, García Martín A, Avilés Pérez MD, Torres Vela E.

CENTRO DE TRABAJO:

Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cushing ectópico (SCE) se debe a la secreción de ACTH por tumores extrahipofisarios y es una patología poco frecuente, es responsable de aproximadamente el 15% de los casos de SC endógeno. El origen de la secreción de ACTH suele corresponder a neoplasias con diferenciación neuroendocrina de localización y agresividad muy variables: intratorácico (carcinoma microcítico de pulmón, carcinoide bronquial y tímico), tumores neuroendocrinos (TNE) pancreáticos, feocromocitomas y carcinomas medulares de tiroides.

La presentación clínica puede variar desde formas agresivas de hipercortisolismo a formas más larvadas similar a los síntomas típicos de la enfermedad de Cushing. La identificación de la fuente de ACTH y el tratamiento del hipercortisolismo ofrecen a menudo considerables dificultades, dada la baja experiencia en su manejo por tratarse de una patología infrecuente.

A continuación, presentamos un caso de una paciente con un SCE por un tumor tímico neuroendocrino, y realizamos una revisión sistemática de las características clínicas, el diagnóstico y tratamiento del SCE.

CASO CLÍNICO

Mujer de 34 años natural de Bolivia sin antecedentes de interés que consulta en Octubre de 2016 por edematización progresiva y ganancia ponderal de unos 15Kg desde hace 2 años, cefalea, HTA de difícil control y amenorrea desde Enero de 2016. Además refería astenia, debilidad en MMII, fragilidad capilar y cutánea y labilidad emocional.

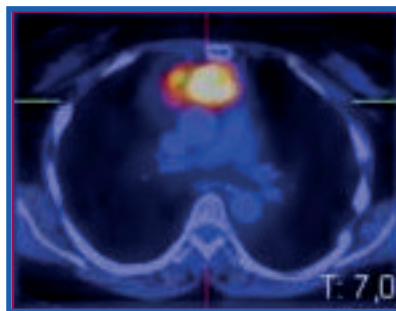
En la exploración física destacaba fenotipo cushingoide y TA 145/110mmHg. En las pruebas complementarias se evidencia hipercortisolismo ACTH dependiente con técnica de imagen hipofisaria negativa por lo que se programa ingreso en planta para estudio etiologico.

En el estudio etiológico, se realiza cateterismo de senos petrosos en el que no existía gradiente central-periférico lo que sugería un origen ectópico y TACAR de tórax que informaba de tres lesiones solidas en mediastino anterior sugerentes de linfoma y menos probable timoma o tumor germinal.

Para completar estudio se realizo Octreoscan que confirmaba la expresión positiva de receptores de somatostatina de las lesiones mediastínicas, Gammagrafia ósea que informaba de multiples focos hipercaptantes en arcos costales, sacro y articulaciones sacroiliacas sugerentes de fracturas por insuficiencia y PET-TAC que mostraba 2 masas hipermetabólicas en mediastino sugerentes de neoplasia.

FIGURA 1.

PET-TAC: Masas hipermetabólicas en mediastino, una anterosuperior y otra inferolateral derecha, sugerentes de neoplasia.

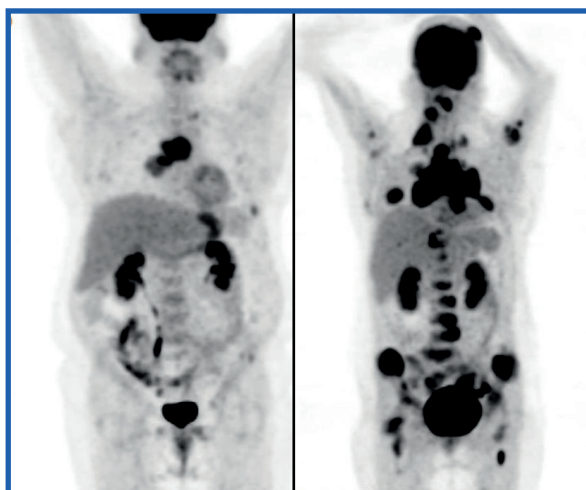


Se inicio tratamiento con análogos de somatostatina y Ketoconazol y se contacto con servicio de Cirugía torácica para realizar BAG. Los resultados de la BAG fueron compatibles con Carcinoma neuroendocrino tímico pobremente diferenciado de células pequeñas, por lo que se programa cirugía y se presenta el caso en Oncología para iniciar terapia adyuvante.

Tras la Cirugia la paciente no acude a revisión ni a sesión oncológica programada,al parecer por viaje a Bolivia.Vuelve a consultar por urgencias 4 meses después por mal estado general y aparición de bultomas subcutáneos supraesternal y parietal izquierdo, en analítica se evidencia hipopotasemia grave ,por lo que se decide ingreso para estabilización y repetir estudio de extension.En PET-TAC se observa una gran diseminación metastasica a nivel de mediastino, óseo, cerebral y en partes blandas.

FIGURA 2.

PET-TAC Comparativo: Gran diseminación metastásica a nivel mediastínico, óseo, cerebral y en partes blandas.



Dada gran progresión metabólica,se inicia quimioterapia de forma preferente; sin embargo, la evolución fue torpida y finalmente la paciente falleció por progresión tumoral y complicaciones secundarias al hipercortisolismo.

DISCUSIÓN

Los tumores neuroendocrinos del timo (TNE-T) conforman una familia heterogénea de neoplasias mediastínicas poco comunes que representan el 2-5% de todos los tumores del timo, incluyen carcinoide típico de malignidad de bajo grado, carcinoide atípico de malignidad de grado intermedio y carcinoma neuroendocrino de células grandes y carcinoma de células pequeñas de malignidad de alto grado.

Son neoplasias muy raras, pero se sabe que son una de las causas más comunes de SCE (junto con tumores carcinoides bronquiales, cáncer de pulmón de células pequeñas y tumores carcinoides pancreáticos), que representan 5%-42% de todos los casos de SCE. La producción de ACTH ectópica, que conduce a SCE, ocurre con una frecuencia de 10% -30% en todos los casos de TNE-T.

Los signos y síntomas observados en SCE dependen del tejido de origen y del tipo de tumor que secreta ACTH. En comparación con los pacientes con enfermedad de Cushing, los pacientes con SCE presentan una progresión rápida de los síntomas y el grado de hipercortisolemia se correlaciona con las características clínicas más que con su duración. Se asocia con características típicas de debilidad muscular proximal, alcalosis metabólica hipopotasémica severa, hiperpigmentación, edema, hipertensión e intolerancia a la glucosa.

En nuestra paciente, el síndrome clínico se desarrolló en un tiempo inferior a 4 meses y al diagnóstico presentaba astenia y debilidad muscular como expresión de miopatía proximal, y además refería HTA, ganancia ponderal y amenorrea.

El diagnóstico precoz y la localización de la fuente ectópica de ACTH es crucial, ya que el tratamiento de elección en la mayoría de estos pacientes es la extirpación completa del tumor. Localizar la fuente de exceso de ACTH continúa siendo un desafío en la mayoría de los pacientes. En este caso, el origen ectópico se confirmó por la combinación de pruebas dinámicas invasivas (cateterismo de senos petrosos) y pruebas de imagen.

El diagnóstico del SCE como parte del síndrome de Cushing dependiente de ACTH se centra principalmente en la diferenciación de la producción de ACTH hipofisaria versus ectópica mediante pruebas bioquímicas específicas. Sin embargo, tales pruebas deben realizarse después de la confirmación del hipercortisolismo endógeno (supresión con 1 mg de dexametasona, cortisol libre urinario y cortisol salival o plasmático a medianoche) y la detección de ACTH plasmática que excluye enfermedad suprarrenal. La estimulación con hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la prueba de supresión con dexametasona a dosis altas son las pruebas dinámicas más comúnmente utilizadas. Para la supresión con dexametasona a dosis

altas, la supresión de cortisol urinaria o sérica mayor del 50% se considera indicativa de enfermedad de Cushing con una sensibilidad del 60-100% y una especificidad del 65-100%. El siguiente paso en el diagnóstico depende de la disponibilidad del cateterismo de los senos petrosos inferiores con estimulación con CRH, que representa el gold estándar para la diferenciación del SC ACTH dependiente. El criterio utilizado para identificar la enfermedad de Cushing es una relación de ACTH periférica del seno petroso inferior al inicio más de 2.0 y un gradiente superior a 3.0 después de la estimulación con CRH o desmopresina.

La tasa de detección mas alta de una fuente ectópica de ACTH se consigue con la obtención de imágenes axiales con TC de tórax, abdomen y pelvis. La gammagrafía con octreótido (Octreoscan) es útil como modalidad complementaria a la TC y la RM en casos específicos y debe considerarse cuando otras modalidades de imágenes no logran localizar el tumor secretor de ACTH. El FDG-PET generalmente no agrega más información, no obstante, puede ser útil para confirmar los hallazgos sospechosos y la recurrencia.

En nuestro caso, se realizo octreoscan que confirmo la expresión de receptores de somatostatina por el tumor y FDG-PET, que no aportó información adicional al diagnostico; Sin embargo, permitió identificar la diseminación metastásica en el seguimiento.

El tratamiento ideal, cuando se identifica una fuente ectópica, es la escisión radical del tumor, pero en general, la cirugía es curativa solo en un 30-47%. El tratamiento primario en nuestra paciente consistió en tratamiento medico previo al tratamiento antitumoral, se empleó ketoconazol como primera medida para el control del hipercortisolismo, en combinación con análogos de somatostatina y cirugía que consiguió la remisión del SC; posteriormente debido a la recurrencia y diseminación metastasica, se inició tratamiento quimioterápico.

El pronóstico del SCE depende del tipo de tumor, el grado de hipercortisolismo, y la rapidez y eficacia con las que este se controla. Asimismo, el pronóstico es más favorable en aquellos casos con tumor oculto que en casos con una fuente de ACTH evidente.

Los inhibidores de la secreción de cortisol tienen un papel central para el control rápido de los síntomas derivados del hipercortisolismo. Las infusiones de Etomidate se han utilizado con éxito cuando el control rápido de la hipercortisolemia es necesario, o cuando los pacientes gravemente enfermos no pueden tomar medicamentos vía oral a largo plazo. En algunos casos, se han identificado receptores de somatostatina y receptores de dopamina en tumores que son la fuente del hipercortisolismo, y por lo tanto los análogos de somatostatina y los agonistas dopaminérgicos, solos o en combinación, se han probado como terapia médica solos o en combinación con inhibidores de la esteroidogénesis en casos de recidiva, resección incompleta o tumores ocultos.

La suprarrenalectomía bilateral unilateral o completa se realiza en 30-56% de los pacientes cuando la hipercortisolemia no puede tratarse por otros medios, como cuando el tratamiento médico fue ineficaz, no fue bien tolerado o rechazado por el paciente, en mujeres jóvenes que desean un embarazo o cuando la fuente del hipercortisolismo permanece oculta tras un seguimiento a largo plazo.

Otras opciones terapéuticas que se han empleado han sido: la radioterapia externa, la ablación por radiofrecuencia, el interferón también se ha utilizado en tumores neuroendocrinos metastásicos, así como en quimioterapia con 5-fluorouracilo, estreptozotocina, cisplatino, etopósido y/o adriamicina. También se han utilizado análogos de hormonas y / o tratamiento con radionúclidos, quimioembolización y tratamiento con ¹³¹I-MIBG. Todos estos tipos de tratamiento tienen resultados variables y no existe una terapia de elección cuando las terapias médicas quirúrgicas y clásicas han fracasado.

En conclusión, la identificación de la fuente de ACTH y el tratamiento del hipercortisolismo ofrecen a menudo considerables dificultades, por lo que, es necesario un enfoque multidisciplinar tanto para el diagnóstico como para el tratamiento del SCE dada la complejidad de esta entidad.

1. Annelies Deldycke, Christel Haenebalcke & Youri Taes (2017): Paraneoplastic Cushing syndrome, case-series and review of the literature, *Acta Clinica Belgica*, DOI: 10.1080/17843286.2017.1373927
2. Samantha Sathyakumar, Thomas Vizhalil Paul, Hesargatta Shyamsunder Asha, Birla Roy Gnanamuthu, MJ Paul, Deepak Thomas Abraham, Simon Rajaratnam, Nihal Thomas. Ectopic Cushing's Syndrome: A ten year experience from a tertiary care centre in Southern India. *Endocr Pract.* 2017 Aug;23(8):907-914. doi: 10.4158/EP161677.OR
3. Fabbri A, Cossa M, Sonzogni A, Bidoli P, Canova S, Cortinovis D, Abbate MI, Calabrese F, Nannini N, Lunardi F, Rossi G, La Rosa S, Capella C, Tamborini E, Perrone F, Busico A, Capone I, Valeri B, Pastorino U, Albini A, Pelosi G. Thymus neuroendocrine tumors with CTNNB1 gene mutations, disarrayed β -catenin expression, and dual intra-tumor Ki-67 labeling index compartmentalization challenge the concept of secondary high-grade neuroendocrine tumor: a paradigm shift. *Virchows Arch.* 2017 Jul;471(1):31-47. doi: 10.1007/s00428-017-2130-2.
4. Chen YY, Li SQ, Liu HS, Qin YZ, Li L, Huang C, Bi YL, Meng YX, He J, Zhou XY, Ma DJ. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome caused by neuroendocrine tumors of the thymus: 30-year experience with 16 patients at a single institute in the People's Republic of China. *Onco Targets Ther.* 2016 Apr 26;9:2193-201. doi: 10.2147/OTT.S100585.
5. Sekiguchi Y, Miyamoto Y, Kasahara I, Hara Y, Tani Y, Doi M, Hirata Y. Ectopic ACTH syndrome caused by desmopressin-responsive thymic neuroendocrine tumor. *Endocr J.* 2015;62(5):441-7. doi: 10.1507/endocrj.

NIVELES DE PTHi MUY ELEVADOS EN PACIENTE CON ANTECEDENTES DE CIRUGÍA BARIÁTRICA

AUTORES:

Vallejo Herrera MJ, Vallejo Mora MR, Gonzalo Marín M, Gonzalez Molero I, Abuín Fernandez J, Doulatram Gamgaram V, Ruiz Garcia I, Olveira Fuster G.

CENTRO DE TRABAJO:

Hospital Regional de Málaga. Servicio de Endocrinología y Nutrición.

ANTECEDENTES PERSONALES

Mujer de 66 años.

No diabetes, HTA, ni dislipemia.

Distimia con intento de autolisis en tratamiento con venlafaxina, amitriptilina, tramadol, oxicodona/naloxona y bromazepam.

Cirugía bariátrica hacía > 20 años (realizada en otro hospital). Peso máximo 135 Kg-> posterior a cirugía 100 Kg.

Anemia en estudio por digestivo tras necesidad de transfusiones en septiembre de 2017 (Hb 6,9-7,2), en tratamiento con hierro oral.

MOTIVO DE PRIMER INGRESO

Ingreso en Digestivo en noviembre 2017 para estudio de síndrome constitucional y anemia crónica sintomática.

Tras descartar causa de anemia asociada al tubo digestivo mediante endoscopia digestiva alta y baja, nos avisaron para valoración de la paciente desde el punto de vista nutricional.

La paciente presentaba ingesta oral escasa y edemas importantes en MMII. Despeños diarreicos frecuentes tras cirugía bariátrica. No tratamiento ni seguimiento por nutrición desde hacía >10 años (desconocía tipo de cirugía).

En analítica de control se detectó hipocalcemia 7.6, hipofosforemia 2.1 e hipopotasemia 2,95, así como déficit de zinc, ácido fólico y prealbúmina. La vitamina D baja en 3, así como la A y E, con vitamina B12 normal (sin tratamiento). Además se detectó unos niveles de PTHi muy elevados 1464 (repetida 1711). Todos los déficit

fueron tratados tanto al ingreso (con necesidad de tratamiento intravenoso) como al alta. Tratamiento al alta: vitamina D semanal, polivitamínico, zinc, calcio, fosfato, ácido fólico, hierro y potasio diarios, vitamina K semanal, vitamina B12 mensual y suplementos orales.

Los niveles de elastasa pancreática fueron normales, observando una anemia con tendencia microcítica e hipocroma, con macrocitosis compensada en el frotis de sangre periférica.

Dado los niveles tan elevados de PTHi asociado a síndrome constitucional, se solicitó PET-TC detectándose foco hipermetabólico en íleon inespecífico y vejiga urinaria.

Se realizó tránsito intestinal para valorar tipo de cirugía bariátrica: anastomosis gástrico-yeyunal. Asa eferente sin alteraciones.

Mejoría progresiva de la ingesta oral y suplementos orales. Al alta, se deriva a consulta de Urología y cirugía bariátrica para seguimiento.

Posteriormente, ingresó en Neurología en Diciembre 2017 por cuadro de desconexión del medio con recuperación posterior. Se realizó EEG con evidencia de status no convulsivo y encefalopatía difusa de etiología inespecífica (metabólica, farmacológica, postcrítica).

Previa a cita en consulta de C. bariátrica, presentó un nuevo ingreso en Enero de 2018 por infección respiratoria no condensante e infección de piel y partes blandas. En analítica de control se observó una mejoría importante de los niveles de PTHi 396 y de vitamina D 21.5.

La paciente presentó deterioro neurológico en el contexto de fiebre nosocomial, sin respuesta a antibioterapia intravenosa de amplio espectro con exitus.

DISCUSIÓN

En primer lugar, analizamos porqué nuestra paciente con antecedentes de cirugía bariátrica presentaba niveles tan elevados de PTH.

Inicialmente, al obtener el primer resultado de PTH, pensamos que se trataba de un error de laboratorio (ya que existen factores que pueden modificar o aumentar la concentración de PTH como son: la inyección reciente de isótopos radiactivos o fármacos como los anticonvulsivantes, los esteroides, la isoniacida, el litio y la rifampicina), que descartamos al repetir la medición.

Posteriormente, por si se tratase de alguna medición similar a la PTH asociada a un cuadro paraneoplásico se solicitó un PET-TC. No llegó a solicitarse PTHrP.

En nuestro caso, debemos realizar diagnóstico diferencial principalmente con el hiperparatiroidismo primario y el hiperparatiroidismo asociado a malignidad. Ambos tienen en común la presencia de hipercalcemia e hipofosfatemia.

Para diferenciarlos, debemos determinar el nivel de PTH en sangre y la presencia de PTHrP.

En el caso de hiperparatiroidismo primario la PTH intacta está elevada, mientras que en la hipercalcemia asociada a malignidad, la PTH intacta está baja o suprimida (en casos muy raros de secreción ectópica de PTH por cáncer de ovario, etc, la PTH puede estar elevada).

Si medimos PTHrP, existen tres mecanismos principales por los cuales puede ocurrir hipercalcemia maligna:

- Secreción tumoral de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) o Hipercalcemia humoral maligna. PTHrP sérica elevada.
- Metástasis osteolíticas. PTHrP sérica baja o baja-normal (aunque las metástasis tumorales en el hueso pueden secretar PTHrP)
- Producción de 1,25-dihidroxitamina D (calcitriol) en el tumor. PTH intacta baja o suprimida y 1,25-dihidroxitamina D elevada.¹

Nuestra paciente presentaba niveles de PTH MUY ELEVADOS, fósforo bajo, pero SIN hipercalcemia, por lo que no era compatible con síndrome paraneoplásico ni con hiperparatiroidismo primario. No llegó a solicitarse PTHrP.

La clave en nuestro caso, la aportó la vitamina D, con niveles muy bajos, diagnosticándose de hiperparatiroidismo secundario, con mejoría progresiva tras el inicio de tratamiento.

A continuación, realizamos una revisión sobre el hiperparatiroidismo secundario tras cirugía bariátrica.

La cirugía bariátrica es una técnica ampliamente aceptada para el tratamiento de la obesidad, ya que permite obtener la pérdida de peso deseada a través de procesos restrictivos, de malabsorción o mixtos.

La mayor pérdida de peso tras la cirugía bariátrica es alcanzada, principalmente, por los procedimientos malabsortivos o mixto y la técnica recomendada y considerada "gold standard" o "patrón oro" es el Bypass gástrico en Y de Roux. Sin embargo, este tipo de cirugía, no está exenta de complicaciones, destacando el desarrollo de déficit de vitaminas y micronutrientes: oligoelementos, minerales, vitaminas

hidrosolubles y liposolubles, siendo los más frecuentes las de hierro, vitamina B, folatos, calcio y vitamina D.²

Para su prevención y tratamiento se requiere seguimiento y suplementación vitamínico-mineral de por vida. Muchos pacientes no toman el tratamiento prescrito bien por decisión propia, por problemas económicos o por decisión de su médico de cabecera, esto va a aumentar las complicaciones que puedan aparecer.

Por tanto, las complicaciones de la cirugía bariátrica son previsibles, prevenibles y habitualmente tratables.

Hipocalcemia, Hipovitaminosis De Hiperparatiroidismo secundario después de la cirugía bariátrica

La prevalencia del déficit de la vitamina D es elevada en los pacientes con antecedentes de cirugía bariátrica realizada con procedimientos que impliquen malabsorción.

Por tanto, la depleción de calcio y vitamina D a medio y largo plazo en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica es un hallazgo frecuente, teniendo mayor incidencia con las técnicas ya antiguas de tipo bypass yeyuno-ileal o las más recientes de tipo bypass gástrico y derivación biliopancreática, estando relacionada con el grado de malabsorción provocado según el modo y distancia de anastomosis y, en consecuencia, del asa alimentaria de cada cirugía concreta.

En base a ello se recomienda aporte de calcio y vitamina D de forma rutinaria en los pacientes tras cirugía de la obesidad.

Curiosamente e independientemente del tipo de cirugía y el grado de esta malabsorción, prácticamente en todos los casos que se suplementan con vitamina D y calcio se repone esta situación de deficiencia.^{3,4,5,6}

Lespessailles et al. revisaron las causas principales por las que se produce la deficiencia de vitamina D tras la cirugía bariátrica: 1) La deficiencia de vitamina D antes de la intervención quirúrgica. 2) La deficiencia en sales biliares asociada a los procedimientos de cirugía bariátrica (la absorción de vitamina D requiere la presencia de sales biliares). 3) Una inadecuada suplementación de vitamina D tras la cirugía. 4) Malabsorción de vitamina D en algunos casos debido a problemas de crecimiento bacteriano aumentado en el intestino.⁷

Este déficit de vitamina D activa una cascada metabólica que produce hipocalcemia, hiperparatiroidismo secundario y, posteriormente, osteopenia, osteoporosis y osteomalacia.

El hiperparatiroidismo secundario aparece en el 58% de los pacientes con bypass gástrico, en el 39% de los pacientes con gastrectomía vertical y en el 73% de los pacientes con derivación biliopancreática. Tras realizar seguimiento durante 2 años tras la cirugía, el 69% de los pacientes tenía niveles de PTH >65 pg/ml.⁵

Por tanto, un paciente con elevación del nivel de hormona paratiroidea requiere suplementos adicionales con vitamina D y calcio.⁸

Técnica cirugía bariátrica

En nuestra paciente sospechamos una técnica malabsortiva, por la mayor incidencia de complicaciones, malabsorción de vitaminas y minerales e hiperparatiroidismo secundario. Posteriormente, confirmamos que se trataba de un bypass gástrico en Y de Roux distal tipo I o técnica de Sugerman. Esta técnica entra dentro del llamado bypass gástrico distal (con asa común de 50 a 100 cm), añade un componente malabsortivo que lo sitúa a caballo entre las derivaciones biliopancreáticas y el propio Bypass Gástrico.

A los pacientes a los que se realiza técnicas de predominio malabsortivo (bypass distal o derivación biliopancreática), al reducir la superficie disponible para la absorción de alimentos, presentan una mayor pérdida de peso a los 5 años, pero con una alta tasa de complicaciones metabólicas y nutricionales graves: malnutrición proteica, déficits de minerales, vitaminas liposolubles, incluida la vitamina D, albúmina, hemoglobina, hierro y calcio.

Por tanto, no debe ser la primera opción a usar en pacientes superobesos con obesidad mórbida.⁹

Alteraciones neurológicas

La incidencia de complicaciones neurológicas tras la realización de la cirugía bariátrica varía de 4,6% hasta 16%. Las manifestaciones más comunes son neuropatía periférica 62%, encefalopatía 31% y neuropatía aguda posreducción gástrica (APGARS) 0.59%. En pacientes con síntomas neurológicos, se debe solicitar niveles sanguíneos de niacina, vitamina B12, vitamina E, cobre y tiamina.

La etiología más frecuente, es que la encefalopatía se deba a deficiencia de vitamina B12 y tiamina.¹⁰ En nuestro caso, los niveles de vitamina B12 eran normales, por lo que se trató con tiamina B1 y piridoxina B6.

CONCLUSIÓN

Con este caso clínico ponemos de manifiesto la presencia de déficit nutricional severo secundario a una técnica malabsoriva de cirugía bariátrica (Sugerman) sin tratamiento adecuado de forma prolongada, destacando niveles muy elevados de PTHi con niveles de calcio, fósforo y vitamina D bajos compatible con hiperparatiroidismo secundario que mejoró tras el inicio de tratamiento con calcio y vitamina D. Hacemos hincapié en la importancia de la realización de un estrecho seguimiento posterior a la cirugía, con una suplementación adecuada.

FIGURA 1.

Tc abdomen: se aprecian los clips de la cirugía y notable cantidad de líquido libre intraabdominal.

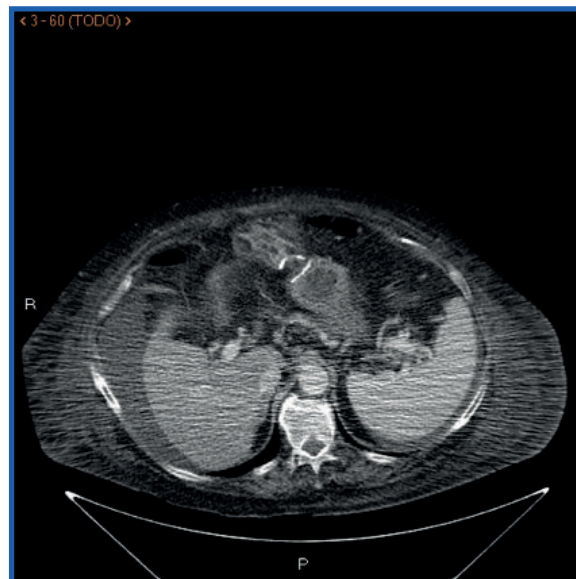
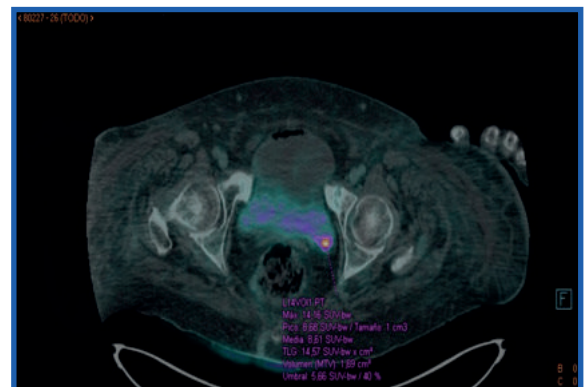
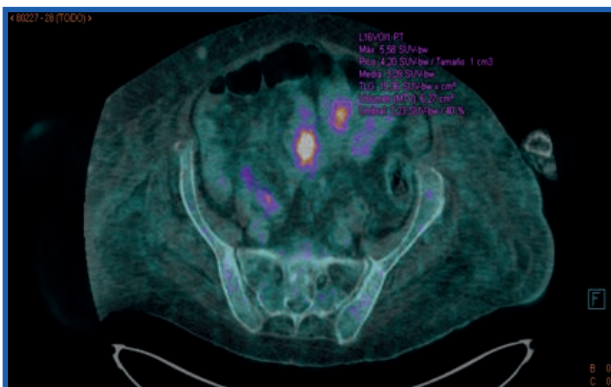


FIGURA 2 Y 3.

Imagen del PET-TC. Captación: foco hipermetabólico en ileon inespecífico y foco hipermetabólico vejiga urinaria (posible lesión neoplásica).



1. Forga L, Anda E, Martínez de Esteban JP. Paraneoplastic hormonal syndromes. *An Sist Sanit Navar*. 2005 May-Aug;28(2):213-26.
2. Amaya García MJ, Vilchez López FJ, Campos Martín C, Sánchez Vera P, Pereira Cunill JL. Micronutrients in bariatric surgery. *Nutr Hosp*. 2012 Mar-Apr;27(2):349-61.
3. Hewitt S et al. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D, ionized calcium and parathyroid hormone after obesity surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Mar;88(3):372-379.
4. Wei JH. High Incidence of Secondary Hyperparathyroidism in Bariatric Patients: Comparing Different Procedures. *Obes Surg*. 2018 Mar;28(3):798-804.
5. Tardio V et al. Serum Parathyroid Hormone and 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Before and After Biliopancreatic Diversion. *Obes Surg*. 2018 Jan 10.
6. Switzer NJ. Long-term hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism outcomes of the Roux-en-Y gastric bypass: a systematic review. *Obes Rev*. 2017 May;18(5):560-566.
7. Lespessailles E, Toumi H. Vitamin D alteration associated with obesity and bariatric surgery. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017 May;242(10):1086-1094.
8. Koch TR, Finelli FC. Postoperative metabolic and nutritional complications of bariatric surgery. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010 Mar;39(1):109-24.
9. Kellum JM, Chikunguwo SM, Maher JW, Wolfe LG, Sugerman HJ. Long-term results of malabsorptive distal Roux-en-Y gastric bypass in superobese patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2011 Mar-Apr;7(2):189-93.
10. Kumar N. Neurologic complications of bariatric surgery. *Continuum (Minneap Minn)*. 2014 Jun;20(3 Neurology of Systemic Disease):580-97.

CAUSA INFRECUENTE DE BOCIO: PARAGANGLIOMA TIROIDEO

AUTORES:

Domínguez Rabadán R, Torres Cuadro A, Villar Rodríguez JL, Florencio Ojeda L, Sevillano Jiménez M, Ravé García R, Martínez-Brocca MA.

CENTRO DE TRABAJO:

UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

INTRODUCCIÓN

Los paragangliomas son tumores neuroendocrinos, que surgen de la paraganglia derivada de la cresta neural del sistema nervioso autónomo. Los paragangliomas de cabeza y cuello representan el 3% del total, siendo los localizados en el cuerpo carotídeo, los más comunes. Su localización en la glándula tiroides es muy rara existiendo sólo 45 casos de paragangliomas primarios tiroideos descritos en la literatura, por lo que presentan un difícil diagnóstico preoperatorio, y debe considerarse en el diagnóstico diferencial de los nódulos tiroideos.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso clínico de una paciente mujer de 51 años con los antecedentes familiares: padre con diabetes mellitus tipo 2, e intervenido de neoplasia gástrica; y madre e hija con tiroidopatía.

Como antecedentes personales linfoma B difuso de células grandes diagnosticado en 2016 y tratado con quimioterapia con respuesta completa.

Acude derivada a Endocrinología por hallazgo casual, en TAC cervical, de nódulo en lóbulo tiroideo izquierdo de 13 mm. Reinterrogando, la paciente refería haber notado discreto aumento de tamaño en región cervical izquierda, sin clínica compatible con disfunción o compresión tiroidea.

A la exploración cervical en consulta, no se apreciaba bocio ni adenopatías. Se comienzan estudios complementarios solicitándose muestra sanguínea para valoración de eje hormonal tiroideo y anticuerpos propios, siendo todo normal. Para filiación y mejor descripción morfológica del nódulo evidenciado en TAC cervical, se realiza ecografía tiroidea donde se observa un tiroides aumentado de tamaño de forma difusa, aunque con mayor crecimiento del lóbulo tiroideo izquierdo, donde se aprecia lesión nodular sólida hipoeoica, de márgenes irregulares y con vascularización intranodal de 20x20x30 mm, y calcificación.. No se visualizaron adenopatías locoregionales.

Debido a las características ecográficas, sugerentes de malignidad, se realiza PAAF de dicho nódulo con resultados indicativos de proliferación folicular, por lo que se remite a cirugía con realización de tiroidectomía total.

El posterior estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico informa de paraganglioma con positividad a cromogranina, S100 y somatostatina; y negatividad para calcitonina, tiroglobulina, TTF1, CEA, citoqueratina, serotonina, ACTH, Péptido relacionado con calcitonina y Rojo Congo; así como un índice de proliferación Ki-67 bajo.

Se amplió estudio de extensión con realización de TAC cérvicotorácicoabdominal, Gamma-MIBG y Octreoscan sin hallazgos relevantes. A pesar de que la paciente se encontraba asintomática durante todo el seguimiento, se solicitó determinación de catecolaminas en orina de 24 horas, que resultaron ser normales, por lo que nos hallamos ante el diagnóstico de un paraganglioma tiroideo no funcionante y confinado a glándula tiroidea.

Para despistaje de posible origen hereditario, se solicitaron estudios genéticos para descartar mutación de alguno de los genes implicados en las formas familiares: subunidades del complejo enzimático succinato deshidrogenasa (SDH), MAX, RET, VHL, FH, KIF1B, determinando que la paciente no es portadora de ninguna mutación patogénica.

DISCUSIÓN

El paraganglioma es un tumor neuroendocrino que se origina en la paraganglia derivada de la cresta neural del sistema nervioso autónomo, la cual se localiza desde la base del cráneo hasta el piso pélvico. Aunque el tumor puede desarrollarse en una amplia variedad de sitios, la mayoría surge en la región de la cabeza y el cuello, el mediastino superior y el abdomen. Ocasionalmente, puede involucrar sitios inusuales donde la paraganglia no se distribuye normalmente.¹

El paraganglioma que se manifiesta como una lesión tiroidea primaria es extremadamente raro y comprende menos del 0,1% de todas las neoplasias tiroideas. Debido a la aparición inesperada y las características de superposición, el paraganglioma tiroideo, con frecuencia, se diagnostica erróneamente como otros tipos de neoplasias tiroideas, lo que puede dar como resultado un tratamiento inadecuado.¹

Por lo tanto, una mayor conciencia de su potencial aparición en la glándula tiroidea y la familiaridad con sus características, son importantes tanto para los médicos como para los patólogos para evitar los errores diagnósticos y terapéuticos.

El primer caso descrito fue en 1964 por Van Miert; desde entonces y hasta 2016 se han registrado 45 casos en toda la literatura mundial redactada en inglés.²

Su incidencia es de 0.8/100.000 habitantes/años, con una edad media de aparición de 48 años, y mayor predominio en mujeres.

Clínicamente suele manifestarse como nódulo tiroideo descubierto incidentalmente en pruebas de imagen; suelen ser asintomáticos, sin causar clínica de compresión, disfunción tiroidea, y/o adrenérgica.

En el inusual caso de ser sintomáticos, la clínica suele estar en relación al efecto masa a nivel cervical anterior (disfagia, disnea, estridor y hemoptisis). Por otro lado, el perfil de secreción de catecolaminas de los paragangliomas depende de la localización anatómica del tumor. Los paragangliomas localizados en la base del

cráneo, cabeza y cuello están asociados con el sistema nervioso parasimpático, que a menudo carece de la enzima tirosina hidroxilasa (paso limitante en la síntesis de dopamina), por ello, generalmente se presentan con una nula o mínima síntesis de catecolaminas, resultando clínicamente asintomáticos.

Por el contrario, los paragangliomas localizados en el área torácicolumbar están asociados con el sistema nervioso simpático y tienden a secretar catecolaminas. Por ello, los paragangliomas de estas localizaciones pueden dar más frecuentemente síntomas como hipertensión, palpitaciones, sudoración o cefalea.

El diagnóstico preoperatorio resulta desafiante debido a los hallazgos inespecíficos en pruebas de imagen y toma de biopsias. Ecográficamente se presenta como nódulo tiroideo heterogéneo, hipoeoico e irregular en su contorno, con notable flujo vascular peri- e intranodular sin adenopatías locoregionales. Por otro lado, la toma de muestras para estudio citológico mediante PAAF, generalmente no son diagnósticas, evidenciándose en la mayoría de casos resultados no concluyentes: material insuficiente por gran contenido hemorrágico, sospecha de malignidad, atipia celular, ect.

El diagnóstico certero viene de la mano de estudios anatomopatológicos e inmunohistoquímicos ²⁻³. Morfológicamente son tumores sólidos grandes, bien circunscritos, parcialmente encapsulados por completo, con una superficie de corte de color gris oscuro. Al estudio histológico, se observa neoplasia con un patrón de anidamiento ("Zellballen"), compuesta de 2 tipos de células; por un lado están las células principales, y por el otro lado células sustentaculares. Suelen ser neoplasias con alta vascularización, e índice mitótico bajo. ³

La inmunohistoquímica es esencial para el diagnóstico. Suelen tener positividad para cromogranina A, sinaptofisina S-100, y enolasa específica de neuronas. Así como tinción negativa para calcitonina, antígeno carcinoembrionario (CEA), citoqueratina 19, tiroglobulina, TTF-1 (factor de transcripción tiroideo-1) y oncoproteína Her-2 / neu. ⁴⁻⁵

El tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica completa de la masa tumoral, lo cual favorece un buen pronóstico. En la mayoría de los casos, el tumor suele estar confinado, pero se han descrito casos con invasión extratiroidea: tráquea, laringe subglótica, nervio recurrente. La disección electiva de los ganglios linfáticos no suele estar indicada; al igual que el tratamiento con radioterapia, la cual sólo se emplea cuando la cirugía no es factible o cuando se sospecha la persistencia local del tumor después de la cirugía.

Respecto a término de progresión, pronóstico, las características histopatológicas no son eficaces para identificar la agresividad tumoral, por lo que solo la presencia de metástasis y / o recurrencia local confirma malignidad del paraganglioma.

A la hora del seguimiento postoperatorio, la evaluación bioquímica de la secreción de catecolaminas y metanefrinas es necesaria en estos pacientes para excluir otro tumor funcional primario posible, así como la evaluación por imágenes para enfermedad multicéntrica y metastásica. Todos los pacientes con paraganglioma de cabeza y cuello deben someterse a pruebas genéticas, ya que más de la mitad de estos pacientes tienen una mutación germinal identificada en uno de los genes de susceptibilidad conocidos. Estudios indican que la mutación de la línea germinal en SDHB es el único predictor actualmente confiable de malignidad en feocromocitomas y paragangliomas.⁶

CONCLUSIÓN

Los paragangliomas tiroideos son tumores extremadamente raros que se presentan como un nódulo tiroideo asintomático, no funcionante. Ocasionalmente se diagnostica erróneamente como otro tipo de tumores, por lo que el uso de tinciones inmunohistoquímicas son esenciales para establecer un diagnóstico correcto. Se recomienda la vigilancia postoperatoria mediante ecografía cervical, TC de todo el cuerpo y determinación de niveles de catecolamina en orina de 24 horas. Por otro lado, se necesita una mayor comprensión de los cambios genéticos y somáticos para proporcionar información sobre la biología de este tumor, así como nuevos objetivos terapéuticos.

1. Ferri E, Manconi R, Armato E, Ianniello F. Primary paraganglioma of thyroid gland: a clinicopathologic and immunohistochemical study with review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2009; 29(2):97–102.
2. Costinean S, Balatti V, Bottoni A, Old M, Croce C, Wakely P. E, Jr. Primary intrathyroidal paraganglioma: histopathology and novel molecular alterations. *Human Pathology.* 2012;43(12):2371–2375.
3. Lee S. M, Policarpio-Nicolas M. L. Thyroid paraganglioma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* 2015;139:1062–1067
4. Armstrong MJ, Chiosea SI, Carty SE, Hodak SP, Yip L. Thyroid paragangliomas are locally aggressive. *Thyroid.* 2012;22(1):88–93.
5. Yan-jun D, Zhi-wen Z, Xin-yin W, Zhi-zhen T. Primary melanotic paraganglioma of thyroid gland: report of a rare case with clinicopathologic and immunohistochemical analysis and a literature review. *Clin Med Insights Pathol.* 2017; 10.
6. Navaratne L, Mathew R, Kousparos G, McCombe A. The management of locally invasive primary thyroid paraganglioma: a case report and review of the literature. *Head Neck Pathol.* 2017; 11 (2): 139-145.

SÍNDROME DE CUSHING CÍCLICO. UN RETO DIAGNÓSTICO

AUTORES:

Márquez Pardo, Rosa; Baena Nieto, María Gloria; García García-Doncel, Lourdes.

CENTRO DE TRABAJO:

Hospital de Jerez.

Temática: Endocrinología.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cushing cíclico (SCC) es un trastorno raro caracterizado por episodios repetidos de exceso de cortisol intercalados por períodos de secreción normal. Estas fases pueden tardar en aparecer días o incluso años, siendo muy difícil poder hacer un correcto diagnóstico.

CASO CLÍNICO

Presentamos un caso de mujer de 56 años que ingresa de forma programada en agosto de 2015 para estudio de hipercortisolismo y realizan interconsulta al Servicio de Endocrinología durante su estancia hospitalaria. Como antecedentes personales destaca hipertensión y dislipemia de 2 años de evolución, diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico, esteatosis hepática y episodio de trombosis venosa superficial hace 2 años. Durante el ingreso realiza el siguiente tratamiento: almodipino 5/valsartan 160/hidroclorotiazida 12.5 mg, aldactone 25 mg, bisoprolol 2.5 mg, atorvastatina 20 mg, insulina glargina 0-0-32, insulina aspart 6-6-6. La paciente refiere que desde hace dos años ha experimentado un aumento de peso con predominio troncular y aparición de hirsutismo. Además, en los últimos meses, existe un empeoramiento de tensión arterial, edemas en miembros inferiores, astenia, fragilidad capilar, labilidad emocional y diabetes que ha requerido tratamiento con insulina. Se solicitan las siguientes pruebas de laboratorio: glucosa 141, HbA1c 11%, LDL-colesterol 121, HDL-colesterol 84, triglicéridos 95, sodio 143 y potasio 3.3, cortisol libre urinario 662 mcg [4.3-176], ritmo de cortisol con cifras de 8.5 mcg/

dL a las 9h y 24 a las 21h, cortisol tras 1 mg de dexametasona de 18.6 mcg/dL [<1.8]. Una vez establecida la presencia de hipercortisolismo se solicita ACTH 75 pg/ml [5-50]. Ante hipercortisolismo ACTH dependiente se determina cortisol tras la administración de 8 mg de dexametasona que suprime un 71%. Se realiza resonancia magnética hipofisaria que es normal (Imagen 1). Con la sospecha de enfermedad de Cushing se solicita un cateterismo de senos petrosos inferiores (CSPI). En noviembre 2015, previa a la realización de CSPI, la paciente experimenta una clara mejoría clínica (disminución de dosis de insulina y número de fármacos antihipertensivos) y bioquímica, por lo que se cancela rápidamente dicha prueba. Tras un seguimiento estrecho, en enero de 2016, aparece nuevamente hipercortisolismo (tanto clínico como bioquímico) y se establece el diagnóstico de síndrome de Cushing cíclico. En marzo de 2016 se realiza CSPI que muestra un gradiente hipofisario que lateraliza a la izquierda (Tabla 1). Con estos resultados y tras ser valorado en un comité multidisciplinar se decide la hipofisectomía vía transesfenoidal, que será total en caso de no visualizarse el tumor durante la intervención. Posteriormente, hasta que la paciente es intervenida, se inicia tratamiento con ketoconazol 200 mg a bajas dosis (1-0-0) con una excelente respuesta. En marzo de 2017 la paciente se somete a hipofisectomía total vía transesfenoidal sin complicaciones. La histopatología reveló un microadenoma corticotropo hipofisario de 4,5 mm. Tras la intervención, la paciente presenta panhipopituitarismo sustituido y adecuadamente controlado.

IMAGEN 1.

Resonancia hipofisaria con y sin contraste intravenoso

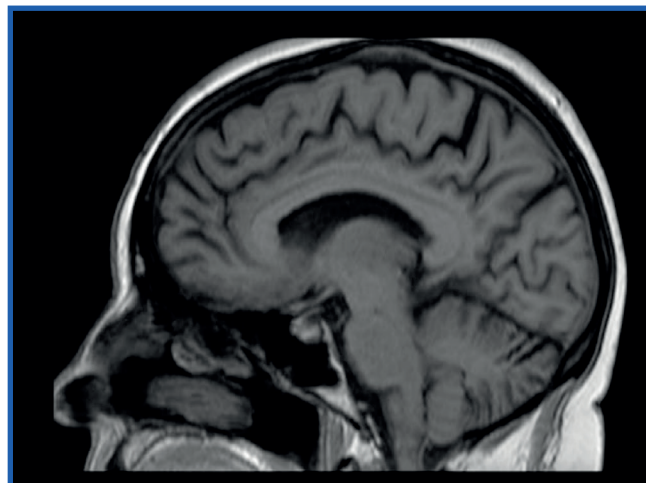


TABLA 1.

Cateterismo senos petrosos inferiores

Tiempo (min)	ACTH senos petrosos inferiores (pg/mL)		ACTH periférica
	Izquierdo	Derecho	
0	1378	91.31	89.46
3	5247	130.5	114.5
5	8513	231.7	210
10	10010	596.4	505

TABLA 2.

Parámetros analíticos

	08/2015	11/2015	01/2016	04/2016	05/2016	09/2016	01/2017	05/2017
CLU [4.3-176 mcg/24h]	662	26.5	697	746	67	94	17	45.9
Test 1mg DXT [<1.8 mcg/dL]	18.6	5.4	24.8					
Cortisol 9h [3.7-19.4]	28			20	13.9	13	11	0.7
Cortisol 21 h [<7.5 mcg/dL]	24							
ACTH [5-50 pg/mL]	75			65		47	56	8.49
Test supresión fuerte DXT	6.8 (71%)							
HbA1c [4-6%]	11	6		6.7		5.8	6.2	5.8
Ketoconazol 200 mg				1-0-1	1-0-1	1-0-1	1-0-0	

DISCUSIÓN

El SCC es una entidad descrita inicialmente por Bailey en 1971 como “hormonogénesis periódica”. Tiene una prevalencia $\approx 15\%$ de todos los síndrome de Cushing (SC), aunque probablemente esté infradiagnosticado. Se caracteriza por episodios repetidos de hipercortisolismo intercalados con períodos de secreción normal de cortisol. El tiempo entre fases es muy variable, puede tardar días o incluso años. La duración de la fase también puede variar. Los pacientes pueden tener períodos de mejoría clínica entre fases quiescentes o permanecer sintomáticos ^(1,2).

Las causas son múltiples, siendo la más frecuente el adenoma hipofisario ($\approx 54\%$), aunque con una frecuencia inferior a los pacientes con síndrome de Cushing no cíclico (SCNC). Es más frecuente en mujeres (72-86%), siendo estas cifras más elevadas que en SCNC. La edad media de diagnóstico es ≈ 40 años, los pacientes tienen mayor edad que aquellos con SCNC ⁽³⁾.

No está claro el mecanismo fisiopatológico del SCC, aunque se barajan varias hipótesis: 1) crecimiento, hemorragia tumoral y muerte de células corticotropas; 2) fluctuaciones en los mecanismos feed-back (mediante neurotransmisores hipotalámicos) ⁽³⁾.

Para el diagnóstico es necesario al menos confirmar un ciclo completo (2 picos de hipercortisolismo), aunque algunos autores indican que es necesario dos ciclos completos. El diagnóstico y tratamiento no difiere respecto al SCNC, aunque recientemente se ha descrito una mayor sensibilidad cortisol salivar nocturno (74%) que CLU (45%) ⁽⁴⁾. En ausencia de hipercortisolismo bioquímico se deben posponer pruebas diagnósticas invasivas, como es el CSPI, dado que puede que los resultados sean normales y ser un falso negativo ⁽⁵⁾. Los pacientes con SCC que son intervenidos tienen una tasa de curación más baja y por tanto un mayor riesgo de recurrencia respecto a los pacientes con SCNC.

CONCLUSIONES

El síndrome de Cushing cíclico es una entidad poco frecuente pero debe tenerse en cuenta ante un síndrome de Cushing diagnosticado con posterior remisión bioquímica. Además, debe considerarse en casos de elevadas sospecha clínica no confirmada bioquímicamente. El diagnóstico es difícil de realizar debido a la variabilidad en la presentación clínica, secreción cíclica y etiología. En caso de ser necesario para el diagnóstico la realización de pruebas diagnósticas invasivas, éstas sólo deben hacerse cuando el hipercortisolismo bioquímico está presente.

1. Albiger, Nora; Scaroni, Carla; Mantero, Franco. Cyclic Cushing's Syndrome: An Overview. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51 (8)
2. Velez, DA; Mayberg, MR; Ludlam, WH. Cyclic Cushing syndrome: definitions and treatment. *Neurosurg Focus*. 2007; 23 (3):1-3.
3. Meinardi. JR; Wolffenbuttel BH, Dullaart RP. Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge..*European Journal of Endocrinology*. 200; 157:245-54.
4. Jahandibeh D, Swearingen B, Tritos NA. Characterization of cyclic Cushing's disease using late night salivary cortisol testing. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018; 6.
5. Bonert, Vivien; Bose, Namrata; Carmichael John. Cyclic Cushing's disease with misleading inferior petrosal sinus sampling results during a trough phase. *Bonert. Neurosurg Focus*. 2015; 38(2): E7.
6. Alecandraki, KI; Kaltsas, GA; Isidori, AM; Akker, SA; Drake, WM; Chew, SL; Monson, JP; Besser, GM; Grossman, AB. The prevalence and characteristic features of cyclicity and variability in Cushing's disease. *European Journal of Endocrinology*. 2009. 160:1011-18

PSEUDOACROMEGALIA EN CONTEXTO DE SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

AUTORES:

Serrano Laguna MC, Hayón Ponce M, León Utrero S, Herrera Montes I, Quesada Charneco M, Torres Vela E.

CENTRO DE TRABAJO:

Endocrinología y Nutrición, Hospital San Cecilio, Granada.

INTRODUCCIÓN

La pseudoacromegalia es una condición clínica poco frecuente, que se observa más comúnmente en niños y se caracteriza por el crecimiento acral con una distribución semejante al producido por los tumores productores de GH. El mecanismo de acción subyacente es sin embargo diferente. La gran resistencia a la insulina con la que cursan algunos síndromes o enfermedades juega un papel fundamental. En dichos estados, es la propia insulina la que interactúa con el receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), mimetizando su acción y ocasionando características acromegaloides aún en ausencia de elevación de GH e IGF-1.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de 17 años derivada desde Atención Primaria a consulta de Endocrinología para valoración de hirsutismo.

Como antecedentes familiares a destacar madre con miomatosis uterina, padre hipertenso y tía paterna con "problema similar al de la sobrina".

La paciente no tenía antecedentes personales de interés. Nacida de parto eutócico sin alteraciones. Anomalía cardíaca en el nacimiento que se resolvió de forma espontánea. No recibía tratamiento farmacológico crónico y no presentaba alergias medicamentosas ni hábitos tóxicos.

A la anamnesis, la paciente refiere que a los 13 años comienza con aumento de pilificación de distribución en áreas androgénicas, sobre todo a nivel submaxilar e hiperpigmentación en pliegues y nuca. En este contexto, sus padres evidencian un aumento de masa muscular más acentuado desde que comenzó con dicho problema y cambios en su aspecto. Menarquía a los 15 años con ciclos irregulares y menstruaciones muy abundantes de duración mayor a una semana. Presencia de baches amenorreicos, algunos mayores a 6 meses. Desde el comienzo de la menarquía, acné en cara y espalda para el que no ha recibido tratamiento.

No realizaba cuidados dietéticos específicos, tenía una vida sedentaria, negaba toma de fármacos. No presentaba clínica sugestiva de hipoglucemias postprandiales. Negaba cambios en el tono de la voz, no ganancia ponderal.

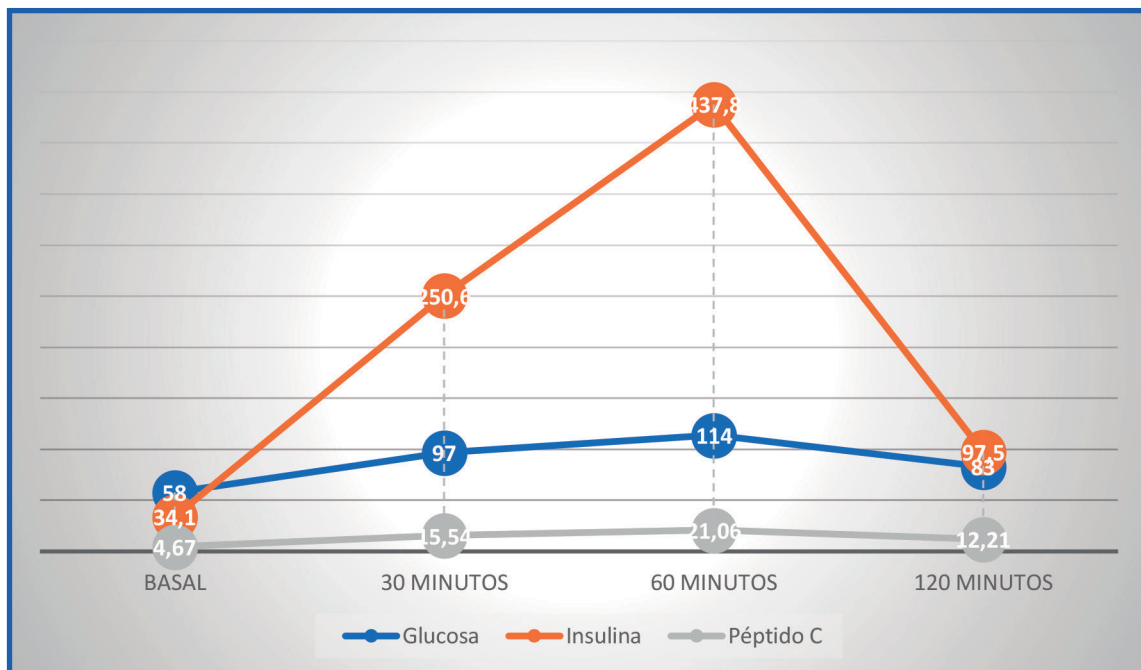
En la exploración física, presentaba un sobrepeso grado II (IMC 28.22 kg/m²). Aumento muscular de distribución predominantemente masculina, con hirsutismo moderado en áreas androgénicas y lesiones acneiformes en cara y espalda. Lesiones claras de acantosis nigricans en nuca, axila e ingles. No áreas de alopecia, no atrofia mamaria ni presencia de galactorrea. A destacar aspecto acromegaloide sobre todo facial. Resto de exploración sin alteraciones.



En las pruebas complementarias: glucosa 78 mg/dL (VN 75-115), ácido úrico 7.6 mg/dL (VN 2.3-6.1). Índice HOMA 14.5 (0-3), HbA1c 5.4% (3-6). Colesterol total 210 mg/dL (140-200), HDL 29 mg/dL (40-60), LDL 163 mg/dL (10-130), triglicéridos 174 mg/dL (89-155). Hematoquímica básica y perfil ferrocínético sin alteraciones.

LH/FSH > 2, estradiol 2 pg/dL, progesterona 0.3 ng/mL, testosterona 105 ng/dL (10-75), SHBG 142.6 µg/dL(18-114), DHEA-S 81 µg/dL (18-391), androstendiona 1.3 ng/mL (0.2-4.5), IGF1 216.9 ng/mL (43-220,2), cortisol salival 0,04 (0.1-0.41) con supresión tras 1 mg DXM. Anticuerpos antiinsulina negativos y anticuerpos antireceptor débilmente positivos (0.28, VN 0).

Sobrecarga oral de glucosa con 100 mg:



Donde no se determina ningún valor de glucemia en rango de diabetes, aunque como indica la línea roja, existe un claro hiperinsulinismo endógeno.

Como prueba de imagen, se realizó una ecografía pélvica en donde se visualizaban ovarios aumentados de tamaño, fundamentalmente el derecho (volumen de 32 cc, el izquierdo presenta un volumen de 14 cc) con numerosos folículos de pequeño tamaño, compatible con la orientación clínica de ovario poliquístico. Por otro lado, se realizó una resonancia magnética nuclear que descartaba patología a nivel de hipófisis.

Establecimos el diagnóstico de:

- Pseudoacromegalia asociada a Síndrome de resistencia a la insulina tipo A, probable síndrome HAIRAN con poliquistosis ovárica.

Se iniciaron medidas dietéticas y cambios en el estilo de vida, motivando la realización de ejercicio físico diario junto con metformina 850 mg 1 comprimido cada 12h y anticonceptivos (combinación de etinilestradiol junto a acetato de ciproterona).

Tras seis meses con dichas medidas, la paciente acude de nuevo a consulta con gran adherencia a las medidas de dieta y ejercicio, realizando 1.5 horas diarias de deporte 5 días a la semana. Buena tolerancia digestiva a la metformina y regulación menstrual con menor cuantía de sangrado gracias al tratamiento hormonal.

A la exploración física, la paciente presentaba un peso de 72 kg (-11 kg) encontrándose con un IMC en normopeso. Menor presencia de vello en zona de mentón gracias a medidas de depilación definitiva, que en la actualidad tenían gran efecto. Disminución de la hipertrofia muscular. Mejoría del aspecto físico y reducción de los rasgos acromegaloides.

En la actualidad, la paciente continúa con las medidas adoptadas en el momento del diagnóstico siguiendo revisiones anuales sin incidencias.

DISCUSIÓN

La resistencia a la insulina se define como un efecto biológico anormal a la secreción de insulina endógena o bien exógena. Clásicamente, se ha relacionado esta resistencia con factores secundarios como la obesidad, medicación, embarazo, estrés, hepatopatía o a un efecto inmunomediado (Ac anti insulina o anti receptor de la insulina – resistencia a la insulina tipo B). Sin embargo, existen causas inherentes que confieren a la célula diana gran resistencia a esta hormona, como el Leprechaunismo, el síndrome de Rabson-Mendenhall, algunas lipodistrofias o defectos genéticos en las vías de señalización de la insulina (tipo A).

La presentación clínica de esta resistencia a la insulina es muy variada y depende del proceso etiológico subyacente así como la severidad de ésta. Algunos de

las presentaciones clínicas de este síndrome son la alteración del metabolismo hidrocarbonado, el síndrome metabólico, la poliquistosis ovárica, el hígado graso no alcohólico, etc. En muchas ocasiones, la relación exacta entre la resistencia a la insulina y los hallazgos clínicos no está bien aclarado, ya que en ocasiones el exceso en los niveles de insulina afectan más a las vías específicas sensibles a ésta que al transporte de la glucosa.

El síndrome de resistencia a la insulina tipo A se caracteriza por la triada de hiperinsulinemia, acantosis nigricans (lesión cutánea asociada con resistencia a la insulina) y signos de hiperandrogenismo en mujeres sin lipodistrofia y que no tienen sobrepeso. Se trata de un raro trastorno de prevalencia desconocida. Normalmente se diagnostica en mujeres jóvenes con signos marcados de hiperandrogenismo, pero la resistencia a la insulina y la acantosis nigricans pueden darse también en los hombres y durante la infancia. El síndrome va asociado en ocasiones a una facies acromegaloide y a calambres musculares. Un 15-20% de mujeres con este trastorno presentan mutaciones en el gen del receptor de la insulina. En el resto, las causas son desconocidas y son consideradas como un síndrome HAIRAN1 (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans) que a su vez entre un 1 -5% puede ir asociado a un síndrome de ovarios poliquísticos.

En general, las mujeres afectas de dichos trastornos presentan un mayor riesgo cardiovascular al relacionarse con síndrome metabólico, acné y ciclos menstruales anovulatorios. Desde el punto de vista terapéutico, el control de la alimentación, medidas farmacológicas de sensibilización a la insulina y tratamiento hormonal, hacen que la sintomatología mejore de forma considerable.

La pseudoacromegalia se presenta como un fenotipo caracterizado por el crecimiento de partes blandas de características similares a la acromegalia, pero no mediado por la vía de la somatotropina, sino a través de la insulina. Se trata de una presentación clínica poco frecuente, aunque debemos sospecharlo ante un eje somatotropo no alterado. Son numerosos y cada vez más frecuentes los casos reportados de estos hallazgos en gran cantidad de síndromes variados, aunque en ninguno de ellos queda esclarecido el mecanismo por el cual se produce.

Tanto la insulina como la IGF-1 comparten una actividad biológica similar y presentan afinidad por el receptor de la molécula contraria. La unión del IGF-1 a su receptor, como de la insulina al suyo presentan una vía común en donde se produce la fosforilación del sustrato del receptor de la insulina 1 y 2 (IRS-1, IRS-2). Por medio de una reacción en cascada, el IRS-1 produce la activación de la MAP kinasa y por consiguiente la activación de la línea celular. Así mismo, este receptor media en el transporte de la glucosa celular.

Se ha debatido mucho sobre el mecanismo exacto por el que se lleva a cabo esta sobreexpresión de tejidos, que en la actualidad no está aclarado. En 1983, a raíz del estudio de una cohorte de pacientes con aspecto facial acromegaloide, se objetivaron unas moléculas en suero de dichos pacientes de unos 7000 dalton con actividad promotora de actividad de la serie eritroide, independientemente de los factores de crecimiento epidérmico o fibroblástico². Posteriormente, dicho hallazgo no ha vuelto a replicarse.

Entre el 10-20% de los pacientes con resistencia a la insulina tipo A, presentan mutación en el receptor hormonal, aunque se comprobó como cuando esta insulinoresistencia formaba parte de un síndrome como la lipodistrofia o el ovario poliquístico, el gen del receptor de la insulina estaba íntegro³. Flier et al ya comprobó cómo pacientes con rasgos acromegaloideos no presentaban un exceso mitogénico a nivel de los fibroblastos, pero sí una respuesta anómala al consumo de glucosa mediado por insulina, valorando la hipótesis de que el defecto estuviese a nivel de postreceptor⁴. Sin embargo, años más tarde Karim Dib et al, no pudieron corroborar la línea de investigación anterior, pero sí demostraron una nueva alteración en la vía de señalización postreceptor de la insulina a través del sustrato del receptor de insulina 1 mediado por fosfatidilinositol 3 quinasa (IRS-1 mediado PI-3- Kinasa). Éste media la señalización de la insulina para el transporte de la glucosa en tejidos metabólicamente estables⁵.

CONCLUSIÓN

La pseudoacromegalia mediada por insulina es una entidad poco sospechada por los clínicos y con gran repercusión física, metabólica o psicosocial en los pacientes que la padecen. Dado el aumento en la incidencia de síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2, es probable que la pseudoacromegalia por resistencia a la insulina sea un fenotipo más frecuente en estos pacientes, por lo que es importante tanto la sospecha diagnóstica como el tratamiento para evitar complicaciones posteriores.

1. Vargas-Hernández VM y cols. Síndrome de HAIR-AN. *Rev Hosp Jua Mex* 2016; 83(1 y 2): 11-16.
2. M.W. Ashcraft, P. I. Hartzband, and A. J. Van Herle, "A unique growth factor in patients with acromegaloidism," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 57, no. 2, pp. 272–276, 1983.
3. Krook, A., S. Kumar, I. Laing, A.J.M. Boulton, J.A.H. Wass, and S. O’Rahilly. 1994. Molecular scanning of the insulin receptor gene in syndromes of insulin resistance. *Diabetes*. 43:357–368.
4. Flier, J.S., D.E. Moller, A.C. Moses, S. O’Rahilly, R. Chaiken, F. Grigorescu, B.B. Kahn, J.E. Weinreb, and R. Eastman. 1993. Insulin-mediated pseudoacromegaly: clinical and biochemical characterization of a syndrome of severe insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 76:1533–1541.
5. Dib, K., Whitehead, J., Humphreys, P., Soos, M., Baynes, K., Kumar, S., Harvey, T. and O’Rahilly, S. (1998). Impaired activation of phosphoinositide 3-kinase by insulin in fibroblasts from patients with severe insulin resistance and pseudoacromegaly. A disorder characterized by selective postreceptor insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 101(5), pp.1111-1120.

GESTACIÓN COMPLICADA CON CETOACIDOSIS EN MUJER CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

AUTORES:

Díaz-Perdigones, Cristina María; Hernández-García, Carmen; Picón-César, María José; Damas-Fuentes, Miguel; Molina-Vega, María; Cornejo-Pareja, Isabel María; Mancha-Doblas, Isabel y Tinahones-Madueño, Francisco.

CENTRO DE TRABAJO:

UGC. Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.

INTRODUCCIÓN

La diabetes pregestacional (DPG) afecta aproximadamente al 1 % de las mujeres embarazadas. El aumento de la incidencia de la DM2 a nivel mundial es motivo de especial preocupación ya que tanto la DM1 como DM2 en el embarazo confieren un riesgo materno-fetal mayor que la diabetes gestacional(DMG)⁽¹⁾. Así pues, en las mujeres embarazadas con DPG se lleva a cabo una planificación de la gestación. Se trata de obtener un adecuado control glucémico, manejo de las complicaciones maternassecondarias a la diabetes, utilización de fármacos que no sean potencialmente teratogénicos y un adecuado soporte nutricional con complementos de ácido fólico (4mg/día iniciado al menos un mes antes de la gestación) y yodo (100-200 µ/día)⁽²⁾. Los riesgos específicos de la diabetes no controlada en el embarazo incluyen el aborto espontáneo, las anomalías fetales, la preeclampsia, la muerte fetal, la macrosomía, la hipoglucemia neonatal y la hiperbilirrubinemia neonatal, entre otros. Además, la diabetes en el embarazo puede aumentar el riesgo de obesidad y DM2 en los hijos más adelante en la vida⁽¹⁾⁽³⁾.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 33 años; raza negra, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en el año 2010 y sin complicaciones asociadas. En tratamiento con metformina 850 mg 1-0-1. Antecedentes obstétricos: 1ª gestación en 2011 con buen control metabólico pero exitus fetal en tercer trimestre por corioamnionitis; 2ª gestación gemelar en 2014 con cesárea programada sin incidencias materno-fetales.

En octubre de 2017 acude a consultas por nueva gestación no programada de 9 semanas y ha suspendido por su cuenta metformina permaneciendo con tratamiento dietético. Exploración física anodina con peso 69,5 kg, talla 1,65, IMC 25 y tensiones arteriales adecuadas. El valor Hb1Ac pregestacional 5.5% y en la semana 7 de gestación pasa a Hb1 Ac 5,9%. Controles de glucemia capilar en objetivo. Tras el diagnóstico y durante el seguimiento de las anteriores gestaciones se visualizó reserva pancreática conservada.

	Péptido C (VN:1,1-4,4 ng/ml)	Autoinmunidad	Solicitado
2010	1,64	negativa	Al diagnóstico
2011	1,85		1º gestación
2012	4,76		Preparación 2º gestación
2013	5,08		2º gestación
2014	2,88		Reevaluación post-parto

Se decide mantener sin tratamiento farmacológico, control dietético y seguimiento con auto-controles pero la paciente no acude a las siguientes revisiones. En la semana 30 de gestación acude de urgencias por vómitos de varios días de evolución. Al realizar glucemia capilar presenta valor de glucemia en 350 mg/dl. Solicitamos gasometría venosa con pH: 7.28, HCo3 14,8 y lactato en rango. Tras corrección de acidosis se produce una bradicardia fetal. Se administran corticoides para maduración pulmonar y con ello, empeoramiento del control glucémico. Permanece ingresada hasta la semana 33 en que se debe realizar cesárea urgente por mal control glucémico, trabajo de parto, presentación transversa y complicación hipertensiva. Durante el ingreso llega hasta a requerir una dosis total de insulina diaria de 100 UI (1.4 UI/kg/día)

En la primera evaluación postparto acude con una reducción drástica de los requerimientos insulínicos. Lantus 8-0-0 UI y Novorapid 0-8-0 UI. En la analítica extraída en las últimas semanas de la gestación destaca:

Semana 31	Péptido C (VN:1,1-4,4 ng/ml)	Anti GAD (VN <5)	Anti IA2 (VN<15)
Abril 2018	0.9	6.5	negativo

Ante la presencia de la caída del péptido C y la positividad de los anticuerpos anti GAD en analítica realizada semanas antes del parto nos vimos obligados a no retirar completamente insulino terapia. Por lo que indicamos continuar con Lantus 8-0-0 UI. No obstante, la paciente decidió retirar completamente terapia insulínica aportando autocontroles adecuados (Fig 1)

FIGURA 1.

Autocontroles tras suspensión de tratamiento insulínico durante dos semanas.



Casi tres meses después del parto y tras los buenos autocontroles de la paciente decidimos solicitar de nuevo el péptido C para reevaluar la reserva pancreática de la paciente.

12 semanas tras la gestación	Péptido C (VN:1,1-4,4 ng/ml)
Junio 2018	1,5

Ante este caso nos planteamos la complejidad que puede ser la diabetes durante la gestación ya que está supeditada a diferentes cambios hormonales y metabólicos que ocurren en corto espacio de tiempo, por lo que debemos siempre intentar adelantarnos a los acontecimientos y continuar vigilancia estrecha.

DISCUSIÓN

En líneas generales se recomienda a partir de la pubertad incorporar el consejo preconcepcional en el cuidado rutinario de la diabetes para todas las niñas en edad fértil con el uso de anticoncepción eficaz hasta que la mujer esté preparada para quedar embarazada. El asesoramiento previo a la concepción debe abordar la importancia del control glucémico tan cerca de lo normal como sea posible y de manera segura, es decir, sin hipoglucemias, idealmente A1C, 6.5% (48 mmol / mol), para reducir el riesgo de anomalías congénitas. El riesgo absoluto de anomalías congénitas en poblaciones no diabéticas es del orden de 2% a 3%, pero aproximadamente 10% en mujeres con diabetes⁽¹⁾⁽⁴⁾. Las mujeres con DPG que estén planeando un embarazo o que hayan quedado embarazadas deben recibir asesoramiento sobre el riesgo de desarrollo o progresión de la retinopatía diabética. El screening de retinopatía debe realizarse antes del embarazo o en el primer trimestre y continuar el seguimiento cada trimestre⁽⁴⁾. Durante el seguimiento en DPG debemos tener presente el tratamiento no farmacológico basado en la terapia nutricional médica, actividad física y control del peso. El tratamiento farmacológico vendrá determinado, principalmente, por terapia insulínica bolo-basal⁽³⁾. En las mujeres con DM2 no hay consenso para mantener fármacos orales ya que no están contemplados en ficha técnica. Sin embargo, cada vez hay más estudios que demuestran seguridad materno-fetal con metformina⁽⁵⁾. La terapia insulínica debe buscar objetivos glucémicos similares a la mujer no diabética. No existen ensayos aleatorizados con la potencia adecuada que comparen diferentes objetivos glucémicos en ayunas y postprandiales en la diabetes durante el embarazo. Los objetivos recomendados por el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos, de la Asociación de Diabetes Americana para mujeres con DM1 o DM2 y por el Grupo Español de Diabetes y Embarazo son los siguientes:

- ❖ Glucemia preingesta entre 70-95 mg / dL (3.9-5.3 mmol / L)
- ❖ Glucemia postprandial de una hora inferior a 140 mg / dL (7.8 mmol / L)
- ❖ Glucemia postprandial de dos horas inferior a 120 mg / dL (6.7mmol/L)

En el autocontrol domiciliario se valorará la glucemia capilar con una pauta mínima de tres glucemias preprandiales diarias y tres glucemias postprandiales en días alternos, con una determinación nocturna según necesidades. Se recomienda

también realizar análisis de cetonuria basal y en casos de glucemia > 200 mg/dl para descartar cetosis/cetoacidosis⁽²⁾. La determinación de la A1c se recomienda evaluar cada 4-8 semanas, pero el aumento fisiológico en el volumen de glóbulos rojos provoca una bajada en el valor de A1C. Además, no capta por completo la hiperglucemia postprandial, que conduce a la macrosomía. Por lo tanto, aunque la A1C puede ser útil, debe usarse como una medida secundaria del control glucémico en el embarazo, después del autocontrol de la glucemia⁽¹⁾. En líneas generales, la búsqueda del buen control glucémico durante la gestación se centra principalmente en evitar las malformaciones, abortos, crecimiento fetal acelerado y las posibles complicaciones perinatales (hipoglucemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, mortalidad perinatal y efectos a largo plazo)

La cetoacidosis diabética (DKA) es una complicación aguda de la diabetes que implica numerosos cambios fisiopatológicos y que pueden ser marcadamente exagerados en el estado de embarazo. Esta descompensación se debe, fundamentalmente, a la conjunción de déficit absoluto de insulina, incremento de las hormonas contrarregulación y una reducción de la sensibilidad periférica a la insulina. Las principales alteraciones serán la presencia de hiperglucemia, la deshidratación, la cetosis por la oxidación de ácidos grasos (acetoacetato, betahidroxibutirato y acetona) y alteraciones hidroelectrolíticas con pérdida de potasio y fósforo⁽⁶⁾. La incidencia reportada de DKA fuera del embarazo varía de 4.6 a 8 episodios por cada 1000 pacientes al año. En la gestación con diabetes la aparición de DKA oscila entre 1-3% pese al tratamiento con insulina. En la mayoría de los casos ocurre en pacientes que desconocen diagnóstico de diabetes. La DKA puede representar un evento potencialmente mortal para la madre y su feto. La mortalidad materna se encuentra entre el 5-15 % según las distintas series de casos⁽⁷⁾. No obstante, la mortalidad fetal es mucho mayor alcanzando cifras entre el 30-70%, ya que los cuerpos cetónicos atraviesan la placenta provocando acidosis, hipoxia, arritmias y deterioro del desarrollo neurológico fetal. Los factores asociados con un mayor riesgo de muerte fetal dependen de las características de la gravedad del evento DKA (p. Ej., Ingreso a la UCI materna y mayor osmolalidad sérica), lo que respalda una relación causal directa. Factores asociados con un mayor riesgo de nacimiento prematuro y admisiones en la UCI neonatal; a parte del estado general de salud

de la madre⁽⁸⁾. El embarazo es un estado relativamente diabetógeno. La resistencia a la insulina y la lipólisis aumentan durante el embarazo normal; el aumento de la lipólisis contribuye a la “inanición acelerada” y la propensión hacia la formación de cuerpos de cetónicos durante el embarazo. Las hormonas como el lactógeno placentario humano (HPL), la hormona del crecimiento, la prolactina y la progesterona desempeñan un papel clave en la sensibilidad a la insulina. Otra adaptación clave del embarazo que contribuye a una propensión a DKA es el vínculo intrincado entre los sistemas renal y respiratorio. Los aumentos en la ventilación minuto en el nivel alveolar colocan a la mujer embarazada en un estado de alcalosis respiratoria. A nivel renal, esto se compensa con una mayor excreción de bicarbonato, un tampón metabólico clave. Este estado de “alcalosis respiratoria compensada” durante el embarazo desempeña su papel al disminuir la capacidad de la mujer embarazada de amortiguar los ácidos cetónicos presentes en el suero durante los episodios de DKA⁽⁷⁾. Por otro lado, cabe destacar la particularidad de que durante el embarazo la DKA tiende a ocurrir con niveles bajos de glicemia, cifras ~200 mg/dl definidas como normoglucémicas(ND). Los principales factores predisponentes estos valores más bajos de glucemia son: ingesta calórica baja, ayuno prolongado y vómitos excesivos⁽⁹⁾. Esta particularidad puede provocar retraso diagnóstico, ya que de forma definitiva, en la mayoría de los casos la cetoacidosis diabética viene acompañada de glucemias mayores de 250mg/dl con presencia de cuerpos cetónicos (> 3mmol/L en sangre capilar) y niveles de bicarbonato y pH bajos. La terapia con corticosteroides que se administra en un esfuerzo por aumentar la madurez pulmonar y disminuir la hemorragia intraventricular en la anticipación del parto prematuro puede empeorar el control glucémico. No obstante, los corticosteroides no deben suspenderse a las mujeres que tienen diabetes por temor a una posible DKA. Por el contrario, el médico debe preocuparse y anticiparse al inicio de la DKA (o empeoramiento de su curso). El uso de betametasona durante el embarazo se favorece la hiperglicemia, que se presenta 2 a 4 días después de la administración de 2 dosis de 12 mg del fármaco⁽⁷⁾⁽¹⁰⁾. Las piedras angulares del tratamiento de DKA son la sustitución agresiva de fluidos y la administración de insulina mientras se determina qué factores desencadenantes provocaron el episodio actual de DKA. La resolución y el tratamiento de DKA en la madre a menudo conducen a la corrección de la respuesta fisiológica del feto al proceso de la enfermedad. Excepto por la circunstancia especial

de cómo manejar la vigilancia fetal durante un episodio de DKA, es útil tener en cuenta que el embarazo en sí no altera el manejo de la DKA. En otras palabras, las recomendaciones para el reemplazo de volumen, la corrección de la hiperglucemia y las alteraciones electrolíticas son las mismas independientemente de si una persona está embarazada⁽⁷⁾.

1. Care D, Suppl SS. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* [Internet]. 2018;41(Supplement 1):S137–43. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc18-S013>
2. López J, Luna M, Navarro M, Pallardo L, Sancho MA. Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo. *Rev Española* [Internet]. 2006;22(1):73–87. Available from: <http://www.sediabetes.org/resources/revista/00011077archivoarticulo.pdf>
3. McCance DR. Diabetes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2015;29(5):685–99. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521693415000772>
4. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovič L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4227–49.
5. Corcoy R, Balsells M, García-Patterson A, Shmueli A, Hadar E. Pharmacotherapy for hyperglycemia in pregnancy – Do oral agents have a place? *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 May;
6. Cullen MT, Reece EA, Homko CJ, Sivan E. The Changing Presentations of Diabetic Ketoacidosis During Pregnancy. *Amer J Perinatol*. 1996;13(07):449–51.
7. Das V. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Princ Crit Care Obstet*. 2016;2:95–100.
8. Morrison FJR, Movassaghian M, Seely EW, Curran A, Shubina M, Morton-Eggleston E, et al. Fetal outcomes after diabetic ketoacidosis during pregnancy. *Diabetes Care*. 2017;40(7):e77–9.
9. Rui-Xia G, Ling-Zhu Y, Liu-Xia L, Xue-Ping Z. Diabetic ketoacidosis in pregnancy tends to occur at lower blood glucose levels: Case–control study and a case report of euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008;34(3):324–30.
10. Rivas M M, Belmar Z P, Durruty A P, Sanhueza M L, López S G. Cetoacidosis diabética normoglicémica en el embarazo. Caso clínico. *Rev Med Chil*. 2016;144(10):1360–4.

UNA CAUSA POCO FRECUENTE DE BOCIO

AUTORES:

Ojeda Schuldt, MB, Bautista Recio, C y Tomé Fernández Ladreda M.

CENTRO DE TRABAJO:

Hospital Punta de Europa, Algeciras (Cádiz)

Varón 40 años, con antecedentes de hipertensión arterial, tabaquismo e insuficiencia renal crónica estadio IV secundaria a amiloidosis AA en seguimiento por nefrología y en lista de espera de trasplante renal. Recibe hemodiálisis de forma periódica. Realizaba tratamiento domiciliario con omeprazol 20 mg/24h, gabapentina 300 mg/24h, simvastatina 20 mg/24h, resincalcio 15g/12h, fosforenol 1000 mg/24h, zemplar 1 mg/lunes y viernes, olmesartán 20 mg/24h y bicarbonato 1000ml/8h.

Acude a nuestra unidad tras objetivarse en estudio de TAC toracoabdominal un aumento del tamaño de la glándula tiroidea con marcada disminución de la atenuación del tejido tiroideo, similar a la grasa que en su contexto podría estar en relación con infiltración difusa amiloidea. La analítica no presentaba datos de disfunción tiroidea (TSH 3.03 mcUI/ml) y los anticuerpos antitiroideos resultaron negativos. Se realiza ecografía tiroidea que evidencia tiroides aumentada a expensas de ambos lóbulos con desplazamiento endotorácico, ecoestructura heterogénea de predominio hiperecogénico y zonas parcheadas hipoecoicas de forma difusa. En estudio gammagráfico confirma una hipocaptación generalizada del tiroides que podría corresponderse con tiroiditis en resolución o bocio hipotiroideo, dentro del que podría entrar el bocio amiloideo como diagnóstico diferencial. Se realiza punción por aspiración con aguja fija en dos ocasiones cuyos resultados fueron compatibles con extendidos con hematíes, coloidea y muy escasas células glandulares mal conservadas, insuficientes para dar un diagnóstico citológico de certeza.

FIGURA 1.
TAC. Corte axial. Bocio amiloide.

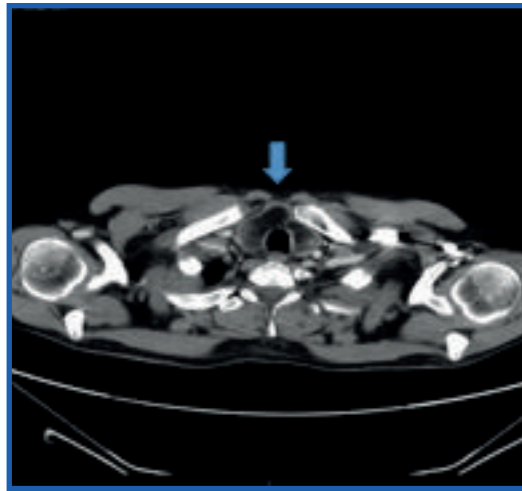


FIGURA 2.
Ecografía cervical.

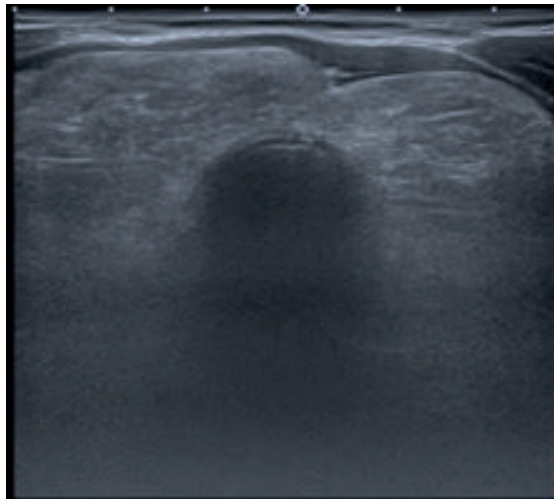
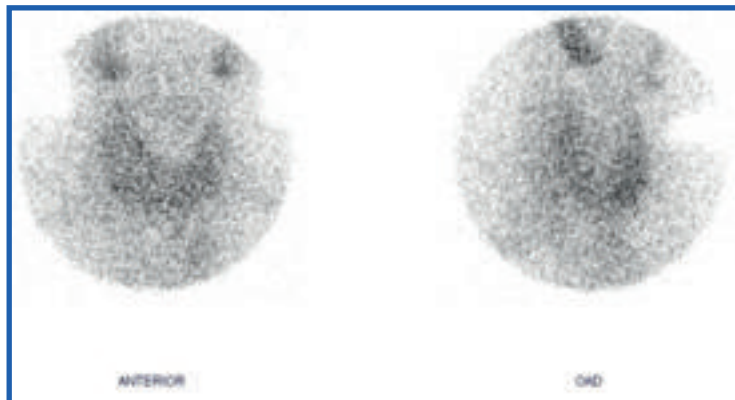


FIGURA 3.
Gammagrafía tiroidea.



Dada la progresiva aparición de clínica cervical compresiva se remite a cirugía general para realización de tiroidectomía total. Los resultados de la anatomía patológica confirma que las secciones histológicas corresponden a parénquima tiroideo infiltrado de manera extensa y difusa por tejido adiposo maduro no neoplásico con áreas perifoliculares y perivasculares con depósito de material amorfo acelular eosinófilo pálido que se tiñe de rojo con la técnica de histoquímica de Rojo Congo y presenta birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada. Con técnicas inmunohistoquímicas se pone de manifiesto que dicho material corresponde a amiloide AA.

Actualmente el paciente presenta buen estado general y está en tratamiento sustitutivo con eutirox 100 mcg/24h y función tiroidea normal (TSH 1.21 mcUI/ml)

DISCUSIÓN

La amiloidosis es una enfermedad sistémica, poco frecuente, de etiología desconocida que se caracteriza por el depósito extracelular de material proteínico (amiloide) en varios órganos y tejidos del organismo. Está asociada a una variedad de condiciones inflamatorias, infecciosas, hereditarias, y neoplásicas. Cerca de un 40-50% son de causa secundaria (Amiloidosis AA) El bocio amiloideo es una condición rara, habitualmente asociado a la forma secundaria.¹

La infiltración amiloide en la glándula tiroidea puede detectarse en el 15% de los enfermos que padecen amiloidosis secundaria, y en aproximadamente el 20% de los afectados de amiloidosis primaria¹, sin embargo la aparición de bocio por depósito amiloide es raro, observándose un 30-80% en amiloidosis secundaria y un 50% de amiloidosis primaria². Hasta el 2004 sólo se habían registrado 250 casos de bocio amiloideo en todo el mundo ⁴

La presencia de bocio amiloide en el contexto de amiloidosis sistémica fue descrito por primera vez por Beckman en 1858 y Von Eisenberg fue el primer autor que acuñó el término de bocio amiloide en 1904.¹

La función tiroidea de estos pacientes puede ser normal, aunque frecuentemente son hipotiroideos y raramente hipertiroideos.³ Clínicamente, se suele presentar como

una masa en la región cervical no dolorosa, y en casos aislados puede producir dolor y síntomas locales por compresión de estructuras vecinas tales como disfonía.⁵ Algunos pacientes pueden presentar un aumento progresivo del tamaño de la masa en semanas o meses y dicha situación suele confundirse con un cuadro de malignidad.

Los estudios de imagen proporcionan una información similar a la del estudio de los bocios y nódulos tiroideos en general. La TAC se realiza con el objetivo de conocer la relación de una gran masa cervical, habitualmente sintomática, con las estructuras del cuello. Puede informar, junto con la ecografía sobre una disminución difusa de la densidad del parénquima sugiriendo una estructura lipomatosa, que colabora con el diagnóstico.⁶

El bocio amiloide puede ser diagnosticado mediante punción aspiración con aguja fina aunque entabla un diagnóstico diferencial con carcinoma medular de tiroides en el que puede encontrarse depósitos de amiloide en el 50 al 80% de los casos. La anatomía patológica permite realizar un diagnóstico de certeza mediante la detección de depósito amiloide detectado en forma de una sustancia amorfa que muestra doble refracción amarillo-verde bajo luz polarizada con la tinción de Rojo Congo.⁷

El tratamiento, en ausencia de síntomas compresivos, se debe limitar al control de la función tiroidea y enfermedades asociadas. La indicación de cirugía debe surgir del balance de la presencia de síntomas compresivos, morbilidad de la intervención, tipo de amiloidosis y pronóstico de la enfermedad amiloidea.⁶ Con frecuencia son los síntomas compresivos los que determinan la indicación quirúrgica como en nuestro caso donde se llevó a cabo la extirpación total de la glándula.

1. Kyong Hye et al. Primary amyloid goiter mimicking rapid growing thyroid malignancy. *Eur Arch Otrhinolaryngol* (2014) 271:417-420.
2. Ozdemir BH et al. Diagnosing amyloid goiter with thyroid aspiration biopsy. *Cytopathology* 2006, 17,262-266.
3. Bakan et al. Diffuse fatty infiltration of the thyroid in amyloid goiter. *J Ultrasound Med* 2017; 36:1045-1049.
4. Tokyol C, Demir S, Yilmaz S, Topak N, Pasali T, Polat C. Amyloid goiter with hyperthyroidism. *Endocr Pathol* 2004;15:89-90.
5. Jacques TA, Stearns MP. Diffuse lipomatosis of the thyroid with amyloid deposition. *J Laryngol Otol* 2013; 127:426-428.
6. A. García et al. Consideraciones quirúrgicas del bocio amiloide. *Endocrinol Nutr.* 2013; 60 (5): 254-259
7. Kazdaghli Lagha E et al. Amyloid goiter: first manifestation of systemic amyloidosis. *European annals of otorhinolatyngology, head and neck diseases* (2010) 127,108-110.

MANEJO DE INSULINOMA NO LOCALIZADO EN PRUEBAS DE IMAGEN

AUTORES:

Damas-Fuentes M, García-Alemán J, Cornejo-Pareja IM, Molina-Vega M, Díaz-Perdigones C, Hernández-García C, Tinahones-Madueño FJ.

CENTRO DE TRABAJO:

UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga)

INTRODUCCIÓN

El insulinoma es un tumor con origen en las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas, siendo la causa más frecuente de hiperinsulinismo endógeno en adultos no diabéticos. Se diagnostica bioquímicamente a través del test de ayuno. En el 90% de los casos es solitario, benigno y menor de 2 cm. El único tratamiento curativo es su extirpación quirúrgica; por lo que la localización preoperatoria del insulinoma es imprescindible. Las pruebas más usadas son Tomografía Axial Computerizada y Resonancia Magnética Nuclear; sin embargo, el pequeño tamaño suele limitar la sensibilidad de estos métodos. Así, a la hora de indicar su extirpación, puede plantear un dilema para el clínico si las pruebas de imagen habituales son negativas.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 44 años sin antecedentes de interés, con clínica de hipoglucemias sintomáticas desde enero de 2004. Estudiada en otro centro, se realiza test de ayuno, siendo positivo y estableciéndose el diagnóstico de hiperinsulinismo endógeno. En un TAC con contraste se observó una lesión de 6 mm en cola pancreática, interviniéndose mediante pancreatocistoduodenostomía, con Anatomía Patológica negativa.

Tras la cirugía persisten las hipoglucemias sintomáticas, por lo que es derivada a nuestras consultas. En abril de 2004 se repite test de ayuno demostrándose claro hiperinsulinismo. Se mantiene tratamiento con dieta fraccionada y diazóxido, descartándose análogos de somatostatina por mala tolerancia. Desde entonces se han realizado numerosas pruebas de imagen, todas ellas negativas: TAC helicoidal (2004), angiorresonancia abdominal, Octreoscan y PET (2005); resonancia magnética abdominal y arteriografía pancreática (2006); ecoendoscopia (2007), PET-TAC con 18-FDG (2008), cateterismo venoso con estímulo de calcio (2009), gammagrafía de

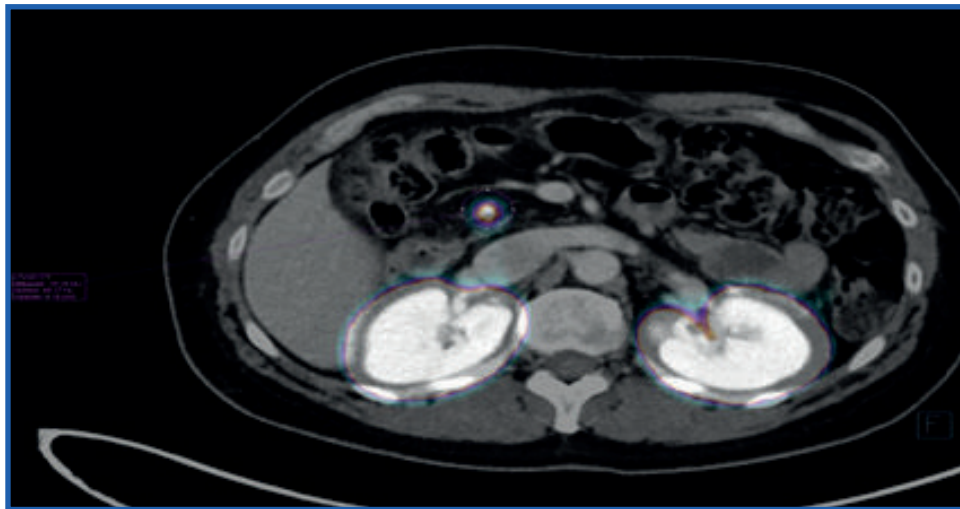
receptores de somatostatina con pentotride-In y angio-TAC (2011). Los anticuerpos antiinsulina y antirreceptor de insulina fueron sistemáticamente negativos.

Se produce una paulatina adaptación de la paciente a la clínica a lo largo de los años, a pesar de sufrir varias hipoglucemias graves y afectar a su calidad de vida, con ganancia de peso progresiva.

En este momento se solicita segunda opinión en centro de referencia, recomendándose laparotomía exploradora, a la que se somete en junio 2014, con estudio ecográfico intraoperatorio negativo. Tras ésto, participa en estudio experimental en Hospital Universitario de Basilea, realizándose SPECT con Galio-68-DOTA-Exendin-4 y PET con Indio-111--DOTA-Exendin-4 con hallazgo sugestivo de insulinoma en grasa peripancreática.

IMAGEN 1.

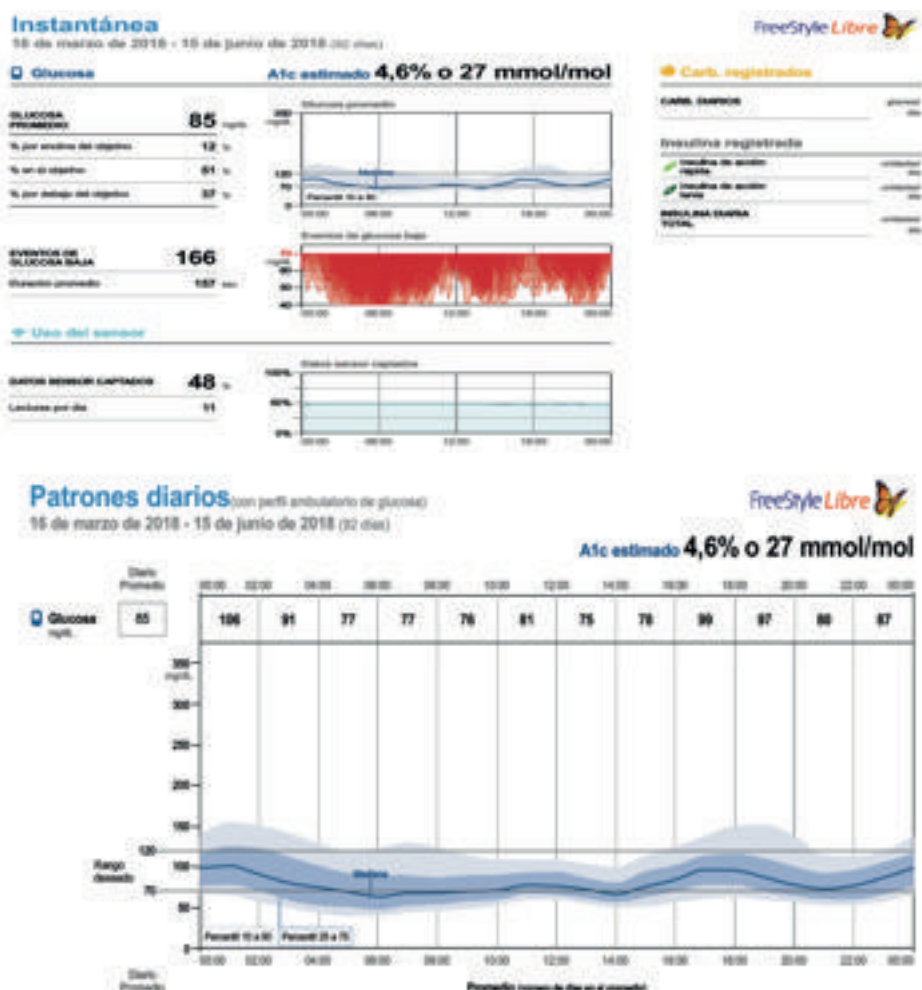
Imagen de SPECT-TAC con Galio-68-DOTA-Exendin-4; objetivándose captación de trazador en el tejido peripancreático del lado derecho.



Llegados a este punto, se plantea una decisión complicada: una tercera intervención apoyados en una técnica de imagen aún en fase experimental o mantener en seguimiento activo, con mayor control de hipoglucemias gracias a la monitorización flash de glucosa que utiliza en la actualidad.

IMAGEN 2.

Descarga de Freestyle Libre de la paciente.



DISCUSIÓN

La localización en pruebas de imagen de un insulinoma ya evidenciado bioquímicamente es de vital importancia de cara a plantear su resección quirúrgica, preferentemente mediante enucleación. La resección incompleta se traduce en persistencia de los síntomas y, en consecuencia, en la necesidad de reintervención.

Con la mejora en las últimas décadas de la calidad de las pruebas de imagen disponibles, se han producido muchos cambios al abordar su localización preoperatoria. A continuación nos centramos en las principales técnicas de imagen analizando sus ventajas e inconvenientes.

El TAC abdominal es la prueba de primera línea en la evaluación radiológica del insulinoma. Habitualmente son hipervasculares, siendo a veces quísticos o con calcificaciones. Sus principales ventajas son la no dependencia del operador y la posibilidad de detectar metástasis hepáticas.

La Resonancia Magnética (RM) presenta una sensibilidad del 40-90%. Los insulinomas muestran baja señal en imágenes potenciadas en T1 y alta señal en imágenes potenciadas en T2. La RM es superior al TAC para evaluar extensión extrapancreática.

La ecografía abdominal tiene baja sensibilidad dado el pequeño tamaño del insulinoma, la dificultad en la localización del páncreas por la interposición de gas intestinal, el ser una técnica operador-dependiente y el habitual sobrepeso de los pacientes a causa del hiperinsulinismo, que disminuye la rentabilidad de dicha prueba. La imagen habitual es una lesión hipoeoica respecto al parénquima. En los últimos años se ha ensayado, con resultados prometedores, la ecografía con contraste, mostrando mayor sensibilidad que la convencional.

La eco-endoscopia realizada por radiólogos especializados se ha mostrado en diversos estudios superior al TAC de abdomen. Sus limitaciones son la necesidad de sedación del paciente, la invasividad de la prueba y la operador-dependencia.

La expresión de receptores en tumores neuroendocrinos ha llevado al desarrollo de varios radiofármacos para tratar de evidenciar estos tumores. La mayoría se encuentran en fase experimental, excepto el Octreoscan y el 18F-FDG PET/TAC.

Los receptores de somatostatina (SSTR) se expresan en una gran variedad de tumores neuroendocrinos, llevando a grandes avances diagnóstico-terapéuticos. Existen cinco subtipos, pero solo existen radionúclidos comercializados para los subtipos SSTR-2, SSTR-5 y en menor medida SSTR-3. El Octreoscan se une principalmente a SSTR-2 y presenta baja sensibilidad en el insulinoma por la baja frecuencia de expresión de este subtipo de receptor.

El GLP-1 es un péptido que actúa a través de un receptor en las células beta de los islotes de Langerhans, mostrando los insulinomas alta expresión de receptores de GLP-1. Los últimos estudios publicados muestran la superioridad del 68Ga-DOTA-exendin-4 respecto al resto de radionúclidos. Los insulinomas malignos no suelen presentar receptores de GLP-1.

CONCLUSIÓN

Aunque existe una amplia variedad de técnicas de imagen disponibles para la localización de un insulinoma, la selección habrá de basarse en múltiples factores como cirugía pancreática previa, disponibilidad de la técnica y experiencia de los radiólogos locales. Todavía el TAC con contraste debe ser usado como primera técnica de imagen, dejando el resto para insulinomas no detectados en el TAC. De entre todos los radionúclidos emergentes disponibles, con los datos actuales, parece que el más sensible es el ^{68}Ga -DOTA-exendin-4, por lo que se presenta como una buena opción para localizar aquellos tumores no encontrados en las técnicas de imagen habituales.

1. PARIHAR, Ashwin Singh, et al. "68Ga DOTA-Exendin PET/CT for Detection of Insulinoma in a Patient With Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia". *Clinical Nuclear Medicine*. 2018; 43 (8): 285-286.
2. RAYAMAJHI, Sampana, et al. "Cross sectional and nuclear medicine imaging of pancreatic insulinomas". *Abdominal Radiology*. 2017; 42 (2): 531–543.
3. ANTWI, Kwadwo, et al. "Localization of Hidden Insulinomas with 68Ga-DOTA-Exendin-4 PET/CT: A Pilot Study". *Journal of Nuclear Medicine*. 2015; 56 (7): 1075–1078.
4. Manual de diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos. Grupo español de tumores neuroendocrinos (GETNE), 2016.
5. IGLESIAS, P. et al. "A clinical update on tumor-induced hypoglycemia". *European Journal of Endocrinology*. 2014; 170, 147-157.

¿PREECLAMPSIA? LAS METANEFRINAS PA' CUÁNDO

AUTORES:

Doulatram Gamgaram V, Abuín Fernández J, Gonzalez Romero S, Gonzalo Marin M, González Molero I, Ruíz Garcia I, Vallejo Herrera MJ, Oliveira Fuster G

CENTRO DE TRABAJO:

Hospital Regional Universitario de Málaga.

INTRODUCCIÓN

Los feocromocitomas en el embarazo son raros, presentan una incidencia de 0.007%. El diagnóstico durante el embarazo es importante ya que la mortalidad materna y fetal es de aproximadamente 40-50% si no se trata, disminuyendo a menos del 5% para la mortalidad materna y menos de 15% para la mortalidad fetal después del tratamiento.¹

CASO CLÍNICO

Nos avisan por mujer gestante de 29+3 semanas que presenta hipertensión arterial con sospecha de secundaria y diabetes gestacional.

Mujer de 37 años, procedente de Melilla, NAMC, AGO: G4 A2 PN1, presenta hipertensión arterial crónica diagnosticada en 2011 durante su tercera gestación en tratamiento con olmesartan 40mg/HTZ 25mg, hipercolesterolemia. Como antecedente destaca tromboflebitis de miembro superior izquierdo durante gestación de 2011.

La paciente refiere HTA desde los 32 años con buen control tensional. Presenta cefalea, flushing y crisis hipertensiva aislada. Durante su ingreso, HTA de difícil control a pesar del tratamiento con: Labetalol 150mg/8h, Metildopa 500mg/8h, Nifedipino 30mg/24h e Hidralazina 25mg de rescate. No antecedentes previos a la gestación de diabetes.

Iniciamos tratamiento con Detemir 32UI en noche, y se le había solicitado analítica de sangre con perfil tiroideo, estudio de SAF, metanefrinas en orina de 24 horas, eco-doppler renal y ecocardiografía.

En los resultados destaca metanefrina en orina de 24h de 11258 µg/24h, normetanefrina 98 µg/24h, metoxitiramina normal; norepinefrina 2035 µg/24h, epinefrina 138 µg/24h, dopamina 1590 µg/24h. Ante estos hallazgos solicitamos RM de abdomen, que no se puede realizar por claustrofobia. Se realiza ecografía y en el lugar teórico de glándula suprarrenal derecha, se visualiza una masa sólida, heterogénea con unas medidas de 59mm

Se indaga en los antecedentes familiares: padre con HTA no controlada, fallecido a los 50 años por ACV, 5 hermanos, al menos 2 con HTA de difícil control y abuela materna con masa cervical, fallecida por progresión local.

Solicitamos analítica con calcitonina, calcio y PTH (resultado normal), suspendemos metildopa y labetalol se inicia tratamiento con doxazosina 4mg/12h, según controles iniciar atenolol 50mg 1/2comp cada 12h y control tensional en decúbito y bipedestación.

Se realiza comité multidisciplinar junto a ginecología y cirugía general, y se decide mantener tratamiento médico hasta el parto (cesárea en semana 32-34) y posterior suprarrenelectomía. A pesar del cambio realizado en tratamiento presenta mal control tensional, por lo que se modifica doxazosina por fenoxibenzamina 20mg/12h. Se realiza cesárea en 34SG por mantener buen control tensional tras los ajustes. RN sano con 2200gr

Al alta, tratamiento con fenoxibenzamina 20mg/12h y atenolol 50mg/24h. En consulta de Cirugía General se solicita TAC de abdomen (glándula suprarrenal derecha con imagen nodular de 6.2x4.9 cm de contornos nítidos) y MIBG(depósito del trazador en suprarrenal derecha, con captación heterogénea, con áreas hipocaptantes, compatible con feocromocitoma)Se realiza suprarrenalectomía derecha sin complicaciones inmediatas.En seguimiento en nuestras consultas con buen control tensional y pendiente de estudio genético de MEN-2, SDHB y SDHC

DISCUSIÓN

Clínica

El feocromocitoma en el embarazo es extremadamente raro, por lo que se diagnostica antes del parto en el 75% de los casos. Los síntomas no difieren de las pacientes no gestantes, presentando hipertensión como síntoma principal, haciéndolo difícil de diferenciar de otras causas de hipertensión en el embarazo como la preeclampsia o hipertensión crónica preexistente.² Los períodos hipotensivos se encuentran presentes en el 50% de las pacientes Otros síntomas acompañantes son la cefalea,

palpitaciones, sudoración, hiperglucemia, cardiomiopatía. Los síntomas pueden empeorar con el avance del embarazo debido a una mayor presión del tumor, aumento de la distensión abdominal, movimientos fetales y contracciones uterinas.

Diagnóstico

Si se sospecha un feocromocitoma, el diagnóstico debe ser confirmado por la demostración de aumento de los niveles de catecolaminas o sus metabolitos. Las pruebas más sensibles actualmente disponibles incluyen metanefrinas plasmáticas y urinarias. El metabolismo de las catecolaminas generalmente no se altera durante un embarazo saludable, e incluso en pacientes con preeclampsia, los niveles plasmáticos de catecolaminas son ligeramente elevadas.³ Por lo tanto, en pacientes embarazadas, similar a pacientes no embarazadas, la prueba más fiable para confirmar o excluir el feocromocitoma es el análisis de plasma y /o concentraciones de orina de 24 horas (nor) metanefrinas. Tras realizar el diagnóstico bioquímico, se necesitan estudios de imagen para completar el estudio. Durante el embarazo las pruebas de imagen de elección son la ecografía de abdomen y la RM sin contraste

Después del diagnóstico, el asesoramiento genético debe ser considerado durante el seguimiento, ya que las mutaciones que causan la enfermedad pueden ser encontradas hasta en 20-30% de todas las pacientes.

Los genes de susceptibilidad que se han identificado para el feocromocitoma incluye NF1, RET, VHL, succinatosubunidades de deshidrogenasa (SDHA, SDHB, SDHC y SDHD), cofactor para el complejo de succinato deshidrogenasa (SDHAF2), TMEM127, MAX, EGLN1 / PHD2, EGLN2 / PHD1, KIF1 β , IDH1, HIF2 α , FH y ATRX ⁴

Pretratamiento

El manejo de un paciente con un feocromocitoma se basa en el pretratamiento con receptor α -adrenérgico bloqueo para contrarrestar los efectos de la circulación de catecolaminas, seguidas de la extirpación quirúrgica del tumor. Las recomendaciones específicas para el tratamiento de feocromocitoma durante el embarazo están principalmente basadas en informes de casos, series de casos y opinión de experto por lo infrecuente de la patología.⁵

El pretratamiento con bloqueo del receptor α -adrenérgico debe comenzar al menos 10-14 días antes de la cirugía, y da como resultado un menor riesgo de complicaciones perioperatorias y postoperatorias debido a reducción de la presión arterial, un riesgo reducido de crisis hipertensivas y restauración (parcial) de volumen de sangre normal. En pacientes no embarazadas, la presión arterial objetivo es <130/80 mmHg mientras está sentada y presión arterial sistólica > 90 mmHg mientras en bipedestación.

En pacientes embarazadas, el objetivo la presión arterial no se conoce. En general, el objetivo durante el embarazo para la hipertensión crónica sin signos de daño en órganos diana es <150 / 100mmHg con presión arterial diastólica> 80 mmHg. En la presencia de signos de daño de órganos diana, el objetivo se reduce a <140 / 90mmHg

El factor más importante a tener en cuenta durante el embarazo es preservar la circulación uteroplacentaria, Tanto un exceso de catecolaminas, como la hipotensión relativa pueden reducir la circulación uteroplacentaria, ya que ésta no tiene autorregulación y, por lo tanto, se ve directamente afectado por cambios en la presión arterial materna. Altas concentraciones de catecolaminas inducen vasoconstricción profunda de la circulación arterial uterina materna, lo que resulta en una comprometida circulación uteroplacentaria, que puede conducir a la restricción del crecimiento intrauterino, desprendimiento de la placenta o hipoxia intrauterina El tratamiento con α -adrenérgico los bloqueadores del receptor pueden contrarrestar estos efectos, pero pueden dar como resultado una hipotensión que comprometa también la circulación uteroplacentaria. ⁶

Los bloqueantes del receptor α -adrenérgico más utilizados son fenoxibenzamina y doxazosina Durante muchos años, la fenoxibenzamina (categoría de riesgo fetal C) ha sido el bloqueador alfa de elección en pacientes embarazadas con feocromocitoma mostrando buenos resultados neonatales en muchos informes de casos Una desventaja de la fenoxibenzamina podría ser que se supone que pasa la placenta Como las catecolaminas no pasan en gran medida la placenta debido a la captación de catecolaminas por receptores de noradrenalina en la células placentarias y la metabolización de las catecolaminas por catecol-Ometiltransferasa y monoaminoxidasa no hay necesidad de tratar al feto con transplacentar administración de medicamentos. La fenoxibenzamina ha sido asociada con hipotensión neonatal y depresión respiratoria. Por lo tanto, actualmente se aconseja controlar al neonato estrechamente durante los primeros días de vida cuando la madre tiene sido tratado con fenoxibenzamina.

Más recientemente, la doxazosina (categoría de riesgo fetal C) ha sido utilizada con más frecuencia durante el embarazo, con buenos resultados neonatales hasta el momento. Entre las ventajas de doxazosina sobre fenoxibenzamina se incluyen la menor incidencia de taquicardia refleja y menos hipotensión postoperatoria Aunque la doxazosina puede atravesar la placenta, la hipotensión neonatal y la depresión respiratoria no han sido descritos.

El tratamiento para la taquicardia refleja inducida por los bloqueantes del receptor α -adrenérgico, se realiza con bloqueantes de los receptores β -adrenérgico (categoría de riesgo fetal C) Se recomienda su uso por un corto período de tiempo debido a su asociación con restricción del crecimiento intrauterino. En el caso de que la hipertensión no se controle con bloqueantes del receptor α -adrenérgico y sin taquicardia presente, los bloqueadores de los canales de calcio (categoría de riesgo fetal C) se pueden añadir al tratamiento ⁷

Otro factor importante durante el pretratamiento es restaurar el volumen intravascular. Por lo general, unos días antes de la cirugía, se inician aportes intravenosos y los pacientes recibir una dieta con mayor cantidad de sal.

Intervención quirúrgica

La cirugía es el tratamiento definitivo para el feocromocitoma. La fecha de la cirugía sigue siendo un desafío y depende de la edad gestacional, la respuesta materna y fetal al pretratamiento médico y la ubicación del tumor. Hoy en día, cuando el diagnóstico se realiza dentro de las primeras 24 semanas de embarazo y con bloqueo α adecuado puede generalmente se recomienda la resección del tumor en el segundo trimestre, tras completarse la organogénesis. En el tercer trimestre, cuando el pretratamiento médico es suficiente, generalmente se recomienda posponer la resección hasta después parto a medida que el útero agrandado disminuye la accesibilidad del tumor. La adrenalectomía puede programarse en el misma sesión o en un momento posterior varios días o semanas después del parto.

La cirugía laparoscópica es el enfoque preferido para eliminar el feocromocitoma en la población general con complicaciones postoperatorias reducidas y similares o menos fluctuaciones hemodinámicas en comparación con el enfoque abierto. Esto también se aplica para mujeres embarazadas con un feocromocitoma.

Durante el embarazo, un abordaje transperitoneal debería ser utilizado. Se necesita posicionamiento lateral. Una posición lateral izquierda para la extirpación suprarrenal derecha generalmente es bien tolerada ya que la posición también se recomienda para prevenir la presión sobre la vena cava inferior. Por otro lado, una posición lateral derecha para la extirpación suprarrenal izquierda aumenta el riesgo de compresión de la vena cava inferior y aumenta el riesgo de la hipoperfusión uteroplacentaria durante la cirugía.

Cuando la adrenalectomía se ha realizado con éxito antes de las 24 semanas de embarazo, el momento y la vía de administración del parto dependen completamente

de motivos obstétricos. Por otro lado para pacientes que se encuentran con tratamiento médico no hay consenso en la literatura, por un lado el parto vaginal es seguro bajo anestesia epidural, intentando reducir la segunda etapa del parto, siendo cauteloso con el uso de medicamentos uterotónicos. Por otro lado, en la cesárea, la paciente se encuentra con monitorización continua; la anestesia epidural, espinal, general y combinada se han descrito como seguras, La paciente en la cesárea es sometida a mayor estrés (pérdida excesiva de sangre y exceso de catecolaminas)

Manejo perioperatorio

Es importante una estrecha vigilancia durante los procedimientos que pueden inducir un exceso agudo de catecolaminas, como mover al paciente sobre la mesa de operaciones, inducir la anestesia, intubación traqueal y manipulación del tumor. Los factores de riesgo conocidos para los eventos hipertensivos intraoperatorios incluyen una mayor concentración de metanefrinas plasmáticas preoperatoria, un diámetro máximo mayor del tumor y una presión arterial más alta antes y después del bloqueo de los receptores alfa.

En caso de hipertensión aguda, un alfa-antagonista de acción rápida, bloqueadores de los canales de calcio o sulfato de magnesio pueden administrarse de manera segura durante el embarazo. En el caso de la taquicardia, pueden usarse bloqueadores beta de acción rápida y corta.

Se debe prestar especial atención a los casos en los que la hipertensión materna no está controlada de manera óptima, como cuando el trabajo de parto es inesperado, prematuro o en casos de feocromocitoma no diagnosticado. En estos casos cobran importancia: emergencia hipertensiva, edema pulmonar agudo, arritmias malignas, isquemia o infarto de miocardio, disección aórtica, insuficiencia cardíaca y colapso hemodinámico son complicaciones bien conocidas del feocromocitoma, y el riesgo de muerte es alto.⁷

- 1- Harrington JL, Farley DR, van Heerden JA & Ramin KD. Adrenal tumors and pregnancy. *World Journal of Surgery* 1999 23 182–186. (doi:10.1007/PL00013159)
- 2- Sutton MG, Sheps SG & Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clinic Proceedings* 1981 56 354–360.
- 3- Schenker JG & Granat M. Phaeochromocytoma and pregnancy—an updated appraisal. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1982 22 1–10. (doi:10.1111/j.1479-828X.1982.tb01388.x)
- 4- Sarathi V, Lila AR, Bandgar TR, Menon PS & Shah NS. Pheochromocytoma and pregnancy: a rare but dangerous combination. *Endocrine Practice* 2010 16 300–309. (doi:10.4158/EP09191.RA)
- 5- Biggar MA & Lennard TW. Systematic review of phaeochromocytoma in pregnancy. *British Journal of Surgery* 2013 100 182–190. (doi:10.1002/bjs.8976)
- 6- Wing LA, Conaglen JV, Meyer-Rochow GY & Elston MS. Paraganglioma in pregnancy: a case series and review of the literature. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 3202–3209. (doi:10.1210/jc.2015-2122)
- 7- Prete A, Paragliola RM, Salvatori R & Corsello SM. Management of catecholamine-secreting tumors in pregnancy: a review. *Endocrine Practice* 2015 22 357–370. (doi:10.4158/EP151009.RA)

GASTROPARESIA EN CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

AUTORES:

Tenorio Jiménez C.¹, Novo Rodríguez C.¹, Hayón Ponce M.², López de la Torre-Casares M¹.

CENTRO DE TRABAJO:

1. UGC de Endocrinología y Nutrición del Hospital Virgen de las Nieves, Granada.
2. UGC de Endocrinología y Nutrición del Hospital Campus de la Salud, Granada.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) es una de las patologías que el especialista en Endocrinología y Nutrición afronta más frecuentemente. La desnutrición es muy prevalente, debido a factores locales derivados del propio tumor, al síndrome anorexia-caquexia, a los hábitos tóxicos y dietéticos previos del paciente y en relación a los tratamientos oncológicos administrados. El buen abordaje desde el punto de vista nutricional puede ser clave en la reducción de las complicaciones y el aumento de la supervivencia. Por el contrario, la mala tolerancia al soporte nutricional con desnutrición progresiva y refractaria, puede limitar las opciones terapéuticas oncológicas. Planteamos aquí el caso de un paciente con CCC estadio IV que desarrolla síntomas sugestivos de gastroparesia durante su ingreso hospitalario.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 58 años con antecedentes personales de tabaquismo desde su infancia y ex bebedor desde hacía 3 años, que ingresa a cargo de Oncología Médica con diagnóstico de Carcinoma epidermoide faringolaríngeo T4N3M0 (irreseccable) con gran masa excrecente laterocervical derecha (imagen 1) y afagia.

En la anamnesis dirigida, destacaba un rápido crecimiento de la masa cervical citada acompañada de disfagia progresiva y pérdida de peso, llegando a desarrollar una imposibilidad total para la deglución de sólidos y líquidos en el momento de su ingreso. En los últimos días, refería asimismo síncope de repetición de segundos de duración y recuperación espontánea, que se atribuyen a hipersensibilidad seno carotídeo por lesión tumoral cervical.

Su oncólogo responsable realiza hoja de consulta al Servicio de Nutrición, procediéndose a realizar valoración nutricional completa:

En el momento de su ingreso, presentaba regular estado general con aspecto caquético, destacando gran masa laterocervical derecha. El resto de la exploración física era anodina. Su peso era de 48 Kg con una talla de 168 cm (Índice de Masa Corporal: 17,01 Kg/m²) con una pérdida desde el inicio de los síntomas de 10 Kg (porcentaje de pérdida de peso de 20,85% en 6 meses).

En la analítica destacaba hemograma con hemoglobina de 10,3 g/dl, 3.020 leucocitos (73,6% de PMN); y bioquímica con glucemia 75 mg/dl, creatinina 0,49 mg/dl, ácido úrico 1,8 mg/dl (Rango normal-RN-2,6-6,5) proteínas totales 5,2 g/dl (RN 6,6-8,3), albúmina 2,6 g/dl (RN 3,5-5,2) y proteína C reactiva 45,66 mg/dl (RN 0-5).

Tras la valoración y con el diagnóstico de desnutrición severa, se coloca inicialmente sonda nasogástrica para nutrición enteral y se solicita la implantación de gastrostomía por parte de Radiología Intervencionista, transcurriendo el procedimiento sin complicaciones. El paciente precisa asimismo traqueostomía por estenosis de la luz glótica.

Se prescribe de forma inicial una fórmula hipercalórica e hiperproteica con fibra en infusión continua con bomba de alimentación para aportar 35 Kcal/Kg de peso/día con 1,5 g de proteínas/Kg de peso/día, con buena tolerancia a la misma y ganancia progresiva de peso, con lo que se inicia la Quimioterapia y Radioterapia (RTQT) concomitante con intención radical.

A lo largo del ingreso, experimenta mala tolerancia a la nutrición enteral con molestias abdominales, regurgitaciones y vómitos con el mismo volumen de infusión que antes toleraba. Este problema persiste pese al cambio repetido de la fórmula nutricional: fórmula sin fibra, fórmula isocalórica sin fibra y fórmula oligomérica. Se inicia asimismo tratamiento con procinéticos que mejoran parcialmente la sintomatología, pero que se asocian con aumento del número de deposiciones. Con el diagnóstico clínico de sospecha de gastroparesia, se realiza un tránsito gastroduodenal a través de la gastrostomía que no muestra alteraciones de interés (imagen 2) y pruebas de imagen abdominales que resultan anodinas (TC, Tomografía Computerizada).

Además, dada la escasez/ausencia de respuesta clínica habiéndose administrado RTQT y el desarrollo de múltiples complicaciones (mayoritariamente infecciosas), se continua el tratamiento radioterápico, pero ya con intención paliativa.

En este contexto, ante un enfermo frágil y paliativo, se plantea el diagnóstico diferencial de sospecha de gastroparesia y se solicita la colocación de sonda gástrica yeyunal por parte de Radiología Intervencionista, que se realiza sin complicaciones. Se comienza de nuevo la nutrición enteral con la misma fórmula pautada al inicio con la sonda abocada a yeyuno, mejorando la tolerancia del paciente.

DISCUSIÓN

Según la clasificación OMS, el CCC puede originarse de los labios, cavidad oral, faringe, laringe, cavidad nasal, senos paranasales y glándulas salivares e incluye una variedad de subtipos histopatológicos. La denominación de carcinomas de cabeza y cuello (CCC) supone un agrupamiento, no sólo por su mera localización anatómica, sino porque existen elementos comunes compartidos por estas neoplasias: etiología, epidemiología, histología, evolución clínica, procedimientos diagnósticos, enfoques terapéuticos y medidas de seguimiento¹.

El CCC representa la sexta neoplasia a nivel mundial y España presenta una incidencia de 12.000 a 14.000 casos al año, la mayor parte diagnosticados en estadios avanzados. Su aparición está fuertemente asociada con el consumo de tabaco y alcohol, como en nuestro paciente, y la presencia del virus del papiloma humano².

Específicamente, el carcinoma de laringe constituye el 40% de los CCC y su incidencia estimada en nuestro país en el año 2017 fue de 3.424 casos³. La mayoría de casos se presentaron en varones con una edad media entre los 55 y los 65 años¹.

Los pacientes con CCC están desnutridos en un porcentaje muy alto, lo que influye en su evolución y en la aparición de complicaciones. El soporte nutricional es clave en este tipo de pacientes y representa uno de los pilares del tratamiento, que debe ser multimodal.

La valoración nutricional completa debe realizarse al inicio y periódicamente a lo largo del seguimiento, realizando un aporte de los requerimientos ajustado a la situación clínica.

Aunque las últimas guías ESPEN en pacientes con cáncer⁴, recomiendan unos requerimientos energéticos similar a los sujetos sanos (generalmente entre 25 y 30 kcal / kg / día, siendo posiblemente infraestimados en pacientes severamente desnutridos); algunos estudios encuentran que los requerimientos de energía en

pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a RTQT pueden ser de al menos 35 kcal/kg durante y después del tratamiento oncológico. Además, para mejorar la composición corporal, probablemente sea necesario elaborar un programa personalizado de actividad física adecuado durante el tratamiento oncológico⁵.

A nuestro paciente se le administró en un principio 35 Kcal/Kg de peso al día con buena tolerancia y ganancia ligera de peso, pero desarrolló síntomas sugestivos de gastroparesia en el contexto de ingreso hospitalario y tratamiento con RTQT.

La gastroparesia se debe sospechar en pacientes con náuseas, vómitos, saciedad temprana, sensación de plenitud, dolor abdominal o distensión abdominal. La verdadera prevalencia se desconoce; sin embargo, se ha estimado que hasta el 4% de la población manifiesta síntomas de gastroparesia.

La gastroparesia tiene muchos orígenes (tabla 1, adaptado de ⁶). La causa más común es la diabetes mellitus. Un número similar de pacientes se presentan con gastroparesia idiopática. La tercera etiología más común es la gastroparesia postquirúrgica, a menudo por Vagotomía o daño al nervio vago⁷.

En nuestro paciente, la sospecha clínica inicial fue progresión tumoral, sin poder descartar una causa farmacológica (tratamiento con opioides y quimioterapia) e incluso idiopática.

Además, gran parte de los pacientes con CCC en tratamiento con RTQT y nutrición enteral experimentan sintomatología digestiva (náuseas, plenitud postprandial y vómitos) que deteriora la tolerancia y la adherencia a la misma⁸.

El diagnóstico de gastroparesia se basa en la combinación de síntomas, exclusión de obstrucción intestinal y evidencia de retraso en el vaciado gástrico⁹. Para ello, se incluye la realización de endoscopia digestiva alta seguida, y si están indicadas, TC o EnteroRMN para excluir la obstrucción mecánica o la enfermedad de la mucosa. Asimismo, la evidencia del retraso en el vaciamiento gástrico se puede evaluar objetivamente mediante la gammagrafía tras comida de prueba. Otros tests han sido propuestos, pero son menos usados.

En nuestro paciente, la endoscopia digestiva alta no era factible por el tamaño de la masa tumoral y se descartó una obstrucción mecánica mediante TC abdominal y tránsito gastroduodenal con contraste radiológico a través de la gastrostomía, pero no se continuó el estudio debido a su situación y se actuó mediante sospecha clínica.

En cuanto al manejo de la gastroparesia se han propuesto medidas higiénico-dietéticas, uso de procinéticos e incluso opciones quirúrgicas¹⁰. Respecto a las estrategias nutricionales en gastroparesia, se recomienda la realización de ingestas frecuentes y poco copiosas, con alimentos con bajo residuo que induzcan vaciamiento rápido, evitando así aquellos con fibra insoluble y ricos en grasa que permanecen más tiempo en el estómago.

En nuestro caso, se realizó la misma aproximación terapéutica pero con nutrición enteral, intentándose al principio una fórmula polimérica hipercalórica e hiperproteica sin fibra, posteriormente una fórmula polimérica normocalórica y normoproteica sin fibra y finalmente como última opción una fórmula oligomérica, todas ellas en infusión continua y volúmenes crecientes. Con ninguna de las fórmulas pautadas el paciente alcanzó a cubrir sus requerimientos por mala tolerancia a las mismas. El tratamiento con procinéticos aumentó el número de deposiciones por lo que tuvo que suspenderse.

Finalmente se optó por la colocación de una sonda transgástrica yeyunal (16 Fr-45 cm) para alimentación enteral a yeyuno y posibilidad de descompresión gástrica simultánea si era necesario. Esta sonda fue insertada por los radiólogos intervencionistas a través del tracto de gastrostomía ya establecido. El paciente experimentó una mejoría de la sintomatología y pudo tolerar la nutrición enteral en infusión continua durante 16 horas para cubrir sus requerimientos, continuando con su tratamiento oncológico.

La intervención nutricional se considera esencial en el abordaje del CCC e incluye el despistaje y el diagnóstico nutricional, el consejo dietético y la alimentación artificial por sonda, incluyendo la colocación de gastrostomía profiláctica o reactiva. Sin embargo, a pesar de ello, la pérdida significativa de peso todavía puede ocurrir⁸, constituyendo un reto para los especialistas en Nutrición y obligando a la optimización en el control de la sintomatología digestiva, la fórmula de nutrición enteral y los accesos enterales.

IMAGEN 1.

Masa excrecente laterocervical derecha en TC.

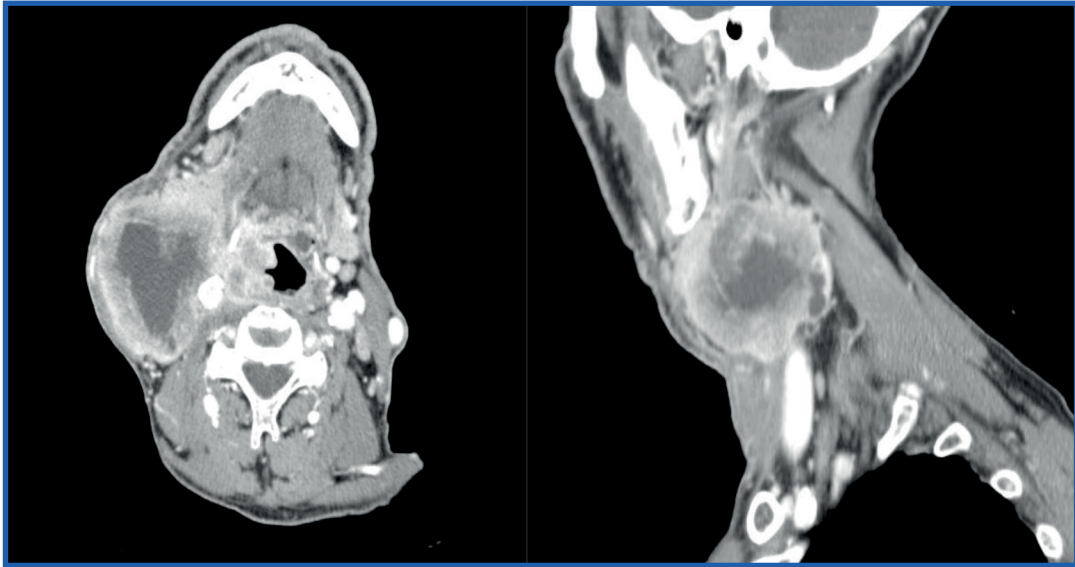


IMAGEN 2.

Tránsito gastroduodenal con Gastrografin® que no muestra alteraciones de interés.

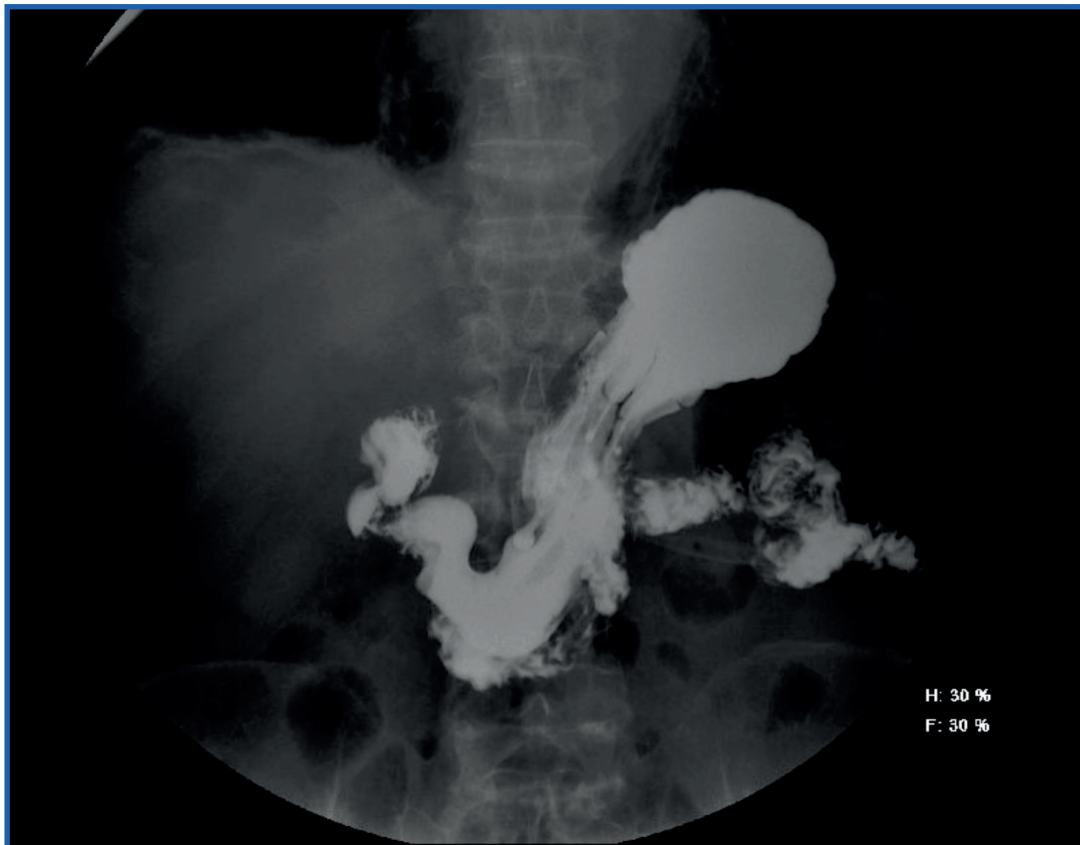


TABLA 1.

Patologías asociadas a gastroparesia.

Obstrucción mecánica	Carcinoma gástrico Carcinoma/masa pancreática Úlcera duodenal
Úlcera péptica	Úlcera gástrica Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Cirugía postgástrica	Vagotomía Gastrectomía subtotal Gastroyeyunostomía en Y de Roux Funduplicatura
Trastornos psicógenos	Anorexia Bulimia Depresión
Trastornos metabólicos/endocrinos	Diabetes Mellitus Hipo/Hipertiroidismo Hiperparatiroidismo Insuficiencia suprarrenal
Gastritis	Viral o atrófica
Trastornos del músculo liso	Esclerodermia Distrofia muscular Dermatomiositis Amiloidosis Pseudo-obstrucción idiopática crónica Lupus eritematoso sistémico
Trastornos neuropáticos	Enfermedad de Parkinson Síndrome Paraneoplásico Trastornos del Sistema Nervioso Central Lesiones medulares a nivel Cervical

1. PASTOR GAITÁN P. "Cáncer de cabeza y cuello: proceso asistencial integrado". Junta de Andalucía. Consejería de Salud. 2011. 215 pp.
2. GIL PRIETO R, VIGUERA P, ÁLAVARO A, SAN-MARTÍN M, GIL DE MIGUEL A. "The burden of hospitalizations for head and neck neoplasm in Spain (1997-2008): An epidemiologic study." *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8(6):788–98.
3. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA MÉDICA (SEOM). "Las cifras del Cáncer en España. 2018". 2018;24.
4. ARENDS J, BACHMANN P, BARACOS V, BARTHELEMY N, BERTZ H, BOZZETTI F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017;36(1):11-48.
5. DELLA VALLE S, COLATRUGLIO S, LA VELA V, TAGLIABUE E, MARIANIN L, GAVAZZI C. "Nutritional intervention in head and neck cancer patients during chemo-radiotherapy". *Nutrition.* 2018;51–52:95–7.
6. TOUGAS G, et al. "Assessment of gastric emptying using a low fat meal: establishment of international control values." *Am J Gastroenterol.* 2000;95(6):1456-62.
7. ABELL TL, BERNSTEIN RK, CUTTS T, FARRUGIA G, FOSTER J, HASLER WL, et al. "Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review." *Neurogastroenterol Motil.* 2006;18(4):263–83.
8. BROWN T, BANKS M, HUGHES BGM, LIN C, KENNY L, BAUER J. "Tube feeding during treatment for head and neck cancer – Adherence and patient reported barriers." *Oral Oncol.* 2017;72:140–9.
9. CAMILLER M, PARKMAN HP, SHAFI MA, ABELL TL, GERSON L. "Clinical Guideline : Management of Gastroparesis." *Am J Gastroenterol.* 2013;108(1):18–38.
10. PARK M-I, CAMILLERI M. "Gastroparesis: Clinical Update". CME. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(5):1129–39.

FEOCROMOCITOMA DE COMPORTAMIENTO AGRESIVO

AUTORES:

Déniz García, A ; Remón Ruíz, PJ ; Cózar Dueñas, M ; Del Can Sanchez, DJ; Martín Bermudez, R ; Martos Martínez, JM ; Gómez Sosa, L ; Romero Lluch, AR ; Soto Moreno, A ; Acosta Delgado, D.

CENTRO DE TRABAJO:

Hospital Universitario Virgen del Rocío.

CASO CLÍNICO

Presentamos a una mujer caucásica de 41 años, entre cuyos antecedentes personales destaca migraña, para la que toma anti-inflamatorios no esteroideos, y un embarazo normal 18 meses atrás, que terminó con parto vaginal, teniendo una hembra sana y de peso normal, sin incidencias durante el parto. Entre sus antecedentes familiares se recoge nefrectomías a familiares de 2º y 3º grado por procesos de etiología no aclarada y de las que no se disponen informes.

Desde aproximadamente 14 meses antes a su ingreso, la paciente venía presentando cuadros de hipotensión (80/60 mmHg e inferiores en domicilio) con náuseas, mareos, sudoración y malestar general, interpretados como episodios vasovagales.

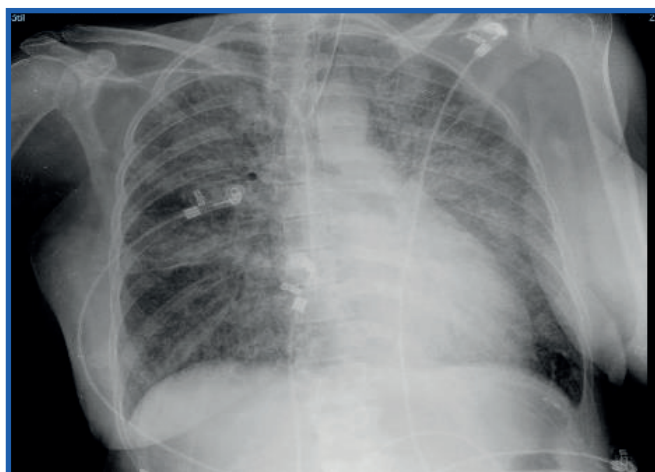
La paciente acude a urgencias por episodio de palpitaciones, cefalea de características diferentes a sus migrañas habituales y sudoración, y que iban aumentando progresivamente en intensidad. En las últimas 24 horas aparece además disnea. La exploración física en ese momento fue normal y la tensión arterial fue 230/120 mmHg a 120 latidos por minuto. Se realizó un electrocardiograma a su llegada que fue normal. Se solicitaron analítica y radiografía de tórax (imagen 1), administrándosele captopril oral para control de la tensión y metilprednisolona 40mg para la disnea.

Poco después aparece frialdad distal, la disnea asocia desaturación requiriendo oxigenoterapia y la tensión arterial cae hasta precisar administración intravenosa de amins (noradrenalina y dobutamina) para asegurar la perfusión de órganos. El nivel de consciencia se deteriora.

Finalmente los resultados de la analítica desvelan deterioro de función renal y hepática, hiperglucemia y leucocitosis. La radiografía mostraba datos compatibles con edema agudo de pulmón.

IMAGEN 1.

Radiografía de tórax con datos de edema pulmonar agudo.



Llegados a este punto se solicitaron ecocardiograma transtorácico evidenciándose déficit global de la contractilidad y fracción de eyección ventricular de menos del 15%. Un TC tóraco-abdominal detecta una tumoración adrenal derecha de 4 cms, con características radiológicas sugestivas de feocromocitoma. Además, la tomografía confirmaba el edema pulmonar (imágenes 2 y 3).

IMAGEN 2.

TC tórax confirmando datos de edema agudo de pulmón.

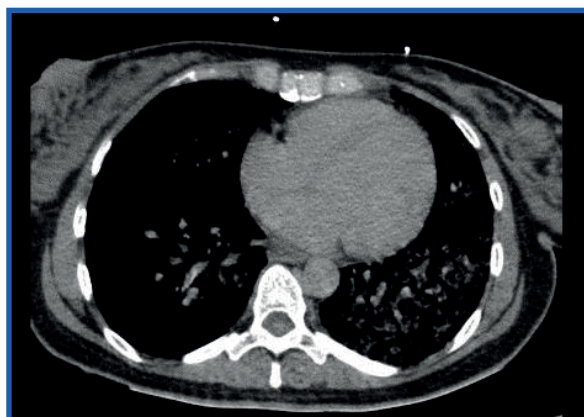


IMAGEN 3.

TC abdomen con masa adrenal derecha de 4 cm.



En ese momento se requiere de ventilación mecánica por fracaso respiratorio y poco después se consensua con Cirugía Cardíaca la indicación de ECMO. Ante la sospecha diagnóstica de feocromocitoma, se extrae muestra de orina para metanefrinas fraccionadas. Los siguientes días en la unidad de cuidados intensivos lograron la estabilización del fracaso multiorgánico, permitiendo iniciar alfa bloqueo con fenoxibenzamina (20mg/12h y titulación hasta 40mg/8h) y posteriormente esmolol (100 mcg/kg/min). Debido a un deterioro aún mayor de la fracción de eyección en los días siguientes y al alto riesgo trombótico de la terapia ECMO, se decidió intervenir a la paciente cuando sólo llevaba menos de 48 horas de tratamiento con fenoxibenzamina y menos de 24 horas con esmolol.

Los niveles de metanefrinas en orina estaban francamente elevados (tabla 1). Inicialmente se procedió a una suprarrenalectomía derecha vía laparoscópica, pero tuvo que convertirse a laparotomía por sangrado no controlable al rozar uno de los trócares con el hígado. Al manipular el tumor, se presenta una crisis hipertensiva que requirió urapidilo a 40 mg/h, sevoflurano al 8%, esmolol a 150 mcg/kg/min y clevidipino a 4 mcgr/kg/min; controlándose la tensión tras el clampaje del tumor. Finalmente, se extirpa la glándula adrenal patológica. Tras un episodio de anemización post-quirúrgica, la evolución fue positiva. La función cardíaca se recupera progresivamente, alcanzando fracciones de eyección de hasta el 65-70% 45 días después de la cirugía.

Durante el post-operatorio, la paciente desarrolla un cuadro de polineuropatía del paciente crítico, y recibe rehabilitación. Se constató normalización completa de la función cardíaca, renal, hepática y hematológica. La paciente es dada de alta y en la actualidad sigue revisiones en consultas de Endocrinología. Se han realizado estudios genéticos que han descartado mutaciones de SDHB/C/D, MEN2 (RET), VHL y síndromes de feocromocitoma-paraganglioma hereditario.

	<u>19/05 (ing)</u>	<u>05/07/17</u>	<u>Normal</u>	<u>Unidades</u>
<i>AVM*</i>	“elevado”*	34	0-45.2	nmol/mgc
<i>AHV*</i>	“elevado”	51	0-56.5	“
<i>MetaN*</i>	6444	1.1	64-302 / 0-0.9	“
<i>NormetaN*</i>	4417	2.8	162-527 / 0-2	“
<i>5OH Indola*</i>		34	0-34	“
<i>3-MetoxiT*</i>	838		103-434	“

Tabla 1. *Metanefrinas en sangre y orina pre y postquirúrgicas. AVM* ácido vanilmandélico ; AHV* ácido homovalínico ; MetaN* metanefrinas ; NormetaN* normetanefrinas ; 5OH Indola* indolacético 5-hidroxilo ; 3-MetoxiT* metoxitiroxina-3. “Elevado ”* el análisis no devolvió resultado cuantitativo, sino cualitativo como niveles por encima de los límites normales.*

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El interés de este caso se basa en las siguientes particularidades:

1.- Los antecedentes clínicos: En este sentido, hemos de destacar dos aspectos:

Los episodios hipotensivos como forma de presentación; fenómeno descrito en la literatura ⁽¹⁾, si bien pudiera pasar desapercibido como síntoma llave de la presencia de un feocromocitoma. Este fenómeno se debe al tipo de catecolaminas segregadas.

El segundo aspecto a destacar es que la paciente tuvo un embarazo y parto unos meses antes, con tensiones arteriales y frecuencia cardiaca siempre normales. Es conocido como el embarazo y el parto pueden desencadenar crisis hipertensivas cuando existe un feocromocitoma, recomendándose la intervención en torno a la semana 24 de gestación, para evitar crisis hipertensivas ⁽²⁾.

2.- Las limitaciones en la preparación pre-quirúrgica: La situación clínica de la paciente y las limitaciones terapéuticas de las medidas de soporte cardio-respiratorio abocaron a limitar el tiempo de las medidas de bloqueo farmacológico pre-operatorio.

Considerando que no había plazo para cumplir el periodo de tratamiento recomendado para conseguir un suficiente bloqueo farmacológico, se decide adelantar la intervención, a sabiendas del riesgo de complicaciones. En este sentido, la paciente desarrolló una crisis hipertensiva y una anemia severa post-quirúrgica,

ambas complicaciones conocidas cuando hay un insuficiente bloqueo farmacológico⁽³⁾. El ser conscientes de estos riesgos permitió estar preparados para tratar las posibles complicaciones. Conforme a las recomendaciones establecidas⁽⁴⁾, se realizó una estrecha monitorización de la presión arterial, se disponía de vasodilatadores de acción rápida (nitroprusiato sódico y nicardipino) y amins (noradrenalina y dopamina, ante el riesgo de shock hipovolémico por extracción del feocromocitoma por la abrupta carencia de catecolaminas endógenas) y se preparó abundante volumen.

3.- La vía de abordaje quirúrgico elegida. Si bien en la actualidad la técnica quirúrgica inicial para la extirpación de masas adrenales es la vía laparoscópica (por su menor morbilidad y tiempos quirúrgico y post-quirúrgico) las circunstancias clínicas del paciente podrían hacernos replantear la idoneidad de esa vía. Hay que considerar la laparotomía clásica como medida inicial o tener en cuenta que puede ser probable la reconversión, esto es, pasar de la vía laparoscópica a la laparotomía clásica, si aparecieran complicaciones durante la cirugía⁽⁵⁾.

4.- La miocardiopatía catecolaminérgica y su evolución post-cirugía: La cardiopatía por catecolaminas es una complicación rara de los feocromocitomas, presentándose en menos del 10% de los casos. Rara vez se tiene oportunidad de constatar el deterioro de la función cardiaca, con troponinas ultrasensibles y NT-ProBNP elevados, y luego normalizados tras la cirugía del feocromocitoma. No hay evidencia que explique de forma inequívoca los mecanismos que intervienen, y aunque se postula la influencia de radicales libres, fenómenos de vaso-espasmo y agregación plaquetaria entre otros, aún no hay terapias dirigidas a limitar el daño en el miocardio^(3,5). Es de gran interés resaltar que la fracción de eyección miocárdica llegó a ser del 10 – 15%, mejorando ostensiblemente en el post-operatorio.

5. Las recomendaciones generales⁽⁵⁾ de las guías de práctica clínica sugieren una preparación prequirúrgica mínima de 7-14 días para completar el alfa y beta bloqueos en condiciones óptimas, previniendo la probabilidad de liberación de catecolaminas durante la cirugía. No obstante, la amenaza vital que planteaba la miocardiopatía catecolaminérgica, los riesgos trombóticos de la ECMO y el deterioro multiorgánico plantearon la opción de intervenir precozmente para optimizar las posibilidades de supervivencia.

6. Se ha descrito la posible influencia de la administración de esteroides como desencadenante de crisis adrenérgica en feocromocitomas^(6,7,8), si bien los mecanismos no están claramente establecidos. Es sabido que ante cuadros complejos, se recurre de manera empírica a la administración de esteroides. En nuestro caso se evidenció este proceder, pues la paciente recibió esteroides para la disnea que presentaba a su llegada a Urgencias. No obstante, no nos atrevamos a establecer relación causa – efecto alguna.

Gracias al trabajo en equipo, a evaluar de forma individualizada la situación de la paciente y a tomar las oportunas precauciones, el caso concluye de forma positiva.

- (1) M. Pourian, Davani B. Mostafazadeh et al. Does this patient have pheochromocytoma? A systematic review of clinical signs and symptom. *Journ l of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2016 15:11. DOI 10.1186/s40200-016-0230-1.
- (2) M. A. Biggar and T. W. J. Lennard. Systematic review of phaeochromocytoma in pregnancy. *British Journal of Surgery* 2013; 100: 182–190. DOI: 10.1002/bjs.8976.
- (3) Stefan Hariskov, Roman Schumann et al. Intraoperative management of patients with incidental catecholamine producing tumors: A literature review and analysis. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2013; Vol 29; Issue 1. DOI: 10.4103/0970-9185.105793.
- (4) Lauren Fishbein, Robert Orlowski et al. Pheochromocytoma/ Paraganglioma: Review of Perioperative Management of Blood Pressure and Update on Genetic Mutations Associated With Pheochromocytoma. *The Journal of Clinical Hypertension* 2013;15(6). DOI: 10.1111/jch.12084
- (5) Jacques W. M. Lenders, Quan-Yang Duh et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915–1942. DOI: 10.1210/jc.2014-1498.
- (6) Chuen Jye Yeoh, Shin Yi et al. Pheochromocytoma Multisystem Crisis Triggered by Glucocorticoid Administration and Aggravated by Citrate Dialysis. *A&A Case Reports*. 2017;8:58–60. DOI: 10.1213/ XAA.0000000000000423.
- (7) Ibrahim M et al. Transient cardiogenic shock during a crisis of pheochromocytoma triggered by highdose exogenous corticosteroids. *BMJ Case Rep*. 2015. DOI:10.1136/bcr-2014-208683.
- (8) Catherine Barrett, Stan H.M. van Uum et al. Lenders Risk of catecholaminergic crisis following glucocorticoid administration in patients with an adrenal mass: a literature review. *Clinical Endocrinology*. 2015;83:622–628. DOI: 10.1111/cen.12813.

SÍNDROME DE CUSHING DE APARICIÓN IMPREVISTA. A PROPÓSITO DE DOS CASOS

AUTORES:

Cózar Dueñas, M; Remón Ruiz, P; Déniz García, A; Del Can Sánchez, DJ; Mangas Cruz, MA.

CENTRO DE TRABAJO:

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

CASO CLÍNICO 1

Se trata de una mujer de 39 años que comienza revisiones en nuestras consultas en 2011 por enfermedad de Addison en contexto de síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 y que había sido diagnosticada en Málaga en 2008. Respecto a sus antecedentes familiares su madre tiene diabetes tipo 2 y una hermana hipotiroidismo primario, sin antecedentes de insuficiencia suprarrenal o de otras glándulas. Como antecedentes personales destaca hipertensión arterial, hipotiroidismo por tiroiditis de Hashimoto, anemia perniciosa y ferropénica con estudio de celiaquía negativo.

El tratamiento que realizaba cuando la vemos por primera vez consiste en eutirox 50 mcg al día, hidroaltesona ½ comprimido por la mañana, fludrocortisona 0.1 mg ½ comprimido cada 12 h, prednisona 5 mg 1 comprimido en cena, tardyferon y optovite mensual.

En la exploración física llama la atención una obesidad importante con IMC 39.5 Kg/m² e hiperpigmentación de piel y mucosas muy marcada, sin signos significativos de hipercortisolismo: mínimo cuello de búfalo y leve relleno de huecos supraclaviculares en relación con su obesidad.

El plan terapéutico inicial consiste en la reducción progresiva de prednisona hasta suspender, incrementar dosis de hidroaltesona 20 mg: ½- ¼ - ¼ y reducir Astonin 0.1 mg a ½ comprimido cada 24 h, tras lo cual consigue una pérdida importante de peso pero persistiendo hiperpigmentación marcada por lo que se solicita determinación de ACTH con valores muy elevados: 4771 pg/ml (3.5-60.5), decidiéndose en ese momento (2012) iniciar dexametasona a dosis bajas, 0.25 mg/día, con desaparición de la hiperpigmentación y normalización de la ACTH (11.61 pg/ml).

Desde entonces realiza visitas rutinarias cada 6 meses sin incidencias. En marzo de 2017, es decir, a los 6 años de la visita inicial, se produce contacto telefónico motivado por clínica consistente en giba de búfalo, incremento de obesidad abdominal, cara de luna llena y aumento de vello facial. Recordemos que estaba tomando tomando hidroaltesona 20 mg y dexametasona DXM 0.25 mg. Se confirma visualmente a través de fotos enviadas a posteriori (mayo/2017) la aparición de fenotipo característico de hipercortisolismo.

Ingresa en clínica privada en Málaga el 7/9/2017 por hiponatremia con kaliemia normal. Realiza tratamiento con dosis muy elevadas de esteroides (300 mg cada 24 h con reducción progresiva hasta irse de alta con hidroaltesona 15 mg diarios sin dexametasona). Disponemos de una analítica realizada durante el ingreso en la que presenta iones normales, discreta elevación de triglicéridos (202 mg/dl) y de transaminasas, en probable relación con clínica de hipercortisolismo y con ACTH 27 pg/ml. Se realizó RMN de hipófisis, suprarrenales y pélvica sin hallazgos.

Presenta un nuevo ingreso por descompensación de insuficiencia suprarrenal, siendo alta en este caso con hidroaltesona 20 mg $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{4}$.

Posteriormente presenta remisión progresiva del cuadro clínico florido de hipercortisolismo tras una actuación médica, que se confirma en la última visita realizada el pasado día 13/2/2018 y que descubriremos tras exponer el segundo caso.

CASO CLÍNICO 2

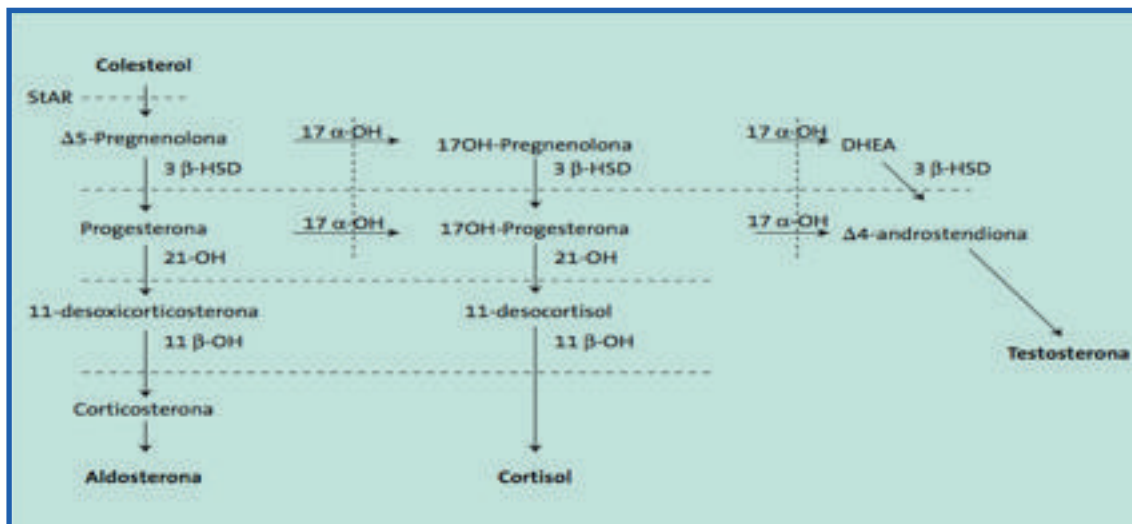
Se trata de una mujer de 20 años en seguimiento en nuestras consultas desde 2015 por amenorrea primaria y ausencia de caracteres sexuales secundarios.

Destacar como antecedentes personales hipertensión arterial e hipokaliemia en seguimiento por Medicina Interna desde 2013. A su llegada realizaba tratamiento con espironolactona 50/clortalidona 50 mg cada 24 h y diltiazem 120 mg cada 12 h con mal control de cifras tensionales diastólicas.

En la exploración física destaca obesidad grado I y pelvis de aspecto androide, por lo que se realizar cariotipo que resulta ser XY, ecografía pélvica y RMN en las que no se identifica tejido gonadal y estudio bioquímico completo en el que se objetiva un **incremento de los metabolitos suprarrenales presores (corticosterona y desoxicorticosterona), elevación de ACTH por déficit de cortisol, hipokaliemia y cociente aldosterona/ARP descendido.** Respecto a andrógenos suprarrenales se encuentran todos descendidos, al igual que el estradiol, con ascenso de gonadotropinas y progesterona, y prolactina normal.

FIGURA 1.

Esteroidogénesis suprarrenal. Adaptado de Labarta Aizpún JI, Protoc Diagn Ter Pediatr, 2011 (1).



Si repasamos el esquema de esteroidogénesis suprarrenal, en función de los resultados bioquímicos obtenidos (ver figura 1) se comprueba disfunción en la actividad de dos enzimas: 17 alfa-hidroxilasa y 17,20 liasa.

Tras realizar el estudio genético se confirma mutación heterocigota en el gen **CYP17A1**, confirmándose **hiperplasia suprarrenal congénita por déficit combinado de 17α-hidroxilasa/17,20-liasa**. Tiene una hermana XX también afecta y tratada con hidroaltesona y estrógenos, sin HTA por ahora.

Nuestro plan terapéutico consiste en **iniciar dexametasona 0.25 mg/día con objetivo de suprimir ACTH y precursores hipertensores**, iniciar estrógenos transdérmicos 75 mcg dos veces a la semana para desarrollo de caracteres sexuales secundarios y extirpar las gónadas masculinas intraabdominales para evitar malignización.

Presenta seguimiento posterior sin incidencias, con descenso de ACTH pasando de 133 a 7 pg/ml (normal hasta 60). En última revisión realizada el **27/2/2018, a los 2-3 años de la visita inicial**, acude con aspecto cushingoide muy marcado y tensión arterial muy elevada (143/127 mmHg en consulta). Había ganado 20 Kg de peso, presentando estrías rojo vinosas en abdomen y brazos, y rubeosis facial. Incluso había acudido a Urgencias por crisis hipertensiva y taquicardia, descartándose TEP mediante angio-TC.

Se realiza el **mismo acto médico que en el primer caso** dado que se encuentra un nexo de unión entre ambos.

Se contacta telefónicamente con la madre de la paciente el 13/3/2018, la cual nos informa de su fallecimiento por muerte súbita. Se ha realizado necropsia que no es concluyente y está pendiente de muestras.

DISCUSIÓN

Lo primero que debemos plantearnos es qué tienen ambos casos en común:

1. La existencia de una alteración en la síntesis adrenal del cortisol (enfermedad de Addison y déficit de 17-alfa hidroxilasa) que determinaba un **déficit severo de cortisol**.
2. Ambas precisaban **tratamiento sustitutivo con dexametasona** a dosis muy bajas (con o sin hidroaltesona), habiéndolo tomado durante 3 años sin ningún problema aparente, ni **ninguna manifestación clínica de hipercortisolismo**.
3. Comienzo en un momento dado con síntomas de **hipercortisolismo muy florido tras el inicio de un antidepresivo (escitalopram/citalopram)**.

En ambos casos tras identificar el posible factor etiológico se suspendió la toma del antidepresivo. En el primer caso se produce una resolución progresiva por menor tiempo de duración del tratamiento. En el segundo caso se produce el fallecimiento de la paciente, en probable relación con mayor tiempo de evolución clínica, ya que había iniciado el tratamiento 6 meses atrás, a pesar de que se suspendió inmediatamente la toma de dexametasona además de citalopram 2 meses antes, mantuvo su tratamiento habitual con diltiazem, aldoleo y resto que ya se ha comentado y se añadió candesartan 16 mg para control de tensión arterial. Respecto a dosis de hidroaltesona, inicialmente se deja con ¼ - 0 - ¼ y a los 3 días por más astenia pasa a dosis plenas (1/2-1/2-1/4).

Respecto a las posibles causas de fallecimiento destacar **TEP** (se había realizado angio-TC días antes sin hallazgos), **sepsis** (no había presentado fiebre ni focalidad infecciosa), **crisis addisoniana** (en ningún momento había estado sin hidroaltesona) o **arritmia maligna**, esta última la que creemos más probable y posiblemente relacionada con alteraciones iónicas (hipokaliemia).

Si repasamos la evolución de ACTH en el caso 2, llama la atención la mayor supresión de ésta en la extracción realizada en la última visita (4 pg/ml), lo que cuadra con la sospecha de hipercortisolismo endógeno.

Por tanto, nuestra hipótesis principal es la **interacción farmacológica entre dexametasona y citalopram/escitalopram, no descrita hasta la fecha**. Recordemos que la dosis de ambas pacientes de dexametasona era mínima (0.25 mg/día) y equivale a 10 mg de hidrocortisona sin actividad mineralocorticoide (2). Ver tabla 2.

TABLA 2.

Modificada de Heifer et al. Corticosteroids and adrenal suppression. Drugs 1989; 38: 838-845 (2).

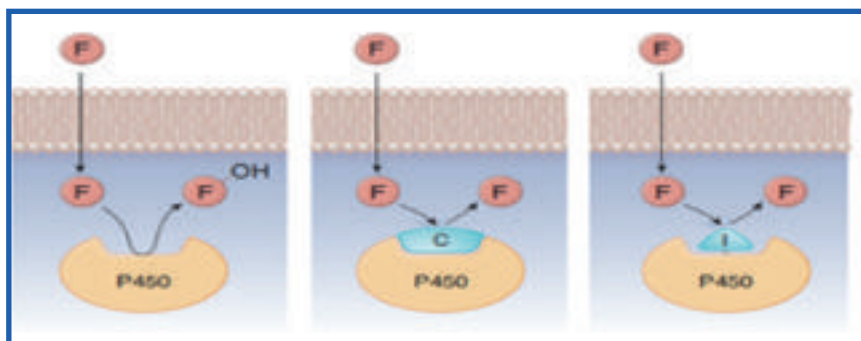
Esteróide	Dosis equivalentes de esteroides			Vida Media (hrs)
	Actividad Glucocorticoide*	Actividad Mineralocorticoide	Dosis Equivalente (mg)	
Hidrocortisona	1.0	1.0	20	8-12
Cortisona	0.8	0.8	25	8-12
Prednisona	4.0	0.8	5	12-36
Prednisolona	4.0	0.8	5	12-36
Metilprednisolona	5.0	0.5	4	12-36
Triamcinolona	5.0	Ninguna	4	12-36
Dexametasona	30.0	Ninguna	0.5	36-72
Betametasona	30.0	Ninguna	0.6	36-72

Si repasamos el **metabolismo de la dexametasona es el sustrato mayor de CYP3A4 (P450)**, inductor de CYP2A6 (moderado) y del propio CYP3A4. Por otro lado, tanto citalopram como escitalopram -su metabolito activo- forman parte del grupo farmacológico conocido como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y su metabolismo fundamental es también a través de **CYP3A4 (P450) y CYP2C19**, además de actuar como inhibidor de CYP2D6.

Es importante destacar que la inducción e inhibición enzimática (competitiva o irreversible) del citocromo P450 altera la metabolización de los fármacos; en el caso de la **inhibición enzimática** conlleva la reducción de su metabolismo por dicha enzima inhibida, **prolongando la presencia del fármaco activo** en el organismo (3). Ver figura 1.

FIGURA 1.

Inhibición competitiva e irreversible de P450. Extraído de Principios de Farmacología. Golan DE, Armstrong EJ, Armstrong AW. 4º ed. 2016. Metabolismo de los fármacos. P 43-56 (3).



Tras realizar un repaso exhaustivo de todas las interacciones farmacológicas de estos dos fármacos podemos concluir que en principio **no están recogidas las posibles interacciones entre dexametasona y citalopram-escitalopram**, al menos hasta el momento actual.

Si hacemos un breve repaso sobre lo que hay descrito en la literatura en relación al tratamiento con ISRS y afectación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal destacamos dos trabajos al respecto. El primero (4) se trata de un estudio experimental en el que se concluye que el tratamiento con citalopram ocasionó un aumento del nivel de ACTH y de corticosterona y que la respuesta sostenida se relacionaría con un mecanismo vasopresinérgico, ya que potenciaría la liberación de serotonina en respuesta al estrés.

El segundo (5) se trata de un estudio transversal con un importante tamaño muestral (3.000 pacientes) en el que se concluye que aquellos pacientes tratados con ISRS presentaron menor efecto supresor con dexametasona y mayores valores de cortisol plasmático y salivar, frente a tratados con antidepresivos tricíclicos y controles sanos.

Una vez llegados a este punto tenemos dos posibles teorías sobre el mecanismo fisiopatológico que explica en ambos casos el hipercortisolismo endógeno. Por un lado, se encuentra la posible afectación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, cuya teoría rechazamos dado que ambas pacientes presentan ausencia de secreción autónoma de cortisol por diferentes motivos, pero no disponen de un eje funcional, y por otro lado la inhibición competitiva del citocromo P450 que perpetúa la acción de la dexametasona circulante, decantándonos por esta posibilidad.

Una vez llegados a este punto decidimos dar aviso al servicio de **Farmacovigilancia de nuestro hospital**, mediante el sistema de notificación de notificación espontánea conocida como **"Tarjeta Amarilla"**. Destacar que tiene como objetivo identificar, evaluar y prevenir las reacciones adversas a fármacos y que la alerta puede proceder del propio centro de Farmacovigilancia, de los profesionales sanitarios y de la industria farmacéutica. La comunicación se realiza a la **Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios**, quien establece medidas reguladoras en la ficha técnica y se comunican a los profesionales sanitarios e industria dichas medidas.

Actualmente estamos en contacto con ellos y estamos pendientes del informe definitivo del caso para poder realizar la alerta sanitaria correspondiente.

CONCLUSIONES

- Resulta fundamental estar atentos a interacciones farmacológicas, sobre todo aquellas que pueden resultar de gravedad y debemos notificarlas.
- Posiblemente la administración simultánea de citalopram-escitalopram actuó sobre la **dexametasona** como inhibidor competitivo sobre **CYP3A4, prolongando la vida media del sustrato.**
- Su efecto a largo plazo desencadenó la aparición y desarrollo de hipercortisolismo marcado en ambas pacientes.
- En la segunda paciente a pesar de la retirada previa de citalopram y de dexametasona con sustitución por hidroaltesona a dosis progresiva completa, dada la enorme impregnación corticoidea que presentaba, determinó su fallecimiento, presentando como causa más plausible arritmia ventricular maligna.

1. LABARTA AIZPUN, JL, et al. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2011; 1:117-28.
2. CHROUSOS, George, et al. *Glucocorticoid Therapy and Adrenal Suppression*. De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
3. GOLAN DE, et al. *Metabolismo de los fármacos. Principios de Farmacología*. 4ª ed. 2016. P 43-56.
4. HESKETH, S, et al. Differential actions of acute and chronic citalopram on the rodent hypothalamic–pituitary–adrenal axis response to acute restraint stress. *Journal of Endocrinology* 185(3):373-382, Jun 2005.
5. MANTHEY, L, et al. Antidepressant use and salivary cortisol in depressive and anxiety disorders. *European Neuropsychopharmacology* 21 (9): 691-699, Setp 2011.
6. HERRERA, Raquel, et al. *Farmacovigilancia, hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos*. Córdoba, 2012. ISBN 978-987-28104-0-5.

HIPONATREMIA, AGITACIÓN PSICOMOTRIZ Y SÍNDROME PLURIGLANDULAR AUTOINMUNE

AUTORES:

Herrera-Martínez A.D., Corpas M.S., Rebollo Román A, Alcántara M., Gálvez-Moreno M.A.

CENTRO DE TRABAJO:

Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

CASO CLÍNICO

Varón de 34 años de edad con antecedentes de colitis ulcerosa, tiroiditis de Hashimoto, migrañas con aura, alopecia severa con trastorno adaptativo mixto tratado por salud mental. Acudió a urgencias por artromialgias generalizadas de dos semanas de evolución, los días previos asoció náuseas sin vómitos y aumento en el número de deposiciones, sin fiebre ni otros síntomas asociados. Se realiza analítica: Hemograma normal, glucemia 112 mg/dL, Cr 2.8 mg/dL, Na 134 mEq/L, K 4,3 mEq/L; AST/ALT 14/16 U/L; FA/GGT 32/26 U/L; Rx de torax y abdomen sin hallazgos. Es dado de alta con tratamiento domiciliario con paracetamol. Al ver la analítica, su médico de atención primaria deriva nuevamente a urgencias. Se administra tramadol y primperan IV, en la sala de espera presenta episodio de agitación psicomotriz intensa, desorientación temporoespacial que requirió ingreso en observación, sujeción mecánica y perfusión de midazolam IV. Exploración física: TA 100/60 mmHg; FC 70 lpm, SatO₂ 99% basal, IMC 23.2 Kg/m², auscultación cardiopulmonar, abdomen, extremidades anodinas. Alopecia generalizada, no acantosis, no bocio, no hiperpigmentación de pliegues mucosas, no alteraciones en la distribución del tejido graso ni muscular. La analítica control reveló hiponatremia grave de 123 mEq/L sin alteraciones en el potasio ni pH, TAC de cráneo y punción lumbar normales. Se inició tratamiento empírico con hidrocortisona IV, presentó discreta mejoría de la agitación psicomotriz y posteriormente del estado general. El paciente fue valorado por neurología y diagnosticado de acatisia por primperan. Al día siguiente el resultado del cortisol basal fue de 2.4 mcg/dL (repetido 2.3 mcg/dL); otras determinaciones analíticas: glucemia, calcio, fosfato normal, TSH 0.058 mU/L, T4L 1.6 ng/dL, testosterona 8,9 ng/mL, adrenocorticotropina (ACTH) 196 pcg/mL, tras lo cual inicia tratamiento sustitutivo para la insuficiencia suprarrenal, el hipertiroidismo y seguimiento del síndrome pluriglandular autoinmune.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia suprarrenal dependen del grado de pérdida de la función adrenal, de la existencia de la función mineralocorticoide y del grado de stress. Dado que las manifestaciones clínicas son usualmente inespecíficas (anorexia, pérdida de peso, náuseas, vómitos, dolor abdominal, debilidad, fatiga, fiebre, confusión, entre otros), usualmente se diagnostica de forma imprevista como crisis adrenal y shock (1, 2). En este contexto, el paciente puede presentar dolor abdominal generalizado que puede estar relacionado con serositis en pacientes con síndrome pluriglandular autoinmune, hiperpigmentación cutánea mucosa debido a la hipersecreción crónica de ACTH y manifestaciones hidroelectrolíticas (3). En el caso de insuficiencia suprarrenal primaria, el paciente presenta signos y síntomas de déficit de mineralocorticoides, glucocorticoides y en las mujeres de andrógenos. De forma específica como signos y síntomas se encuentran la hiperpigmentación cutánea (41-74%), hipotensión postural (55-68%) y ansiedad por el consumo de sal (38-64%), así mismo de forma característica se acompañan de hiponatremia (70-80%), hiperpotasemia (30-40%) y anemia (11-15%) (4).

Hallazgos de laboratorio: La hiponatremia refleja la pérdida de sodio y la depleción de volumen características del déficit de mineralocorticoides, así como el aumento en la secreción de vasopresina (desencadenada por el déficit de cortisol). La hiperpotasemia suele asociarse a una acidosis metabólica leve hiperclorémica y la hipercalcemia aunque es rara puede asociarse a insuficiencia suprarrenal (5). La hipoglucemia en adultos suele ser poco común (en ausencia de infección, fiebre o ingesta de alcohol), y se asocia preferentemente a un ayuno prolongado, es menos frecuente después de varias horas tras una ingesta de comida alta en hidratos de carbono (6). La anemia normocítica puede observarse hasta en un 15% de los pacientes (6), sin embargo, en el caso de síndrome pluriglandular autoinmune tipo 1 y 2 los pacientes pueden presentar anemia perniciosa, la eosinofilia también puede estar presente, sin embargo, su sensibilidad es baja en esta enfermedad (7).

Manifestaciones psiquiátricas: Asimismo, se ha descrito en pacientes con insuficiencia suprarrenal no tratada la presencia de síntomas psiquiátricos que incluyen alteraciones en la memoria que pueden progresar a confusión, delirio y estupor, depresión (20-40%), psicosis (20-40%), agitación/alucinaciones (40%), posturas catatónicas (8%), manía (12%), ansiedad (24%), desorientación (20%) y alucinaciones (40%)(8, 9). Estos síntomas psiquiátricos pueden preceder otros síntomas y dificultar el diagnóstico, no suelen corregirse tras iniciarse la corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas y suelen desaparecer después de iniciarse el tratamiento con glucocorticoides, sin embargo, la psicosis puede persistir durante varios meses.

En el caso presentado, el paciente presentó acatisia al primperan, lo que pudo haber sido desencadenante de los consecuentes signos y síntomas. La acatisia es un síndrome caracterizado por intensa sensación subjetiva de malestar interno, con incapacidad para mantenerse quieto y acompañado de signos de hiperactividad motora (10) , usualmente se presenta después de las primeras horas tras la administración de un medicamento, aunque puede desarrollarse días, semanas e incluso tras meses de la administración (11). La incidencia de acatisia por primperan es de 10-25% y suele estar relacionada con la velocidad en la administración del fármaco de forma intravenosa (12, 13).

Estadios en la evolución de la insuficiencia suprarrenal primaria: El estudio de pacientes con autoanticuerpos adrenales sin clínica de insuficiencia suprarrenal ha permitido definir cuatro fases en el desarrollo de esta enfermedad (14, 15):

- Estadio 1: actividad plasmática elevada de renina y normal/baja aldosterona
- Estadio 2: Inapropiada respuesta de secreción de cortisol ante la secreción de ACTH
- Estadio 3: Incremento en los niveles de ACTH plasmáticos matutinos con cortisol sérico normal
- Estadio 4: cortisol sérico matutino bajo y clínica de insuficiencia suprarrenal evidente

Diagnóstico: La determinación del cortisol sérico matutino >3 mcg/dL (80 nmol/l) es altamente sugestivo de insuficiencia suprarrenal, valores menores a 5 mcg/dL (138 nmol/l) tienen una especificidad cercana al 100% pero una sensibilidad muy baja (16), por lo que en varios centros la determinación del cortisol basal aislado no es considerado como un parámetro adecuado para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal (IS). Por el contrario, un cortisol basal >18 mcg/dl y si no se sospecha aumento en los niveles de globulina transportadora de corticosteroides (CBG), descarta la IS. De forma similar, el cortisol salival nocturno <1.8 ng/mL (5 nmol/L) es altamente sugestivo de IS y >5.8 ng/mL (16 nmol/L) la descarta. Los test de estimulación con ACTH se recomiendan en aquellos pacientes con alta sospecha, con este fin se utilizan 250 mcg de ACTH (1-24; cosyntropina, synachten) intravenoso, una respuesta normal muestra un pico a los 30 o 60 minutos ≥ 18 mcg/dL (500 nmol/L) o aumenta ≥ 9 mcg/dL respecto al basal. La prueba corta con 1 mcg de synachten también puede realizarse (aunque se recomienda en casos de insuficiencia suprarrenal secundaria para evitar la hiperestimulación de una glándula crónicamente atrofiada y que resultaría en una respuesta falsamente apropiada), en este caso una respuesta <16 mcg/dL es indicativo de IS mientras que una concentración >22 mcg/dL lo descarta (17, 18).

El diagnóstico en caso de crisis suprarrenal no puede retrasar el inicio del tratamiento, se recomienda la toma y almacenamiento de muestras (si no es posible el procesamiento inmediato) para el diagnóstico, la prueba de estímulo podría realizarse pocos días tras iniciado el tratamiento con corticoides aunque podría haber iniciado la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (19). La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición no recomienda los test de estímulo en caso de cortisol basal menor a 5 mcg/dL (138 nmol/l) (17).

Además de los valores de cortisol, la determinación de ACTH, renina y aldosterona ofrecen información sobre la etiología de la misma. En el caso de IS primaria los niveles de ACTH pueden ser incluso superiores a 4000 pg/mL (880 pmol/L), en ese contexto los niveles de renina estarán elevados y bajos los de aldosterona. En el caso de IS secundaria o terciaria los niveles de ACTH suelen rondar los 20-52 pg/mL (4.5-12 pmol/L) sin cambios en los niveles de renina/aldosterona (20).

Por otro lado, el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal autoinmune se basa en la presencia de otras enfermedades autoinmunes asociadas y la exclusión de otras causas. La determinación de anticuerpos anti-adrenales no es específica, sin embargo, la detección de anticuerpos en contra de la 21-hidroxilasa (P450c21), la cual es responsable de la primera de las tres hidroxilaciones necesarias para la síntesis de cortisol puede ser una estrategia diagnóstica (21). En aquellos pacientes en los que se sospeche síndrome pluriglandular autoinmune, es necesario la determinación de otros parámetros incluido, calcio, fosfato, glucemia, TSH y despistaje de hipogonadismo en hombres y en mujeres con amenorrea.

Tratamiento: la terapia sustitutiva glucocorticoidea recomendada es mediante el uso de corticoides de acción corta, hidrocortisona (15-25 mg) o acetato de cortisona (20-35 mg) dividido en 2 o 3 tomas. Como alternativa puede usarse la prednisolona, sin embargo, la dexametasona no se recomienda dada la dificultad en la titulación de su dosis. La monitorización de la terapia sustitutiva se recomienda mediante la determinación de peso corporal, tensión arterial postural, nivel de energía y signos clínicos de exceso de corticoides. El tratamiento mineralocorticoide con fludrocortisona se recomienda en todos aquellos pacientes con déficit confirmado de aldosterona (50-100 mcg/día, sin restricciones en la ingesta de sal); la monitorización se realiza mediante despistaje clínico (ansiedad por la sal, hipotensión postural, edemas) o de laboratorio (determinaciones electrolíticas). La dosis de fludrocortisona puede reducirse si aparece hipertensión arterial y si persiste a pesar de ello, se debe asociar un antihipertensivo. Finalmente, la terapia sustitutiva con dehidroepiandrosterona (DHEA) puede realizarse en mujeres con IS primaria, y que

además presenten disminución en la libido, síntomas depresivos y niveles bajos de energía a pesar de tener tratamiento gluco- y mineralocorticoide óptimo; si después de 6 meses no se evidencian beneficios, debe ser suspendida. La monitorización se realiza determinando los niveles de DHEAS, los cuales deben estar en el rango medio de la normalidad antes de la toma de ese día.

En conclusión, la insuficiencia suprarrenal primaria es una emergencia endocrinológica que debe diagnosticarse y tratarse a tiempo. La existencia de enfermedades/ alteraciones concomitantes y la ausencia de todas las manifestaciones clínicas o parámetros de laboratorio pueden retrasar el diagnóstico, sin embargo, ante la sospecha clínica, el tratamiento médico no debe posponerse.

1. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, Drechsler C, Milovanovic D, Fassnacht M, et al. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. *European journal of endocrinology*. 2010;162(3):597-602.
2. Bouachour G, Tirot P, Varache N, Gouello JP, Harry P, Alquier P. Hemodynamic changes in acute adrenal insufficiency. *Intensive Care Med*. 1994;20(2):138-41.
3. Burke CW. Adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol Metab*. 1985;14(4):947-76.
4. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(3):216-26.
5. Nieman LK. Clinical manifestations of adrenal insufficiency in adults. Up to Date. 2018.
6. Irvine WJ. Diagnosing Adrenocortical insufficiency. *Practitioner*. 1977;218(1306):539-45.
7. Spry C. Eosinophilia in Addison's disease. *Yale J Biol Med*. 1976;49(4):411-3.
8. Cunningham SK, Moore A, McKenna TJ. Normal cortisol response to corticotropin in patients with secondary adrenal failure. *Arch Intern Med*. 1983;143(12):2276-9.
9. Lindholm J, Kehlet H. Re-evaluation of the clinical value of the 30 min ACTH test in assessing the hypothalamic-pituitary-adrenocortical function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987;26(1):53-9.
10. Sanz A MM. Acatisia: una aproximación clínica. *Rev Asoc Esp Neuropsiq*. 1995;15:397-409.
11. Caballol N MM. Trastornos agudos del movimiento secundario a fármacos. *Jano*. 2006;1605: 34-6.

12. Chang YL KW, Tsai SC. Acute akathisia following intravenous push of metoclopramide. *J Exp Clin Med.* 2013;5: 83-4.
13. A. I. Metoclopramide induced akathisia: a case report. *Klinik Psikofarmakol Bülteni* 2013;23:186- 89.
14. De Bellis A, Bizzarro A, Rossi R, Paglionico VA, Criscuolo T, Lombardi G, et al. Remission of subclinical adrenocortical failure in subjects with adrenal autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(4):1002-7.
15. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev.* 2002;23(3):327-64.
16. Finucane FM, Liew A, Thornton E, Rogers B, Tormey W, Agha A. Clinical insights into the safety and utility of the insulin tolerance test (ITT) in the assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(4):603-7.
17. Nutrición SEdEy. Pruebas hormonales. . 2018.
18. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):364-89.
19. Broide J, Soferman R, Kivity S, Golander A, Dickstein G, Spirer Z, et al. Low-dose adrenocorticotropin test reveals impaired adrenal function in patients taking inhaled corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(4):1243-6.
20. Oelkers W, Diederich S, Bahr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(1):259-64.
21. Laureti S, Aubourg P, Calcinaro F, Rocchiccioli F, Casucci G, Angeletti G, et al. Etiological diagnosis of primary adrenal insufficiency using an original flowchart of immune and biochemical markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(9):3163-8.

CONTROVERSIAS EN EL MANEJO DEL SÍNDROME DE KLINEFELTER EN LA ETAPA DE TRANSICIÓN

AUTORES:

Ravé García MR, González Aguilera B, Florencio Ojeda L, Sevillano Jiménez M, Domínguez Rabadán R, Martínez-Brocca MA.

CENTRO DE TRABAJO:

UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen Macarena.

INTRODUCCIÓN

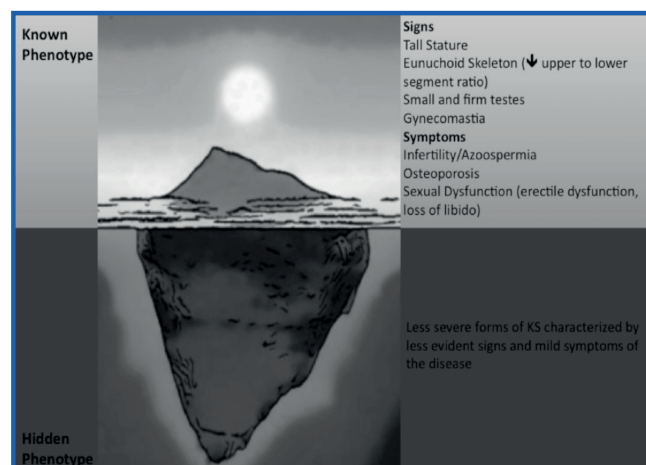
El Síndrome de Klinefelter (SK) es la causa más común de deficiencia androgénica. Afecta a 1 de cada 660 varones aunque el 70% de pacientes están infradiagnosticados. Se trata de una alteración cromosómica debida a la presencia de un cromosoma X extra en los varones afectados (90% 47XXY; 10% mosaicismo 47XXY/46XY)¹.

Se caracteriza por una elevada heterogeneidad tanto a nivel genotípico como fenotípico; Como se observa en la figura 1, el fenotipo clásico se presenta en un pequeño número de los pacientes afectados por el síndrome: talla alta, testes pequeños, ginecomastia, aspecto eunucoide, bajos niveles de testosterona con gonadotropinas plasmáticas elevadas, deficiencias neurocognitivas y azoospermia/oligoospermia.

Las formas menos severas o paucisintomáticas son las más frecuentes. A menudo los síntomas más flagrantes no se evidencian hasta la edad adulta y la mayoría pasan desapercibidos¹.

FIGURA 1.

Signos y síntomas de SK según severidad del fenotipo¹

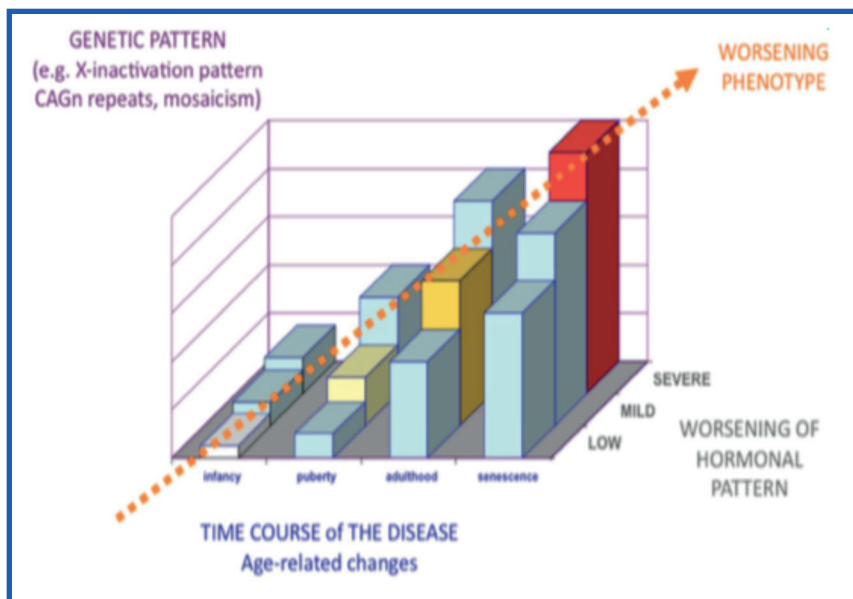


El espectro fenotípico en el SK depende del número de cromosomas supernumerarios, el impacto genético del cromosoma supernumerario y la severidad del hipogonadismo, así como del tiempo de duración de la enfermedad y el retraso en el diagnóstico de la deficiencia de testosterona.¹

En la siguiente figura se observa el curso de la enfermedad, en la que a medida que avanza el tiempo empeora el fenotipo y las alteraciones hormonales:

FIGURA 2.

Figura2.Espectro fenotípico relacionado con la edad¹



El tratamiento del síndrome en la etapa pre-puberal y puberal precoz no está bien consensuado y existen todavía interrogantes en el manejo de estos pacientes.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 14 años y 7 meses con antecedentes de epilepsia sin tratamiento en la actualidad y criptorquidia intervenida a los 5 años. Consultó a Urología por dolor testicular, realizándose ecografía que objetivó atrofia de testes y seminograma con azoospermia. El fenotipo era compatible con SK (aspecto eunucoide, testes pequeños y ginecomastia).

En analítica destacaba: FSH 24.29mUI/ml (VN para varones 1.5-12.4 mUI/ml); LH 20.8 mUI/ml (VN para varones 1.7-8.6 mUI/ml) elevados, Testosterona 5,98 ng/ml normal (VN varones adultos 2.8-8.0 ng/ml).

Se realizó cariotipo confirmándose 47 XXY .

Por las características tanto genóticas como fenotípicas y los resultados analíticos; estamos ante un caso de SK donde se nos plantean algunas preguntas en el manejo sobre las que sigue habiendo controversia, siendo la literatura disponible escasa y heterogénea y con poco consenso en las guías:

¿Cuándo empezar el tratamiento y cómo?:

En 2/3 de los adolescentes con SK se puede observar producción de testosterona normal y sólo se observan signos de hipogonadismo en algunos pacientes. Tras esta etapa la concentración de testosterona disminuye paulatinamente a valores medianos/bajos, por lo que la edad de aparición del hipogonadismo en este síndrome es variable.²

El momento del comienzo de la terapia sustitutiva sigue sin resolverse y no existe un consenso unánime, por lo que deberemos individualizar el caso. Al final la decisión es predominantemente clínica y va a fundamentarse en la progresión del desarrollo puberal, los síntomas de deficiencia androgénica y la evolución del hipogonadismo hipergonadotropo².

Algunos autores defienden que un tratamiento sustitutivo precoz asegura un desarrollo correcto y previene las complicaciones del hipogonadismo mientras otros optan por retrasarlo hasta que aparezcan síntomas y/o hipogonadismo abierto⁴. Sí existe consenso en cuanto al comienzo de la terapia sustitutiva en pacientes sintomáticos con niveles de testosterona < 12nmol/l².

A pesar de la falta de estudios, se han descrito beneficios del tratamiento con testosterona en estos pacientes en cuanto a composición corporal, anabolismo óseo, comportamiento psicosocial y mejoría del carácter^{2,3}.

¿Qué vía de administración y qué dosis emplear de testosterona?

No existe consenso a la hora de elegir la vía de administración y la dosis de testosterona. Parece que los inyectables son la forma más popular, evitando el riesgo de transmisión interpersonal con los geles.

Estas son algunas de las opciones de tratamiento que existen en el mercado:

TABLA 2.
Opciones de Tratamiento sustitutivo⁵

Treatment option*	Usual (starting) dosage	Dosage range
Injections (IM)		
Sustanon®, Primoteston®	250 mg every 2 weeks	Between 10 and 21-day intervals
Reandron®	1000 mg every 12 weeks Loading dose 6 weeks after initiating therapy (i.e. 0, 6, 18, 30 weeks)	Longer term: Between 8 and 14-week intervals
Transdermal patch		
Androderm®	2.5 and 5 mg preparations 5 mg applied nightly	2.5 to 5.0 mg daily
Transdermal gel		
Testogel®	50 mg/5 g applied daily	2.5 to 10 g daily
Testosterone lotion		
Axiron®	2% - 2 actuations i.e. 60 mg/3 mL (2 times 1.5 mL) daily	Up to 4 actuations i.e. 120 mg/6 mL (4 times 1.5 mL) daily
Oral undecanoate		
Andriol Testocaps®	160-240 mg in 2-3 divided doses daily	80 to 240 mg daily
Transdermal cream		
AndroForte®2	2% (20 mg/mL): 30 mg (1.5 mL) applied daily	If dose needs to be increased use AndroForte®5 50 to 100 mg daily
AndroForte®5	5% (50 mg/mL): 50 mg (1 mL) applied daily	

¿Y con respecto a la fertilidad?

Es bien conocido que el SK es una de las causas más frecuentes de infertilidad, (afecta al 10-15% de los pacientes azoospermicos). En estos pacientes la capacidad de espermiogénesis se pierde de forma progresiva , siendo la paternidad espontánea de un 8% del total de casos³.

Hasta 1996 se consideraba a estos pacientes infértiles; el advenimiento de la extracción espermática testicular (TESE) seguido de ICSI (inyección intracitoplásmica) ha cambiado el paradigma del síndrome, consiguiendo tasas de fertilidad similares a los pacientes sanos y sin aumento de anomalías cromosómicas de la descendencia³.

Se ha demostrado que la extracción espermática testicular en adultos afectados de SK 47XXY (sin mosaicismo) proporciona una tasa de recuperación (SRR) de aproximadamente 50%, siendo la edad el único factor pronóstico significativo. Está aún por determinar si la TESE debe realizarse en pacientes adolescentes

para criopreservar el esperma ⁷. Se han realizado estudios comparando la edad de realización de esta técnica y no se observaron diferencias significativas en la tasa de recuperación de esperma entre ambos grupos (15-23 años vs 25-39); también se observó que la terapia sustitutiva previa con testosterona no implicaba un efecto deletéreo en los resultados de la misma⁷.

La edad a la que hay que realizarla no está definida pero a partir de los 14 años se ha de ofrecer realizar un espermiograma y criopreservación del semen en caso de oligospermia y/o espermatúria (antes de que se produzcan las alteraciones testiculares) aunque no existen suficientes datos que lo apoyen³.

Tras este repaso de la bibliografía siguen quedando dudas sobre cómo actuar ante estos pacientes en la etapa de transición, al existir poca evidencia científica, siendo escasos los ensayos clínicos realizados en pacientes con estas características.

- 1- BONOMI, M, et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest* (2017) 40: 123-124.
- 2- DAVIS, Shanlee, et al. Testis development and reproductive options in males with Klinefelter Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* (2015) December; 44(4) 843-865.
- 3- GLES, Inge, et al. Management of Klinefelter Syndrome during transition. *European Journal of Endocrinology* (2014),171 R 67- R77.
- 4- LOS, Evan, et al. Klinefelter Syndrome. StatPearls Publishing 2018
- 5- Clinical Summary Guide. *Andrology Australia* 2007. Update February 2014.
- 6- *J Clin Endocrinol Metab*, March 2013, 98(1) 20-30
- 7- PLOTTON, Ingrid, et al. Preliminary results of a prospective study of testicular sperm extraction in young versus adults patients with nonmosaic 47XXY Klinefelter Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2015, 100(3):961–967

ELEVACIÓN INEXPLICADA DE TESTOSTERONA EN VARÓN JOVEN

AUTORES:

Molina-Vega María¹, Fernández-García José Carlos¹, Cortés-Salazar Carmen María², Damas-Fuentes Miguel¹, Muñoz-Garach Araceli¹, Tinahones-Madueño Francisco¹

CENTRO DE TRABAJO:

1. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.
2. Centro de Salud de Alora (Málaga)

INTRODUCCIÓN

Es bien sabido que la administración de esteroides anabólicos androgénicos (EAA) exógenos conduce a la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-testicular masculino induciendo un hipogonadismo hipogonadotrofo que puede persistir más de un año tras su cese¹. Su uso es relativamente frecuente en gimnasios, junto con otras sustancias y suplementos cuya composición habitualmente no está claramente establecida. Por otra parte, los pacientes no siempre reconocen su utilización, lo que en ocasiones dificulta su diagnóstico y seguimiento. Sin embargo, no se deben atribuir sistemáticamente las alteraciones encontradas a esta causa sin investigar otras posibles etiologías.

CASO CLÍNICO

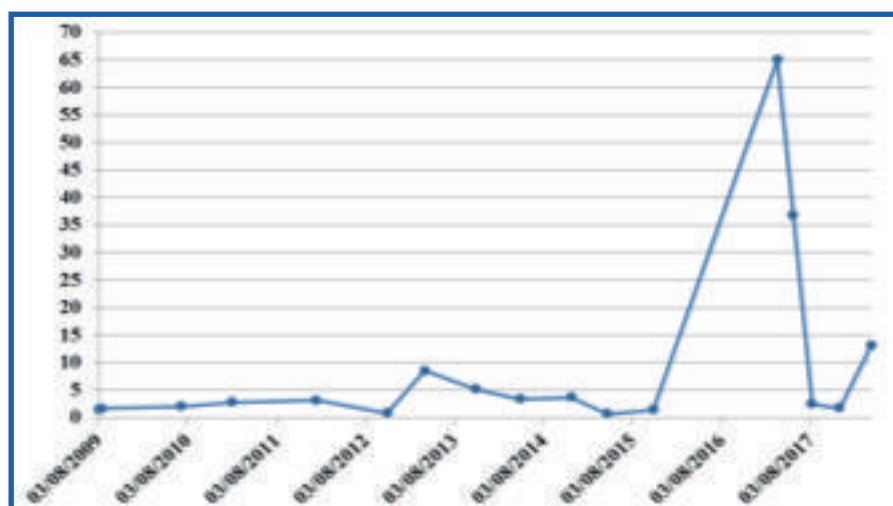
Paciente de 40 años, boxeador profesional durante 15 años, actualmente portero de discoteca. Consumo en 2008 de Winstrol (estanozolol) y Testex prolongatum (cipionato de testosterona). No fumador.

Consulta en 2009 por disminución de la libido y disfunción eréctil. IMC 30.7 kg/m², PA 135/85. Desarrollo evidente de musculatura. No disminución del volumen testicular. FSH 1.7 µUI/ml (1.5-14), LH 2.4 µUI/ml (1.4-7.7), prolactina 69 ng/ml (<25), testosterona 1.48 ng/ml (2.7-10). RM hipófisis: adenoma hipofisario de 8x8x9 mm hemihipófisis derecha. Se diagnostica de microprolactinoma e hipogonadismo hipogonadotrofo secundario y se inicia tratamiento con cabergolina.

Durante el seguimiento se mantienen valores de testosterona en límite bajo de la normalidad. En 2012, ante clínica clara de hipogonadismo y testosterona total 0.85 ng/ml, se inicia tratamiento con undecanoato de testosterona 1000 mg cada 12 semanas. En 2017, estando en tratamiento con cipionato de testosterona 250 mg

cada 3 meses (en lugar de cada 3 semanas como tenía indicado) aparece testosterona 65 ng/ml y gonadotropinas suprimidas. Se indica suspender tratamiento, pero a los 5 meses persisten gonadotropinas suprimidas y testosterona 36.7 ng/ml. Tras interrogatorio exhaustivo, el paciente reconoce tomar un “quemagrasas”. Alfafetoproteína, β HCG, ecografía testicular, andrógenos suprarrenales y TAC de suprarrenales normales. El análisis bioquímico del quemagrasas (Termo shock, SO LABS Nutrition) no halla testosterona dentro de su composición. Sin embargo, tras su suspensión, la testosterona desciende a 2.45 ng/ml (julio 2017) y 1.73 ng/ml (octubre 2017), manteniéndose gonadotropinas indetectables, y hematocrito >52%, por lo que se deriva a Hematología para estudio y sangrías terapéuticas. En la última visita (abril 2018), se observa nuevamente testosterona 13.08 ng/ml con gonadotropinas suprimidas, hematocrito 53.2% y eritropoyetina en rango normal, negando el paciente utilización de testosterona o cualquier otra sustancia. La evolución de los niveles de testosterona desde el inicio del seguimiento se muestra en la figura 1.

FIGURA 1.
Evolución de los niveles de testosterona.



DISCUSIÓN

Los esteroides anabólicos androgénicos (EAA) son un grupo de hormonas que incluyen la testosterona y sus derivados². Desde el aislamiento y síntesis de testosterona los deportistas han experimentado con los EAA para mejorar su capacidad física y su apariencia física, aumentando la masa muscular y reduciendo la masa grasa.

En los últimos 20 años su uso se ha extendido, no sólo en deportistas profesionales, sino también en población general³. Se ha estimado que, a nivel mundial, un 6.4% de los varones utilizan EAA sin indicación médica⁴ y se han reportado prevalencias en el uso de estas sustancias de hasta el 30% en usuarios de gimnasios⁵.

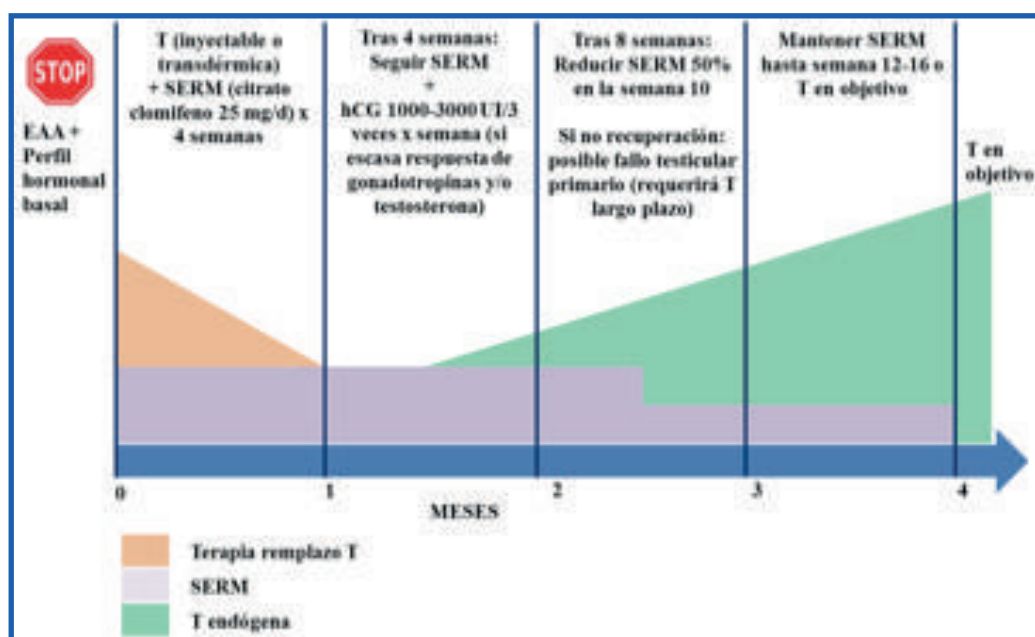
A pesar de los efectos positivos ergogénicos y sobre la composición corporal, la utilización de EAA no está exenta de efectos adversos⁶: reproductivos (disminución de la espermatogénesis y ginecomastia, disminución de la fertilidad, disminución del tamaño testicular, posible hipertrofia prostática benigna o cáncer de próstata), cardiovasculares (hipertensión arterial, dislipemia), hematológicos (poliglobulia), hepáticos (hepatotoxicidad) o neuropsiquiátricos (depresión, manía, psicosis, agresividad) entre otros.

Además, en 1990, Jarow et al.⁷ describieron la presencia de hipogonadismo hipogonadotrofo inducido por EAA, que se ha identificado como una causa poco reconocida de hipogonadismo en varones jóvenes⁸. Los EAA producen hipogonadismo mediante la supresión de la GnRH y, por consiguiente, de las gonadotropinas. La duración de esta supresión y los síntomas asociados son variables, dependiendo de múltiples factores, entre ellos el tipo de sustancia utilizada, la cantidad y la duración de su uso⁹. Los usuarios de EAA utilizan un método de administración cíclico, alternando el hiperandrogenismo derivado de la suplementación suprafisiológica de EAA con periodos de deficiencia de andrógenos, en los que se utilizan otros fármacos como moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs), inhibidores de la aromatasas o gonadotropina coriónica humana (hCG), en un intento por reactivar el eje hipotálamo-hipófisis-testículo⁹. Para el diagnóstico y tratamiento de esta entidad, es especialmente importante establecer una buena relación médico-paciente, basada en la confianza. En primer lugar, hay que aconsejar al paciente abandonar el consumo de cualquier sustancia. En pacientes muy sintomáticos se puede realizar un ciclo de tratamiento de 4 semanas con testosterona inyectable o transdérmica. La administración simultánea de un SERM (como citrato de clomifeno 25 mg/día), tendrá efecto sobre el hipotálamo, produciendo estimulación de la LH y, por tanto, de la testosterona intratesticular. En pacientes con ginecomastia asociada, el tratamiento con tamoxifeno 20 mg/día bloqueará los receptores estrogénicos a

nivel mamario y favorecerá la recuperación del eje hipotálamo-hipófisis-testículo. Si tras 4 semanas de tratamiento con testosterona y/o SERM, el paciente tiene una escasa respuesta, se puede añadir tratamiento con hCG. En caso de desarrollo de ginecomastia durante este periodo, se puede añadir tamoxifeno o anastrozol. Si la respuesta ha sido adecuada, se debe continuar con el SERM. Si tras 8 semanas se incrementan adecuadamente los niveles de gonadotropinas y testosterona, se debe reducir la dosis del SERM a la mitad a partir de la décima semana y mantener hasta la 12-16 semana. Si tras hCG y el tratamiento adyuvante no ha habido respuesta, se debe plantear la presencia de fallo testicular primario. El algoritmo terapéutico se muestra en la figura 2.

FIGURA 2.

Algoritmo terapéutico hipogonadismo hipogonadotropo inducido por EAA9.
T: testosterona.



Además de lo expuesto previamente, en caso de ginecomastia de más de 1 año de duración, hay que saber que la existencia de fibrosis es muy posible y que el tratamiento farmacológico va a ser menos efectivo, por lo que se podría plantear tratamiento quirúrgico. La disfunción sexual en estos pacientes se puede tratar con inhibidores de la fosfodiesterasa 5.

En caso de existir oligospermia/azoospermia, se ha observado que, en la mayoría de los casos, esta situación se normaliza tras 5-18 meses de discontinuación del uso del EAA. Si existe policitemia importante, habría indicación de la realización de flebotomías, aunque la recuperación de los niveles hormonales normales tras el cese del uso de EAA resolvería este efecto adverso.

Pese a que en este caso la primera sospecha clínica era el uso subrepticio de EAA, ante los valores tan elevados de testosterona, se investigaron posibles causas de hiperandrogenemia primaria, descartando la presencia de tumores productores de esteroides sexuales en glándulas suprarrenales y testículo, aunque son entidades muy poco frecuentes y, en el caso de varones adultos, los tumores productores de andrógenos tendrían poca repercusión clínica¹⁰.

CONCLUSIONES

El acceso a los EAA y otros productos de distribución en gimnasios está poco regulado y su mal uso puede llevar a problemas endocrinológicos importantes, como el hipogonadismo hipogonadotrofo. Para su correcto diagnóstico debemos realizar una historia clínica dirigida y conseguir una relación de confianza con el paciente, ya que su utilización subrepticia puede dificultar nuestra labor terapéutica.

1. KANAYAMA, Gen et al. "Prolonged Hypogonadism in Males Following Withdrawal from Anabolic-Androgenic Steroids: an Underrecognized Problem". *Addiction* (Abingdon, England). 2015;110(5):823-831.
2. KANAYAMA, Gen et al. "Illicit anabolic-androgenic steroid use". *Hormones and Behavior*. 2010 Jun;58(1):111-21.
3. ANDREWS, Mary A et al. "Physical Effects of Anabolic-androgenic Steroids in Healthy Exercising Adults: A Systematic Review and Meta-analysis". *Current Sports Medicine Reports*. 2018 Jul;17(7):232-241.
4. SAGOE, Dominic et al. "The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis". *Annals of Epidemiology*. 2014 May;24(5):383-98.
5. PERRY, HM et al. "Dying to be big: a review of anabolic steroid use". *British Journal of Sports Medicine* 1992;26:259-261.
6. REARDON, Claudia L. "Drug abuse in athletes". *Substance Abuse and Rehabilitation*. 2014 Aug 14;5:95-105.
7. JAROW, Jonathan P et al. "Anabolic steroid-induced hypogonadotropic hypogonadism". *American Journal of Sports Medicine*. 1990 Jul-Aug;18(4):429-31.
8. COWARD, Robert M et al. "Anabolic steroid-induced hypogonadism in young men". *Journal of Urology*. 2013 Dec;190(6):2200-5.
9. RAHNEMA, Cyrus D. "Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment". *Fertility and Sterility*. 2014 May;101(5):1271-9.
10. FREEMAN, Dale A. Steroid Hormone-Producing Tumors in Man. *Endocrine Reviews*. 1986 May;7(2):204-20.

TIROIDITIS AGUDA SUPURATIVA EN GESTANTE DE 30 SEMANAS

AUTORES:

Vidal Suárez A, Lara Barea A, Mateo Gavira IM, Torres Barea IM, Aguilar Diosdado M.

CENTRO DE TRABAJO:

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

INTRODUCCIÓN

La tiroiditis aguda es una patología de origen infeccioso poco frecuente, debido a la alta resistencia a la infección de este órgano. Esto se debe a que existen factores protectores contra la colonización por gérmenes, como su rica vascularización, su amplio sistema de drenaje linfático, su situación encapsulada, y a que contiene sustancias antisépticas en alta concentración, como son el yodo y el peróxido de hidrógeno que se genera en su interior previo a la formación de hormonas tiroideas.

Se suele dar en pacientes con factores predisponentes, fundamentalmente inmunodeprimidos, siendo excepcional en pacientes sanos e inmunocompetentes.

Presentamos el caso de una paciente con tiroiditis aguda, gestante de 30 semanas, de presentación tras la realización de una punción-aspiración con aguja fina (PAAF).

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 24 años, sin antecedentes de interés, intervenida previamente de hernioplastia, y que se encontraba en la 30ª semana de su segunda gestación.

Estaba en seguimiento en consultas de Endocrinología por un nódulo tiroideo detectado en la presente gestación, con molestias locales, sin clínica de compresión anterocervical y normofunción tiroidea. En la ecografía cervical se apreciaba en lóbulo tiroideo derecho un nódulo quístico de 3,6 centímetros de diámetro mayor, con abundantes septos en su interior. Dado su importante tamaño, las molestias locales y repentino debut, se decide realizar PAAF de dicho nódulo en la semana 28 de gestación.

Durante la punción se procede al vaciamiento parcial del quiste con toma de muestras para anatomía patológica, constatándose evidencia de sangrado tras la punción en la ecografía. El resultado de anatomía patológica resulta finalmente compatible con bocio coloide.

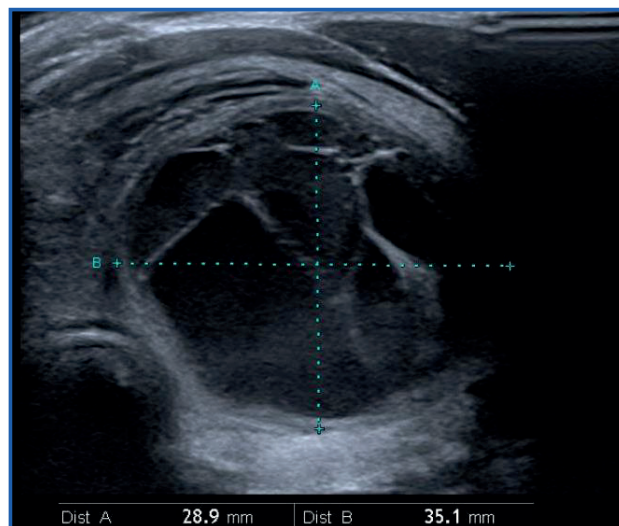
Tras la PAAF la paciente refiere molestias locales que se resuelven con analgésicos habituales. Unos días después comienza progresivamente con inflamación y dolor anterocervical intenso y fiebre de hasta 38,5°C, motivo por el que acude al Servicio de Urgencias, donde valoran el cuadro y se objetiva elevación leve-moderada de reactantes de fase aguda, siendo dada de alta con amoxicilina, analgesia y vigilancia domiciliaria.

A pesar del tratamiento pautado no presenta mejoría clínica, por lo que acude a Hospital de Día de Endocrinología, donde es valorada. A la exploración presenta un regular estado general, afebril, aunque se encontraba en tratamiento con paracetamol por picos febriles, con tensión arterial de 97/74 mmHg y frecuencia cardíaca de 127 latidos por minuto. A la exploración del cuello se palpa un nódulo de 3-4 centímetros en lóbulo tiroideo derecho, doloroso, caliente, móvil a la deglución y de consistencia aumentada.

Se realiza analítica de urgencias donde se objetiva importante elevación de reactantes de fase aguda (17400 leucocitos/ml y PCR de 182,2 mg/l) con función tiroidea conservada (FT4 1,22 ng/dl y FT3 3,65 pg/ml) aunque con TSH disminuida (0,06 UI/ml). También se realiza ecografía de cuello urgente, en la cual se visualiza el quiste multiseptado ya conocido, con contenido ecogénico en su interior en relación con sangrado tras la PAAF previa, que en ese momento se hallaba abscesificado.

FIGURA 1.

Imagen ecográfica del quiste tiroideo abscesificado.



Por este motivo se procede al ingreso hospitalario en la unidad de Endocrinología con juicio clínico de tiroiditis aguda supurativa, y se realiza un drenaje percutáneo del absceso, extrayendo 20 ml de material hemático-purulento que se remite para cultivo. Se inicia antibioterapia empírica intravenosa con ceftazidima y vancomicina.

Inicialmente la paciente presentaba un mal estado general, con fiebre y tendencia a la hipotensión y taquicardia. Por este motivo se planteó la posibilidad de una intervención quirúrgica de urgencia, y dada la situación de la paciente, que se encontraba en la 30ª semana de gestación, se comenta el caso en una sesión multidisciplinar, junto a Cirugía General, Obstetricia y Medicina Interna. Al encontrarse al inicio del tercer trimestre de gestación, dado el riesgo quirúrgico y del proceso anestésico para el embarazo y el feto, se decide actitud conservadora, manteniendo la antibioterapia intravenosa y realizando drenajes percutáneos del absceso, dejando la intervención de urgencia en caso de mala evolución con tratamiento conservador.

Afortunadamente la evolución clínica fue favorable, con mejoría progresiva tanto de la sintomatología, con desaparición de la fiebre y disminución del dolor e inflamación anterocervicales, como de reactantes de fase aguda, con un descenso gradual, manteniendo la función tiroidea normal en todo momento.

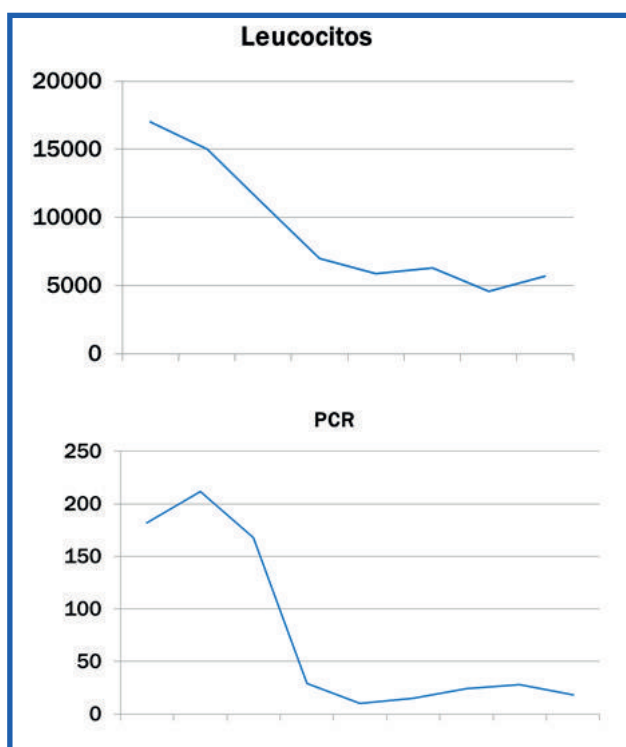


FIGURA 2. Gráficas que representan la evolución durante el ingreso de leucocitosis y proteína C reactiva. Unidades: células/ml y mg/L, respectivamente.

Se solicitó una ecografía cervical de control donde apenas se observaron cambios con respecto a la previa, manteniendo el quiste un tamaño similar y con contenido ecogénico. Aunque la situación clínica era considerablemente mejor, aún mantenía moderada leucocitosis. Por ello se realizó un segundo drenaje percutáneo del quiste extrayéndose 12 ml de material hemático viscoso que también se envió para cultivo.

Durante el ingreso se realizaron hemocultivos, además del cultivo del material purulento extraído por punción en dos ocasiones. Sin embargo todos fueron negativos. Por este motivo se mantuvo con antibioterapia intravenosa empírica durante todo el ingreso.

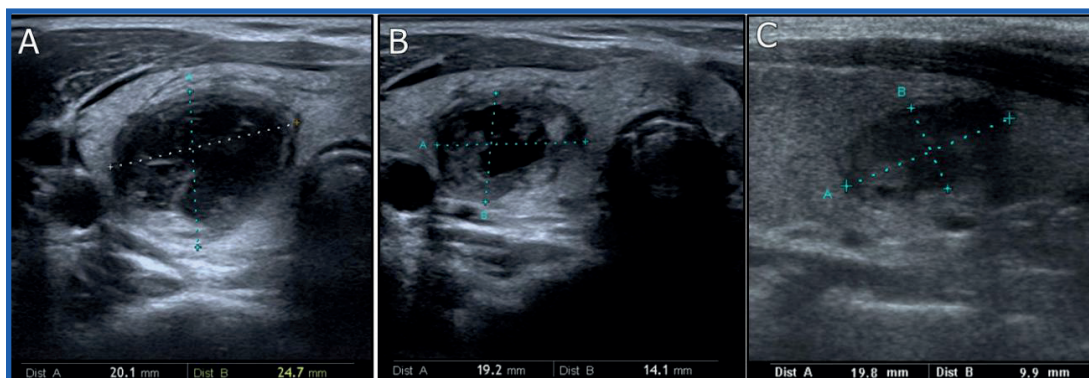
En el transcurso de su estancia hospitalaria se realizaron ecografías fetales y registros cardiotocográficos por parte de Obstetricia, objetivando bienestar fetal, con buen ritmo cardíaco fetal y sin hallazgos ecográficos patológicos.

En un segundo control ecográfico cervical, se objetivó una disminución del tamaño del quiste, en el contexto de franca mejoría clínica y analítica. Por este motivo se procedió al alta hospitalaria tras un total de quince días de ingreso.

Se realizó un estrecho seguimiento tras el alta con revisiones en Hospital de Día de Endocrinología. Ecográficamente se observó una reducción progresiva del quiste, y las analíticas no presentaron alteraciones significativas. Clínicamente mantuvo la mejoría sintomática, sin fiebre ni inflamación anterocervical, aunque persistían algunas molestias leves a nivel local.

FIGURA 3.

Evolución ecográfica del quiste. A: durante el ingreso tras realizarse dos punciones evacuadoras. B: 10 días tras el alta hospitalaria. C: 3 meses tras el alta, previo a la intervención quirúrgica programada.



La finalización de la gestación tuvo lugar a las 37+5 semanas, mediante un parto de inicio espontáneo y eutócico que transcurrió sin incidencias, con resultado de un recién nacido varón sano.

No obstante, dado que persistía tanto la lesión en la ecografía, como las molestias anterocervicales residuales tras el parto, se decidió la realización de una hemitiroidectomía derecha de forma programada, describiéndose en el estudio de anatomía patológica una destrucción de folículos tiroideos con infiltrado inflamatorio linfocitario y macrófagos. La intervención transcurrió sin incidencias y actualmente la paciente se encuentra clínicamente asintomática y sin necesidad de tratamiento sustitutivo.

DISCUSIÓN

La tiroiditis aguda es una enfermedad infecciosa que puede ocurrir a cualquier edad, siendo más frecuente en la edad pediátrica, en adultos jóvenes o en ancianos frágiles. Esta mayor frecuencia observada en población joven se asocia a la presencia de malformaciones congénitas, fundamentalmente la existencia de una fístula del seno piriforme.¹

En el adulto, existen diversos factores predisponentes para desarrollar una tiroiditis aguda. A nivel local predispone la existencia previa de una enfermedad tiroidea, ya sea un bocio multinodular o neoplasia subyacente, o bien un foco infeccioso cercano. A nivel sistémico se favorece cuando existen antecedentes de sepsis, endocarditis, y sobre todo de inmunosupresión, como la producida en la infección por VIH.^{2,3} Es menos frecuente que se produzca en pacientes inmunocompetentes, aunque existen diversos casos publicados.⁴

También se puede producir como consecuencia de una agresión externa, como la producida en la cirugía tiroidea, por punción directa, aunque se trata de una eventualidad muy poco frecuente. En el caso de la PAAF, como método diagnóstico fundamental del nódulo tiroideo, las complicaciones son escasas, siendo las más frecuentes las molestias locales y hematoma en el lugar de punción. Sin embargo se han descrito casos de tiroiditis aguda tras una punción, siendo esta una complicación muy rara de la PAAF.^{2,3,5}

En embarazadas no existe ningún caso descrito en la literatura de tiroiditis aguda hasta el momento actual. Lo más aproximado es el caso de una paciente con tiroiditis aguda en el postparto inmediato en el contexto de una infección de la herida quirúrgica de la cesárea. En el estudio citológico e histológico posterior se diagnostica de una neoplasia compatible con carcinoma papilar clásico como enfermedad tiroidea de base.⁶

Habitualmente la tiroiditis aguda no se acompaña de signos de disfunción tiroidea, con valores hormonales dentro de la normalidad, como es el caso expuesto, donde únicamente se observó una ligera disminución de TSH sin alteración en los valores de FT4 y FT3. En algunos casos se puede producir una ligera elevación de estas hormonas en el contexto de destrucción de folículos tiroideos por la liberación de hormonas preformadas en su interior, siendo la tirotoxicosis muy poco frecuente.⁷

Los agentes etiológicos más frecuentes son las bacterias, entre las que destacan *Staphilococo aureus*, *Streptococo pyogenes* y *Streptococo pneumoniae*. En menor medida puede ser ocasionada por bacterias anaerobias o gramnegativas. Sin embargo también puede ser causada por micobacterias, como la tiroiditis tuberculosa, una entidad muy rara. Son excepcionales las infecciones por hongos, y ocurren sobre todo en pacientes inmunocomprometidos.⁸

En el caso expuesto se obtuvieron dos aspirados purulentos mediante punción, siendo esta la prueba diagnóstica de elección. Sin embargo los cultivos fueron negativos, probablemente en el contexto de antibioterapia previa. Por este motivo se mantuvo antibioterapia empírica de amplio espectro con cobertura para las bacterias más frecuentes.

El tratamiento de elección de la tiroiditis aguda lo constituye la antibioterapia de amplio espectro por vía parenteral, así como drenaje del absceso, en caso de objetivarse en pruebas de imagen. Cuando existe una evolución desfavorable de la tiroiditis aguda a pesar de dicho tratamiento, ya sea por desarrollo de necrosis, o persistencia del cuadro infeccioso o de la sintomatología, como ha sido nuestro caso, la cirugía estaría indicada, habitualmente mediante hemitiroidectomía.^{3,4}

CONCLUSIONES

La tiroiditis aguda es una entidad potencialmente grave, por lo que se debe evitar la demora en el diagnóstico en la medida de lo posible. La PAAF de tiroides es una técnica muy segura, siendo la tiroiditis aguda tras punción una complicación excepcional. Además, la tiroiditis aguda se suele dar en pacientes con factores predisponentes, fundamentalmente inmunodeprimidos, siendo excepcional en pacientes sanos e inmunocompetentes. En este caso mostramos un cuadro de tiroiditis aguda supurativa tras una PAAF en una mujer gestante inmunocompetente, no existiendo ningún caso publicado hasta la actualidad en gestación.

1. GHAEMI, Nosrat; SAYEDI, Javad; BAGHERI, Sepideh. "Acute suppurative thyroiditis with thyroid abscess: a case report and review of the literature". Iranian Journal of Otorhinolaryngology. 2014; 26 (74): 51-55.
2. NISHIHARA, Eijun, et al. "Acute suppurative thyroiditis after fine-needle aspiration causing thyrotoxicosis". Thyroid. 2015; 15 (10): 1183-1187.
3. ÜNLÜTÜRK, Uğur; CEYHAN, Koray; ÇORAPÇIOĞLU, Demet. "Acute suppurative thyroiditis following fine-needle aspiration biopsy in an immunocompetent patient". Journal of Clinical Ultrasound. 2014; 42 (4):215-8.
4. BARBERO, Susana; FERRER, Juan Carlos; SÁNCHEZ, Carlos; GALBIS, José; GONZÁLEZ, Alfonso. "Presentación atípica de tiroiditis aguda supurada en paciente inmunocompetente". Endocrinología y Nutrición. 2013; 60 (4): 211-220.
5. YILDAR, Murat; DEMIRPOLAT, Gulen; AYDIN, Mehtap. "Acute suppurative thyroiditis accompanied by thyrotoxicosis after fine-needle aspiration: treatment with catheter drainage". Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2014; 8 (11).
6. GEORGE, Manish M; GOSWAMY, Jay; PENNEY, Susannah E. "Embolic suppurative thyroiditis with concurrent carcinoma in pregnancy: lessons in management through a case report". Thyroid Research. 2015; 8 (3).
7. KIN, Bo Sang, et al. "A case of acute suppurative thyroiditis with thyrotoxicosis in an elderly patient". Endocrinology and Metabolism. 2013; 28:50-54.
8. YEDLA, Niharika, et al. "Thyroid abscess: challenges in diagnosis and management". Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports. 2018; 6

HIPERANDROGENISMO REPENTINO EN MUJER POSTMENOPAÚSICA

AUTORES:

Moreno Martínez, M.^ª Macarena; Quílez Toboso, Rosa.

CENTRO DE TRABAJO:

Endocrinología y Nutrición. Hospital General de Villarrobledo (Albacete)

INTRODUCCIÓN

En la postmenopausia el ovario permanece hormonalmente activo, existiendo un desequilibrio entre los estrógenos y los andrógenos. Los niveles de estrógenos se interrumpen bruscamente tras la menopausia, mientras que los andrógenos descienden gradualmente. Además, se reducen las concentraciones de SHBG, lo que motiva un incremento de la fracción libre de andrógenos y un mayor desequilibrio hormonal. La elevación fisiológica de las gonadotropinas mantendrá activa la producción de andrógenos en el ovario, ya que depende directamente del estímulo de LH. Por todo ello, durante la menopausia pueden aparecer algunos pelos terminales en la cara y disminuir el vello corporal y el del cuero cabelludo, sin que ello implique patología alguna.

El desarrollo de hirsutismo verdadero (excesivo pelo terminal en áreas andrógeno-dependientes en la mujer), alopecia o acné no se considera fisiológico en las mujeres postmenopaúsicas. Si además se acompaña de signos de virilización como calvicie, voz profunda o clitoromegalia, es imprescindible descartar un tumor secretor de andrógenos. La virilización postmenopaúsica puede deberse a tumores ováricos, adrenales o a patologías benignas.

CASO CLÍNICO

Mujer de 63 años que desde hace 3 meses presenta un progresivo aumento de vello (facial, brazos, manos, región periareolar y piernas), alopecia hiperandrogénica, agravamiento de la voz, sangrado postmenopaúsico, astenia y dolor suprapúbico. Niega la aparición de acné, aumento de masa muscular o aumento de la libido. Está en tratamiento para la hipertensión arterial y la dislipemia, y había sido intervenida de un meningioma tubérculo-selar sin necesidad de tratamiento hormonal sustitutivo posterior. Sus ciclos menstruales habían sido regulares, tuvo la menarquia a los 12 años y la menopausia a los 50 años. No tenía antecedentes de infertilidad ni

clínica sugestiva de ovario poliquístico durante su edad fértil. Niega el contacto con fármacos con efectos androgénicos.

En la exploración física destaca una obesidad tipo III (IMC 48 kg/m²) con un perímetro abdominal de 130 cm. Se valora el hirsutismo con la escala Ferriman-Gallwey, obteniendo una puntuación de 16, considerada como hirsutismo moderado. Presenta alopecia frontotemporal, pero no acantosis nigricans, ni signos de hipercortisolismo, ni de desfeminización. El abdomen se muestra globuloso y parece estar ocupado por una masa consistente de difícil delimitación en abdomen medio.

La analítica inicial solicitada por Ginecología muestra un hiperandrogenismo bioquímico: aumento de los niveles séricos de testosterona (2 ng/mL), de estradiol (65,1 pg/mL) y de progesterona (2,8 ng/mL), con unas cifras de gonadotropinas anormalmente bajas (FSH 13,17 mUI/mL, LH 6,56 mUI/mL). El resto de analítica era normal, incluyendo el perfil renal y hepático. Se realiza una ecografía transvaginal que muestra un endometrio atrófico lineal de 3 mm con anejos ováricos atróficos, y visualizando una imagen heterogénea de al menos 10,2 x 5,3 cm con un tabique grueso en su interior y sin vascularización aparente, situada inferior al útero.

La paciente se deriva a la consulta de Endocrinología, donde se confirma el hiperandrogenismo con una nueva analítica: testosterona 2.4 ng/ml (<0,4), androstendiona delta 9.4 ng/mL (<3.7), 17-hidroxiprogesterona 6.24 ng/mL (<0.71), dehidroepiandrostendiona (DHEA-S) 3.12 mcg/ml (<1.8), estradiol 71.1 pg/mL (< 25), FSH 12.02 mUI/mL (>25), LH 8.01 mUI/mL (>7.7). No se determinaron los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). El cortisol urinario libre fue normal (17.6 microg/d), descartándose un síndrome de Cushing. Los marcadores tumorales estaban elevados: Ca 19.9: 197.4 U/mL (<37) y Ca 125: 133.5 U/mL (<35). Se realiza una tomografía computarizada (TC) de abdomen y pelvis, encontrando una gran masa pélvica de 25 x 20 x 16 cm, de contornos bien definidos y de predominio sólido con áreas quísticas, con realce homogéneo al contraste que depende del ovario derecho, y es sugestiva de neoplasia anexial (Ver imagen 1). El útero y el anejo izquierdo muestran una morfología normal, y se describen estructuras ganglionares de tamaño no patológico en cadenas mesentéricas, retroperitoneales, iliacas e inguinales bilaterales. Además, la glándula suprarrenal izquierda estaba engrosada pero sin claros nódulos.

Finalmente la paciente se interviene mediante una laparotomía media infraumbilical, y se extrae una gran masa sólido-quística de 7,2 kg de peso dependiente de ovario derecho, no adherida y sin implantes peritoneales asociados. Se completa la cirugía con una histerectomía total más anexectomía izquierda, que

curso sin incidencias. Al examinar macroscópicamente la muestra destaca una gran masa tumoral de 29 cm, que en los cortes seriados muestra áreas microquísticas con abundante material mucoide espeso, pero sin observar áreas sólidas sospechosas de malignidad aparentemente. Ya más en detalle con el examen microscópico se describe una tumoración mucinosa constituida por innumerables quistes de muy variado tamaño con abundante moco espeso luminal y revestido por una capa de células cilíndricas mucosecretoras con leve-moderada atipia nuclear y células de tipo caliciforme. Entre los quistes y microquistes existe un marcado estroma sin evidente microinfiltración. Además, existen mínimos focos milimétricos de marcado sobrecrecimiento epitelial intraquístico con arquitectura compleja (papilas muy ramificadas, estructuras cribiformes y penachos epiteliales con mayor atipia). Por todo esto se consideró que se trataba de un tumor ovárico mucinoso proliferativo atípico (borderline tipo intestinal) gigante de 29 x 22 cm con pequeños focos de carcinoma intraepitelial y con abundante estroma sin microinfiltración.

El caso se presentó en el Comité de Tumores Onco-Ginecológicos del hospital y se acordó realizar seguimiento radiológico en 6 meses. Dos meses después de la exéresis del tumor ovárico virilizante se normalizaron progresivamente los niveles séricos de andrógenos (testosterona 0,5 ng/mL). Actualmente, el hirsutismo ha disminuido y la paciente sigue revisiones tanto en Endocrinología como en Ginecología, con determinación de niveles de testosterona séricos cada 6 meses, sin datos de recidiva tumoral. (Ver tabla 1)

DISCUSIÓN

El hiperandrogenismo postmenopáusico se debe a un exceso relativo o absoluto de andrógenos procedentes del ovario y/o de la glándula suprarrenal, y se define con unos niveles séricos de testosterona total superiores a 0,4 ng/mL¹. Los valores de referencia de andrógenos en la menopausia no están establecidos con precisión, por lo que se asumen los de la premenopausia. Las diversas causas de hiperandrogenismo en la mujer postmenopáusica pueden dividirse en²:

1) Hiperandrogenismo funcional: síndrome de ovario poliquístico, hiperplasia adrenal congénita, hipertecosis ovárica, obesidad, insulinoresistencia, endocrinopatías (síndrome de Cushing, acromegalia) o iatrogenia (suplementación con testosterona / DHEA o antiepilépticos como ácido valproico y oxcarbamacepina).

2) Hiperandrogenismo tumoral: carcinomas secretores de andrógenos; adenomas secretores de andrógenos; tumores de células de Sertoli-Leydig (androblastomas); tumores de las células hiliares; tumores de células de la teca-granulosa; metástasis de tumores neuroendocrinos gastrointestinales; o cistoadenomas.

Los tumores productores de andrógenos son relativamente raros y ocurren con más frecuencia en la postmenopausia. Asocian un hiperandrogenismo absoluto caracterizándose por un rápido comienzo de los síntomas y signos. Por ello es fundamental establecer el inicio, la progresión y la severidad de la sintomatología. Elevados niveles séricos de testosterona (>1,5-2 ng/dL) y/o DHEA-S (>6000 ng/mL) pueden orientar hacia a un origen ovárico o adrenal del tumor productor de andrógenos respectivamente¹.

Las neoplasias adrenales secretoras de andrógenos suelen ser carcinomas agresivos de gran tamaño, que afectan con más frecuencia a las mujeres en la perimenopausia y menopausia. Característicamente producen andrógenos (testosterona y DHEA-S) y varios precursores esteroideos solos o asociados cortisol, lo que justifica un fenotipo que combine los efectos del exceso de andrógenos y cortisol. Los adenomas adrenales secretores de testosterona y otros andrógenos o esteroides son extremadamente infrecuentes y se diagnostican como masas adrenales de gran tamaño.

Los tumores ováricos productores de andrógenos surgen de las células de los cordones sexuales que rodean a los ovocitos y del estroma. Son relativamente raros (5-8% de todas las neoplasias ováricas), y menos de la mitad secretan andrógenos. Se clasifican en función de la origen que les da origen³:

- ♣ Tumores de las células de Sertoli-Leydig (androblastomas): menos del 0,5% de todos los tumores ováricos. Es capaz de secretar andrógenos, y raramente estrógenos, produciendo virilización en un tercio de los casos. Generalmente son lesiones unilaterales de gran tamaño que raramente malignizan, aunque puede haber recurrencia precoz.
- ♣ Tumores de células de Sertoli puros: 0,1% de los tumores ováricos, son los que más frecuentemente secretan andrógenos y producen virilización en un 30% de las pacientes.
- ♣ Tumores de células de Leydig puros: suelen secretar estrógenos.
- ♣ Tumores de las células hiliares: 0,02% de los tumores ováricos y la edad media de presentación son los 58 años. Están formados por las células de Leydig que surgen del hilio ovárico, y son capaces de secretar elevados niveles de testosterona. Producen sangrado postmenopáusico, hirsutismo y a menudo virilización (50-75%).

✦ Tumores de las células de la granulosa: 2-3% de los tumores ováricos, entre los 40-70 años. Secretan estrógenos produciendo sangrado postmenopaúsico, hiperplasia y carcinoma endometrial. Un 10% pueden secretar andrógenos y producir virilización. La mayoría se diagnostica en estadios iniciales con buen pronóstico, aunque existen casos con recurrencias tardías que requieren quimioterapia.

Los tumores ováricos virilizantes suelen ser tumores sólidos derivados del estroma gonadal. Los tumores ováricos de estirpe mucinosa, y epidermoides en general, suelen ser no funcionantes; aunque existen algunos que asocian hiperandrogenismo. El mecanismo no se conoce con exactitud, pero se postula que se debe a una hiperplasia del estroma ovárico sano adyacente, probablemente inducido por factores de crecimiento liberados por la células tumorales de estirpe epidermoide, que favorece la esteroidogénesis y consecuente, la funcionalidad del tumor ovárico sin mecanismos de regulación.

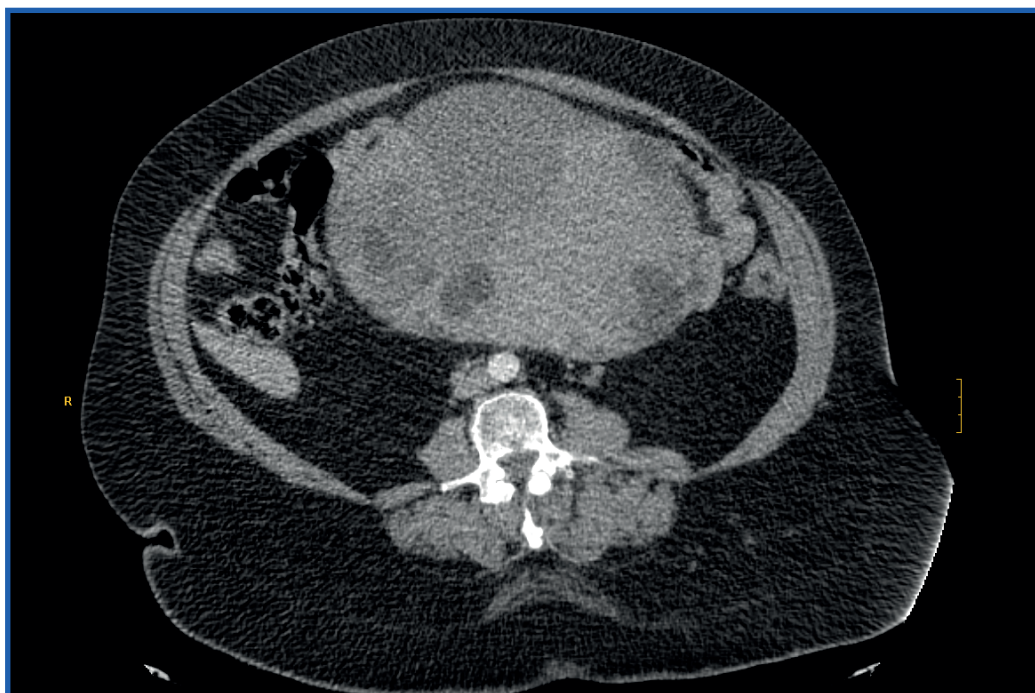
Una vez confirmado el hiperandrogenismo absoluto es necesario solicitar pruebas de imagen para descartar una lesión tumoral. Los tumores ováricos suelen ser grandes y se pueden identificar con la ecografía transvaginal y/o resonancia magnética. Los tumores adrenales se identifican con tomografía computarizada o resonancia magnética. Hay que ser cautos ante el posible hallazgo de un adenoma adrenal, que no suele ser la causa de la elevada secreción de andrógenos, pudiendo requerirse en algunos casos realizar el cateterismo venoso ovárico y adrenal para diferenciar si el origen de la hipersecreción androgénica es adrenal u ovárico¹.

El tratamiento de los tumores ováricos secretores de andrógenos es quirúrgico, y en los que no sean candidatos, o no se localice el tumor se pueden utilizar análogos de GnRH. Los tumores adrenales productores de andrógenos requieren un tratamiento agresivo, ya que pueden ser potencialmente letales. En los casos de enfermedad metastásica se puede recurrir a tratamiento con mitotano o quimioterapia^{1,3}.

En el caso expuesto la ausencia de signos de hiperandrogenismo durante su etapa fértil y el comienzo de la sintomatología más de una década después de la menopausia, hace que sea poco probable que se deba a un hiperandrogenismo funcional no diagnosticado previamente. Además, la exploración física permitió detectar la presencia de una masa abdominal, que posteriormente se confirmó con las pruebas de imagen. La respuesta a la cirugía fue excelente, ya que los niveles de andrógenos se normalizaron rápidamente (Ver tabla 1).

IMAGEN 1.

Masa pélvica de 25x20x16 cm bien delimitada, de predominio sólido con áreas quísticas, con realce homogéneo al contraste dependiente del ovario derecho.

**TABLA 1.**

Evolución de los parámetros analíticos al diagnóstico y durante el seguimiento.

	Inicial	2 meses post-cirugía	9 meses post-cirugía	14 meses post-cirugía
Testosterona (<0,4 <u>ng/ml</u>)	2,4	0,5	0,6	0,6
Androstendiona delta (<3.7 <u>ng/mL</u>)	9.4	3,3	2,2	-
17-OH progesterona (<0.71 <u>ng/mL</u>)	6,24	2,2	1	1,57
DHEA-S (<1.8 <u>mcg/ml</u>)	3,12	1,16	1,35	1,4
Estradiol (< 25 <u>pg/mL</u>)	71	7,2	35,9	27,6
Progesterona (<0,8 <u>ng/mL</u>)	2,8	0,1	-	<0,1
FSH (>25 <u>mUI/mL</u>)	13,17	52,48	46,82	42
LH (>7.7 <u>mUI/mL</u>)	6,56	34,16	29,72	30,25
Ca 19.9 (<37 <u>U/mL</u>)	197.4	13,9	15	15,1
Ca 125 (<35 <u>U/mL</u>)	133.5	19,5	19,9	25

1. Markopoulos M, Kassi E, Alexandraki K, Mastorakos G, Kaltsas G. Management of endocrine disease: Hyperandrogenism after menopause. *European Journal of Endocrinology*. 2015;172:R79-R91.
2. Luque M, Escobar-Morreale H. Hiperandrogenismo. *Manual de Endocrinología y Nutrición*. 2016
3. Bettegowda A, Rangaiah N, Prasad N, Channaveeregowda S. Virilizing Ovarian Steroid Cell Tumor. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015;9:QD05-QD06.

HIPERANDROGENISMO EN UNA PACIENTE CON UNA MASA SUPRARRENAL SOSPECHOSA. UN TUMOR POCO FRECUENTE

AUTORES:

Muñoz-Garach A*, Gómez-Pérez AM, Cornejo-Pareja I, Fernández-García R, Contreras Bolívar V, Sánchez-Torralvo FJ, García-Almeida JM.

CENTRO DE TRABAJO:

Servicio Endocrinología y Nutrición. Hospital Quirón Salud Málaga.

Presentamos el caso de una mujer de 34 años que consulta por primera vez en Endocrinología por incidentaloma suprarrenal hallado en un estudio de Medicina Interna y Digestivo. La paciente había consultado con dichos servicios por dolor en flanco derecho persistente, de varios meses de evolución, estreñimiento pertinaz y dificultad miccional. Como antecedentes personales destacaba una alergia medicamentosa a sulfonamidas y un síndrome ansioso-depresivo en tratamiento con venlafaxina 75 mg/24h y lorazepam 1mg/24h. Como antecedentes familiares destacaba su padre con hipertensión arterial de inicio antes de los 40 años, de difícil control y con crisis hipertensivas frecuentes.

En la anamnesis por órganos y aparatos la paciente refería malestar general, astenia, mareos frecuentes que relacionaba con la dificultad miccional y el estreñimiento, así como náuseas habituales. Ocasionalmente había tenido episodios de taquicardia con manos sudorosas y enrojecimiento facial, pero había mejorado con el antidepresivo. A la exploración física destacaba Presión Arterial 96/72 y normopeso.

La paciente aportaba las siguientes pruebas complementarias:

- Analítica: Bioquímica con iones normales, TSH 1.17mU/L, T4L1.13ng/dl, progesterona 0.46 mcg/L, SDEHA 3.3 ng/mL, testosterona total 1.49 ng/mL (normal en mujer premenopáusica <1.0), cortisol 10.2 mcg/dl; aldosterona 63.3 pg/mL, LH 25.58 UI/L, FSH 6.01UI/L, prolactina 7.37 mcg/L, ACTH 13.7 pg/mL, PTH 23 pg/mL, ARP 0.6 ng/mL7h. Diuresis 1450 ml, cortisol libre urinario (CLU) 58.32 mcg/24h, catecolaminas y metanefrinas en orina dentro del rango normal.

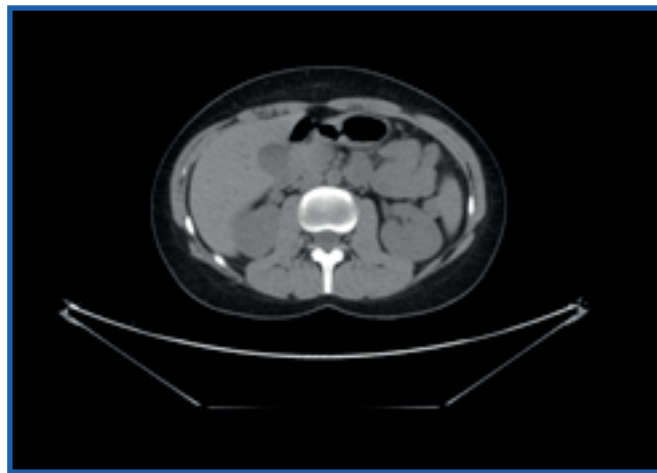
-RMN suprarrenal: lesión nodular de 2.9 cm en glándula suprarrenal derecha marcadamente hiperintensa en T2 que presenta intensidad de señal similar en la secuencia de fase y fase opuesta, sin caída de señal y con realce intenso y homogéneo

en fases tardías tras administrar contraste. Se observan focos puntiformes de hipointensidad en todas las fases que sugieren calcificaciones. Primera posibilidad diagnóstica feocromocitoma.

- UroTC: lesión suprarrenal derecha de 3.5*2.3 cm de etiología a filiar, con calcificaciones grumosas periféricas con una densidad de 26 UH en el estudio sin contraste.

TABLA 1.

Imagen de TC de la masa adreanal precirugía.



Ante la sospecha diagnóstica se solicitó de nuevo la determinación de catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 horas, un TC focal de suprarrenal y una gammagrafía con MIBG, con los siguientes resultados:

- Analítica: diuresis 2000 ml en 24 horas, con catecolaminas y metanefrinas negativas. SDHEA 2300 ng/ml y 17OH Pg 1.5 ng/ml, Androstendiona 3.9 ng/mL. Cortisol tras 1 mg de dexametasona a las 23 hs inferior a 1.8 mcg/dl.

- TC focal de suprarrenales: nódulo suprarrenal derecho de aprox. 35 mm, que presenta calcificaciones groseras periféricas, y un realce homogéneo y progresivo de contraste.

- Gammagrafía con MIBG-I131: no muestra depósitos patológicos del trazador.

La paciente refería además en las visitas sucesivas aumento de vello en región mentoniana, línea alba y periumbilical.

Dado el crecimiento del nódulo suprarrenal, la elevación de testosterona y el resultado de las pruebas se decidió remitir a la paciente a cirugía ante la sospecha de un carcinoma suprarrenal. Se realizó una suprarrenalectomía derecha radical vía laparotomía y linfadenectomía del hilio renal derecho. El resultado anatomopatológico concluyó ganglioneuroma con márgenes quirúrgicos no afectados, con ganglios extirpados de tejido fibroadiposo sin alteraciones. Tras la cirugía, la paciente precisó tratamiento inicial con hidrocortisona que se pudo retirar en los meses sucesivos. En el seguimiento la paciente volvió a presentar elevaciones de testosterona puntuales (valores inferiores a 1.5 ng/mL) y junto con ginecología se diagnosticó de un síndrome de ovario poliquístico.

DISCUSIÓN

Los incidentalomas suprarrenales son lesiones detectadas en pruebas radiológicas realizadas por distinta razón a patología adrenal¹. La mayoría (80%) son adenomas (no funcionantes el 75%, productores de cortisol el 12% y productores de aldosterona el 2.5%), feocromocitomas 7%, carcinomas 8% y metástasis 5%. Ante su diagnóstico, la prioridad será descartar malignidad y el TC sin contraste se recomienda como prueba inicial; un valor de atenuación < 10 unidades Hounsfield (UH) permite asegurar que estamos ante una lesión rica en lípidos y, por tanto, benigna. Cuando el TC no permite descartar malignidad sería recomendable realizar nueva técnica de imagen como RMN inmediata o TC en unos 6 a 12 meses. En la RMN los adenomas adrenales se caracterizan por alto contenido en lípidos y pierden intensidad de señal fuera de fase, a diferencia de los feocromocitomas y las lesiones pobres en lípidos (malignos)^{1,2}. En los casos en los que no se detecte el tumor mediante pruebas de imagen anatómicas será necesario realizar pruebas de imagen funcionales como la clásica gammagrafía con metayodobencilguanidina marcada con ¹²³I. Permite obtener imágenes en SPECT-TAC y proporciona información tanto anatómica como funcional del tumor, permitiendo detectar tumores no visibles en TC/RMN.

Durante la caracterización de la masa adrenal se debe realizar el estudio hormonal para descartar funcionalidad: test de supresión tras 1 mg de Dexametasona para excluir hipercortisolismo; despistaje de feocromocitoma en todos los pacientes (con o sin hipertensión), mediante determinación de catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 hs. El despistaje de Hiperaldosteronismo sólo se recomienda en pacientes hipertensos o con hipopotasemia de causa no explicada. Se sugiere la determinación de esteroides sexuales o sus precursores en casos de imagen compatible con carcinoma adrenal¹.

En el caso de nuestra paciente, dadas las características iniciales de las pruebas de imagen, junto con el hiperandrogenismo clínico se y ante la sospecha de carcinoma suprarrenal se decidió cirugía radical.

El carcinoma suprarrenal es un tumor raro y habitualmente muy agresivo e infrecuente (0.5-2 casos/millón habitantes/año). Se puede presentar a cualquier edad, aunque destacan 2 picos de mayor incidencia: en la infancia temprana y entre la 4ª-5ª década de la vida. Presenta un ligero predominio femenino. La incidencia es más alta entre los sujetos con incidentalomas adrenales que en la población general ³. Por su parte, la incidencia de los feocromocitomas/paragangliomas es superior (0.8/100.000 habitantes/año). Se diagnostica en el 4% de los pacientes con incidentaloma suprarrenal. Un 90% se localizan en la médula suprarrenal ².

En nuestro caso, el diagnóstico anatomopatológico determinó ganglioneuroma. El ganglioneuroma es un tumor benigno del sistema nervioso simpático que puede aparecer a lo largo de la cadena simpática ganglionar paravertebral, desde el cuello hasta la pelvis, y en ocasiones en la médula adrenal ^{4,5}. El ganglioneuroma suprarrenal suele presentarse en menores de 20 años de forma asintomática y se diagnostica incidentalmente en pruebas de imagen solicitadas por otro motivo. Es un tumor raro y de crecimiento lento. A pesar de su benignidad, hay casos documentados de malignización a schwannoma maligno ⁶.

Los ganglioneuromas se originan a partir de las neuronas simpáticas primitivas de la cresta neural. Pertenecen al grupo de tumores neurogénicos originados a este nivel, junto al ganglioblastoma y el neuroblastoma, y a diferencia de ellos está formado por células ganglionares maduras sin potencial maligno. Existe controversia sobre si la aparición de un ganglioneuroma puede ocurrir de novo (primario) o si es resultado de la diferenciación y maduración a partir de ganglioblastomas o neuroblastomas. La localización suprarrenal se estima en un 15-30% de los casos ^{5,6}. La incidencia de ganglioneuroma ha crecido en los últimos años en relación directa con el incremento en la detección de incidentalomas por la difusión de estudios de imagen que cada vez son de mayor calidad. Se estima que entre el 1 y el 10% de las TC abdominales encuentra de forma incidental un tumor adrenal, de los que el 1-6% corresponde a ganglioneuroma ². Aunque también se han notificado casos en niños, afecta fundamentalmente a adultos jóvenes sin predominio de sexo. Aproximadamente la mitad de los pacientes están asintomáticos, y cuando se manifiestan, la clínica más común es de dolor abdominal inespecífico o masa palpable. Desde el punto de vista funcional son, en general, no secretores, aunque en un 20-30% de los casos producen catecolaminas y sus metabolitos. En caso de actividad hormonal puede

acompañarse de diarrea (por liberación de péptido intestinal vasoactivo), sudoración o hipertensión arterial, pero sin producir emergencias clínicas, a diferencia del feocromocitoma ⁵. El diagnóstico comienza siempre con un estudio hormonal que demuestre no funcionalidad del tumor.

Tan sólo casos esporádicos se han descrito como ganglioneuroma suprarrenal virilizante por presentarse con células de Leydig ectópicas ⁷. Clínicamente se caracteriza por síntomas de virilización, histológicamente por la aparición de un grupo de células eosinofílicas. En ausencia de cristaloides de Reinke, este grupo celular puede identificarse como células de Leydig por la tinción inmunohistoquímica positiva de inhibina y calretinina.

La asociación de ganglioneuroma adrenal con síndrome de ovario poliquístico (SOP) es rara y muy infrecuente ⁸. Las pacientes se presentan con características asociadas al exceso de andrógenos producidos por el ovario y en ocasiones por los andrógenos suprarrenales. Es conveniente recordar que ante una paciente con SOP que presenta una masa suprarrenal simultánea, se incluya el ganglioneuroma en el diagnóstico diferencial.

En la TC los ganglioneuroma se presentan como masa sólida hipoatenuada (habitualmente, menos de 40 UH) y bien definida, de forma oval o lobulada y con cápsula fibrosa, presentando del 42 al 60% calcificaciones intratumorales; en ocasiones, pueden ser heterogéneas tras la administración de contraste ⁴. En la RMN presentan una señal de intensidad baja en T1 y heterogeneidad con intensidad alta en T2. Recientemente se ha incorporado la PET para complementar ambas pruebas en el diagnóstico del ganglioneuroma y con la intención principal de descartar patología neoplásica maligna suprarrenal ⁴. El diagnóstico de certeza definitivo lo determina, como hemos comentado previamente, el análisis histopatológico de la pieza quirúrgica. Son tumores encapsulados de tamaño variable. En el estudio microscópico es característico observar una imagen uniforme con un estroma constituido por células de Schwann orientadas transversal y longitudinalmente, que se entrecruzan de forma irregular, pudiéndose encontrar en ocasiones grasa. Dispersas por este fondo schwanniano se encuentran neuronas relativamente maduras, con escasa sustancia de Nissl y formando pequeños grupos o nidos. Es típico el citoplasma voluminoso eosinófilo y la presencia de uno a tres núcleos con atipia ligera o moderada.

El uso de la punción aspiración con aguja fina está limitado por la posibilidad de que se trate de patología maligna (carcinoma adrenal o metástasis) o una lesión quística y la dificultad para diferenciar entre adenoma y carcinoma. La indicación quirúrgica en tumores adrenales incidentales no funcionantes no está del todo definida y dependerá del tamaño de la lesión y sus características radiológicas⁵. No hay duda en aquellos tumores que asocian síntomas, tienen un diámetro mayor de 6 cm o que presentan características radiológicas de malignidad. En lesiones menores de 4 cm suele hacerse vigilancia clínico-radiológica, aunque algunos autores abogan por exéresis en pacientes jóvenes en vistas a un seguimiento muy largo y a la ansiedad que puede generarles⁴. La laparoscopia se ha convertido en la vía de abordaje de elección para toda la patología suprarrenal, incluyendo las masas incidentales no funcionantes y con cada vez menor limitación por el tamaño⁹. No existe consenso actual sobre el tamaño máximo del tumor que se debe intervenir por laparoscopia. La vía de abordaje suele ser transperitoneal, aunque hay grupos que prefieren el acceso retroperitoneal, siendo contraindicaciones absolutas, la presencia de tumor invasivo maligno o la trombosis venosa asociada de la vena renal o suprarrenal.

El pronóstico del ganglioneuroma tras la resección es excelente, incluso cuando una cirugía exéretica completa no es posible; la recurrencia es excepcional, debiendo interpretarse entonces como una cirugía inicial incompleta^{4,9}.

1. FASSNACHT M, ARLT W, BANCOS I, et al. "Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol". 2016; 175(2): G1-G34.
2. LENDERS JW, DUH QY, EISENHOFER G, et al. "Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline". J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:1915-1942.
3. ELSE T, KIM AC, SABOLCH A, et al. "Adrenocortical carcinoma". Endocr Rev. 2014; 35:282-326.
4. BINGBING S, HAN-ZHONG L, CHENG C, et al. "Differential diagnosis and laparoscopic treatment of adrenal pheochromocytoma and ganglioneuroma". Chin Med J. 2009; 122:1790-3.
5. LINOSD, TSIRLIST, KAPRALOUA, et al. "Adrenal ganglioneuromas: incidentalomas with misleading clinical and imaging features". Surgery 2011; 149:99-105.
6. BROUWERS F, EISENHOFER G, LENDERS J, PACAK K. "Emergencies caused by pheochromocytoma, neuroblastoma or ganglioneuroma". Endocrinol Metab Clin North Am. 2006; 35(4):699-724.
7. Virilizing adrenal ganglioneuroma : A rare differential diagnosis in testosterone secreting adrenal tumours]. Gaisa NT1, Klöppel G, Brehmer B, Neulen J, Stephan P, Knüchel R, Donner A. Pathologie. 2009 Sep;30(5):407-10.
8. KUMAR A, SINGH V, SANKHWAR S, BABU S. "Adrenal ganglioneuroma in a patient with polycystic ovarian disease (PCOD): a rare association". BMJ Case Rep. 2013; 21;2013.
9. ZOGRAFOS GN, KOTHONIDIS K, AGELI C, et al. "Laparoscopic resection of large adrenal ganglioneuroma". JSLS. 2007; 11:487-92.

INTERCONSULTA URGENTE DE UCI A ENDOCRINOLOGÍA: HIPERCALCEMIA EXTREMA, DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

AUTORES:

Manuel Cayón Blanco¹, Francisco Valenzuela Sánchez²

CENTRO DE TRABAJO:

UGC Endocrinología y Nutrición¹ y UGC Cuidados Críticos².
Hospital Universitario de Jerez de la Frontera.

INTRODUCCIÓN

La hipercalcemia se define por la presencia, en al menos dos ocasiones, de una calcemia dos desviaciones estándar por encima del rango de referencia del método de cuantificación empleado. Constituye uno de los motivos más frecuentes de consulta a los servicios de Endocrinología tanto del paciente hospitalizado como ambulatorio. La hipercalcemia del paciente que requiere hospitalización, es debida, en la mayoría de los casos, a procesos malignos (neoplasia hematológica, metástasis o síndromes paraneoplásicos) siendo el hiperparatiroidismo primario la causa más frecuente en el paciente ambulatorio¹. La mayoría de las hipercalcemias suelen ser de rango leve-moderado y de curso indolente². Presentamos un caso de hipercalcemia extrema, aguda y de etiología incierta en la que nuestra Unidad de Endocrinología colaboró activamente en el diagnóstico diferencial.

CASO CLÍNICO

Un varón de 53 años ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro hospital por deterioro progresivo del nivel de consciencia iniciado en las últimas 48 horas. En las horas previas a acudir a urgencias, asoció fracaso respiratorio grave que requirió intubación orotraqueal. Ya en la Unidad de Cuidados Intensivos, en la anamnesis recogida a los familiares, se pudo conocer que el paciente era muy fumador. En los últimos dos meses había solicitado atención médica en varias ocasiones, por dolor lumbar resistente a analgesia. En la rutina de ingreso, destacó la existencia de deterioro de la función renal, leucocitosis neutrófila marcada y elevación de los reactantes de fase aguda. Por el deterioro del nivel de consciencia y en busca de foco séptico o inflamatorio, se le realizó una TC craneal y toraco-abdominal que mostró una condensación pulmonar basal derecha sin visualización de masas ni realces patológicos así como una fractura aplastamiento de L4.

En cortes cervicales se apreció la existencia de un nódulo de 12 mm posterior al lóbulo tiroideo derecho sugestivo de posible adenoma paratiroideo. Se recibieron entonces niveles de calcemia corregida extremadamente elevados (19,3 mg/dl).

Ante los hallazgos analíticos y radiológicos, se consulta con la Unidad de Endocrinología para estudio y tratamiento de posible crisis paratiroidea.

Se solicitó estudio ampliado de metabolismo fosfo-cálcico que mostró además de la hipercalcemia severa, niveles de parathormona (PTH-i) en el límite inferior de la normalidad (15,1 pg/ml; normalidad: 15 – 68,3 pg/ml), disminución de los niveles de 25OH vitamina D (7,8 ng/ml; normalidad >30 ng/ml), hipercalciuria (792 mg/24 h) e hipofosfaturia (0,38 g/ 24 h). Ante estos hallazgos, se solicitaron niveles de proteína relacionada con la parathormona (PTH-rp) que resultaron elevados (5,7 pmol/l; normal <2,0 pmol/l). Los niveles de calcitonina resultaron dentro de la normalidad. Una ecografía cervical identificó la lesión cervical como posible adenopatía inespecífica. Tras dos sesiones de diálisis y el empleo de zoledronato, se revirtió la hipercalcemia y el paciente recuperó su estado de consciencia y dinámica respiratoria permitiendo su traslado a planta de Oncología para continuación de estudio.

En la búsqueda de neoplasia oculta, sólo una biopsia de médula ósea puso de manifiesto la existencia de infiltración de la misma por carcinoma de células escamosas sin poderse evidenciar el tumor primario mediante ninguna otra prueba invasiva (que incluyeron broncoscopia y estudios endoscópicos digestivos) o de imagen. El paciente falleció a la semana de su ingreso por insuficiencia respiratoria aguda.

La conclusión diagnóstica a la que se llegó fue de hipercalcemia de origen neoplásico mediada por PTH-rp y carcinoma metastásico de células escamosas de origen no filiado.

La familia no aceptó la realización de necropsia propuesta por los facultativos que atendieron al paciente.

DISCUSIÓN

En el estudio de toda hipercalcemia, el primer paso diagnóstico siempre pasa por la determinación de PTH-i. La ausencia de elevación de PTH-i en el paciente que ocupa nuestro caso, descartó al hiperparatiroidismo primario como el causante de las cifras tan elevadas de calcemia. Descartado el hiperparatiroidismo primario, la hipercalcemia de origen oncológico es la otra etiología más frecuente a la cual hay que dedicar los posteriores esfuerzos diagnósticos¹.

Dicha hipercalcemia tumoral, suele desarrollarse en fases avanzadas de la enfermedad y, a diferencia de la hipercalcemia secundaria a un hiperparatiroidismo primario, la aparición de la sintomatología suele ser más aguda².

Los mecanismos fisiopatológicos por los que se produce la elevación de calcio en el contexto de una tumoración maligna son variados, siendo fundamentalmente, cuatro de ellos los que justifican prácticamente todos los casos de hipercalcemia en este tipo de pacientes: liberación de citoquinas proinflamatorias favorecedoras de metástasis osteolíticas vía activación de osteoclastos, por secreción por el propio tumor de PTH-rp, secreción ectópica de PTH-i o por producción de 1,25-dihidroxitamina D o calcitriol¹⁻³. En nuestro paciente, la determinación de PTH-rp fue determinante y aclaratoria de la etiología tumoral de la hipercalcemia.

De igual manera, se ha encontrado asociación de una mayor frecuencia de aparición de unos determinados mecanismos etiológicos de la hipercalcemia tumoral con determinadas estirpes tumorales. Así, por ejemplo, las hipercalcemias mediadas por PTH-rp suelen corresponder a neoplasias de órganos sólidos o, característicamente, a linfomas T asociados a virus HTLV-1, la secreción tumoral de PTH-i ectópica a tumores de estirpe pulmonar, ovárica, pancreática o tiroidea, y la producción de calcitriol a linfomas⁴.

Referente al tratamiento, la hidratación abundante por sí sola raramente normaliza calcemias superiores a 14 mg/dl, siendo necesaria la administración de bisfosfonatos (fundamentalmente, zoledronato). La diálisis, en general, queda reservada para pacientes con calcemias superiores a 18 mg/dl o con insuficiencia cardíaca o renal^{5,6}. Por las cifras de calcemia de nuestro caso, el uso de diálisis para una adecuada depuración de calcio fue obligado junto a las medidas de hidratación y el uso de bifosfonatos permitiendo la normalización de las cifras de calcemia.

En el paciente que ocupa nuestra observación, deducimos que por la naturaleza de la secreción hormonal (PTH-rp) y la demostración histológica de infiltración de médula ósea de células escamosas, el origen podría corresponder a una neoplasia de órgano sólido, concretamente esófago o pulmón. Sin embargo, no se pudo objetivar su presencia en dichas localizaciones mediante los diferentes estudios diagnósticos.

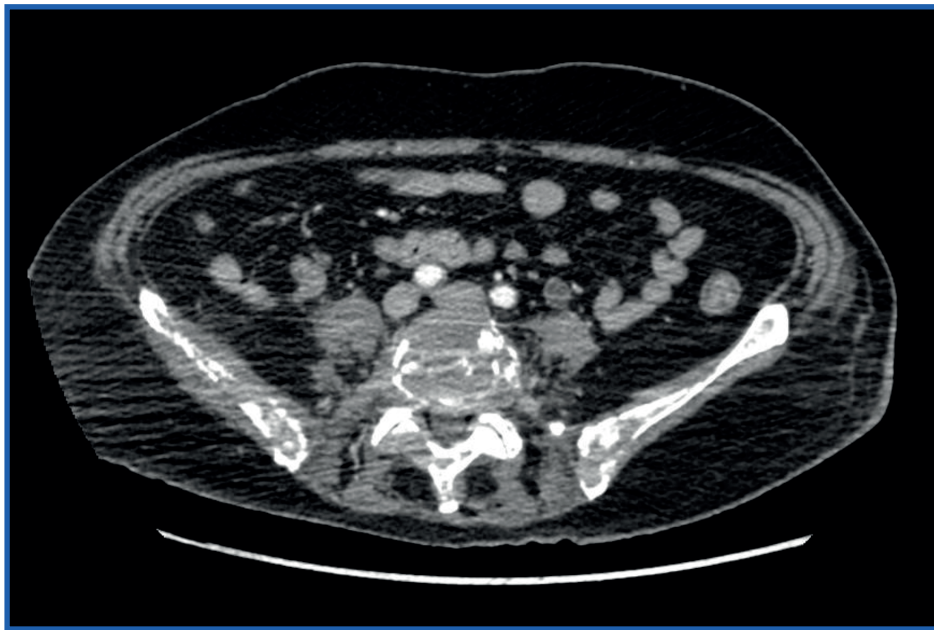
La ausencia de demostración de la neoplasia primaria en los tumores que cursan con hipercalcemia de rango tan elevado es infrecuente⁷, lo cual añadió complejidad al caso. El paciente falleció antes de la realización de una punción programada de la nodulación cervical (sugestiva de adenopatía inespecífica en todo caso) y no se autorizó la realización de necropsia por lo que el origen de la hipercalcemia no pudo aclararse definitivamente. De igual manera, podemos hipotetizar que, a la luz de los hallazgos analíticos, la coexistencia de un adenoma paratiroideo parece improbable por las cifras de PTH-i.

CONCLUSIONES

La hipercalcemia es un hallazgo analítico habitual y exige de una adecuada caracterización etiológica para realizar una adecuada planificación diagnóstica y terapéutica¹⁻⁵. Tras un adecuado diagnóstico, la estrategia terapéutica dependerá de la rapidez de instauración y gravedad de los síntomas así como de las cifras de calcemia^{6,7}. Destacamos el hecho inhabitual del desarrollo de una hipercalcemia aguda severa como forma de presentación de una neoplasia cuya localización primaria no pudo hacerse evidente.

FIGURA 1.

TC toraco-abdominal: Patrón permeativo infiltrativo afectando a las estructuras óseas con predominio del componente osteolítico, predominantemente a la columna vertebral y a la pelvis ósea, con fractura patológica con aplastamiento del cuerpo vertebral de L4.



- 1.- Fisher SB, et al. "Incidental Hypercalcemia and the Parathyroid." J Am Coll Surg. 2018;226(6):1181-1189
- 2.- CARRICK AI, et al. "Rapid Fire: Hypercalcemia". Emerg Med Clin North Am. 2018; 36(3):549-555.
- 3.- MINISOLA S, et al. "The diagnosis and management of hypercalcaemia". BMJ. 2015; 2:350
- 4.- KRUG S, et al. "Metabolic disorders as paraneoplastic syndromes". Internist (Berl). 2018;59(2):114-124
- 5.- BRODOWICZ T, et al. "Early identification and intervention matters: A comprehensive review of current evidence and recommendations for the monitoring of bone health in patients with cancer". Cancer Treat Rev. 2017;61:23-34.
- 6.- STEWART AF, et al. "Clinical practice: Hypercalcemia associated with cancer". N Engl J Med. 2005;27:352-373.
- 7.- WAGNER J, et al. "Oncologic metabolic emergencies". Hematol Oncol Clin North Am. 2017;31(6):941-957

CARDIOPATÍA CATECOLAMINÉRGICA EN PACIENTE CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

AUTORES:

C Carretero Marín, A Jiménez Sánchez, JI Fernández Peña, JA Romero Porcel, RL Elizondo González, MV Cózar León.

CENTRO DE TRABAJO:

Hospital de Valme. Sevilla.

CASO CLÍNICO

Paciente de 52 años derivado a nuestras consultas tras hallazgo incidental de masa suprarrenal en ecografía solicitada en el contexto de estudio de poliglobulia.

Entre sus antecedentes personales presenta una Neurofibromatosis tipo 1 - Enfermedad de Von Recklinghausen, tanto su madre como hermana presentan criterios de esta enfermedad pero no tienen diagnóstico clínico. También refiere hipertensión arterial de larga evolución, síndrome de Menière, mielopatía cervical pendiente de intervención y síndrome ansioso-depresivo. Ha sido intervenido en varias ocasiones para realizar exéresis de los neurofibromas. Tuvo un ingreso en 2015 por Síndrome Coronario Agudo con coronariografía normal, compatible con un Síndrome de Tako-Tsubo y actualmente se encuentra en estudio por poliglobulia. Su tratamiento habitual es: Bisoprolol 2,5 mg/24h, Losartán 100 mg/24h, Hidroclorotiazida 25mg/24h, Fenofibrato 145 mg/24h, Cinarazina 75 mg/12h, Ketazolam 15 mg/24h.

En la anamnesis dirigida niega crisis hipertensivas, aunque sí refiere haber presentado episodios de taquicardia y sudoración profusa, transitorios y autolimitados, sin hipertensión, ni palidez. Ha tenido mal control tensional en el contexto de cambios de tratamiento farmacológico: inicio de tratamiento con desvenlafaxina, pero presenta tensión arterial controlada tras la suspensión del fármaco, aporta controles tensionales domiciliarios entre 130-140/75-85 mmHg.

Se realiza una exploración física sin hallazgos significativos, con tensión arterial: 137/91 mmHg y frecuencia cardíaca 84 lpm. Presenta neurofibromas generalizados con mancha café con leche a nivel lumbar y escasas efélides. La auscultación cardiopulmonar es anodina, al igual que la palpación de abdomen. No se palpan nódulos ni masas a nivel cervical.

El paciente aporta la ecografía abdominal, así como un TAC con contraste y RMN de suprarrenales realizadas en centro externo.

- Ecografía abdominal: Masa suprarrenal izquierda 6x5,5 cm.
- TAC de abdomen con contraste: Glándula suprarrenal derecha y riñones de características normales. Masa con densidad de partes blandas y realce heterogéneo, con morfología redondeada, bordes definidos y de 6 centímetros de diámetro proyectado en glándula suprarrenal izquierda. (Imagen 1)
- RMN suprarrenal: Masa sólida bien definida en glándula suprarrenal izquierda de 6 x5,5 cm, presenta intensidad de señal heterogénea e intermedia, sin zonas quísticas, muestra hipercaptación de contraste en fase arterial que se mantiene en fase tardía, mostrando zonas irregulares de hipocaptación que configuran una lesión heterogénea. En la glándula contralateral se identifica un engrosamiento nodular del istmo que muestra el mismo patrón de captación de contraste de 12 mm. Dos imágenes nodulares extraadrenales anteriores a la masa adrenal izquierda de 13 y 7 mm, con el mismo patrón de captación de contraste. (Imagen 2)

IMAGEN 1.

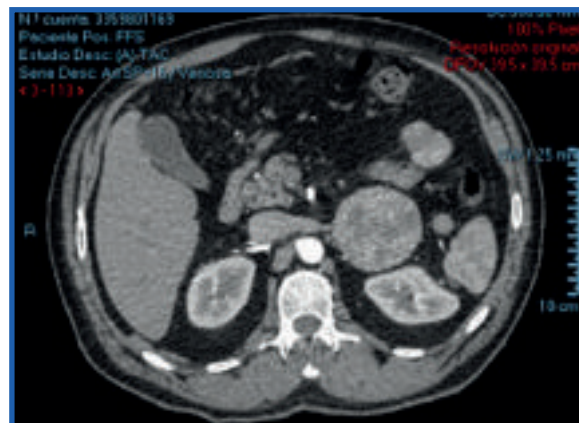


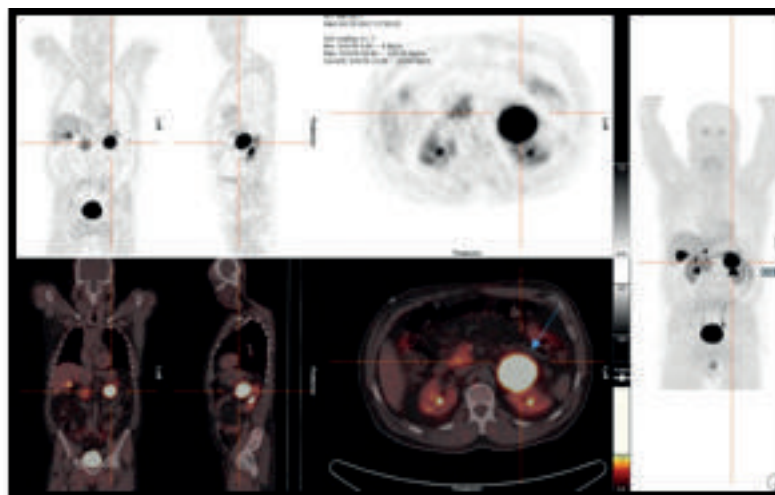
IMAGEN 2.



Ante estos hallazgos nuestra principal sospecha clínica es de un probable feocromocitoma bilateral y paragangliomas extraadrenales en paciente con Neurofibromatosis tipo 1.

Para realizar un correcto estudio de extensión y filiar las lesiones se solicitaron catecolaminas en orina y plasma tras retirada de tiazidas y betabloqueantes junto con un PET-TC con 18 F-DOPA como estudio de extensión. En el estudio de imagen se corroboró la existencia de depósitos patológicos del trazador en ambas glándulas adrenales, mayor en glándula izquierda (6,0x5,9x5,7 cm – SUVmax 16), que en adrenal derecha (1,4 cm – SUV max 13), sin embargo no se observan depósitos patológicos sugestivos de paragangliomas extraadrenales (Imagen 3). La determinación de catecolaminas mostró una elevación de metanefrinas y normetanefrinas en orina.

IMAGEN 3.



Una vez se completa el estudio, se planteó realizar una suprarrenalectomía bilateral, previo ingreso para realizar alfa y betabloqueo del paciente. La intervención se llevó a cabo sin incidencias y al alta se añadió tratamiento a dosis sustitutivas con hidrocortisona y fludrocortisona. Los resultados de la anatomía patológica de ambas piezas quirúrgicas confirmaron la presencia de feocromocitomas de 8 cm y 2 cm en glándula suprarrenal izquierda y derecha respectivamente.

DISCUSIÓN

Entre los antecedentes del paciente figura un ingreso en Cardiología por un Síndrome Coronario Agudo con coronariografía normal que fue catalogado como posible Síndrome de Tako-Tsubo.

El síndrome de Tako-Tsubo se define como: Miocardiopatía no isquémica reversible, generalmente precipitada por un evento estresante cuya presentación clínica es indistinguible de un síndrome coronario agudo. Esta entidad fue descrita por primera vez en 1990 en población japonesa y recibe su nombre de la trampa utilizada para cazar pulpos de manera tradicional en Japón, con una base redondeada y un cuello estrecho, similar a la imagen de la ventriculografía de estos pacientes en sístole¹.

Se estima que el 2% de los pacientes que se presentan en el servicio de urgencias con una clínica compatible con un síndrome coronario agudo tienen un síndrome de Tako-Tsubo, siendo aproximadamente un 90% de estos pacientes, mujeres post-menopáusicas.

Entre los desencadenantes descritos para este síndrome encontramos causas de estrés tanto emocional como físico. Entre las causas de estrés emocional están descritos: accidentes, muertes de familiares, ataques de pánico, recibir malas noticias e incluso hablar en público. Por su parte, los desencadenantes físicos pueden ser: anemia, uso de drogas o síndrome de abstinencia, terapia electroconvulsiva, enfermedad grave, cirugía o recuperación post-anestésica².

A nivel clínico los pacientes presentan sintomatología indistinguible de un síndrome coronario agudo, presentando:

- Dolor torácico o disnea
- Cambios en EKG
 - Elevación del segmento ST, más frecuente en precordiales
 - Inversión de onda T
 - Prolongación del intervalo QT
- Elevación de enzimas de daño cardíaco

El diagnóstico de esta entidad se realiza habitualmente basándose en los criterios de la Clínica Mayo (2008):

1. Hipocinesia, acinesia o discinesia transitoria del segmento medio o apical del ventrículo izquierdo, con o sin implicación del segmento apical. Los trastornos de la motilidad cardíaca se extienden por más de un territorio coronario. Puede existir un factor desencadenante.
2. Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva o rotura de placa de ateroma aguda.
3. Alteraciones electrocardiográficas de nueva instauración (elevación de ST o inversión de onda T) o elevación de troponinas.
4. Ausencia de feocromocitoma o miocarditis.

Como podemos ver, la presencia de feocromocitoma se considera un criterio de exclusión para el diagnóstico de Tako-Tsubo según los criterios de la Clínica Mayo. Sin embargo, la guía del grupo de estudio de Cardiomiopatía de Tako-Tsubo reconoce la **“Disfunción miocárdica Takotsubo-like”**, similar al Takotsubo clásico pero en situaciones de exceso de catecolaminas (feocromocitoma o accidente cerebrovascular)³.

Este síndrome Takotsubo-like se ha descrito en pacientes con feocromocitomas y paragangliomas, encontrándose diferencias clínicas al comparar esta entidad con un Takotsubo clásico.

En series de casos de paciente con Takotsubo clásico en comparación con Takotsubo asociado a feocromocitomas, se observa que sigue habiendo un predominio entre mujeres pero la presentación se produce a edades más tempranas (50.4 años vs 68.3 años) y no será tan fácilmente identificable el evento estresor que precipite el episodio. En cuanto al cuadro clínico, ambos pacientes presentan cambios en el ECG y movilización de enzimas cardíacas en una proporción similar. Cabe destacar que los casos asociados a feocromocitoma o paraganglioma cursan con una mayor incidencia de complicaciones durante la hospitalización (shock cardiogénico, fallo cardíaco y disminución de la fracción de eyección ventricular).

Se estima en un 3% la prevalencia de síndrome Takotsubo-like entre los pacientes con feocromocitoma-paragangliomas. En una serie de 63 casos de estos pacientes se encontró que la presentación al inicio puede ser tanto el dolor torácico típico como clínica adrenérgica o edema agudo de pulmón. En la mayoría de los casos, el evento cardíaco va a preceder al diagnóstico del feocromocitoma o paraganglioma, con una media de 21 meses hasta el diagnóstico de la lesión 4. De esta serie de pacientes, el 71% presentaba secreción mixta de metanefrinas y normetanefrinas como es el caso de nuestro paciente.

Otra de las diferencias a destacar en este síndrome Takotsubo-like es la mayor tasa de recurrencias y mayor mortalidad asociada al evento cardíaco que la encontrada en el Takotsubo clásico, probablemente por mayor número de complicaciones y presentación más agresiva del cuadro desde el inicio.

También se ha descrito un caso de Takotsubo asociado a hiperaldosteronismo, en el que se postulan un origen multifactorial ya que la disfunción del sistema renina-angiotensina-aldosterona condiciona no solo la vasoconstricción miocárdica sino también el remodelado cardíaco y una disfunción a nivel endotelial, que en conjunto pueden provocar un cuadro de características clínicas muy similares⁵.

CONCLUSIONES

El síndrome Takotsubo-like es una entidad poco conocida y que en muchos casos precede al diagnóstico del feocromocitoma o paraganglioma. La similitudes en el curso clínico y en la evolución de los pacientes con Takotsubo clásico y asociado a feocromocitoma sugieren un proceso fisiopatológico subyacente similar durante la presentación aguda. La diferencias en las características demográficas y el mayor número de complicaciones, incluido el fallo multiorgánico presente en el Takotsubo-like, puede explicarse por la gran descarga catecolaminérgica asociada al evento. Habría que considerar la necesidad de realizar un cribado de feocromocitoma-paraganglioma a aquellos pacientes que presenten un síndrome de Takotsubo, ya que, a pesar de estar incluido entre los criterios diagnósticos de la clínica Mayo, en la mayoría de los casos no se hace despistaje de esta endocrinopatía como posible causante del cuadro.

1. Prasad A, Lerman A, Rihal C. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): A mimic of acute myocardial infarction. *American Heart Journal*. 2008;155(3):408-417.
2. Akashi Y, Nef H, Lyon A. Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(7):387-397.
3. Agarwal V, Kant G, Hans N, Messerli F. Takotsubo-like cardiomyopathy in pheochromocytoma. *International Journal of Cardiology*. 2011.
4. Gagnon N, Mansour S, Bitton Y, Bourdeau I. Takotsubo-like cardiomyopathy in a large cohort of patients with pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine Practice*. 2017;23(10):1178-1192.
5. Ou Y, Zhao Z, Tsao J, Jiang L, Yang Y, Chen M. An Unusual Case of Takotsubo Syndrome With Hyperaldosteronism as the Potential Cause. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;103(1):12-15.

TRATAR LA HIPOTIROXINEMIA CON SUPLEMENTOS DE HIERRO

AUTORES:

C. Maldonado^{1,2}, V. Contreras^{1,3}, M.A. Villena², C. Mateo², S. Valdés¹

CENTRO DE TRABAJO:

1. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.
2. Hospital Quirón Salud Marbella.
3. Hospital Quirón Salud Málaga.

Presentamos el caso de una mujer de 24 años remitida por hipotiroxinemia persistente a pesar de tratamiento con Levotiroxina 50mcg diarios.

Entre sus antecedentes personales destacan ausencia de reacciones medicamentosas conocidas y hábitos tóxicos. La hipotiroxinemia fue detectada por primera vez en 2010, sin llegar a recibir tratamiento. El 2012 consultó en medicina interna por cansancio, detectándose en analítica ferropenia sin anemia, que fue valorada y tratada por Medicina Interna, abandonado seguimiento posterior. La paciente es donante habitual de sangre, llegando a hacer una 2-3 donaciones anuales. Había iniciado alimentación vegana 3 meses antes de la primera visita en endocrinología. La menstruaciones eran regulares.

Tratamiento en los últimos 3 meses: Fisiogen Ferro Forte® uno al día (30mg de hierro elemento), Eutirox® 50mcg un comprimido diario.

Refería cansancio y caída de cabello como únicos síntomas.

A la exploración destacan normopeso, normocoloreada, auscultación cardiorrespiratoria sin hallazgos. Piel normal, pelo débil, menor densidad capilar, no alopecia. No bocio ni otros hallazgos.

En analítica realizada en Atención Primaria encontramos hemograma normal, ferritina 26 ng/mL, TSH 1,26 μU/mL (VN 0,2-5) T4L 0,75 ng/L (VN 0,8-1,8), T3L 1,93 ng/L (VN 2,3-4,2), Ac. anti Tiroglobulina <15 UI/mL, Ac. anti Peroxidasa (TPO) 46,4 UI/mL. Ante los hallazgos se inicia el tratamiento oral descrito.

Dos meses después se repite analítica encontrando hemoglobina 12,3 g/dl, ferritina 12 ng/mL, IST 16%. TSH 0,79 μU/mL, T4L 0,76 ng/L, T3L 2,09 ng/L. Ante el fracaso del tratamiento, se remite a Endocrinología.

Se solicita ecografía tiroidea y resonancia magnética hipofisaria, resultando ambas normales. La TSH y resto de hormonas hipofisarias fueron normales en todas las analíticas realizadas. Dada la persistencia de ferropenia y la ausencia de efecto de tratamiento con levotiroxina, se suspenden ambos y se opta por tratar con hierro intravenoso (Ferinject ® 50mg de hierro elemento). En analítica a los 15 días de la dosis intravenosa se observa corrección de ferropenia y la práctica normalización d T4L. A los dos meses de recibir la dosis ambas T3L y T4L se habían normalizado, manteniendo la ferritina en valores normales. La normalización de los distintos parámetros comentados se mantuvo a lo largo del año siguiente al tratamiento (Tabla 1).

TABLA 1.

	Inicial	15 días	2 meses	3 meses	6 meses	12 meses	21 meses
Ferritina ng/mL	12	97	41	40	46	25	77
T4L ng/L	0,76	0,79	1,04	1	0,88	0,89	1,23
T3L ng/L	2,09	2,14	2,62	2,79	2,37	2,84	
TSH µU/mL	0,79	1,54	2,45	1,65	1,56	2,14	1,92

Como tratamiento de mantenimiento a los dos meses de recibir la dosis de hierro intravenoso, se deja hierro oral dada la alimentación vegana y se desaconseja donación de sangre por el momento. La corrección de la hipotiroxinemia se comprobó tras 21 meses de tratamiento con suplementación de hierro.

DISCUSIÓN

La deficiencia de hierro es la deficiencia nutricional más prevalente en el mundo¹. Es un importante problema de salud pública con importantes consecuencias adversas para la salud: retrasa el desarrollo psicomotor y afecta el rendimiento cognitivo en niños; causa daño al sistema inmunitario, lo que aumenta la vulnerabilidad a las enfermedades infecciosas; durante el embarazo, se asocia con múltiples resultados adversos tanto para la madre como para el niño, incluido un mayor riesgo de hemorragia, sepsis, mortalidad materna, mortalidad perinatal y bajo peso al nacer².

Además de estos efectos adversos, estudios previos en animales y en humanos³ han sugerido que la ferropenia puede afectar el metabolismo de la hormona tiroidea. Otros estudios han asociado el déficit de hierro con la presencia de bocio; y la suplementación de hierro en niños con bocio y anemia ferropénica ha demostrado mejorar la eficacia de la administración de aceite yodado, causando una reducción en el tamaño glandular⁴. La ferropenia también se ha asociado con cambios en la función tiroidea en niños y adolescentes, observándose reducción de producción de hormonas tiroideas, que mejora después de su corrección⁵. Más recientemente, la deficiencia de hierro se ha identificado como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipotiroxinemia y disfunción tiroidea en mujeres embarazadas⁶.

La explicación fisiológica de la asociación entre ferropenia e hipotiroxinemia e hipotriyodotironinemia no ha sido completamente dilucidada. Se ha demostrado que la ferropenia induce in vitro una menor actividad de la desyodasa hepática y un aumento de la conversión de hormonas tiroideas por una ruta inactivadora a T3 reversa, lo que sugiere que, en condiciones de déficit de hierro, las hormonas tiroideas tienden a metabolizarse por una vía de inactivación⁷. Además el déficit de hierro puede disminuir la actividad de la tiroperoxidasa, al ser una hemoproteína y, por lo tanto, interferir con la síntesis de hormonas tiroideas⁸. Ninguno de estos mecanismos explicaría la normalidad de los niveles de TSH a pesar de los bajos niveles de hormonas tiroideas, lo que sugiere la existencia de mecanismos hipotalámicos-hipofisarios adicionales. Los experimentos llevados a cabo por Tang et al. en ratas deficientes en hierro sometidas a bajas temperaturas, mostraron niveles disminuidos de TSH, FT4 y FT3, que volvieron a la normalidad si se estimulan con hormona liberadora de tirotropina sintética (THR), lo que sugiere que la ferropenia puede perjudicar la secreción hipotalámica de THR⁹.

Dado que ningún mecanismo separado por sí solo explica completamente los resultados encontrados es probable que una combinación de mecanismos pueda estar involucrada. Teniendo en cuenta estas premisas el patrón podría semejar al síndrome de eutiroidismo enfermo, para adaptarse a las nuevas condiciones a las que se está sometiendo al organismo.

De esta manera (figura 1) la D1 disminuiría su actividad, reduciendo la producción de T3. La D2 (figura 2) incrementaría su actividad, lo que a nivel hipofisario y de manera local, produciría un aumento de T3 y por tanto una supresión hipotalámica que induciría una disminución de la síntesis de TSH por la hipófisis¹⁰. La D3 (figura 1) es la responsable de la inactivación de las hormonas tiroideas, convirtiendo la T4 y T3 en T3r, su expresión hepática está aumentada en la enfermedad, inflamación

y el ayuno prolongado. En el síndrome de eutiroides enfermo la expresión de las distintas desyodasas cambia para adaptar el organismo a la situación y reducir el gasto metabólico. Estos cambios sumados a la reducción de la actividad de la tiroperoxidasa, explicarían los hallazgos podría explicar la afectación hormonal encontrada en nuestra paciente, siendo la ferropenia mantenida un factor límite que habría podido desencadenar los distintos cambios citados.

FIGURA 1.

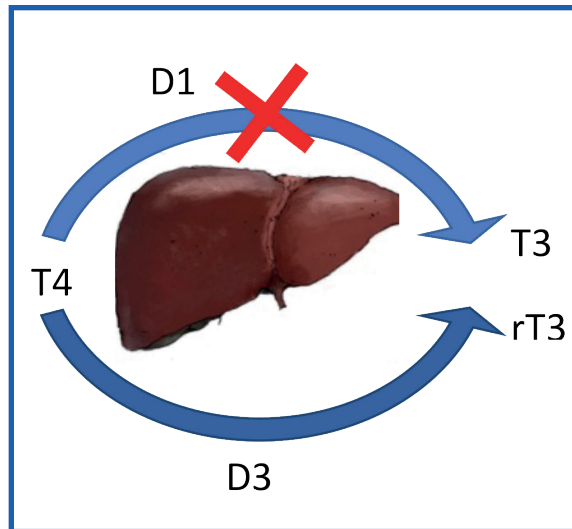
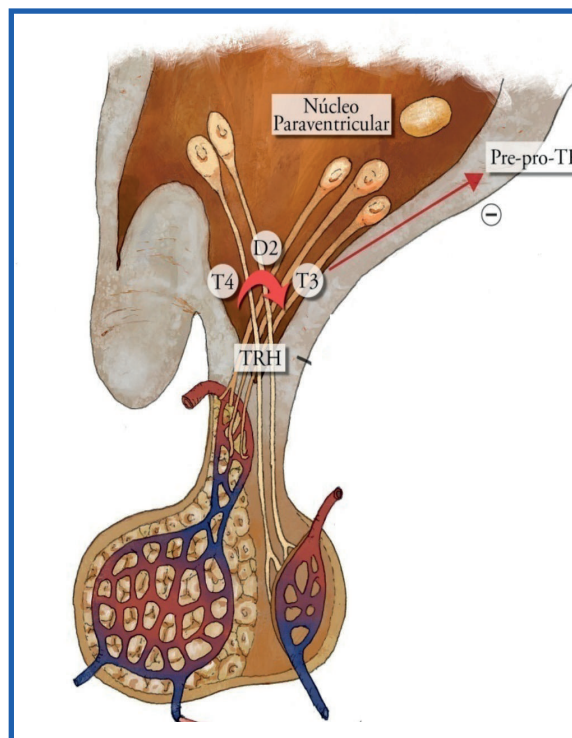


FIGURA 2.



1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control, A guide for program managers. Who Guidel. 2001;1–114. Available from: http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf
2. ALLEN LH. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2000;71(5 Suppl):1280S–4S. Available from:
3. BEARD JL, BOREL MJ, DERR J. Impaired thermoregulation and thyroid function in iron-deficiency anemia. *Am J Clin Nutr*. 1990;52(5):813–9.
4. ZIMMERMANN M, ADOU P, TORRESANI T, ZEDER C, HURRELL R. Iron supplementation in goitrous, iron-deficient children improves their response to oral iodized oil. *Eur J Endocrinol*. 2000;142(3):217–23.
5. EFTEKHARI MH, SIMONDON KB, JALALI M, KESHAVARZ SA, ELGUERO E, ESHRAGHIAN MR, et al. Effects of administration of iron, iodine and simultaneous iron-plus-iodine on the thyroid hormone profile in iron-deficient adolescent Iranian girls. *Eur J Clin Nutr*. 2006 Apr 7;60(4):545–52.
6. YU X, SHAN Z, LI C, MAO J, WANG W, XIE X, et al. Iron Deficiency, an Independent Risk Factor for Isolated Hypothyroxinemia in Pregnant and Non-pregnant Women of Childbearing age in China. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(April 2015):jc20143887.
7. SMITH SM, JOHNSON PE, LUKASKI HC. In vitro hepatic thyroid hormone deiodination in iron-deficient rats: Effect of dietary fat. *Life Sci*. 1993;53(8):603–9.
8. HESS SY, ZIMMERMANN MB, ARNOLD M, LANGHANS W, HURRELL RF. Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. *J Nutr*. 2002;132(7):1951–5.
9. TANG F, WONG TM, LOH TT. Effects of cold exposure or TRH on the serum TSH levels in the iron-deficient rat. *Horm Metab Res*. 1988;20(10):616–9.
10. BERNAL J. The significance of thyroid hormone transporters in the brain. *Endocrinology*. 2005 Apr [cited 2016 Sep 29];146(4):1698–700.

BOCIO DE RÁPIDO CRECIMIENTO: CAUSA INUSUAL

AUTORES:

Florencio Ojeda L¹, Oliva Rodríguez R², Sevillano Jiménez M¹, Domínguez Rabadán R¹, Ravé García R¹, Martín Hernández T², Martínez Brocca MA².

CENTRO DE TRABAJO:

1 Residentes Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

2 FEA Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

CASO CLÍNICO

Mujer de 73 años, con AP de hipotiroidismo primario por enfermedad de Hashimoto en tratamiento con Levotiroxina 112 mcg, acude a consultas por crecimiento progresivo del bocio de 3-4 meses de evolución con clínica inicial de disfagia ocasional. Afebril y sin sintomatología constitucional.

Analítica con hemograma, bioquímica y función tiroidea normal (TSH 0,82 μ UI/mL y T4L 1,70 ng/dL). Ecografía tiroidea: Glándula tiroidea aumentada de tamaño, con pérdida de la ecoestructura parenquimatosa normal, disminución difusa de la ecogenicidad. LTI de 42 x 35 mm y LTD 35 x 30 mm. No lesiones nodulares. No adenopatías laterocervicales sospechosas. Hallazgos compatibles con tiroiditis linfocitaria crónica o infiltración amiloidea.

Dada la sospecha ecográfica se decide realizar PAAF con resultado citológico de benignidad (Bethesda II). Ante la progresión del crecimiento del bocio, con inicio de dolor en cara anterolateral cervical izquierda, se decide realizar BAG, con resultado anatomopatológico de infiltración por linfoma no hodgkin de células grandes B.

El estudio inmunohistoquímico resulta positivo para CD20 y CD45 y negativo para panCK. Fuerte expresión de BCL-6 y ausencia de expresión de CD10 y MUM1 en las células neoplásicas. En más del 60% de éstas hay expresión de C-MYC. Este perfil inmunohistoquímico es propio de un linfoma B de células grandes. La neoplasia infiltra músculo esquelético. No se identifica tejido tiroideo.

Persiste progresivamente crecimiento del bocio, provocando incluso disnea en decúbito. En ningún momento presenta fiebre o pérdida de peso (ausencia de sintomatología B).

Se deriva a Hematología de forma preferente, dónde se realiza TAC y PET de estadiaje con diagnóstico de Linfoma Primario Tiroideo, subtipo histológico linfoma B difuso de células grandes, estadio II-E (Diseminado a los ganglios linfáticos cercanos).

La paciente comienza tratamiento con quimioterapia esquema R-CHOP, con buena respuesta tras 4 ciclos de tratamiento. Sin embargo, tras ingreso para recibir nuevo ciclo de quimioterapia la paciente presenta evolución tórpida con mucositis postquimioterapia con signos de inflamación enteral y finalmente se produce exitus letalis por shock séptico de probable origen abdominal.

Nos parece interesante la presentación de este caso como causa infrecuente de bocio de rápido crecimiento, siendo necesario realizar un diagnóstico diferencial adecuado y precoz ante esta presentación clínica.

DISCUSIÓN

El Linfoma Primario de Tiroides (LPT) es un tipo de cáncer de tiroides muy raro, representa < 5% de todos los cánceres de tiroides y < 2% de los linfomas extraganglionares. Tiene una incidencia anual de 2 casos por millón de personas. Originado a partir de la transformación maligna de linfocitos normales, que pueden residir tanto en tejidos linfoides como en aquellos que no lo son, entre ellos la glándula tiroidea^{1,2}. Para clasificarse como LPT éste debe afectar exclusivamente al tiroides y de forma eventual a los ganglios linfáticos locorregionales, debiéndose descartar la enfermedad primaria en otra ubicación³.

Existen varios subtipos histológicos, la mayoría de los LPT son linfomas de tipo no Hodgkin de células B. El tipo más común es el linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes (DLBCL) seguido en frecuencia por el linfoma de tejido linfático relacionado con la mucosa (MALT)⁴. Los linfomas tipo MALT tienden a tener un curso más indolente que los tipo DLBCL que son más agresivos¹. En nuestro caso el tipo histológico coincide con el de mayor frecuencia y agresividad, siendo diagnosticada nuestra paciente de linfoma difuso de células grandes B.

El LPT es más frecuente en el sexo femenino que en el masculino (2-8:1), con una edad media de aparición de entre 60 – 75 años. Los pacientes con tiroiditis linfocitaria crónica (Tiroiditis de Hashimoto) tienen un mayor riesgo de desarrollar LPT. Aunque la mayoría de pacientes con tiroiditis de Hashimoto no desarrollan LPT (se estima que la transformación de tiroiditis a LPT ocurre en un 0.5% de los casos) sí es cierto que aproximadamente el 90% de los LPT ocurren en un ambiente de tiroiditis previa. Se cree que su patogénesis está relacionada con el estímulo inflamatorio crónico de la tiroiditis^{1,5}.

En cuanto a la presentación clínica típicamente aparece como una masa tiroidea de rápido crecimiento, pudiendo experimentar en un tercio de los pacientes síntomas compresivos (disnea, disfagia, estridor o ronquera) y presencia en el 12% de los casos de dolor en la región tiroidea. Aunque en menor frecuencia también pueden aparecer síntomas B (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso), asociados comúnmente al linfoma^{1,6}. A la exploración física se palpa una masa tiroidea que característicamente es dura, lisa y gomosa, pudiendo ser ésta unilateral o bilateral⁶.

TABLA 1.

Síntomas de linfomas tiroideos en 119 pacientes. Modificación tabla 1 Matsuzuka et al ⁶.

Síntoma	%
Bocio	100
- Bocio difuso	- 60
- Bocio nodular	- 40
Crecimiento rápido del bocio	78
Ronquera	13
Disfagia	7
Fiebre	7

La primera prueba diagnóstica que se debe realizar es una ecografía cervical, en el LPT se pueden distinguir tres patrones ecográficos: nodular, difuso o mixto. Cuando la presentación es como un nódulo tiroideo único la apariencia es parecida al carcinoma tiroideo anaplásico, con diferencia de que el linfoma tiroideo es homogéneo y no presenta calcificaciones o necrosis en su interior. En el patrón difuso se aprecia un parénquima heterogéneo, hipoecoico y con septos⁷.

Debemos plantearnos el diagnóstico diferencial del LPT con aquellas causas que producen un bocio de rápido crecimiento, incluyendo causas tanto benignas como un absceso tiroideo, tiroiditis subaguda, enfermedades infiltrativas o hemorragia de nódulo tiroideo; como causas malignas entre las que destacan el carcinoma anaplásico

de tiroides o pobremente diferenciado, carcinoma de células pequeñas, carcinoma esclerosante difuso, carcinoma medular agresivo o enfermedad metastásica⁹.

Ante la sospecha de un LPT, basándonos en la clínica y el aspecto ecográfico, el siguiente paso diagnóstico es la realización de una biopsia¹. La primera técnica de elección es la realización de una punción aspiración con aguja fina (PAAF), aunque es cierto que la PAAF tiene un rendimiento limitado en el diagnóstico de LPT por la dificultad de diferenciarlos histológicamente con la tiroiditis de Hashimoto y por este motivo es necesario recurrir en algunas ocasiones a la biopsia con aguja gruesa (BAG) o incluso una biopsia quirúrgica abierta^{4,7}. Coincidiendo esto con nuestro caso, dónde la PAAF no fue diagnóstica y hubo que recurrir a la realización de una BAG para poder obtener un resultado concluyente.

El estudio histológico debe complementarse con estudios de inmunohistoquímica para un mejor rendimiento diagnóstico. El linfoma B está constituido por una proliferación clonal de linfocitos pobremente diferenciados de estirpe B que expresa el protooncogén C-MYC⁸. La presencia de anticuerpos contra antígenos de la célula B como CD19 y CD20 identifican la estirpe celular B. CD10 es típicamente negativo en DLBCL y MALT. La mayoría de DLBCL son positivos para Bcl-6 y la mitad de ellos son positivos para Bcl-2¹.

Tras el diagnóstico de LPT es necesario realizar el estadiaje de la enfermedad antes de comenzar tratamiento. La primera técnica que se realiza para ello es una TAC de cabeza, cuello, tórax, abdomen y pelvis. Cada vez con más frecuencia también se realiza FDG-PET que puede ser útil tanto para el estadiaje inicial de la enfermedad como para monitorizar posteriormente la respuesta al tratamiento. El estadiaje se hace en base a los estadios de Ann Arbor que se recogen en la tabla 2. La mayoría de pacientes se encuentran en el momento del diagnóstico en estadio IE (56%) o IIE (32%)⁷.

TABLA 2.

Estadios Ann Arbor para LPT.

Estadio	Localización enfermedad
IE	Confinado a glándula tiroides.
IIE	Diseminado a ganglios linfáticos regionales.
IIIE	Diseminado a ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma.
IVE	Diseminación sistémica.

Hoy en día ha cambiado el rol del tratamiento del LPT, ya que antiguamente se consideraba la cirugía de elección, sin embargo dado que el linfoma tiroideo es sensible a la quimioterapia y a radiación, la cirugía ha pasado a tener un papel limitado. Los pacientes con DLCBL, como en nuestro caso, deben ser tratados con quimioterapia y radioterapia. El régimen quimioterápico más reciente aprobado es el uso de R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina y Prednisona). La cirugía actualmente se usa para alivio de sintomatología compresiva o protección de la vía aérea¹.

El pronóstico de los LPT depende fundamentalmente del tipo histológico y del estadio de la enfermedad, tienen peor pronóstico aquellos con edad avanzada, mayor estadio de Ann Arbor, tipo histológico DLBCL, ausencia de tratamiento radioterápico, mayor tamaño tumoral, crecimiento rápido y presencia de síntomas B. La supervivencia a 5 años es de 75% en DLBCL¹.

CONCLUSIÓN

El LPT es muy infrecuente, debemos sospecharlo siempre ante una masa tiroidea de rápido crecimiento especialmente en pacientes con antecedentes de tiroiditis de Hashimoto. Es necesario realizar un diagnóstico diferencial adecuado y precoz ante esta presentación clínica. El tratamiento debe realizarse por un equipo multidisciplinar, basado en poliquimioterapia inicial y radioterapia.

- 1- Stein and Wartofsky. Primary Thyroid Lymphoma: A Clinical Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):3131-3138.
- 2- Thieblemont et al. Primary Thyroid Lymphoma Is a Heterogeneous Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;87(1):105-111.
- 3- Ríos A, Rodríguez JM, Febrero B et al. Linfoma primario del tiroides. *Endocrinol Nutr.* 2014;61:497-499.
- 4- Hyejung Cha et al. Patterns of care and treatment outcomes for primary thyroid lymphoma: a single institution study. *Radiat Oncol J.* 2013;31(4):177-184.
- 5- Watanabe N, Noh J, Narimatsu H et al. Clinicopathological features of 171 cases of primary thyroid lymphoma: a long-term study involving 24 553 patients with Hashimoto's disease. *British Journal of Haematology.* 2011; 153:236-243.
- 6- Matsuzuka et al. Clinical Aspects of Primary Thyroid Lymphoma: Diagnosis and Treatment Based on Our Experience of 119 Cases. *Thyroid.* 1993;3(2):93-99.
- 7- Walsh S, Lowery A, Evoy D et al. Thyroid Lymphoma: Recent Advances in Diagnosis and Optimal Management Strategies. *The Oncologist.* 2013;18:994-1003.
- 8- Finozzi MR, Orellano P, Serra MP. Linfoma tiroideo, un dilema diagnóstico. *Rev Méd Urug.* 2015;31(3):198-202.
- 9- Gac P, Cabané P, Amat J et al. Linfoma primario de tiroides: Reporte de cuatro casos. *Rev Méd Chile.* 2009;137:928-935.

UN CASO ESPECIAL DE RESISTENCIA INSULÍNICA

AUTORES:

Sevillano Jiménez M¹, Serrano Olmedo I², Florencio Ojeda L¹, Domínguez Rabadán R¹, Ravé García R¹, Martínez Brocca MA².

CENTRO DE TRABAJO:

1 MIR Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

2 FEA Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

CASO CLÍNICO

Describimos el caso de una mujer de 18 años remitida a Endocrinología para seguimiento por síndrome de lipodistrofia generalizada.

Entre sus antecedentes familiares destacaba una hermana con diabetes tipo 1 y Enfermedad de Graves Basedow y diabetes tipo 2 en familia paterna. No existían familiares afectados de lipodistrofia.

No presentaba antecedentes personales de interés, salvo un cuadro de varicela a los 4 años que precedió a la aparición de la lipodistrofia generalizada. Posteriormente tuvo un desarrollo puberal normal, con menarquia a los 13 años; diagnosticada posteriormente de síndrome de ovario poliquístico e intervenida a los 17 años de cistoadenoma seroso de ovario. Presentaba ciclos menstruales regulares, y realizaba tratamiento con metformina.

En la primera exploración realizada en Endocrinología destacaba la ausencia de panículo adiposo, especialmente marcada en extremidades, nalgas, cadera, cara, palmas y plantas, con musculatura bien definida e hipertrofia moderada de gemelos, así como flebomegalia en extremidades. Presentaba acantosis nigricans en axilas e ingles. Peso 50 Kg, talla 166 cm e IMC de 18 kg/m². El resto del examen físico fue normal.

Se realizó estudio hormonal (función tiroidea, gonadal y estudio androgénico), hepático, lipídico y renal que resultaron normales. La sobrecarga oral de glucosa sólo mostró datos de hiperinsulinismo. Se solicitó además una ecografía abdominal en la que no se objetivaron hallazgos de interés.

Ante estos datos se estableció el diagnóstico de sospecha de lipodistrofia generalizada adquirida (Síndrome de Lawrence) y se realizó estudio genético (BSCL2, AGPAT2, CAV1, PTRF, LMNA, PPARG) con resultado negativo, que apoyaba la sospecha diagnóstica.

En su evolución, la paciente desarrolló una diabetes gestacional que se controló con dosis bajas de insulina. El control postparto demostró la existencia de una diabetes mellitus tipo 2, reiniciándose tratamiento con metformina. Durante 7 años el control metabólico de su diabetes fue bueno con metformina y los niveles de lípidos, transaminasas y función renal permanecieron normales. Posteriormente, presentó de forma aguda una descompensación hiperglucémica con HbA1c 9.5%, positividad de la autoinmunidad pancreática (IA2 y AntiGAD) y descenso del péptido C (0.57ng/ml), estableciéndose el diagnóstico de diabetes tipo 1A.

Actualmente presenta una HbA1c de 6,8% bajo tratamiento insulínico (1,45 UI/Kg peso) y 1700 mg de metformina/día. No hay evidencia de complicaciones secundarias. La hiperfagia y la afectación psicológica por el aspecto estético derivado de su patología constituyen los problemas principales referidos por la paciente.

DISCUSIÓN

Los síndromes lipodistróficos son un grupo heterogéneo de desórdenes hereditarios o adquiridos caracterizados por una pérdida total o parcial del tejido adiposo en ausencia de deprivación nutricional o estado catabólico¹. Excluyendo la lipodistrofia asociada al tratamiento con fármacos antirretrovirales, el resto de los síndromes lipodistróficos son extremadamente infrecuentes. La mayoría de los casos tienen su inicio en el nacimiento, infancia o adolescencia².

Se clasifican en cuatro grupo principales: lipodistrofia generalizada congénita (CGL), lipodistrofia parcial familiar (FPLD), lipodistrofia generalizada adquirida (AGL) y lipodistrofia parcial adquirida (APL)¹.

TABLA 1.

Clasificación y características principales de los Síndromes Lipodistróficos.

Herencia	Subtipo	Fenotipo	Genes implicados
Autosómica recesiva	Lipodistrofia generalizada congénita Berardinelli-Seip	Ausencia casi total de grasa corporal, fiebomegalia, acantosis nigricans, hepatomegalia, prominencia umbilical, hiperfagia Fascies acromegaloide ↑ musculatura generalizada, complicaciones metabólicas Puede haber cardiomiopatía y alt del ritmo	AGPAT2, BSCL2 CAV1, PTRE, PCYT1A, PPARγ
	Sd Progeroides	Ausencia parcial o generalizada de grasa corporal, características progeroides, complicaciones metabólicas variables	LMNA, ZMPSTE24, SPTN, WRN, BANF1
	Lipodistrofia familiar parcial	Ausencia de grasa en los miembros, nalgas y caderas, Puede haber acumulación de grasas regional (cushingoide) Hipertrofia muscular, complicaciones metabólicas	CIDEA, LIPE, PCYT1A
	Autoinmune	Ausencia de grasa variable Complicaciones metabólicas variables	
Autosómica dominante	Lipodistrofia familiar parcial	Ausencia de grasa en los miembros, nalgas y caderas, Puede haber acumulación de grasas regional (cushingoide) Hipertrofia muscular, complicaciones metabólicas	LMNA, PPARG, AKT2, PLIN1
	Sd Progeroides	Ausencia parcial o generalizada de grasa corporal, características progeroides, complicaciones metabólicas variables	LMNA, FBN1, CAV1, POLD1, KCNJ6
	Sd SHORT	Pérdida variable de grasa corporal, complicaciones metabólicas	PIK3R1
Adquirida	Lipodistrofia generalizada adquirida Sd. Lawrence	Ausencia casi total de grasa corporal incluyendo palmas y plantas. Puede acumular grasa en cara, cuello axilas Complicaciones metabólicas Se asocia frecuentemente a enf autoinmunes	No
	Lipodistrofia adquirida parcial Barraquer Simons	Ausencia de grasa en la parte superior del cuerpo, progresión craneo-caudal, con ↑ de grasa en la parte inferior. Sin complicaciones metabólicas o leves Asociación con en AI: glomerulonefritis membranoproliferativa	No

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y puede suponer un reto dada la baja prevalencia de estos síndromes. Se basa en la extensión de la pérdida de tejido adiposo y su progresión, la edad de inicio y en el caso de las formas parciales, la identificación de las áreas corporales de lipohipertrofia^{1,2}. Aunque esta enfermedad se asocia a niveles bajos de leptina, no existen definidos niveles séricos que permitan establecer el diagnóstico de lipodistrofia¹. En los cuadros genéticos, el diagnóstico de certeza es proporcionado por los estudios moleculares, siempre que se traten de mutaciones ya conocidas^{1,2}.

Los síndromes lipodistróficos se asocian a desórdenes hormonales y metabólicos que, con frecuencia, dan lugar a comorbilidades severas. El déficit de tejido adiposo para el almacenamiento de triglicéridos provoca un mayor flujo de ácidos grasos libres a otros órganos como músculo esquelético y cardiaco o el hígado, pudiendo progresar a esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis^{3,4}. Además, el déficit de leptina induce hiperfagia y favorece junto con el déficit de adiponectina la aparición de resistencia a la insulina que evoluciona a diabetes mellitus en un 45% de los casos³.

A la exploración, junto a la pérdida de tejido adiposo, es frecuente objetivar un marcado resalte del árbol venoso (flebomegalia), así como una apariencia de hiper muscularidad que a veces puede corresponderse con una franca hipertrofia muscular. Dada la asociación de estos síndromes con situaciones de resistencia a la insulina grave no es inusual la presencia de acantosis nigricans. Además, como consecuencia de la esteatosis hepática, se puede observar cierto grado de distensión abdominal². Las pacientes con lipodistrofia generalizada presentan con frecuencia hipertricosis, hirsutismo, clitoromegalia y trastornos del ciclo menstrual; el mecanismo implicado en estas alteraciones no ha sido completamente dilucidado, aunque sí es conocido que la hiperinsulinemia estimula una mayor producción de andrógenos ováricos³.

Las mortalidad en pacientes afectos de lipodistrofia está determinada por causas cardíacas (miocardiopatía, fallo cardíaco, infarto de miocardio, arritmias), hepatopatías (fallo hepático, hemorragia gastrointestinal, carcinoma hepatocelular), insuficiencia renal, pancreatitis aguda y sepsis¹.

El objetivo principal del tratamiento consiste en prevenir o disminuir el desarrollo de comorbilidades ya que la curación no es posible, pues no se puede recuperar el tejido adiposo perdido. La metreleptina (análogo de leptina recombinante humana) constituye el tratamiento de primera línea para las anormalidades metabólicas y endocrinas en los casos de lipodistrofia generalizada y puede ser considerada para la prevención de estas comorbilidades en niños. En los casos de lipodistrofia parcial y trastornos metabólicos graves la metreleptina puede ser considerada para pacientes hipoleptinémicos (leptina < 4 ng / ml)¹.

Entre sus efectos, cabe destacar la disminución de la hiperfagia, la mejoría de la glucemia basal desde la primera semana de su administración, reducción de la HbA1c hasta un 2% tras el primer año, mejoría de la resistencia a la insulina con reducción de los requerimientos de insulina, disminución de la esteatosis hepática, las transaminasas séricas y el grado de esteatohepatitis no alcohólica así como de los lípidos plasmáticos (reducción de triglicéridos, c-LDL y colesterol total, sin modificación de HDL). También mejora la proteinuria y la hiperfiltración. A nivel reproductivo en mujeres normaliza las gonadotrofinas, la progresión de la pubertad, el ciclo menstrual, mejora la fertilidad y disminuye los niveles de testosterona; en hombres aumenta dichos niveles^{1,3}.

TABLA 1.

Perfil farmacológico de Metreleptina (3)

Via de administración	Subcutánea
Frecuencia	Una o dos veces al día
Dosis de inicio	Personas ≤ 40 Kg: 0,06 mg/Kg/día Personas >40 Kg: Hombres: 2,5 mg/día Mujeres: 5,0 mg/día
Concentración plasmática pico (C _{max})	4,0-4,3 horas
Volumen de distribución	4-5 veces el volumen plasmático
Vida media	3,8-4,7 horas
Depuración	Renal
Eventos adversos frecuentes	Cefalea, hipoglucemia, dolor abdominal, pérdida de peso
Contraindicaciones	Obesidad común, hipersensibilidad a la metreleptina, embarazo
Interacciones farmacológicas	Potencial para alterar la expresión del CYP450

Como efectos secundarios más frecuentes la metreleptina puede provocar hipoglucemia en pacientes en tratamiento con insulina o reacciones locales en lugar de inyección. Existen casos de desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra el fármaco, con el consiguiente fracaso terapéutico. Además encontramos descritos dos casos de sepsis en pacientes que habían desarrollado anticuerpos neutralizantes, aunque presentaban otros factores de riesgo. Hay documentados algunos efectos secundarios que posiblemente estén más vinculados con la propia lipodistrofia que con el fármaco, aunque no se ha podido descartar su relación. Así, se han publicado casos de linfoma de células T, pancreatitis y desarrollo o empeoramiento de enfermedades autoinmunes (hepatitis autoinmune, glomerulonefritis, etc)^{1,5}

La asociación de diabetes mellitus tipo 1 y lipodistrofia generalizada es excepcional, siendo pocos los casos recogidos en la literatura, por lo que el efecto de la metreleptina en este tipo de pacientes está poco documentado. En los casos publicados hasta el momento se logró una mejoría de la hiperglucemia e hipertrigliceridemia, así como una reducción del gasto metabólico basal y el volumen hepático, pero el tratamiento se discontinuó bien por mal cumplimiento en algunos casos o por progresión de la nefropatía y hepatopatía en otro de ellos, desconociéndose aún si la metreleptina puede tener algún efecto sobre el desarrollo o progresión de otras enfermedades autoinmunes⁶.

En cuanto a los estudios publicados sobre eficacia y seguridad del tratamiento con metreleptina en pacientes con diabetes tipo 1 los resultados son contradictorios. Parece que en modelos animales la leptina revierte la hiperglucemia y la cetoacidosis, sin embargo su aplicabilidad en un humanos no está clara, consiguiéndose sólo beneficios mínimos como tratamiento adyuvante (mínima reducción de peso y dosis de insulina)^{7,8,9}.

La metreleptina es considerada el tratamiento de primera línea en la lipodistrofia generalizada, mejorando la hiperfagia, ayudando a la prevención de las comorbilidades y a la reducción de las necesidades de insulina. En nuestro caso, el buen control metabólico que presenta la paciente con requerimientos de insulina habituales, la ausencia de esteatosis hepática, hipertrigliceridemia o proteinuria así como el elevado coste del tratamiento y sus posibles complicaciones nos ha hecho mantener de momento una actitud expectante, sin iniciar tratamiento con metreleptina, vigilando la aparición de posibles complicaciones.

1. Brown RJ, Araujo-Villar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4500-4511.
2. Guillín-Amarelle C, Sánchez-Iglesias S, Araujo-Vilar D. Síndromes lipodistróficos infrecuentes. *Med Clin* 2015;144:80-7.
3. Lima-Martinez MM. Metreleptina: tratamiento para las complicaciones metabólicas de la lipodistrofia generalizada. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2016; 14(1):16-28.
4. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism.* 2015; 64(1):24-34.
5. Lebastchi J, Ailuni N, Neidert A, Oral EA. A report of three cases with acquired generalized lipodystrophy with distinct autoimmune conditions treated with metreleptin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(11): 3967–3970.
6. Park JY, Chong AY, Cochran EK, Kleiner DE, Haller MJ, Schatz D et al. Type 1 diabetes associated with acquired generalized lipodystrophy and insulin resistance: the effect of long-term leptin therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(1):26-31.
7. Vasandani C, Clark GO, Adams-Huet B, Quittner C, Garg A. Efficacy and safety of metreleptin therapy in patients with type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetes Care.* 2017;40 (5):694-697.
8. Perry RJ, Petersen KF¹, Shulman GI. Pleiotropic effects of leptin to reverse insulin resistance and diabetic ketoacidosis. *Diabetologia.* 2016;59(5):933-7.
9. Wang MY¹, Chen L, Clark GO, Lee Y, Stevens RD, Ilkayeva OR et al. Leptin therapy in insulin-deficient type I diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107(11):4813-9.

PUBARQUIA PRECOZ SECUNDARIA A TUMOR ADRENAL VIRILIZANTE: A PROPÓSITO DE UN CASO

AUTORES:

Tomé Fernández-Ladreda M, Guarino J, Ojeda Schuldt MB, Bautista Recio C.

CENTRO DE TRABAJO:

Hospital Punta de Europa. Algeciras.

INTRODUCCIÓN

Los tumores adrenocorticales son extremadamente raros en la infancia¹. En general, son activos desde el punto de vista hormonal, y producen cuadros clínicos variados en relación con la hiperproducción hormonal, siendo la virilización la forma de presentación más frecuente, dando lugar a una pseudopubertad precoz isosexual en el varón y a masculinización en la mujer.

En este trabajo se describe el caso de una paciente de 2 años con un tumor de la corteza suprarrenal hormonalmente activo por un aumento de producción de testosterona. El interés de esta publicación se centra en la rareza de este cáncer, y en la predisposición genética para presentarlo junto con otros tumores entre miembros de una misma familia.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente mujer de 2 años de edad que es traída a la consulta tras observar la aparición de vello sexual púbico desde aproximadamente los 18 meses de edad. Sus padres no habían observado ningún otro signo de androgenización ni aparición de telarquia o sangrado vaginal. Era hija de padres sanos de menos de 30 años de edad, sin conocimiento de consanguineidad aunque ambos procedentes de la misma población de pocos habitantes, con tallas familiares medias y sin antecedentes familiares de pubertad precoz, muertes neonatales o genitales ambiguos. No tenía hermanos.

A la exploración física observamos una pubarquia grado 3 e hipertrofia de clítoris. No se observaba la existencia de axilarquia, telarquia ni cambios de sudoración, obesidad, ni signos de hipercortisolismo. El peso y la talla se situaban en +1 desviación estándar. La presión arterial era normal. No se observaban malformaciones aparentes. A la palpación abdominal no se apreciaban masas ni visceromegalias.

Se realiza un estudio analítico que muestra niveles prepuberales de gonadotropinas y 17- β -Estradiol; sin embargo se observa una muy marcada elevación de andrógenos (tabla 1). Ante la sospecha de un tumor de la corteza suprarrenal se realiza inicialmente una ecografía y posteriormente una resonancia magnética abdominal (Figuras 1-3) que muestra la existencia de una masa de 4,5 cm en la glándula suprarrenal izquierda.

Se realiza adrenalectomía izquierda laparoscópica en el hospital pediátrico de referencia a las 2 semanas del diagnóstico observándose un lesión de las dimensiones descritas en la prueba de imagen con conservación capsular, Ki67<1% y un mínimo foco de invasión vascular. Dicha lesión fue catalogada de benigna dado que no cumplía criterios anatomo-patológicos de malignidad.

Dada la existencia de un tumor de la corteza suprarrenal virilizante en una paciente de corta edad (2 años) se realizó una anamnesis exhaustiva recabando datos sobre antecedentes familiares de tumores. No presentaba familiares de primer grado afectados de tumores pero 2 tías abuelas de la rama paterna fallecieron por debajo de los 30 años de edad de neoplasia de mama y glioma cerebral respectivamente y un primo de la rama materna estaba siendo estudiado en el mismo centro tras haber sido diagnosticado recientemente de un carcinoma suprarrenal. No presentaba ningún otro antecedente de tumores en la rama materna.

El estudio genético de la paciente mostró una mutación en c375G>A del gen TP53. Ambos progenitores están siendo estudiados en el momento actual.

Tras la cirugía los niveles de andrógenos se han normalizado (tabla 2) y no se han observado nuevas lesiones en las ecografías abdominales periódicas.

Tabla 1. Determinaciones analíticas al diagnóstico.	
DHEA-S μg/dl (VN: 33-280)	3640
17-OH-Progesterona ng/ml (VN<1.7)	>20
Testosterona ng/ml (VN<0,8 en mujeres adultas)	1,9

Tabla 2. Determinaciones analíticas tras la cirugía.	
DHEA-S μg/dl (VN: 33-280)	25
17-OH-Progesterona ng/ml (VN<1.7)	0.3
Testosterona ng/ml (VN<0,8 en mujeres adultas)	0,07

FIGURA 1.
RMN Abdomen/Corte sagital

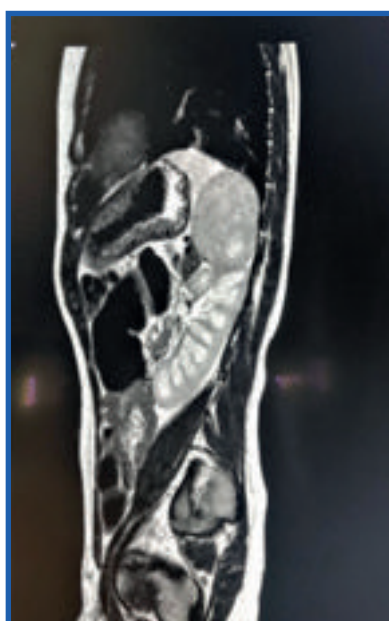


FIGURA 2.
RMN Abdomen/Corte coronal

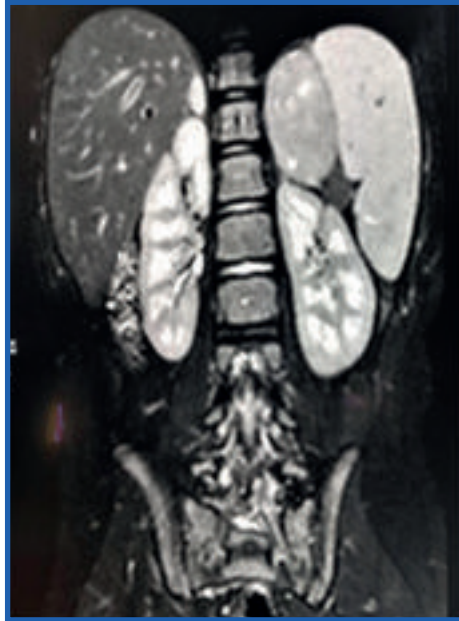
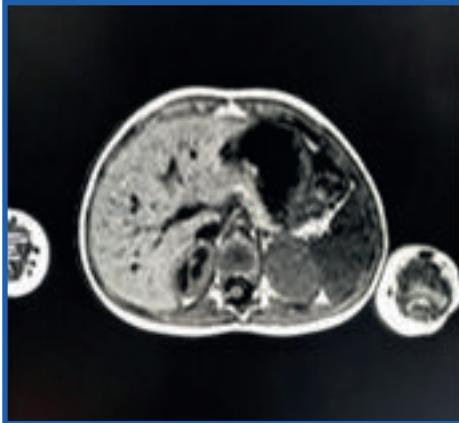


FIGURA 3.
RMN Abdomen/Corte axial



DISCUSIÓN

Los tumores adrenocorticales son extremadamente raros en la población pediátrica, comprendiendo aproximadamente el 0,2% del total de tumores en niños¹. La forma más común de presentación de estos tumores es la virilización aislada (50-84% según las series) siendo menos frecuente la presentación en forma de hipercortisolismo o hiperaldosteronismo. Como consecuencia se apreciará aparición brusca y de progresión rápida de vello sexual púbico y axilar, acné, aceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración esquelética; con aumento de tamaño y pigmentación

del pene y el escroto en varones e hirsutismo e hipertrofia y erectilidad del clítoris en niñas. Estos tumores tienen una tendencia bimodal, siendo más frecuentes en los primeros 5 años de la infancia y en la cuarta y quinta décadas en la vida adulta. En todos los rangos etarios son más frecuentes en el sexo femenino². Una edad inferior a 4 años al diagnóstico y la virilización aislada como forma de presentación se ha asociado con mejor pronóstico de estas lesiones³.

La etiología de estos tumores solo se conoce parcialmente. No obstante, la aparición de mutaciones en el gen supresor de tumores TP53 se observa en la mayoría de los casos (aproximadamente 80%), tanto en los tumores adrenocorticales aislados como en aquellos asociados a otros síndromes familiares como el de Li Fraumeni⁴. Con mucha menor frecuencia los tumores adrenocorticales pediátricos se presentan en pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann, MEN1 o Complejo de Carney. Existen algunas características clínicas que deberían hacer sospechar la existencia de un síndrome hereditario con predisposición al desarrollo de tumores. Estas características son: tumor adrenocortical diagnosticado durante la infancia, malformaciones congénitas asociadas al diagnóstico de tumor adrenocortical, tumores bilaterales, otros familiares afectados con tumores de la corteza suprarrenal (TCS) o número elevado de familiares con cáncer o segundos tumores en el mismo individuo⁴.

En nuestro caso se trataba de una paciente de 2 años de edad con un tumor de origen suprarrenal y virilización y un familiar diagnosticado de un tumor de las mismas características que la paciente, también a edad temprana, lo cual hacía sospechar de un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer y obligaba a la realización de un estudio genético.

Se confirmó la existencia de una mutación en el gen TP53 que sugiere un síndrome de Li Fraumeni (SLF), el cual es un síndrome de cáncer hereditario muy heterogéneo con patrón de herencia autosómico dominante con una penetrancia del 85% a los 50 años⁵. Se caracteriza por la aparición, en edades tempranas, de múltiples tumores en varios miembros de un mismo grupo familiar. El tipo de tumores que pueden presentar los pacientes afectados de SLF es variado, siendo los más comunes los de tejidos blandos, osteosarcomas, mama, cerebro, TCS y leucemia. El 70% de los casos de SLF presentan mutaciones del gen supresor tumoral TP53 localizado en 17p13.1 y que codifica la proteína p53. Al SLF secundario a mutaciones en el gen TP53 se le denomina SLF tipo 15. Como se mencionó anteriormente la mayoría de los niños con TCS presentan mutaciones en el TP53 pero solo el 6,5% de pacientes con SLF serán diagnosticados de un tumor adrenocortical⁴. Los criterios diagnósticos clínicos

precisan 3 casos en la familia de tumores asociados al síndrome: un probandus con un tumor típico de Li-Fraumeni diagnosticado antes de los 45 años; un familiar de primer grado con cualquier cáncer antes de los 45 años, un familiar de primer o segundo grado con cáncer antes de los 45 años o sarcoma a cualquier edad⁶. En nuestro caso, la paciente que presentaba una mutación en el gen TP53 no cumplía estrictamente los 3 criterios clínicos referidos aunque sí presentaba antecedentes familiares de tumores "típicos" a edad temprana que sugieren un síndrome de Li-Fraumeni. Existe la posibilidad de que sus progenitores aún no hubieran desarrollado ningún tumor por ser de edad inferior a 30 años. La existencia de tumores "típicos" a una edad joven en ambas ramas de la familia sugiere la existencia de una posible consanguinidad.

Independientemente de la asociación con un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer, el tratamiento de elección de los TCS es quirúrgico, siendo el tamaño de la lesión y el grado de resección de la misma los factores pronósticos más importantes³. En nuestro caso se consiguió la resección completa del tumor sin datos de recidiva del mismo en el momento actual.

En conclusión, los tumores de la corteza suprarrenal son raros en la infancia y en muchos casos pueden estar asociados a síndromes de predisposición hereditaria al cáncer, por lo que es importante realizar una historia clínica completa en estos pacientes con el fin de detectar antecedentes personales o familiares que sugieran estas entidades y así poder realizar el seguimiento clínico más adecuado en cada caso.

1. Min Jeng Cho, Dae Yeon Kim, Seong Chul Kim, Tae Hoon Kim, In Koo Kim. Adrenocortical tumors in children 18 years old and younger. *J Korean Surg Soc* 2012;82:246-250.
2. Martos-Moreno G.A., Pozo-Román J, Argente. Tumores suprarrenales en la infancia. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79(3):187.
3. Ribeiro RC, Pinto EM, Zambetti GP, Rodriguez-Galindo C. The International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry initiative: Contributions to clinical, biological, and treatment advances in pediatric adrenocortical tumors. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;351:37-43.
4. Else T, Association of Adrenocortical Carcinoma with Familial Cancer Susceptibility Syndromes. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 March 31; 351(1): 66–70.
5. Varley JM, Evans DG, Birch JM (1997) Li-Fraumeni syndrome--a molecular and clinical review. *Br J Cancer* 76:1-14
6. Malkin D. Li-Fraumeni Syndrome. *Genes Cancer*. 2011 Apr; 2(4): 475–484.

A PROPÓSITO DE UN CASO CON HIOPARATIROIDISMO SEVERO POSTQUIRÚRGICO TRATADO CON TERIPARATIDA

AUTORES:

Álvarez O'Dogherty, A; Prior Sánchez, I; De Damas Medina, M; Arraiza Irigoyen, C; Martínez Ramírez, MJ. Endocrinología y Nutrición.

CENTRO DE TRABAJO:

UGC Complejo Hospitalario de Jaén.

Se presenta el caso de un varón de 56 años (exfumador y ex bebedor) diagnosticado de un carcinoma escamocelular de laringe infiltrante por el que es intervenido de una laringuectomía lateral en enero de 2015. En agosto de 2015 presenta una recidiva en la cuerda vocal derecha que condiciona una obstrucción glótica y disnea, resueltas mediante la realización de traqueostomía.

En enero de 2017 presenta una nueva recidiva tumoral que obliga a realizar una cirugía agresiva (tiroidectomía total + paratiroidectomía total + vaciamiento ganglionar + quimioradioterapia posterior), dejando al paciente con un hipotiroidismo e hipoparatiroidismo postquirúrgicos. Tras la resección y el tratamiento coadyuvante inicia suplementación con calcio, vitamina D, levotiroxina, dieta triturada y suplementos orales con fórmulas hipercalóricas e hiperproteicas.

En junio de ese mismo año aparece una lesión en hipofaringe (Figura 1 y 2) que le ocasiona disfagia progresiva e importante pérdida de peso (16% en el último año, VSG: Grado C, MUST: 4), dando lugar a una desnutrición mixta severa, precisando colocación de gastrostomía definitivamente en noviembre de 2017.

En este momento recibe el siguiente tratamiento: calcitriol 0,5 mcg/24 horas, calcio carbonato 2,5 g/8 horas, levotiroxina 150 mcg/24 horas, pregabalina 75 mg/12 horas, metoclopramida 10 mg, omeprazol 20 mg/24 horas, fentanilo 175 mcg/3 días, fortecortin 4 mg/24 horas.

En enero de 2018 recibe un nuevo ciclo de quimioterapia y dos semanas después ingresa en la planta de hospitalización por un cuadro de astenia, deterioro del estado general y neurológico, infección respiratoria y hormigueos en la boca.

Tras descartar que el cuadro neurológico fuese secundario a metástasis mediante la realización de una resonancia magnética (Figura 3), llama la atención la presencia de hipocalcemia (calcio corregido: 6,64 mg/dL) junto con otros déficits: hiponatremia (sodio: 131 mEq/L), hipopotasemia (potasio: 3,3 mEq/L), hipomagnesemia (magnesio: 1,6 mg/dL), hipofosfatemia (1,5 mg/dL), ferropenia (49 mcg/dL), así como elevación de TSH.

Para poder remontar la hipocalcemia se precisa de la administración de hasta 15 ampollas de gluconato cálcico, 12 sobres de calcio oral y tres comprimidos de rocaltrol 0,5 mcg al día. Resulta llamativo cómo se elevan los requerimientos de calcio teniendo en cuenta que hasta el momento estaba bien controlado con el tratamiento habitual. La hipocalcemia severa, junto con los múltiples déficits iónicos, hace pensar en un síndrome de malabsorción, probablemente secundario al tratamiento con quimioterapia (último ciclo administrado en las semanas previas al ingreso).

JUICIO CLÍNICO

Carcinoma de laringe estadio IV, intervenido con recaída regional y pulmonar, en tratamiento con paclitaxel hasta enero de 2017

Hipotiroidismo e hipoparatiroidismo postquirúrgicos

Hipocalcemia severa de difícil control

Nutrición enteral por gastrostomía

Desnutrición mixta

Cuadro de malabsorción intestinal probablemente secundario a quimioterapia

EVOLUCIÓN

Sin embargo, pese a las altas dosis de calcio, resulta imposible remontar la calcemia sin retirar el aporte intravenoso. Por ello se decide iniciar tratamiento con teriparatida 20 mcg (uso compasivo) en inyección subcutánea cada 12 horas, pudiendo mantener adecuadas calcemias reduciendo el aporte de calcio oral y suspendiendo la

administración intravenosa, haciendo posible el tratamiento ambulatorio (Figura 4). El tratamiento al alta fue el siguiente: teriparatida 20 mcg/8 horas, calcio oral 4 sobres/8 horas, calcitriol 0,5 mcg/12 horas, magnesio NM/8 horas, levotiroxina 200 mcg/24 horas, nutrición enteral 1500 cc con fórmula hiperproteica hipercalórica sin fibra.

Un mes después los niveles de calcio alcanzaron el rango de normalidad con calciuria discreta (calcio corregido: 8,9 mg/dL, magnesio: 1,6 mg/dL, calciuria: 0,34 mL/24 horas). Sin embargo, tres meses después en la analítica de control, nos encontramos con la aparición de hipercalcemia, hipermagnesemia e hipertiroidismo (calcio corregido: 11,2 mg/dL, calciuria: 115 mg/24 horas, magnesio: 2,75 mg/dL, TSH: 0,05 mUI/mL, T4: 2,05 ng/dL) probablemente secundarios a la mejoría de la función intestinal y la ausencia de quimioterapia. Ante este hallazgo se decide suspender la teriparatida y reducir notablemente las dosis de calcio, magnesio y levotiroxina.

Actualmente está pendiente de nueva revisión con control analítico.

DISCUSIÓN

El uso de teriparatida no está aprobado para el tratamiento del hipoparatiroidismo en España (sí en EEUU desde el 2015), únicamente en casos de osteoporosis y en pseudohipoparatiroidismos.

Sin embargo, puede plantearse su uso en el hipoparatiroidismo postquirúrgico fuera de ficha técnica (como uso compasivo) en: hipocalcemias de difícil control, con hiperfosfatemia, altos requerimientos de calcio y vitamina D, malabsorción intestinal, disminución de la calidad de vida ¹.

En un artículo recientemente publicado en enero de 2018 en el Journal Clinical Endocrinology Metabolism ², la administración de dos inyecciones de teriparatida en un ensayo sin grupo control en pacientes con hipoparatiroidismo postquirúrgico consiguió elevar y mantener calcemias normales, reduciendo los niveles de fosfatemia así como el aporte oral con calcio y vitamina D, mejorando la calidad de vida de los pacientes (menor incidencia de hipocalcemias con mejor adherencia al tratamiento (calcio oral frente a inyección subcutánea).

Es importante valorar la presencia o el aumento de la excreción de calcio en orina, puesto que se trata de pacientes en tratamiento crónico en los que existe mayor riesgo de efectos adversos, fundamentalmente a nivel renal (nefro y urolitiasis, nefrocalcinosis, hiperfosfatemia).

En este sentido, la teriparatida se muestra superior frente al tratamiento convencional con calcio y vitamina D, al mantener calciurias más bajas debido a la acción fisiológica de la PTH. No obstante, este efecto se ha observado fundamentalmente cuando se realiza infusión continua de parathormona en bomba (uso común en pacientes pediátricos) y en algunos casos de administración subcutánea dos veces al día, donde la administración resulta más fisiológica ³.

También resulta interesante la acción que la PTH ejerce sobre el hueso, estimulando la formación de este (efecto anabólico), objetivada por el aumento de fosfatasa alcalina en diferentes publicaciones. A pesar de que en ficha técnica no se aconseja su uso más allá de dos años debido a la aparición en ensayos preclínicos de osteosarcomas en ratas, no se ha registrado ningún caso en humanos, existiendo ensayos clínicos de hasta seis años de duración ⁴.

Todos estos argumentos van a favor de plantear el uso de teriparatida en hipoparatiroidismos quirúrgicos. Sin embargo, su elevado coste, la falta de experiencia clínica, la escasez de ensayos clínicos y la posibilidad de encontrar sesgos en los mismos (en ocasiones falta un grupo control, no se definen bien las características basales de los sujetos...) hacen que no sea considerado tratamiento de primera línea.

Sería interesante ampliar el número de estudios controlados, incluyendo a mayor número de pacientes para valorar el beneficio de incluir teriparatida como alternativa directa al tratamiento convencional en hipoparatiroidismos postquirúrgicos.

FIGURA 1 Y 2.

TC y PET cervicales: recidiva tumoral e hipercaptación (SUVmax 15) en base de lengua y orofaringe respectivamente.

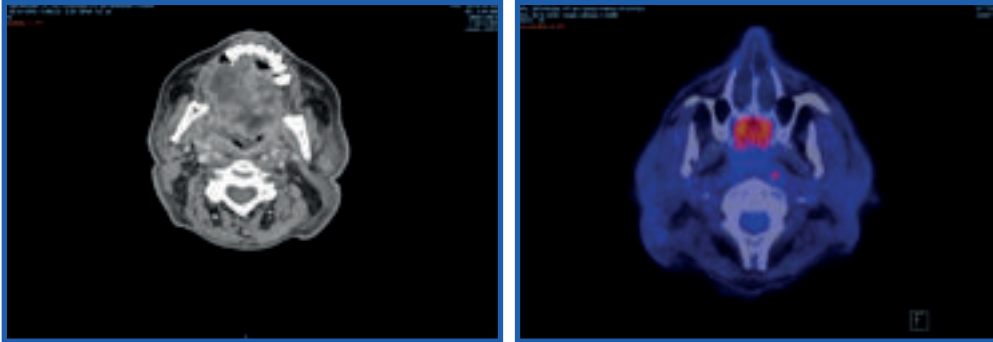


FIGURA 3.

RM cerebral sin alteraciones patológicas.

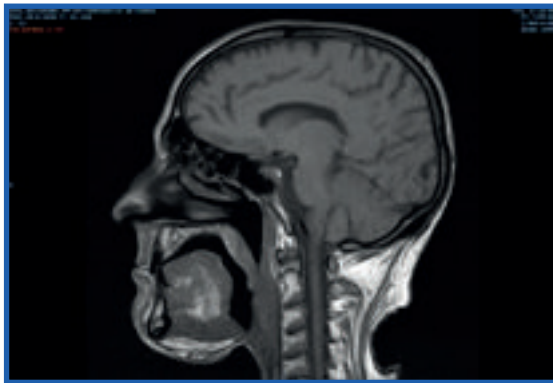
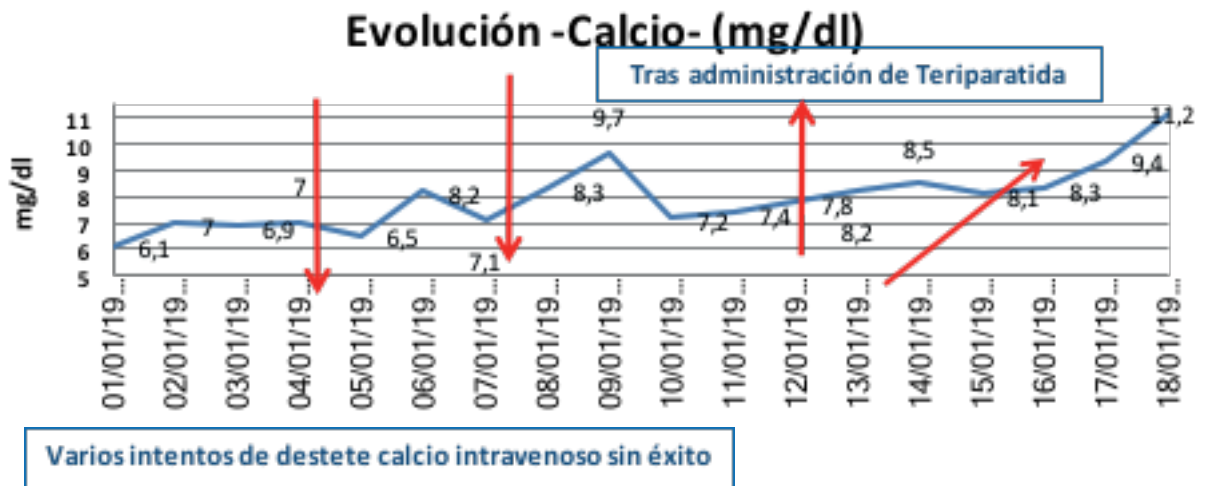


FIGURA 4.

Gráfico evolutivo del calcio durante el ingreso y el alta.



1. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015;173:G1-G20.
2. Palermo, A ; Santonati, A; Tabacco, G; Bosco, D; Spada, A; Pedone, C; Raggiunti, B; Doris, T; Maggi, D. PTH(1–34) for Surgical Hypoparathyroidism: A 2-Year Prospective, Open-Label Investigation of Efficacy and Quality of Life. *J Clin Endocrinol Metab*, January 2018, 103(1):271–280.
3. Cusano, E; MR, Rubin; Bilezikian, JP; DH Silberberg; DL Silberberg. Parathyroid hormone therapy for hypoparathyroidism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 29 (2015) 47e55.
4. SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición [Internet]. Madrid. GSK. Disponible en: <http://manual.seen.es/article?id=55114dc0-ff40-4b09-b9ce-44feac18103c>.

CORTISOL ABERRANTE

AUTORES:

Hernández-García Carmen, Díaz-Perdigones Cristina María, Picón-César María José, Maraver-Selfa Silvia, Clu-Fernández Carlos, Tinahones-Madueño Francisco.

CENTRO DE TRABAJO:

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria (Málaga)

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cushing (SC) es el conjunto de manifestaciones clínicas derivadas de un exceso crónico de glucocorticoides. En la mayoría de las ocasiones son de origen exógeno y, menos frecuentemente, provienen de la corteza suprarrenal (SC endógeno). Podemos clasificar el SC endógeno según intervenga la ACTH en dependiente de ACTH o independiente de ACTH, suponiendo este último el 15-20% de los casos. La mayoría de ellos se deben a adenomas o carcinomas unilaterales, constatándose en menos del 2% como resultado de hiperplasia nodular bilateral primaria (tanto macro como micronodular). La hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral (HSMB) es una forma rara de SC, que puede ser debida en muchos de estos casos, a la expresión de receptores aberrantes en la glándula, que se vean activados por otras hormonas, resultando en un aumento de producción de cortisol de forma no fisiológica⁽¹⁻³⁾.

CASO CLÍNICO

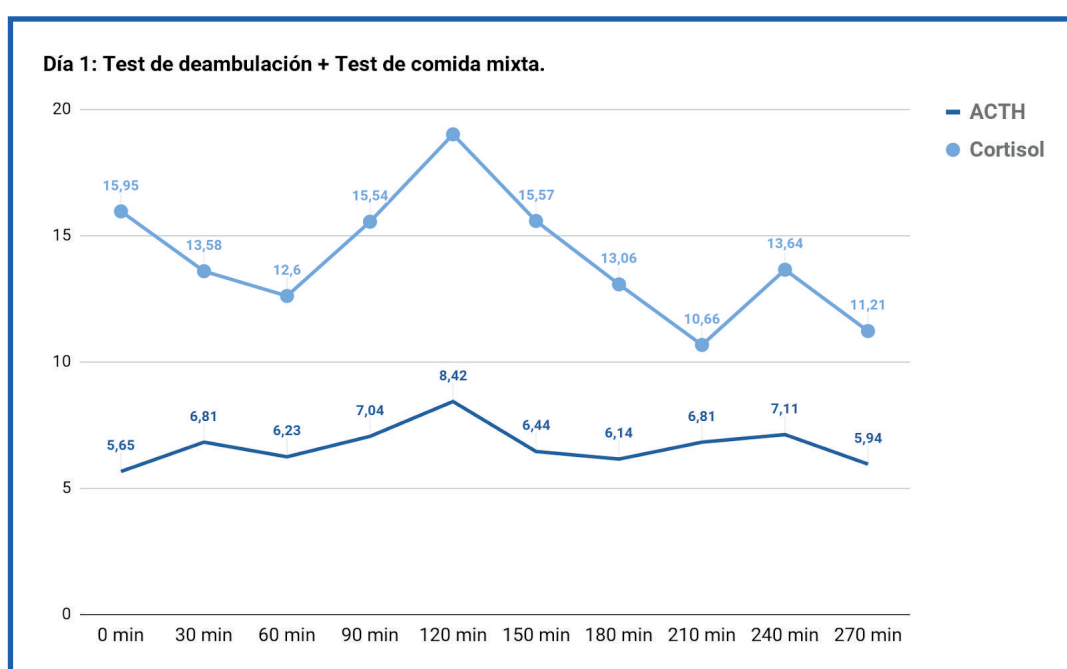
Mujer de 59 años con antecedentes personales de hernia de hiato y en seguimiento por oncología tras intervención quirúrgica de tumor GIST en intestino delgado en el año 2000, sin evidencia de enfermedad desde entonces. Es derivada a nuestras consultas nueve años después, por hallazgo en TAC de control de imágenes compatibles con masas suprarrenales nodulares bilaterales: izquierda de unos 3 cm y derecha de 5 cm, ya presentes en estudios previos. La paciente no presenta clínica que nos haga sospechar de funcionalidad de las lesiones, estigmas cushingoides ni otra sintomatología. Inicio de menopausia hace alrededor de 7

años, aproximadamente desde la misma data en la que desarrolla a la exploración física obesidad generalizada e hipertensión arterial (media en domicilio de 153/104 mmHg), que mantiene. Analíticamente destaca: Glucosa 106mg/dl, HbA1c 5.8%, LDL 164mg/dl, cortisol basal 13.37mcg/dl, ACTH 5.21pg/ml, CLU 173mcg/24horas; catecolaminas en orina, aldosterona, renina y andrógenos suprarrenales normales y test de Nugent 5.54 mcg/dl (patológico). Se inició tratamiento con simvastatina 20 mg/24horas y amlodipino 5 mg/12horas. Se realizó determinación de cortisol vespertino (9.25mcg/dl, que indica que no ha perdido el ritmo de secreción) y Test de Liddle con 0.5mg dexametasona cada 6 horas durante 2 días: Cortisol 5.26mcg/dl y ACTH <5pg/ml que indica una supresión parcial.

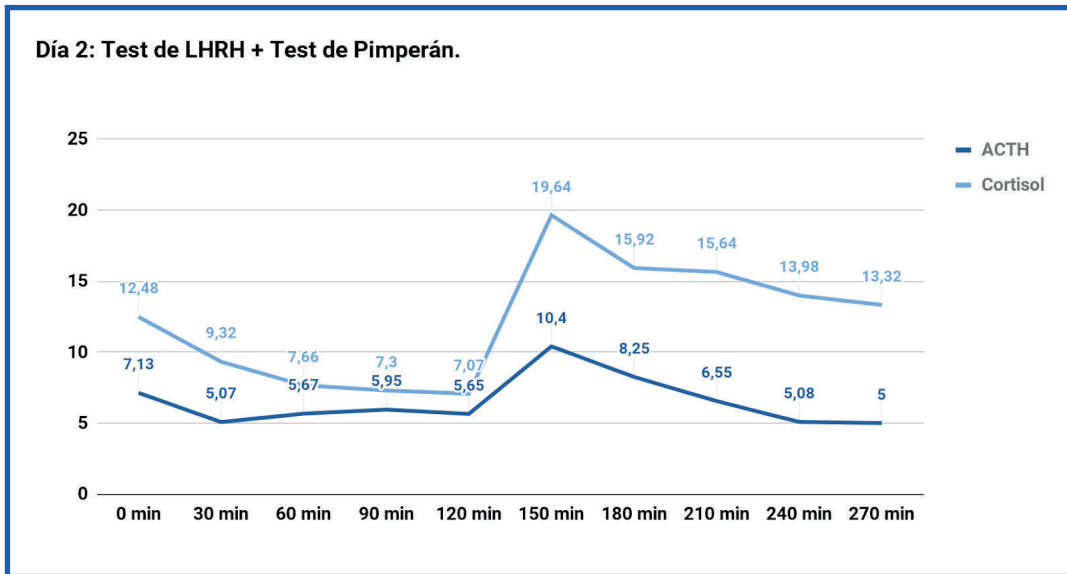
Dados los resultados analíticos de hipercortisolismo de origen adrenal y el tamaño de la lesión derecha se realiza suprarrenalectomía derecha en el 2012 y se añade Metformina 850mg/24horas por desarrollo de glucemia basal alterada.

En las revisiones durante tres años postintervención, se evidencia mínimo crecimiento de la lesión de la suprarrenal izquierda, mal control tensional y persistencia del hipercortisolismo (test de Nugent seriados nunca inferiores a 3mcg/dl).

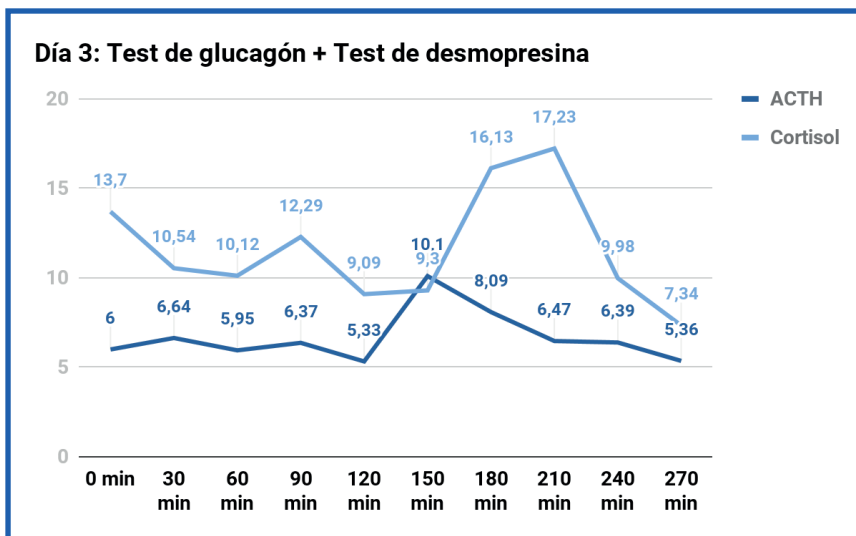
Ante esta situación se plantea la realización de test para la detección de receptores aberrantes de la glándula adrenal: el primer día se realizó test de deambulación que a los 150 min se toma como basal para test de comida mixta con la ingesta de un suplemento nutricional hipercalórico-hiperproteico, resultando ambos negativos.



El segundo día, se realizó test de LH/RH que resultó con elevación de cortisol un 57% respecto al basal a los 150 minutos, momento que tomamos como basal para el test de Primperán, el cuál fue negativo.



Y por último, un tercer día se realizó el test de glucagón que resultó negativo y, a partir de los 150 min, el test de desmopresina en el cual observamos una elevación del cortisol un 50% respecto al basal a los 210 minutos.



Ante la positividad del test para receptores de LHRH se plantea el tratamiento del hipercortisolismo de la paciente con análogos de gonadotropinas en aras de evitar una suprarrenalectomía bilateral y la consiguiente toma de corticoides de por vida. No tendremos en cuenta la presencia de receptores para la desmopresina ya que no aporta beneficio terapéutico por no haber alternativa farmacológica que haya aportado eficacia, como posteriormente se indica.

DISCUSIÓN

Como en el caso que hemos desarrollado, la presentación clínica más frecuente del SC asociado al HSMB es como hallazgo incidental. La evaluación endocrinológica suele mostrar alteraciones leves en la secreción del cortisol, que se suele presentar como cushing subclínico con hallazgos inespecíficos como obesidad, HTA, o DM2 aunque también puede encontrarse en el estudio de un SC manifiesto y una respuesta anormal a los test de supresión. Se considera positivo un aumento del cortisol mayor al 50% en alguna de las determinaciones respecto al basal en cualquiera de los test realizados y no significativo, un aumento entre 30-50%. El CLU suele ser normal.

Se detecta generalmente en la quinta o sexta década de la vida(5). Estudios en pacientes con HSMB y SC han mostrado que un 77-87% presentaban respuesta aberrante del cortisol al menos a uno de los estímulos, la mayoría a vasopresina y serotonina, lo que podría posibilitar el tratamiento médico con fármacos antagonistas.

Se han utilizado fármacos como octeótrido en el caso del SC dependiente de GIP, el antagonista del receptor V1 OPC-21268 para el dependiente de vasopresina, propranolol en el dependiente de catecolaminas o leuprida para el dependiente de LH. Sin embargo, no hay experiencia clínica con antagonistas de receptores 5-HT ni V1. Habitualmente, la adrenalectomía bilateral laparoscópica es el tratamiento de elección, pero dado que esta intervención requiere la suplementación con corticoides de por vida, se ha propuesto la adrenalectomía unilateral en casos seleccionados, extirpando la de mayor tamaño⁽⁹⁾.

En nuestro caso, ya que la paciente ya había sido intervenida en un primer tiempo, la sospecha diagnóstica fue posterior a la misma y el tratamiento con leuprida se instauró tras la confirmación de los test realizados.

El caso presentado pone de manifiesto la importancia de tener un alto grado de sospecha a la hora de diagnosticar formas menos frecuentes de SC que pueden camuflarse con otras afecciones tan prevalentes en nuestro medio como la DM2, obesidad y la HTA. El tratamiento clásico del SC puede modificarse en el futuro mediante la profundización en el estudio de estas entidades si disponemos de resultados de test anormales que nos pudieran orientar hacia otro tipo de terapias más válidas por estar mejor enfocadas.

1. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK: Cushing's syndrome. *Lancet*. 2015; 386:913-27.
2. Lahera Vargas M, Varela da Costa C. Prevalencia, etiología y cuadro clínico del síndrome de Cushing. *Endocrinol Nutr*. 2009; 56:32-9.
3. De Venanzi A, Asmar G, Bourdeau I, Barrison M, Lacroix A. Primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21:177-84.
4. Lacroix A, Mircescu H, Harriet P. Clinical evaluation of the presence of abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocrinologist*. 1999;9:9-15.
5. El Ghorayeb N, Bourdeau I, Lacroix A. Multiple aberrant hormone receptors in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015;176:M45-60, <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-15-0200>
6. De Groot JW, Links TP, Themmen AP, Looijenga LH, de Krijger RR, van Koetsveld PM, et al. Aberrant expression of multiple hormone receptors in ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2010;163:293-9.
7. Goni Iriarte MJ. Síndrome de Cushing: situaciones especiales. *Endocrinol Nutr*. 2009;56:251-61.
8. Outeirino E, Penín M, Cordero F. Síndrome de Cushing por receptores corticosteroideos aberrantes. *Endocrinol Nutr*. 2007;54:379-89.
9. Debillon E, Velayoudom-Cephe FL, Salenave S, Caron P, Chaffanjon P, Wagner T et al. Unilateral adrenalectomy as a first-line treatment of Cushing's syndrome in patients with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:4417-24. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-2662>.

HIPERANDROGENISMO OVÁRICO POR TUMOR DE CÉLULAS DE LEYDIG

AUTORES:

A Jiménez Sánchez, G Martínez de Pinillos Gordillo, JA Romero Porcel, C Carretero Marín, RL Elizondo González, I Fernández Peña, ID Fernández López, MV Cózar León.

CENTRO DE TRABAJO:

UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Valme, AGS Sur de Sevilla.

RESUMEN DEL CASO

Mujer de 60 años, caucásica, que valoramos en 2015 por hirsutismo, derivada desde otra Comunidad Autónoma.

La paciente refería caída del cabello y aparición de vello en labio superior, mentón y abdomen desde 2006 (al debut de su menopausia) sin alteraciones de la composición corporal, el ánimo o la libido.

No presentaba hábitos tóxicos, factores de riesgo cardiovascular ni enfermedades conocidas. Había sido sometida en 2009 a suprarrenalectomía izquierda por adenoma no funcionante. Dentro de sus antecedentes, destacar menarquia a los 12 años, menstruaciones regulares, 3 gestaciones y 3 hijos sanos a término. No tomaba tratamientos médicos ni suplementos.

A la exploración, presentaba alopecia andrógina e hirsutismo generalizado (Ferriman-Galway de 14 puntos), con tono de voz normal y sin cliteromegalia. Índice de Epworth dentro de la normalidad.

Analíticamente, dehidroepiandrosterona-sulfato, delta-4-androstenodiona, globulina fijadora de hormonas sexuales, cortisol, corticotropina, insulina, péptido C, modelo homeostático de insulinoresistencia, función hepatorrenal, hemoglobina y hematocrito normales. Gonadotropinas, estrógenos y progesterona (incluyendo 17-hidroxi progesterona) en rango de menopausia. Incremento de testosterona total (2,93 ng/ml) y libre (3,10 pg/ml) con índice androgénico elevado (13%) y dislipemia IIa. Ver Tabla 1 para más información.

Se inició finasteride 2,5 mg diarios, con una discreta mejoría transitoria de la alopecia sin modificaciones en otros parámetros clínicos ni analíticos. Posteriormente aumentaron el hirsutismo y la testosterona total (3,81 ng/ml) y libre (10,46 pg/ml) de forma inexorable.

Para localizar el origen del hiperandrogenismo, se programó un test largo de supresión de andrógenos con dexametasona (2 mg diarios, 5 días), que fue negativo (testosterona total previa: 4,13 ng/ml, posterior 3,73 ng/ml, descenso del 10%), señalando por tanto su producción ovárica.

Para estudiar morfológicamente la glándula se solicitaron TC abdominal (con suprarrenal derecha normal y resto de exploración sin hallazgos) y RM pélvica (donde se describe una imagen pseudonodular de 16 mm en ovario derecho, levemente hiperintensa en T1 SPIR y sobre todo en T2, que se realizaba con contraste de forma homogénea. Las imágenes más representativas quedan recogidas en la Figura 1.

Ante estos hallazgos, la paciente fue derivada a Ginecología para plantear una ooforectomía, que dicho servicio desestimó tras no encontrar la masa en ecografía transvaginal convencional. Dada la solidez clínico-analítica de la sospecha, rederivamos a la paciente solicitando valoración mediante ecógrafo de alta resolución, con el cual se constató dicha formación, levemente hiperecogénica y sin flujo significativo en Doppler, detallándose también un endometrio lineal. Finalmente, se efectuó una doble anexectomía bilateral laparoscópica diagnóstico-terapéutica en Enero de 2018.

Finalmente, Anatomía Patológica describió una masa bien delimitada de 17 mm con células de aspecto esteroideo, microvacuoladas y con cristales de Reinke, compatible con tumor de células de Leydig.

Tras la intervención, evidenciamos una normalización de la testosterona total (0,21 ng/ml) acompañada de una importante mejoría clínica, remitiendo el hirsutismo y la alopecia sin requerir finasteride.

ARGUMENTACIÓN

El hiperandrogenismo de nueva aparición en mujeres postmenopáusicas requiere el diagnóstico diferencial entre el tumor adrenal u ovárico, el síndrome de Cushing y la hipertecosis ovárica, entre otras posibilidades más infrecuentes. Debemos recoger en anamnesis la cronología de los síntomas, el historial ginecobstétrico, tratamientos que puedan inducir hirsutismo o hipertriosis o comorbilidades sugestivas de Cushing. A la exploración, cuantificaremos el hirsutismo mediante escala de Ferriman-Galway y buscaremos alopecia androgénica o datos de virilización (cliteromegalia, cambio en el tono de voz y aumento de masa muscular). No obstante, la semiología de forma aislada no es un buen discriminador para filiar su origen. [1]

Analíticamente, una testosterona basal por encima de 0.86 ng/ml (3 nmol/l) en mujeres de más de 40 años tiene una sensibilidad del 53% y especificidad del 95% para causa tumoral, que aumenta al 100% subiendo el umbral a 2.10 ng/ml (7.3 nmol/l). [1] No obstante, mantiene un bajo valor predictivo dado que este rango de testosterona total no es exclusivo de las causas tumorales, habiéndose descrito valores de testosterona total de hasta 4 ng/ml en la hipertecosis ovárica [2]. Además, algunos de estos tumores pueden producir andrógenos diferentes a la testosterona [3] y los tumores adrenales pueden producir testosterona como único andrógeno [4] o cursar con una elevación mínima de DHEA-S. Por ello, es necesario determinar otros andrógenos y efectuar un test de supresión de testosterona total con dexametasona. El objetivo de esta prueba es inhibir el eje hipotálamo-hipofisio-suprarenal para descartar una contribución adrenal al hiperandrogenismo. El test es positivo para origen ovárico si la paciente no disminuye su testosterona total un 40% con respecto a su determinación basal. El protocolo inicial fue publicado por Ehrmann [5] utilizando dexametasona 2 mg diarios durante 5 días y modificado por Derksen, con una sensibilidad y especificidad del 100%. Un cortisol plasmático suprimido refleja una preparación adecuada. Kaltsas ha propuesto un test corto (dexametasona 2 mg diarios durante 2 días) con una sensibilidad del 100% y especificidad del 88%. En casos negativos de alta sospecha administrarse prednisona 2,5 mg en desayuno y 5 mg en cena durante un mes para asegurar la supresión del eje. [6] El cateterismo venoso adrenal no suele aportar valor diagnóstico en pacientes con test de supresión negativo y su uso rutinario no está recomendado. [7]

Nuestro caso no presenta hiperinsulinemia clínica o analítica ni hallazgos de imagen compatibles con una hipertecosis ovárica. Cabe reseñar que si bien nuestra el nivel medio de testosterona total (3.12 ng/ml) es similar al descrito en la revisión de casos de Sarfati (2.6 ng/ml) [8] los niveles de androstenediona (1.57 ng/ml) folitropina (84.3 U/l) y lutropina (40,15 U/l) se asemejaban a los del grupo de hiperandrogenismo postmenopáusico no tumoral (4.1+/-3.3 ng/ml, 66.5+/-26.0 U/l y 24.1+/-8.9 U/l, respectivamente), lo cual refleja la gran variabilidad de expresión hormonal en estos tumores. Interesantemente, la producción de estradiol descendió tras la intervención, posiblemente debido a aromatización del exceso de andrógenos por células de la granulosa [9].

Una vez que hemos determinado el fenotipo analítico el siguiente paso es solicitar

estudios de localización por imagen para cerrar el diagnóstico diferencial. La resonancia magnética es la técnica de mayor rentabilidad diagnóstica en tumores ováricos (sensibilidad 100%, especificidad 80%). Estas neoplasias pueden ser estructuras relativamente pequeñas y ocasionalmente incluidas dentro de ovarios de apariencia poliquística, que por tanto pueden pasar desapercibidas en técnicas como la tomografía computerizada (sensibilidad 87% y especificidad 16%) o la ecografía transvaginal (sensibilidad 73% y especificidad 59%). [10] Según Safarti, el valor predictivo negativo es máximo para la resonancia magnética (100%) frente a la ecografía (73%), teniendo ambos valores predictivos positivos similares (78% frente a 71%). Sonográficamente, la mayor parte de tumores ováricos productores de andrógenos son sólidos, sin calcificaciones, confinados al ovario y sin ascitis al debut, como en este caso.

El tratamiento curativo definitivo y por tanto de elección en los tumores ováricos productores de andrógenos es la exéresis. Cuando no sea factible, múltiples fuentes abogan por el uso de agonistas competitivos de GnRH.

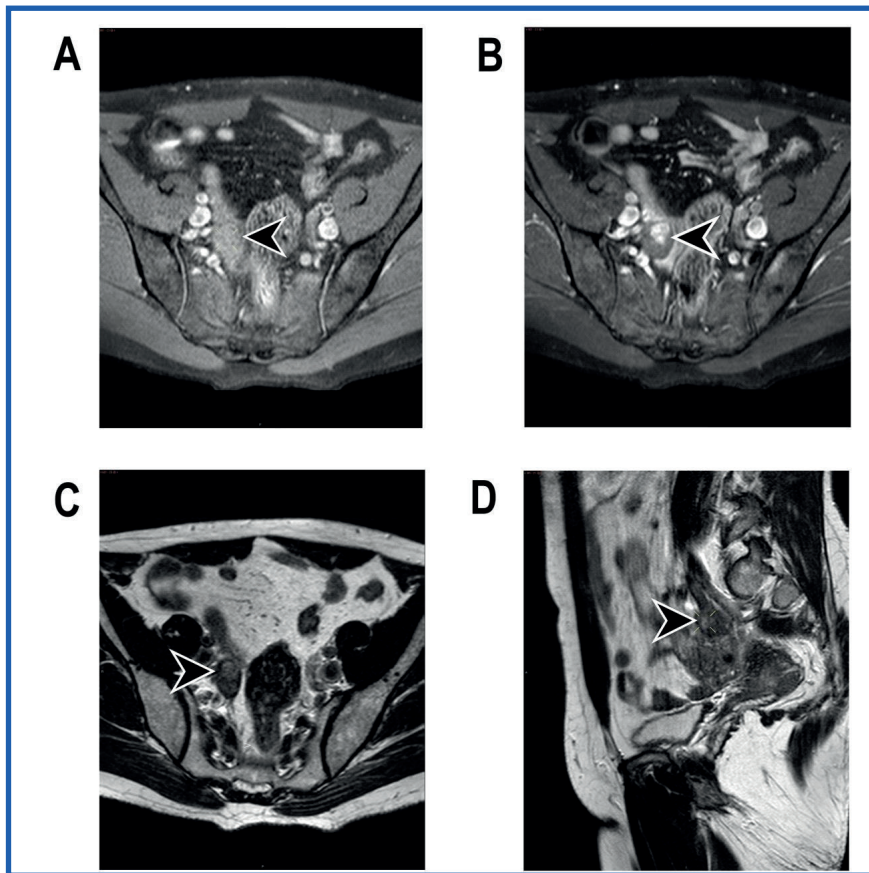
TABLA 1.

Analitos en plasma de forma previa y posterior al tratamiento quirúrgico, comparados con una serie de casos [1]

Analitos en plasma	Rango	Previo	Posterior	Kaltsas y col.
Foliotropina (U/l)	25-135	84,33	86,7	
Lutropina (U/l)	7,5-58,5	40,15	40,5	
Prolactina (mg/dl)	4,5-23,5	5,39	7,22	
Estradiol (pg/ml)	5-49,9	22,49	6,63	
17-beta estradiol (pg/ml)	<35	22,12	N/A	
Δ 4-androstendiona (ng/ml)	0,75-3,2	1,57	0,78	5,01
DHEA-S (μ g/dl)	20,0-205,0	105,29	119	622
17-OH progesterona (ng/ml)	0,20-0,90	0,52	0,97	
Testosterona total (ng/ml)	0,03-0,40	3,12	0,32	1,47
Testosterona libre medida (pg/ml)	0,10-1,70	8,27	N/A	
SHBG (nmol/l)	20-130	24,26	22,3	
Índice androgénico (%)	2-7	13%	1%	
ACTH	7,0-65,0	22,60	N/A	
Cortisol (μ g/dl)	4,5-24,0	13,80	14,7	
Insulina (μ U/ml)	3,0-17,0	10,83	11,2	
HOMA-IR	0,0-4,0	2,65	2,9	

FIGURA 1.

A. Secuencia T1 SPIR sin contraste, corte axial. B. A. Secuencia T1 SPIR con contraste, corte axial. C. Secuencia TSE T2, corte axial. D. Secuencia TSE T2, corte sagital.



1. KALTSAS G.A. y col. "The value of the low-dose dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of hyperandrogenism in women". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(6):2634-43
2. BRAITHWAITE S.S., "Postmenopausal virilization due to ovarian stromal hyperthecosis". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1978;46:295-300.
3. KIRK J.M. y col. "Female pseudohermaphroditism due to a maternal adrenocortical tumor. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1990; 70:1280-4.
4. LARSON B.A. "A testosterone-producing adrenal cortical adenoma in an elderly woman" *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1976;42: 882-7.
5. EHRMANN D. y col. "An endocrinologic approach to the patient with hirsutism" *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1990;71(1):1-4.
6. RODRIGUEZ-RIGAU L.J. "Effect of prednisone on plasma testosterone levels and on duration of phases of the menstrual cycle in hyperandrogenic women". *Fertility & Sterility* 32: 408-13.
7. KALTSAS G.A. "Is ovarian and adrenal venous catheterization and sampling helpful in the investigation of hyperandrogenic women?" *Clinical Endocrinology*. 2003;59:34-43.
8. SARFATI J. "Impact of clinical, hormonal, radiological and immunohistochemical studies on the diagnosis of postmenopausal hyperandrogenism". *European Journal of Endocrinology*, 2011:779-88.
9. OLT G. "Hormone-producing tumors of the ovary". *Endocrine-Related Cancer*, 1997:447-57.
10. BALAN, P. y col. "Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of pelvic pathology". *European Journal of Radiology*. 2006;58:147-55

UNA DIABETES ATÍPICA EN UN PACIENTE CON SÍNDROME MELAS

AUTORES:

Lara Barea A, Vidal Suárez A, Mateo Gavira IM, Torres Barea IM, Aguilar Diosdado M

CENTRO DE TRABAJO:

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

INTRODUCCIÓN

El síndrome MELAS (del inglés Mitochondrial Encephalomyopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like episodes) es una enfermedad poco frecuente incluida en la familia de las miopatías mitocondriales, un grupo de trastornos caracterizados por mutaciones de genes del ADN mitocondrial (ADNmt) que condicionan disfunción en la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa a nivel multisistémico, principalmente en el sistema nervioso central (SNC) y el músculo. Su patrón de herencia es materno, y en torno al 80% de los casos presentan la mutación m.3243A>G¹⁻⁴.

Existe una amplia gama de manifestaciones en los distintos órganos y tejidos que condiciona distintos fenotipos de la enfermedad, y dentro del sistema endócrino, la afectación del páncreas endocrino es la más frecuente. La diabetes que se asocia a la mutación m.3243A>G es una diabetes de herencia mitocondrial²⁻³.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un paciente varón de 31 años remitido a consultas ante el hallazgo accidental en analítica rutinaria de glucemia de 292 mg/dl, con HbA1c de 6.7% y sin clínica cardinal de diabetes. Entre sus antecedentes consta un estudio en la infancia por bajo peso y talla baja, portador de audífonos por hipoacusia neurosensorial desde la adolescencia y síndrome de Wolf-Parkinson-White (WPW) diagnosticado a los 24 años en seguimiento por Cardiología.

Como antecedentes familiares destaca madre con diabetes tipo 2.

Al no presentar obesidad, se plantea inicialmente la posibilidad de que se trate de una diabetes tipo 1 (DM1) por lo que se inicia tratamiento con insulina y se solicitan marcadores de autoinmunidad (anticuerpos anti-GAD, anti-IA2, AAI e ICAs) y HLA de riesgo para DM1 (DR3-DR4). El estudio de autoinmunidad resultó negativo, por lo que se valoró la reserva pancreática mediante test de estímulo con glucagón para péptido C evidenciándose preservación de la misma. Ante estos hallazgos nos planteamos la posibilidad de que se tratara de una diabetes monogénica tipo MODY, y mediante estudio genético se confirma el diagnóstico de diabetes MODY 3 al mostrar la mutación G31D en heterocigosis. En este momento se modifica el tratamiento hipoglucemiante a sulfonilureas.

Dos meses después, el paciente sufre un accidente cerebro-vascular por el que ingresa en Neurología con el diagnóstico de ictus isquémico en lóbulo temporal izquierdo y occipital derecho, sin un patrón de distribución vascular de las lesiones y de posible etiología criptogénica según hallazgos en RMN craneal. El cuadro comienza con cefalea, mareos e inestabilidad sin focalidad grosera, con secuelas posteriores de leve disartria. En el estudio durante el ingreso, se detectó miocardiopatía hipertrófica y foramen oval permeable, hallazgos que hacen sospechar, junto con los antecedentes clínicos del paciente, una posible enfermedad de Fabry, por lo que se solicita el estudio genético.

A los 13 días ingresa de nuevo, esta vez en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), por estatus comicial que cedió con anticonvulsivantes pero que se complica con shock séptico con disfunción multiorgánica severa y necesidad de medidas de soporte avanzadas, sin que se consiguiese filiar el foco infeccioso.

Ante estos hallazgos se replantea el caso del paciente, pues se trata de un varón de 33 años, con dos infartos cerebrales con dudosa distribución vascular y bordes poco definidos, hipoacusia neurosensorial, afectación cardíaca (síndrome de WPW y miocardiopatía hipertrófica), diabetes y talla baja.

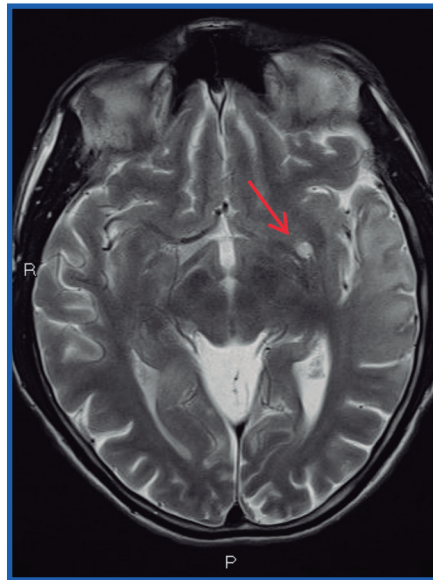
Es valorado por Neurología durante su estancia en UCI, que sugiere, en este contexto clínico y junto con el hallazgo de una elevación de lactato sérico por encima de lo esperado (lactato de 111.1 mg/dl) a pesar de la situación de sepsis, que podría tratarse de una miopatía mitocondrial tipo MELAS.

Una vez estabilizado, se continua el estudio en planta de Neurología realizándose RMN craneal que muestra lesiones subcorticales pseudoictales que apoyan el diagnóstico de síndrome MELAS, por lo que se solicitó el estudio genético. En este tiempo, se obtiene el resultado del test genético para la enfermedad de Fabry, siendo negativo.

Dos meses después, se detectó la mutación m.3243A>G en heteroplasmia del gen MTTL1, confirmándose el diagnóstico de síndrome MELAS.

FIGURA 1.

RMN craneal: lesiones hiperintensas en sustancia blanca.



DISCUSIÓN

El síndrome MELAS es una enfermedad rara, aunque dentro de todas las miopatías mitocondriales, es una de las más comunes². Se trata de un síndrome mitocondrial multisistémico que se asocia a accidentes cerebrovasculares antes de los 40 años, encefalopatía caracterizada por crisis epilépticas focales o generalizadas, acidosis láctica y fibras rojo rasgadas en la biopsia muscular¹⁻³. Además de estos episodios, otros tejidos con gran actividad metabólica pueden afectarse dando lugar a otros síntomas como son: debilidad muscular, demencia, calcificación de ganglios basales, estatura corta, hipoacusia neurosensorial de origen coclear y cefalea hemicraneal^{1,3}. Para el diagnóstico de este síndrome es necesario un alto índice de sospecha clínica; las pruebas complementarias (analíticas, pruebas de imagen, técnicas histoquímicas o electroencefalo-miograma) pueden ayudar, pero el diagnóstico definitivo queda supeditado al estudio genético¹⁻⁴.

Se han identificado un amplio espectro de mutaciones diferentes, pero en el 80% de los casos se debe a la mutación m.3243A>G del gen MT-TL1¹⁻⁴, dando lugar a una transición en la posición 3243 del ARN transferente (ARNt) del ADNmt, del nucleótido adenina por un nucleótido de guanina; esta mutación se traduce en una alteración de la síntesis de proteínas codificadas en el genoma mitocondrial que afectan a la fosforilación oxidativa de la célula².

Como muchas mutaciones que afectan a la cadena respiratoria mitocondrial, la mutación m.3243A>G no se asocia solo con el síndrome MELAS, sino también con otros fenotipos clínicos, incluyendo la Oftalmoplejía Externa Progresiva Crónica (CPEO), y la diabetes de herencia materna asociada a sordera (MIDD)². En todos los casos, la mutación m.3243A>G está presente en heteroplasmia²⁻⁵, esto es, la coexistencia de moléculas de ADNmt de tipo salvaje y mutante en una misma célula. La proporción de ADNmt mutante que conduce a la manifestación de la enfermedad puede ser muy variable de un tejido a otro e incluso entre distintas células de un mismo tejido², lo que se traduce en una gran heterogenicidad en la expresión fenotípica de la mutación. De esta forma, las variaciones en la distribución de los niveles de heteroplasmia sería un factor plausible para establecer el fenotipo clínico y la cantidad y severidad de las manifestaciones clínicas, aunque no explica completamente la presencia de entidades clínicas distintas con mutaciones individuales⁵.

El MIDD se caracteriza por diabetes mellitus de herencia materna e hipoacusia neurosensorial, y en mayor o menor medida pueden presentarse otras alteraciones como distrofia macular, manifestaciones neuromusculares o psiquiátricas, miocardiopatía o insuficiencia renal⁴. Está asociado a un grado menor de heteroplasmia y manifestaciones clínicas menos severas que el MELAS²⁻⁴.

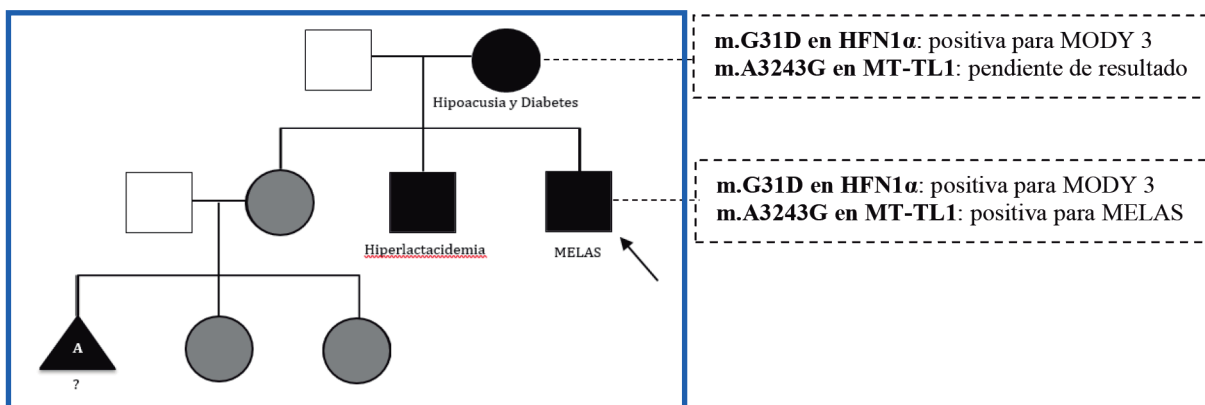
La diabetes mitocondrial debida a la mutación m.3243A>G se caracteriza por la disminución de la liberación de insulina pancreática en respuesta a la estimulación de glucosa, y se debe a una alteración en la apertura del canal de potasio involucrado en la secreción de insulina secundaria a la disfunción mitocondrial. Característicamente, la diabetes mitocondrial es inicialmente leve y empeora progresivamente con el tiempo⁵⁻⁶, por eso la discapacidad auditiva generalmente precede en varios años a la diabetes clínicamente manifiesta⁴.

La diabetes del caso que nos ocupa, que erróneamente se catalogó al debut como diabetes mellitus tipo 1, es una diabetes monogénica, con la peculiaridad de que nuestro paciente es portador de dos mutaciones distintas causantes de diabetes, una que afecta al ADN mitocondrial y se transmite por vía materna, y otra en el ADN nuclear con herencia autosómica dominante. Fisiopatológicamente, ambas mutaciones son responsables de una alteración de la secreción de insulina.

En la anamnesis posterior dirigida a los antecedentes familiares, destacaba un hermano asintomático con hiperlactacidemia en analíticas de control, una hermana sana madre de dos hijas sanas y con antecedente de un recién nacido muerto de causa no aclarada, y madre con hipoacusia neurosensorial adquirida, enfermedad renal crónica y diabetes.

El fenotipo clínico de la madre se corresponde con un síndrome MIDD pues, aunque el resultado del estudio genético para la mutación m.3243A>G aún está pendiente, es esperable la positividad del mismo dado que se trata de una mutación en el ADN mitocondrial cuya herencia es exclusivamente materna. Ambos sujetos (madre e hijo), serían portadores de una misma mutación que en cada uno tiene una expresión clínica diferente, lo cual es concordante con otros estudios^{2,3,4,7} que sugieren que el MIDD y el MELAS, descritos frecuentemente como entidades distintas, son una misma entidad con expresividad variable dependiendo del grado de heteroplasmia. El estudio genético para MODY 3 en la madre también ha resultado positivo para la mutación G31D. El resto de familiares aún no han sido estudiados debido a que el caso es reciente, se encuentran asintomáticos y en otras áreas geográficas.

FIGURA 2.
Genograma familiar



Solo hay descrito un caso en la literatura de una familia portadora de la mutación m.3243A>G en el ADNmt (MIDD) y la mutación M626K en el gen HNF1 α (MODY 3)⁸, sin poder determinar hasta qué punto cada mutación es responsable del desarrollo de diabetes y, como en nuestro caso, sin una explicación científica que justifique la asociación entre ambas mutaciones salvo la mera casualidad.

CONCLUSIONES

La identificación de otros tipos de diabetes menos frecuentes, distintos a la tipo 1 y tipo 2, cobra cada vez más importancia dentro de la práctica habitual, por lo que resulta crucial replantear el diagnóstico y tipificación de la diabetes en determinadas situaciones clínicas para no caer en una “inercia diagnóstica”.

Describimos por primera vez la asociación, en una misma familia, de la mutación m.3243A>G del gen MT-TL1 para el síndrome MELAS y la mutación G31D del gen HNF1 para diabetes tipo MODY 3, existiendo sólo un caso en la literatura de asociación en una misma familia de MIDD y MODY 3.

Es necesario un alto grado de sospecha para el diagnóstico de síndrome MELAS, pues en nuestro caso no se llegó al diagnóstico hasta la presentación de múltiples síntomas; por tanto, es importante sospechar la posibilidad de una enfermedad mitocondrial en pacientes jóvenes con diabetes y enfermedad isquémica cerebral de repetición y/o sordera neurosensorial asociada. La heteroplasmia de la mutación m.3243A>G en el gen MT-TL1 podría explicar su amplio espectro fenotípico, dentro del cual el MELAS y el MIDD están incluidos.

1. MELAS: claves del diagnóstico y tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos. Gómez Seijo A, Castro Orjales MJ, Pastor Benavent JA. *Med. Intensiva* 2008; 32 (3): 147-50
2. Correction of the consequences of mitochondrial 3243A>G mutation in the MT-TL1 gene causing the MELAS syndrome by tRNA import into mitochondria. Karicheva OZ, Kolesnikova OA, Schirtz T et al. *Nucleic Acids Research* 2001; 39 (18): 8173–86
3. Dos familias con MIDD y MELAS: nivel de heteroplasmia de la mutación m.3243A>G y primer reporte de la mutación m.3271T>C en Colombia. Granadillo JL, Hernández-Reina LF, Arteaga-Díaz JM, Luna M, Arteaga-Díaz CE. *Rev Case Rep* 2016; 2 (1): 27-37
4. Síndrome de diabetes de herencia maternal y sordera. Maseda E, Sampedro A, Ablanedo A et al. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2008;59(9): 472-3
5. Mitochondrial Diabetes. Maassen JA, Hart L, Van Essen E. *Diabetes* 2004; 53 (1): 103-9
6. Mitochondrial Dysfunction in Diabetes: From Molecular Mechanisms to Functional Significance and Therapeutic Opportunities. Sivitz W, Yorek M. *Antioxid Redox Signal* 2010; 12 (4): 537-77
7. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) and diabetes mellitus: molecular genetic analysis and family study. Onishi H, Inoue K, Osaka H et al. *J Neurol Sci* 1993; 114 (2): 205-8
8. Cosegregation of MIDD and MODY in a Pedigree. Functional and Clinical Consequences. Cervin C, Liljeström B, Tuomi T, Keikkinen S, Tapanainen JS, Groop L, Cilio CM. *Diabetes* 2004; 53: 1894-99

A PROPÓSITO DE UN ADENOMA HIPOFISARIO AGRESIVO, INVASIVO Y... METASTÁSICO. ¡TEMOZOLAMIDA AL RESCATE!

AUTORES:

Remon Ruiz, Pablo Jesús; Cozar Dueñas, Miriam; Dios Fuentes, Maria Elena; Venegas Moreno, Elena; Kaen, Ariel; Valdepeñas, Eugenio; Roldan, Florinda; Fernandez, Ignacio; Gonzalez, Natividad; Cano, David; Soto, Alfonso

CENTRO DE TRABAJO:

"UGC Endocrinología y Nutrición, HHUU Virgen del Rocío, Sevilla".

INTRODUCCIÓN

Los adenomas hipofisarios son una patología común con una prevalencia estimada del 14-22.5% según en series radiológicas y autopsias, con una historia natural mayoritariamente benigna con un tratamiento generalmente médico y/o quirúrgico. De los datos de distintos estudios poblacionales publicados se estima que el subtipo más frecuente son prolactinomas (31.6-66.2%), seguidos por los adenomas no secretores (14.7-32.1%), somatotropinomas y Cushing. (1)

Actualmente la nueva clasificación WHO de 2017 ha adoptado una clasificación basada en el linaje celular (acidofilo, corticotropo, gonadotropo), el contenido hormonal y las características histológicas e inmunohistoquímicas. Además se abandona el término "adenoma atípico" (utilizado previamente para designar tumores con presencia de marcadores de proliferación) para introducir una clasificación basada en probabilidad de recurrencia, manteniéndose el término de carcinoma hipofisario para aquellos tumores malignos en los que se demuestre la presencia de metástasis. (2)

La presentación clínica de los adenomas hipofisarios no funcionante es altamente variable. Dada la ausencia de síndrome de hipersecreción endocrina, los síntomas de presentación son debidas al efecto masa y a la invasión de estructuras vecinas. (3) Los adenomas corticotropos silentes presentan mayores ratios de disfunción visual (25% Vs 8%), hipopituitarismo y recurrencia tras tratamiento quirúrgico inicial que el resto de adenomas hipofisarios no funcionantes (aunque con resultados dispares

en las distintas series clínicas). (4) La presencia de metástasis al diagnóstico o seguimiento determina la clasificación del tumor como carcinoma hipofisario. La supervivencia media en estos tumores al año del diagnóstico es del 57.1% que se reduce al 28.6% a 10 años, con una supervivencia media de 10 meses (5).

CASO CLÍNICO

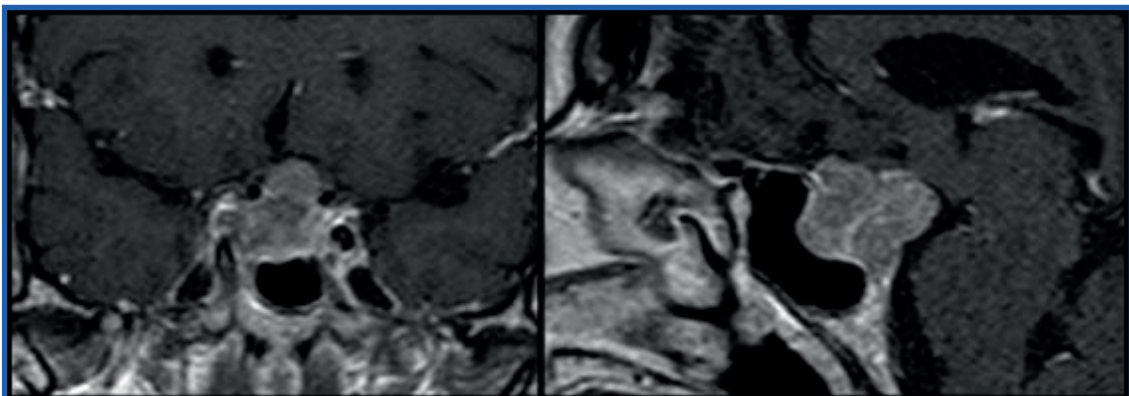
Paciente de 61 años que acude a urgencias con clínica de paresia de tercer par izquierdo y cefalea. Como antecedentes médicos presentaba historia de hipertensión bien controlada con fármacos y Diabetes Mellitus tipo 2 insulinizada. Presentaba historia pasada de tabaquismo.

Se realiza TC craneal sin contraste de urgencia donde se observa gran masa selar de 26 mm de diámetro mayor que muestra signos de invasión local, erosión de hueso esfenoidal, invasión de senos cavernosos y extensión craneal hacia hipotálamo. La exploración denota paresia de III par izquierdo y hemianopsia bitemporal. El paciente refiere pérdida de libido pero no poliuria ni otra clínica asociada a déficit hormonal.

Se completa estudio de imagen y laboratorio. RM hipofisaria confirma la presencia de una gran masa de 25 mm, isointensa en T1 e hiperintensa en T2 que muestra extensión hacia seno cavernoso derecho (clasificación de Knosp III) y compromiso quiasmático (figura 1). Analíticamente se demuestra panhipopituitarismo.

FIGURA 1.

Imagen RM adenoma hipofisario previo a la primera intervención.



Se decide intervención quirúrgica realizándose un abordaje transesfenoidal endoscópico y obteniéndose una resección amplia del adenoma aunque manteniéndose un pequeño resto que se aprecia en la RM realizada en el postoperatorio inmediato (48 horas tras cirugía). Clínicamente se observa una evolución muy favorable con una resolución parcial de la paresia del III par, presentando diabetes insípida postquirúrgica. Es dado de alta con sustitución hormonal hipofisaria anterior (tiroidea, corticotropa) y posterior.

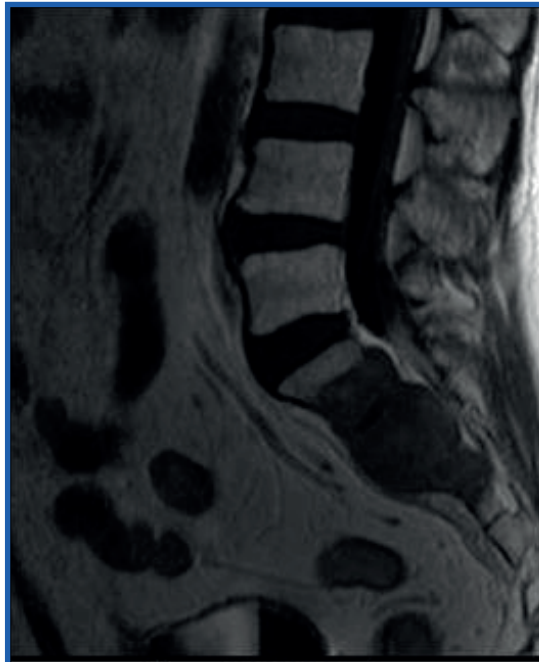
Dos meses tras la primera intervención el paciente acude de nuevo a urgencias por cefalea aguda, empeoramiento de paresia de III par y pérdida de visión. Se realiza TC craneal que demuestra recrecimiento de la masa operada presentando un tamaño de 36 mm en su eje mayor así como mayor erosión de hueso esfenoide y invasión de seno. La anatomía patológica mostró una neoplasia de células basófilas con positividad para ACTH, marcada atipia celular con abundantes mitosis y Ki >50%.

Tras planteamiento en comité multidisciplinar, ante la recidiva y el crecimiento de la lesión operada, las características de la anatomía patológica y el empeoramiento clínico denotable se decide nueva intervención quirúrgica vía transesfenoidal endoscópica ampliada con tratamiento quimioterápico adyuvante posterior. En la intervención se obtiene resección parcial notable, manteniéndose resto de 13 mm de diámetro máximo, con un postoperatorio sin complicaciones asociadas. Previo al inicio de tratamiento adyuvante se realiza screening de lesiones metastásicas, no observándose lesiones en RM columna cervical-dorsal-lumbar.

Se inició tratamiento con adyuvante con Temozolamida tras la cirugía con esquema de tratamiento de 200 mg/m² cada 28 días. Sin observarse efectos secundarios relevantes, tras 4º ciclo se realiza RM de control con estabilidad radiológica de las lesiones residuales. Dada la estabilidad radiológica de las lesiones se decide de nuevo en comité multidisciplinar aplicar tratamiento radioterápico tras la finalización de 8º ciclo de temozolamida. Se procede a tratamiento con RT esterotáxica fraccionada (28 sesiones, 54 Gy) asociada a temozolamida (75 mg/m²/día); 13 meses tras el diagnóstico inicial del adenoma y tras haber completado 2 cirugías con resección parcial y tratamiento adyuvante con temozolamida.

3 meses tras tratamiento con RT esterotáxica se procede a reevaluación clínica realizándose RM hipofisaria (que muestra estabilidad de la lesión residual), TC de tórax y abdomen (sin hallazgos de metástasis). Posteriormente se vuelve a reevaluar 6 meses después con RM hipofisaria y de columna. El resto hipofisario se muestra estable y sin signos de crecimiento pero en la RM de columna se observa proceso expansivo metastásico en región sacra afectando S1-S3 (Figura 2).

FIGURA 2.
Metástasis sacra.



Se confirma metástasis hipofisaria mediante biopsia de la lesión sacra y dada la gran invasión se desestima intervención de la misma. Dados los hallazgos, se decide reinicio de tratamiento con temozolamida (3 ciclos), pero dada la progresión regional se decide inicio de tratamiento paliativo con esquema de Carboplatino y etopósido. Tras primer ciclo de tratamiento le paciente presenta un deterioro clínico franco objetivándose shock séptico de probable origen genitourinario con neutropenia absoluta. A pesar del tratamiento antibiótico y de soporte el paciente finalmente fallece durante el ingreso.

DISCUSIÓN

Tal y cómo se ha comentado los adenomas hipofisarios son tumores relativamente frecuentes y de curso benigno. Actualmente encontrar datos clínicos, radiológicos y anatomopatológicos predictores de recidiva o malignización es de radical importancia para establecer algoritmos de seguimiento y tratamiento adaptados a la naturaleza del tumor.

Factores como el tamaño tumoral, la invasión de senos cavernoso o esfenoidal o el resto tumoral postquirúrgico se han sugerido como factores predictores de recurrencia. (4) Recientemente Langlois et al han publicado los resultados de una serie de 39 pacientes comparándolos con 736 casos derivados de búsqueda bibliográfica confirmando dichos factores de recurrencia añadiendo otros como la ACTH prequirúrgica. (6) Los marcadores de proliferación actualmente utilizados (Ki67, conteo de mitosis y p53) servían en la clasificación WHO 2004 como método de clasificación de adenomas atípicos, actualmente según la clasificación actual publicada en 2017 estos marcadores han sido eliminados de la clasificación diagnóstica aunque siguen utilizándose como posibles marcadores de agresividad tumoral dentro de un espectro clínico concreto. Mayores elevaciones de Ki67 son encontradas en carcinomas hipofisarios frente a sus variantes benignas, sin embargo existe un amplio rango de variabilidad y solapamiento entre ambas entidades, así Ki67 >3% es considerado como marcador de proliferación e incluso Ki67 \geq 10% ha sido propuesto como signo de malignidad. La presencia de uno de estos marcadores de forma aislada no presenta tanta utilidad como la presencia de más de uno, así como su asociación con características radiológicas como la invasión tumoral. En nuestro caso no sólo estaba presente la determinación de un índice de Ki67 muy elevado (>50%) sino que también se observaban abundantes mitosis y atipia celular, todo ello indicando el potencial invasivo y agresivo de nuestro tumor. Clasificaciones presentadas por grupos como Trouillas et Al demuestran que la presencia simultánea de marcadores de proliferación y de invasión está directamente correlacionado con recidiva o progresión tumoral. En la actualidad sólo hay reportados 38 casos de carcinoma hipofisario derivado de un adenoma no funcionante (7,8).

TABLA 1.

Probabilidad de recurrencia de tumores hipofisarios neuroendocrinos.

Baja probabilidad de recurrencia	Alta probabilidad de recurrencia	Tumor maligno
Adenoma hipofisario	Adenoma con alta actividad proliferativa Subtipos de adenomas especiales - Adenoma somatotropo escasamente granulado - Adenoma lactotrofo en hombres - Adenoma de células de Crooke - Adenoma plurihormonal positivo en PIT-1	Carcinoma hipofisario
Adaptado de "World Health Organization classification of tumours of the pituitary gland: a summary", Lopes MB, 2017. Acta Neuropathologica.		

De esta forma adenomas hipofisarios clasificados anatomopatológicamente como corticotropos silentes (como el de nuestro paciente) se establecen como tumores hipofisarios más agresivos, más resistentes a las terapias habituales y con mayor capacidad metastásica.

Recientemente Raverot et al han publicado tanto una guía de manejo clínico de este tipo de adenomas agresivos y metastásicos basada en una encuesta Europea publicada por MMcCormack et al. en la que se analizan las distintas estrategias terapéuticas utilizadas (9), así como los resultados obtenidos. La disposición de un comité multidisciplinar para la atención de este tipo de tumores agresivos, recomendando la presencia de endocrinólogos, neurocirujanos, patólogos especializados, neuroradiólogos, oncólogos médicos y radioterapeutas consiste en una de sus primeras recomendaciones. Las distintas estrategias de tratamiento deben ser adecuadas dentro de un algoritmo terapéutico común que englobe la opinión de los distintos especialistas integrantes del comité y se apliquen de forma individual según la evidencia actual. (10)

Actualmente las recomendaciones de tratamiento se basan en tres terapias fundamentales: cirugía (con objetivo de controlar la masa tumoral tanto como sea posible y tratar las complicaciones locales así como metástasis localizadas resecables), radioterapia (altamente efectiva para control de restos tumorales no

resecados así como aumentar el tiempo de recurrencia en tumores agresivos) y la quimioterapia (mayoritariamente la temozolamida como tratamiento de rescate efectivo de primer escalón, pudiendo ser combinado con radioterapia en casos en los que no se haya alcanzado la máxima dosis de radioterapia y sea observado un rápido crecimiento tumoral). La temozolamida es un agente alquilante se demuestra como una estrategia terapéutica eficaz que ha demostrado respuestas hasta en el 56% de corticotropinomas silentes (11). De esta forma se recomiendan dos esquemas terapéuticos distintos, el generalmente recomendado consistente en administración de 150-200 mg/m² durante 5 días consecutivos en ciclos de 28 días y el protocolo Stupp, administrado concomitantemente con radioterapia esterotáxica fraccionada que consiste en la administración de 75 mg/m² durante 42 días. En caso de que la temozolamida consiga buena respuesta en la evaluación inicial (6-12 meses) el tratamiento puede ser prolongado a lo largo del tiempo en caso de que los efectos secundarios sean tolerables. La evidencia en este sentido apoya el uso de tratamientos prolongados. La temozolamida fue utilizada en nuestro paciente con una respuesta favorable inicial de la lesión hipofisaria, inicialmente tras las dos cirugías transesfenoidales, posteriormente siguiendo protocolo Stupp de forma concomitante a la radioterapia ambas con una respuesta favorable y finalmente en monoterapia al diagnóstico de la metástasis sacra, en este último caso al no observarse respuesta se decidió un esquema terapéutico diferente.

La elección de una segunda línea de quimioterapia tras temozolamida es, actualmente, un tema en discusión. La escasa frecuencia de este tipo de tumores hace que no exista evidencia clínica validada en ensayos clínicos controlados, por ello la evidencia de la que disponemos deriva de series de casos. Distintos esquemas, semejantes a utilizados en carcinomas neuroendocrinos metastásicos han sido utilizados con respuestas irregulares. Agentes citotóxicos como la lomustina, cisplatino, etopósido, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo o adriamicina han sido utilizados con pobre respuesta.

De la misma manera, nuevas terapias como inhibidores de la tirosin kinasa o inhibidores del receptor de VEGF (bevacizumab) observándose en este último unos resultados más positivos (3 pacientes tratados, 1 respuesta parcial y 1 enfermedad estable). (10)

CONCLUSIONES

Los tumores hipofisarios son una entidad relativamente frecuente y de curso generalmente benigno. Sin embargo una parte de pacientes presentan un comportamiento agresivo o metastásico. Determinar criterios clínicos, radiológicos y anatomopatológicos de agresividad y de probabilidad de invasión a distancia cobra una relevancia fundamental ya que a pesar de su escasa frecuencia los efectos deletéreos en el paciente justifican su búsqueda activa.

Actualmente no existe evidencia de alta calidad en el tratamiento de este subtipo de tumores hipofisarios. La combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia (basada en la temozolamida) se postula como la mejor estrategia de tratamiento, de esta forma, la presencia de decisiones conjuntas en equipos multidisciplinares cobra una importancia fundamental en estos pacientes.

1. Daly AF, Tichomirowa MA, Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. *Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009. 23 (5): 543-554.
2. Lopes MB. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathologica*. 2017. 134 (4):521-535
3. Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018. 21 (2): 111-118.
4. Ben-Shlomo A, Cooper O. Silent corticotroph adenomas. *Pituitary*. 2018. 21 (2): 183-193
5. Hansen TM, Batra S, Lim M, Gallia GL, Burger PC, Salvatori R, Wand G, Quinones-Hinojosa A, Kleinbergh L, Redmond KJ. Invasive adenoma and pituitary carcinoma: a SEER database analysis. *Neurosurgery Review*. 2014. 37 (2): 279-85.
6. Saeger W, Ludecke DK, Buchfelder M, Fahlbush R, Quabbe HJ, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years experience with the German Pituitary Tumor Registry. *European Journal Endocrinology*. 2007. 156 (2): 203-216.
7. Langlois F, Ting Lim DS, Yedinak CG, Cetas I, McCartney S, Cetas J, Dogan A, Fleseriu M. Predictors of silent corticotroph adenoma recurrence; a large retrospective single center study and systematic review. *Pituitary*. 2018. 21: 32-40
Lenders N, McCormack A. Malignant transformation in non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018. 21:217-229
9. McCormack A, Dekkers O, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Raverot G, Burman P. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *European Journal of Endocrinology*. 2018. 178, 265-276.
10. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Dekkers O. European Society of Endocrinology Clinical Practice guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. 2018. 178 (1): G1-24.
11. Halevy C. How effective is temozolamide for treating pituitary tumours. *Pituitary* 2017. 20 (2): 261-266.

ASCITIS QUILOSA, QUE TIENE QUE DECIR EL ENDOCRINO

AUTORES:

Cornejo-Pareja I¹, Maraver-Selfa S¹, Molina-Vega M¹, Regaña-Feijoó MF², Hernández-García C¹, Díaz-Perdigones C¹, López-Medina J¹, Mancha-Doblas I¹, Tinahones F¹, García-Almeida JM¹.

CENTRO DE TRABAJO:

1 UCG Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

2 UCG Radiología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

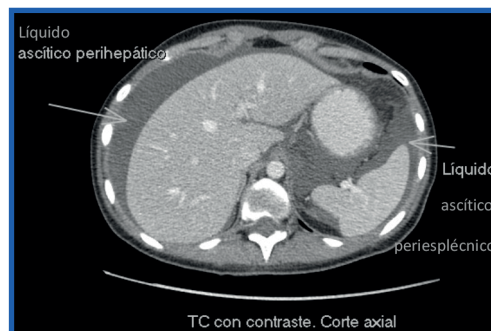
INTRODUCCIÓN

La ascitis quilosa es una entidad poco frecuente, que se produce por lesión del sistema linfático, y es debida principalmente a un antecedente traumático (acto quirúrgico, síndromes adherenciales, fibrosis secundaria a radioterapia...); entre las causas atraumáticas, las neoplasias (destacando el linfoma) y la cirrosis son las más comunes en países desarrollados. También se ha asociado a causas inflamatorias como pancreatitis agudas o crónicas, sarcoidosis o infecciones crónicas como la tuberculosis...

Dada su escasa prevalencia, la sospecha clínica es fundamental para ser confirmada mediante la presencia de quilo en la cavidad peritoneal a través de la realización de una paracentesis diagnóstica. Los efectos clínicos adversos dependerán de la cantidad o magnitud de la fuga quilosa, así como de la duración de la misma. Un diagnóstico temprano permite un tratamiento precoz, evitando las complicaciones asociadas a la pérdida de quilo como son la presencia de alteraciones electrolíticas, de volemia, inmunidad, déficit nutricionales.... En el abordaje conservador, las modificaciones dietéticas y el mantenimiento de un soporte nutricional adecuado son relevantes para favorecer la resolución del cuadro. Un ejemplo de este trastorno es el caso que a continuación describimos.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 24 años que ingresa por un cuadro de distensión abdominal progresiva, con detección de ascitis grado-II en las pruebas complementarias realizadas. En su estudio realizamos paracentesis diagnóstica determinando líquido de aspecto lechoso y características compatibles con quilo (destaca TGs 1678mg/dl).



Como único antecedente personal existe una intervención quirúrgica reciente: resección atípica-parcial de la unión-gastroesofágica con funduplicatura anterior tipo D'or por lesión benigna en el estudio anatomopatológico.

En la valoración nutricional destaca pérdida 4.9% del peso habitual en el último mes, debido a restricción importante de la ingesta por disconfor abdominal en el periodo postoperatorio y sensación nauseosa. Su peso habitual: 55Kg, peso al ingreso 52.3Kg, Talla 1.70m, IMC 18.1Kg/m², Masa-grasa 10.9Kg (20.9%), Masa-magra 41.4Kg, Agua 30.3Kg. Cálculo de requerimientos: Peso estimado para cálculo: 55Kg, Requerimientos calóricos: 1400-1650Kcal/día, Requerimientos proteicos: 71-99g proteínas/día (11-15g de Nitrógeno).

Analíticamente encontramos Glucosa 86mg/dL, Colesterol-Total 129mg/dl, HDL-c 35mg/dl, LDL-c 89mg/dl, TGs 103mg/dl, proteínas totales 46g/l, Albumina 2,8g/l, Prealbumina 9mg/dl, PCR 56mg/l. Con estos datos, la paciente presenta desnutrición calórico-proteica severa.

Consensuamos tratamiento conservador con mantenimiento de reposo intestinal mediante Nutrición Parenteral total (NPT) adaptada a requerimientos (12g Nitrógeno, 188g Glucosa, 56g Lípidos, 1600Kcal) asociado a Octreotide 50mcg/8h. Tras completar 14 días de NPT la paciente presenta mejoría clínica con descenso ecográfico del líquido ascítico. Decidimos progresión a dieta oral adaptada con un patrón dietético estricto: exento de grasas (<10g/día LCT), ayudándonos de módulos proteicos y suplementos de nutrición enteral para alcanzar los requerimientos nutricionales de la paciente, y usando como única grasa de la dieta, el aceite MCT (hasta 50ml/día). Además, mantuvimos Octreotide con la misma dosis.

Continuamos seguimiento ambulatorio, controlando analíticamente posibles deficiencias nutricionales, electrolíticas y de vitaminas liposolubles. A las 3 semanas del alta, la paciente había realizado rigurosamente la dieta, y en su valoración objetivamos pérdida ponderal (51.5Kg) con mejoría ecográfica (moderada cantidad líquido intraperitoneal, discreta disminución respecto previa). Analíticamente, también se halló mejoría de los parámetros del perfil nutricional: coagulación normal, Colesterol-Total 209mg/dl, HDL-c 31mg/dl, LDL-c 145mg/dl, TGs 145mg/dl, proteínas-Totales 66g/l, Albumina 39g/l, Prealbumina 23,9mg/dl, PCR 0,27mg/l, Vitamina D 19,14ng/ml, Vitamina A 0.7mg/l, Vitamina E 17.4mg/l, Vitamina K 0,2ug/l. Ante estos hallazgos decidimos reducir Octreotide 50mcg/12h, incrementar aporte calórico-proteico de la dieta, incluir un polivitamínico, Konakion 2mg/48h, Hidroferol 266mcg bisemanal y 1cucharada (15ml) de aceite vegetal (girasol) para asegurar aporte de ácidos grasos esenciales.

En las próximas visitas, la paciente presenta buena evolución, pudiendo avanzar en aporte de grasas cada 3-4 semanas (dieta progresivamente normal) y reducir dosis Octreotide hasta suspender finalmente.

A los 4 meses del alta, la paciente sigue dieta libre con mejoría del estado general, incremento ponderal (52.7Kg), y en la RMN y última ecografía presenta (leve cuantía de líquido intraperitoneal, con descenso significativo respecto previo). La analítica muestra: normalización progresiva parámetros nutricionales: Albumina 47g/l, Prealbumina 30,2mg/dl, Vitamina D 38,18ng/ml y resto de vitaminas liposolubles.



DISCUSIÓN

La ascitis quilosa es una entidad de baja prevalencia, ocurriendo en el adulto principalmente debida a causas adquiridas. La entrada de quilo en el espacio peritoneal puede tener efectos locales comprimiendo estructuras como asas intestinales... Pero, aunque los efectos locales pueden ser importantes, la mayor morbilidad deriva de las alteraciones de volemia, hidroelectrolíticas, inmunológicas y déficit nutricionales.

Su tratamiento es controvertido y falta consenso claro para su manejo óptimo. No obstante, debe ser individualizado para cada paciente, fruto de la experiencia de un equipo multidisciplinar que permita optimizar el manejo de estos pacientes. Tras la revisión en la literatura, la mayoría de los autores abogan por un periodo inicial de tratamiento conservador, mediante el uso de medidas menos agresivas que pueden combinarse, dejando el tratamiento quirúrgico y otras terapias invasivas para casos que no respondan a medidas conservadoras. Debe tenerse en cuenta que la causa subyacente deberá ser abordada siempre que sea posible. Como norma general los pacientes con elevados volúmenes de drenaje (>1L/día) es más probable que requieran intervención quirúrgica temprana, mientras que aquellos con volúmenes menores de drenaje (<500ml) en las primeras 24h tras el cese de la ingesta oral suelen responder al manejo conservador. En caso de que la decisión sea quirúrgica, debe valorarse la realización de un linfangiograma o linfogammagrafía, que puede ser útil en la identificación de la ubicación anatómica de la fuga quilosa.

Con el abordaje conservador perseguimos: aliviar los síntomas compresivos ocasionados por la acumulación de líquido en el espacio peritoneal, mantener un estado nutricional adecuado, corregir las alteraciones hidroelectrolíticas e intentar disminuir la producción de quilo para favorecer el cierre espontáneo de la fuga quilosa.

Los pilares básicos que sustentan este tratamiento conservador son:

1. Drenaje de cavidad peritoneal mediante paracentesis terapéutica para aliviar los síntomas compresivos.
2. Recomendaciones para limitar la movilidad de los pacientes, siendo lo ideal el reposo en cama/sillón con la cabecera elevada entre 30-40°. Combatir el estreñimiento, mediante el uso de laxantes para reducir la presión intraabdominal con la evacuación intestinal.
3. Cuidados de la herida quirúrgica mediante el uso de sistemas de drenaje de succión y apósitos de presión.

4. Modificaciones dietéticas y soporte nutricional adecuado que incluya manejo de volemia, vitaminas y electrolitos. La gestión dietética juega un papel muy importante en el manejo de estos pacientes, favoreciendo un desenlace favorable sin necesidad de recurrir a técnicas invasivas en muchas ocasiones.
5. Uso de fármacos: como el Octreotide, que favorece el cierre de la fuga quilosa. El mecanismo de acción de estos fármacos consiste en suprimir la motilidad gastrointestinal, producción de jugos gástricos, secreción de bilis y enzimas pancreáticas, además de reducir el flujo sanguíneo y linfático intestinal, con la disminución consiguiente del flujo de linfa, lo que favorece la coalescencia y cicatrización de los linfáticos lesionados.

El tratamiento nutricional debe iniciarse tan pronto como se sospeche la quilorrea y se confirme el diagnóstico de ascitis quilosa, con la finalidad de mantener un adecuado estado nutricional y disminuir la producción de quilo, favoreciendo así el cierre de la fuga en un porcentaje elevado de casos. Existen diferentes estrategias a desarrollar, que van desde el uso de alimentación oral adaptada, ayudándonos del uso de fórmulas artificiales o manteniendo reposo intestinal con soporte de NPT. La mayoría de los autores recomiendan empezar con dieta oral (mejor que la enteral siempre que sea posible) y dejar la NPT como segunda opción; aunque otros autores recomiendan el uso de NPT como primera opción para facilitar la corrección de trastornos electrolíticos en pacientes con deterioro nutricional importante y para favorecer el cierre precoz de la fístula y reducir el periodo de tratamiento.

Estas estrategias alimentarias se basan en una modificación dietética estricta mediante la administración de fórmulas hiperproteicas y uso de aceite MCT (triglicéridos de cadena media) como única grasa. El aceite MCT puentea el sistema linfático gastrointestinal, lo que permite reducir el flujo de quilo en el lugar de la fuga, ofreciendo la oportunidad para su cierre espontáneo y una resolución más temprana del vaso linfático dañado. Además, el contenido LCT (triglicéridos de cadena larga) es muy bajo o prácticamente nulo (menos de 10g al día). A menudo su seguimiento resulta desagradable para el paciente, por lo que esta dieta no puede mantenerse durante un periodo de tiempo prolongado. Por otro lado, es importante destacar que el uso dilatado de las mismas, puede conducir a deficiencia de ácidos

grasos esenciales (4% energía en ácido linoleico). Los ácidos grasos esenciales (EFA) incluyen el ácido linoleico y ácido α -linolénico, y los signos de su deficiencia son la aparición de eccemas y/o mala curación de heridas, pudiendo comenzar en tan solo 4 semanas. El aceite de MCT no contiene EFA y, por lo tanto, los pacientes necesitarán ser suplementados con un 2-5% de calorías provenientes de ellos, lo que podemos lograr mediante el uso de 15ml aceite de girasol al día.

Otro aspecto importante del manejo nutricional de estos pacientes es combatir la desnutrición, la hipovolemia y las anomalías electrolíticas asociadas a la pérdida prolongada de quilo, que conducen a una disminución considerable de los depósitos endógenos de proteínas, lípidos y vitaminas. El contenido lipídico del quilo se caracteriza por una concentración elevada en triacilglicerol y baja de colesterol. La pérdida de albumina, fibrinógeno, inmunoglobulinas y enzimas como amilasa, lipasa y aminotransferasa pueden causar hipoproteinemia importante y mantenida del individuo. También se producen efectos adversos de tipo inmunitario como consecuencia de la pérdida de proteínas celulares y linfocitos en el quilo. Además, estos individuos corren riesgo de padecer déficit de vitaminas, en particular las liposolubles: A, D, E y K.

De este modo, todos los pacientes con drenaje continuo quiloso requieren monitorización de electrolitos, vitaminas, linfocitos, albumina, proteínas totales y peso corporal, con especial atención a las necesidades nutricionales del individuo para ir adaptando los aportes (dieta, suplementación o NPT) si es necesario, e ir compensando las pérdidas proteicas, iónicas y calóricas. Para ajustar el soporte nutricional de estos pacientes se estima un aporte energético de 25-30Kcal/kg al día y una dieta hiperproteica con aporte de 1.3-1.8g proteínas/kg al día, para lo cual nos debemos ayudar de fórmulas libres de grasa o módulos proteicos para conseguir en los momentos iniciales una dieta adaptada exenta de grasa (<10g de aceite LCT) suplementada con aceite MCT. En nuestro caso ofrecimos a la paciente unas recomendaciones dietéticas estrictas junto a suplementación con fórmulas artificiales para asegurar la ingesta proteica:

GRUPO DE ALIMENTOS	ALIMENTOS PERMITIDOS
Lácteos	Desnatados 0%
Proteínas	*Claros de huevo, Tofu sin grasa, Legumbres cocinadas sin grasa (evitar resto de alimentos proteicos)
Verduras	Frescas, congeladas, enlatado (sin grasa) hervidas, asadas o plancha con aceite MCT. (evitar aceitunas)
Pan, cereales....	*Pan sin grasa (evitar procesados como pan molde), Cereales 0% grasa, patatas blancas, batatas, Pasta y Arroz: hervidos sin grasa
Frutas	*Fruta fresca, congelada, enlatada, en conserva, secas sin grasa, mermeladas, gelatinas, zumos (evitar coco, aguacate)
Bebidas	*Café, té, agua, bebidas carbonatadas, limonada, infusiones, zumos de fruta, bebidas isotónicas (evitar chocolate)
Sopas	*Caldo y sopas hechas con caldo sin grasa,
Condimentos	*Salsa de tomate y mostaza exenta de grasa, salsa de soja, vinagre, encurtidos, hierbas, especias, miel, jarabe de arce, azúcar

Progresivamente se fueron incorporando el resto de alimentos de forma controlada con incremento progresivo del contenido en grasa cada 3-4 semanas, hasta alcanzar dieta libre.

1. Al-Busafi SA, Ghali P, Deschênes M, Wong P. Chylous Ascites: Evaluation and Management. *ISRN Hepatol*. 2014.
2. Jairath A, Singh A, Ganpule A, et al. Management Protocol for Chylous Ascites After Laparoscopic Nephrectomy. *Urology*. 2015;86(3):521-8
3. Carol Rees Parrish. The Use of Medium-Chain Triglycerides in Gastrointestinal Disorders. *Nutrition issues in gastroenterology. Practical Gastroenterology*. 2017.
4. Lopez-Gutierrez JC, Tovar JA. Chylothorax and chylous ascites: management and pitfalls. *Semin Pediatr Surg*. 2014 Oct;23(5):298-302.
5. Weniger M, D'Haese JG, Angele MK, Kleespies A, Werner J, Hartwig W. Treatment options for chylous ascites after major abdominal surgery: a systematic review. *Am J Surg*. 2016;211(1):206-13.
6. Sriram K, Meguid RA, Meguid MM. Nutritional support in adults with chyle leaks. *Nutrition*. 2016;32(2):281-6.
7. Pan W, Cai SY, Luo HL, Ouyang SR, Zhang WD, Wei ZR, Wang DL. The application of nutrition support in conservative treatment of chylous ascites after abdominal surgery. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;15;12:607-12.
8. Besselink MG, van Rijssen LB, Bassi C, et al. Definition and classification of chyle leak after pancreatic operation: A consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery. *Surgery*. 2017;161(2):365-372.
9. Schild HH, Strassburg CP, Welz A, Kalff J. Treatment options in patients with chylothorax. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 29;110(48):819-26

HIPOGLUCEMIAS Y DAÑO HEPÁTICO AGUDO EN PACIENTE CON DESNUTRICIÓN SEVERA POR ANOREXIA TRAS REINICIO DE INGESTA

AUTORES:

MJ Tapia¹, C. Maldonado¹, A. Omiste^{1,2}, Rosario Fernández García-Salazar^{1,3}, V. Contreras¹, G. Olveira¹

CENTRO DE TRABAJO:

1. Hospital Regional Universitario de Málaga.
2. Hospital Regional Universitario Virgen de la Victoria.
3. Hospital Quirón Salud Málaga.

CASO CLÍNICO

Paciente de 23 años estudiante. Diagnosticada de hiperprolactinemia, celiaquía, desnutrición crónica secundaria a celiaquía. Osteopenia y bicitopenia.

Tratamiento habitual: Cabergolina 0,5mg dos veces por semana, ranelato de estroncio calcio, multivitamínico, aceite de pescado, pantoprazol 20mg y dieta sin gluten.

Acude a Urgencias por traumatismo craneoencefálico accidental sin pérdida de conciencia. Refería haber comido algo rápido y haber sufrido presíncope. Se descarta patología neurológica y ante el llamativo estado nutricional de la paciente se contacta con Nutrición para valoración. Durante la anamnesis se encuentra algo confusa. Diez minutos antes de pasar a consulta estaba comiendo una manzana. Durante la entrevista sufre pérdida de conciencia súbita. Pasa a observación donde se realiza toma de constantes que muestra glucemia capilar de 18mg/dl.

A la exploración destaca: palidez cutánea, piel seca, acrocianosis en manos, uñas quebradizas. Herida en cuero cabelludo suturada. Piezas dentarias con esmalte conservado, auscultación cardiorrespiratoria normal. Abdomen excavado, hepatomegalia, no esplenomegalia. Delgadez extrema, IMC 9,6.

Tras 12 horas sin incidencias, se cursa ingreso en planta iniciando tratamiento con Isoplasma® 2000ml a 83 ml/h (640kcal, 110 g glucosa, 40 mmol potasio, 3 mmol magnesio, 10 mmol fosfato). A las seis horas de ingreso avisan por nuevo episodio de pérdida de conciencia, objetivándose glucemia capilar de 36mg/dl, que remonta con 20ml de glucosa al 50% intravenosa. Se solicita analítica completa que revela

hemoglobina 13,4 g/dl, leucocitos 2010 x 10³, plaquetas 67000 x 10³, glucosa 62 mg/dl, sodio 140 mEq/l, potasio 3,84 mEq/l, fósforo 0,89 mg/dl, ferritina 1857 ng/ml, bilirrubina total 1,2 mg/dl, GOT 1931 U/l, GPT 1980 U/l, fosfatasa alcalina 413 U/l, albúmina 3,42 mg/dl, magnesio 1,2 mg/dl. Se suspende Isoplamal® que había sido instaurado en el primer día de ingreso como medida para aportar glucosa y electrolitos y se instaura nutrición enteral ajustada a su peso a razón de 45kcal/kg, así como suplementos de potasio, magnesio y fosfato intravenosos, tiamina, vitamina K y polivitamínico con suplementos minerales en gotas.

Se fue aumentando el aporte nutricional enteral y oral de forma progresiva a lo largo del ingreso. A pesar de que la paciente aseguraba estar diagnosticada de celiaquía, ninguno de los informes aportados fue concluyente y dado el crítico estado nutricional se contactó con psiquiatría para valoración, ante la sospecha de un posible caso de anorexia nerviosa. La paciente se mostró colaboradora a lo largo de todo el ingreso, lo que facilitó el aumento de calorías por vía oral y la progresiva suspensión de nutrición enteral.

Ante los hallazgos de la primera analítica y dado que el diagnóstico de celiaquía no parecía estar claro, se solicita valoración por digestivo. Las pruebas de imagen y analíticas para descartar celiaquía u otros trastornos malabsortivos, así como patología hepática dieron un resultado negativo. Con el paso de las semanas y sin otra actuación que la renutrición progresiva, las enzimas hepáticas fueron reduciendo sus valores, siendo normales al alta, como puede verse en la tabla 1.

TABLA 1.

	Ingreso	Semana 1		Semana 2		Semana 3	Semana 4	Semana 5-8	Alta
Peso	26,5kg	26,5kg		32kg		33,5kg	36kg	40,5kg	43kg
IMC	9,6	9,6		11,6		12,15	13	14,69	15,6
GOT	1931	1243	575	79	67	41	34	28	37
GPT	1980	1404	967	268	200	108	60	44	29
FA	413	324	270	154	165	164	227	201	197
BT	1,2 (BD normal)	0,85	0,63	0,46	0,55	0,5	0,49	0,47	0,26
Ferritina	1857	1152	890	253	195	105	63	45	14

En cuanto a las hipoglucemias, no se pudo realizar estudio reglado, dado que las primeras ocurrieron al ingreso en el área de observación y en la primera noche de ingreso durante la guardia. A partir del segundo día, la paciente no volvió a presentar hipoglucemias sintomáticas, aunque sí presentaba glucemias basales límite, que fueron progresivamente normalizándose cuando se logró un índice de masa corporal superior a 12kg/m², como puede verse en la tabla 2. En la analítica de ingreso con glucemia de 62mg/dl, se obtuvieron valores normales de insulina y péptido C.

TABLA 2.

	Ingreso	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8	Alta
Peso	26,5kg g	26,5kg g	32kg	33,5kg g	36kg	39,5kg g	39kg	39,5kg g	40,5kg g	43
IMC	9,6	9,6	11,61	12,15	13	14,33	14,15	14,33	14,69	15,6
Glucemia	18-70-36-62	65-70			70-75			>75		

Ante la evolución del cuadro, Digestivo concluyó que las alteraciones del perfil hepático estaban en el contexto de disturbios metabólicos por la desnutrición (esteatohepatitis no alcohólica) y la realimentación, como demostraba la restitución a la normalidad bioquímica tras optimizar el soporte nutricional. Consideraron poco probable el padecimiento de celiaquía atendiendo al perfil serológico normal y descartaron la necesidad de toma de biopsias mediante endoscopia digestiva alta.

Los trastornos hematológicos descritos al inicio se corrigieron, salvo la hemoglobina, que descendió el primer mes con los niveles de ferritina y no remontó a niveles normales a pesar de los suplementos de hierro. Fue dada de alta con hemoglobina de 8,8g/dl y ferritina de 14 ng/mL. Salvo en la analítica inicial, donde se objetivó fosfato muy bajo, los iones se mantuvieron normales con suplementación primero intravenosa y posteriormente oral.

Psiquiatría la diagnosticó de un trastorno de la conducta alimentaria tipo restrictivo sin distorsión de la imagen corporal, pero con abandono de autocuidado. Rasgos moderadamente obsesivos de la personalidad y alto nivel de autoexigencia en contexto de trastorno anancástico de la personalidad.

La paciente fue dada de alta con suplementos nutricionales hipercalóricos, multivitamínico y suplementos de hierro. Aunque se citó en consulta para seguimiento estrecho, la paciente no acudió a las citas y desconocemos su evolución posterior.

DISCUSIÓN

El síndrome de realimentación (RFS) es una complicación potencialmente mortal de la terapia nutricional en la fase de malnutrición por ayuno prolongado. Se conoce y se ha estudiado durante más de 70 años, comenzando al final de la Segunda Guerra Mundial con la muerte de muchos prisioneros que tras largos periodos de ayunas retomaron una dieta normal y también fue demostrado en el experimento de Keys en Minnesota con jóvenes sanos¹.

Desde un punto de vista fisiopatológico es una respuesta exagerada del cuerpo desnutrido a una terapia nutricional. La ingesta de alimentos provoca trastornos hidroelectrolíticos secundarios a la secreción de insulina en respuesta al aumento de la glucemia plasmática. La insulina promueve la entrada de glucosa, fosfato, potasio y magnesio en las células, lo que resulta en una caída de sus niveles plasmáticos. Tal y como lo definen O'Connor y Goldin² en un organismo acostumbrado por el ayuno al uso de cuerpos cetónicos como fuente de energía, la introducción de glucosa produce un "cataclismo bioquímico", conocido como síndrome de realimentación.

Además pueden ocurrir síntomas como insuficiencia cardíaca, edema periférico y trastornos neurológicos. Si no se trata, estas alteraciones pueden llevar a efectos negativos graves, desde la disfunción multiorgánica hasta la muerte.

En nuestra paciente, a pesar de la adecuada suplementación de vitaminas e iones, el aporte de glucosa promovió una respuesta desmedida de insulina y su entrada en las células con la subsiguiente caída plasmática. Estas hipoglucemias han sido descritas en otras pacientes con anorexia nerviosa severa a pesar de una cuidada terapia

de renutrición². En nuestra paciente cabe pensar que el aporte inicial de glucosa directamente al torrente circulatorio provocó ese exceso calórico que promovió la bajada de glucosa y fosfato observada en la primera analítica, pero hemos de recordar que ya había sufrido una hipoglucemia severa previo a esto, al ser evaluada en el área de urgencias, solo por la ingesta de una manzana. Por tanto, aunque es cierto que en las primeras 48 horas experimentó algunos cambios compatibles con el síndrome de realimentación, la causa de las hipoglucemias en esta paciente tiene otro componente importante y es la situación hepática con la que la paciente acude a nuestro hospital.

La analítica revelaba unos niveles de transaminasas en fallo hepático. Otros autores han relatado casos similares en los que concluyen que el daño hepático agudo observado en pacientes sometidas a ayuno prolongado, es consecuencia de una autofagia asociada a la inanición severa, que puede considerarse como una acción de "autocanibalismo" del organismo para hacer frente a esta condición estresante³. Esta lesión aguda es lentamente reversible con una nutrición enteral cuidadosa⁴. En esta situación clínica, el glucógeno hepático está totalmente agotado. Es por esto que en nuestra paciente las hipoglucemias parecen tener dos causas: el aporte de glucosa (oral e intravenoso), que pudo ser excesivo en un organismo acostumbrado al catabolismo y la cetosis, y la falta de mecanismos de contrarregulación ante un descenso de la glucosa plasmática dada la ausencia de glucógeno hepático.

En cuanto al régimen de nutrición en pacientes con anorexia nerviosa, hay mucha variabilidad, algunos recomiendan iniciar con 25-30kcal/kg/día sin sobrepasar las 1.000 kcal diarias al inicio. El aumento debe ser gradual, llegando a aportes de 70kcal/kg/día⁷ en el segundo mes de terapia en aquellas con desnutrición muy severa, para lograr una adecuada ganancia ponderal.. Debe emplearse el peso real en el cálculo. O'Connor y Goldin² recomiendan también iniciar con fórmulas ricas en lípidos para hacer el cambio de metabolismo mediado por cuerpos cetónicos a metabolismo mediado por glucosa, más gradual.

1. KEYS A, BROZEK J, HENSCHHEL A, et al. *The Biology of Human Starvation*. Minneapolis, MN: University of Minnesota Press; 1950.
2. O'CONNOR G, GOLDIN J. The refeeding syndrome and glucose load. *Int J Eat Disord*. 2011 Mar;44(2):182-5. doi: 10.1002/eat.20791.
3. DEEGAN S, SAVELJEVA S, GORMAN AM, SAMALI A. Stress-induced self-cannibalism: on the regulation of autophagy by endoplasmic reticulum stress. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2013;70(14):2425–2441.
4. RESTELLINI S, SPAHR L, RUBBIA BRANDT L. Severe starvation-induced hepatocyte autophagy as a cause of acute liver injury in anorexia nervosa: a case report. *Case Reports Hepatol*. 2013;2013:749169.
5. GÓMEZ-CANDELA C, PALMA MILLA S, MIJÁN-DE-LA-TORRE A, RODRÍGUEZ ORTEGA P, MATÍA MARTÍN P, LORIA KOHEN V, CAMPOS DEL PORTILLO R, MARTÍN-PALMERO Á, VIRGILI CASAS M^aN, MARTÍNEZ OLMOS MÁ, MORIES ÁLVAREZ M^aT, CASTRO ALIJA M^aJ, MARTÍN-PALMERO Á. Consensus document about the nutritional evaluation and management of eating disorders: anorexia nervosa. *Nutr Hosp*. 2018 Mar 7;35(Spec No1):11-48.
6. GENTILE MG, PASTORELLI P, CICERI R, MANNA GM, COLLIMEDAGLIA S. Specialized refeeding treatment for anorexia nervosa patients suffering from extreme undernutrition. *Clin Nutr*. 2010 Oct;29(5):627-32.

HIPOGLUCEMIAS EN PACIENTE CON DISECCIÓN DE AORTA Y TRATAMIENTO CON OPIÁCEOS

AUTORES:

V. Morillas¹, C. Maldonado-Araque^{1,2}, V. Contreras^{2,3}, JA. Carmona¹, M.A. Villena¹

CENTRO DE TRABAJO:

1. Hospital Quirón Salud Marbella.
2. Hospital Quirón Salud Málaga.
3. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

Servicio de Endocrinología y Nutrición-Medicina Interna Hospital Quirón Salud Marbella.

Paciente de 80 años, alergia penicilinas y septrim. Exfumadora. Pandisección aórtica tipo A en 2014, con accidente isquémico cerebral transitorio. Intervenida sobre aorta torácica; no actuación sobre disección abdominal. Constatada disección de arteria renal izquierda sin repercusión hemodinámica y normalidad en el tamaño de ambos riñones.

Úlcus gástrico con gastrectomía parcial. Hipertensión arterial. Lumbalgia.

Tratamiento habitual: Hidroferol 0.266 mg 1/mes. Torasemida 2.5 mg 1-0-0, Carvedilol 6.25 mg 1-0-1, MST (morfina sulfato) 40 mg 1-0-1, Pantoprazol 40 mg 0-0-1, Lormetazepan 2 mg 0-0-1.

Remitida por Medicina Interna por hallazgo de ACTH y cortisol elevados, solicitados por clínica de cansancio. La paciente no tiene fenotipo de Cushing. En analítica destaca: cortisol 28µg/dl (VN 5-23), ACTH 54 pg/ml (< 46), función renal e iones normales. Se repite analítica obteniendo: cortisol 19,2µg/dl, ACTH 23,3 pg/ml, cortisol tras dexametasona 1,66 µg/dl, cortisol libre en orina: 34,85. Ante la normalidad de los resultados y la edad y pluripatología de la paciente, se descarta en el momento actual patología suprarrenal que requiera tratamiento y se indica vigilancia.

Dos meses más tarde presenta pérdida de conciencia atendida por equipo sanitario, que detecta glucemia capilar de 45 mg/dl. Se cita preferente en consultas de Endocrinología, donde se recomienda ingreso para test de ayuno. A las 12 horas de ingreso, la paciente refiere mareo y náuseas detectándose glucemia capilar

de 31mg/dl. Se extrae analítica que muestra glucosa 95 mg/dl, sodio 130 mg/dl, Cortisol 2,5 µg/dl, ACTH 8,48 pg/ml. Ante la discordancia entre la glucemia capilar-sanguínea se continúa con ayuno que finaliza por malestar con glucemia 64 mg/dl horas después.

Se instala monitor Flash de glucosa (Freestyle Libre) donde se objetivan hipoglucemias de 30-40mg/dl con clínica de mareo referida por la paciente, que se resolvía con la ingesta de azúcar. Dichas hipoglucemias eran de predominio vespertino a primera hora de la tarde.

Se solicita resonancia magnética de abdomen que muestra atrofia renal y leve suprarrenal izquierdas, no observadas en estudios previos. Asimismo se solicita resonancia magnética de hipófisis en la que se detecta microadenoma de 3 mm.

Se inicia hidrocortisona resolviéndose las hipoglucemias. En analíticas posteriores se constatan niveles bajos de cortisol con ACTH en límite alto de la normalidad. Resto de basales hipofisarias normales.

DISCUSIÓN

Las glándulas suprarrenales son dos estructuras retroperitoneales, la derecha de forma piramidal y la izquierda de forma semilunar. Ambas están situadas encima de los riñones.

Su irrigación procede de la aorta abdominal por tres ramas: arterias suprarrenales superiores que proceden a su vez de las arterias frénicas inferiores (ramas de la aorta abdominal), arterias suprarrenales medias, que proceden de la aorta abdominal y arterias suprarrenales inferiores, que proceden de la arteria renal¹.

Su vascularización como vemos es rica, para asegurar su adecuado funcionamiento. Además al ser dos, la anulación de una, puede ser parcial o totalmente suplida por la contralateral asegurando la producción de las múltiples hormonas vitales que proceden de esta glándula.

Como se ha comentado en el caso, la paciente en 2014 padeció una pandisección aórtica tipo A que se intervino sobre la parte cervical, dejando sin actuación la abdominal. La disección se constató hasta arteria renal izquierda, lo que atendiendo a la vascularización anteriormente descrita, dejaría sin vascularización tanto suprarrenal como riñón homolaterales.

La paciente no presentó compromiso hemodinámico, ni alteración de la función renal objetivable, por lo que dada la edad y pluripatología de la paciente se optó por no intervenir.

En 2016 la paciente comienza con importante clínica de cansancio, motivo por el cual se realiza la analítica citada donde se obtiene cortisol en el límite alto, que posteriormente repetido fue normal, con adecuada supresión a dexametasona y ACTH ligeramente elevada. Se indica seguimiento estrecho ante la posibilidad de insuficiencia suprarrenal no constatada en analítica. No se hizo prueba de reserva funcional por negativa de la paciente.

Conociendo el padecimiento de la disección aórtica de la paciente, se interpretó la ACTH ligeramente elevada como un estímulo aumentado para la producción de cortisol por parte de la única suprarrenal íntegramente funcionante, como se pudo comprobar en la tomografía computarizada que se realizó meses más tarde, que reveló atrofia suprarrenal y renal izquierdas.

Tras la clínica de hipoglucemias graves presentadas por la paciente, el test de ayuno se hace imprescindible. La paciente sufre clínica de hipoglucemia y en la analítica obtenemos cortisol muy bajo con ACTH inadecuada. En la resonancia se identifica microadenonoma hipofisario, de 3mm. Se plantea la posibilidad de que el adenoma sea el causante de la insuficiencia suprarrenal secundaria, pero, dado que el resto de hormonas hipofisarias son normales, se buscan otras posibles causas.

Entre la medicación tomada por la paciente encontramos morfina sulfato en comprimidos, que la paciente lleva tomando varios años por dolor invalidante por síndrome facetario crónico.

Revisando la literatura es conocido que los opioides inhiben el eje hipotálamo-hipófiso adrenal por diferentes mecanismos, que aún no han sido completamente dilucidados. La evidencia científica reciente parece estar a favor de la participación del receptor opiáceos δ y κ en el control de la liberación de ACTH de su precursor, la pro-opio-melanocortina². Otros autores sugieren que los opioides producen un efecto en la liberación de CRH que produce a su vez el descenso de ACTH³.

Se han reportado casos de pacientes que han desarrollado insuficiencia suprarrenal secundaria tras la toma de tramadol⁴, fentanilo⁵ e hidromorfona⁶ así como codeína⁷, habiendo vuelto a la producción normal de cortisol al suspender dicho tratamiento.

Por tanto el uso de analgésicos opiáceos potentes, incluso a corto plazo, puede suprimir profundamente el eje hipotálamo hipófiso adrenal, habiendo podido ser esta la causa de la insuficiencia suprarrenal presentada por la paciente. Dado que por el dolor no se pudo retirar el tratamiento con morfina, se instauró tratamiento con hidrocortisona resolviendo el problema de las hipoglucemias.

1. MELMED S, POLONSKY KS, LARSEN PR, KRONENBERG H, WILLIAMS RH. Williams textbook of Endocrinology. 2016.
2. GROSSMAN A, MOULT PJ, CUNNAH D, BESSER M. Different opioid Neuroendocrinology. mechanisms are involved in the modulation of ACTH and gonadotrophin release in man. 1986. 42: 357–360
3. DEBONO M, CHAN S, ROLFE C, JONES TH. Tramadol-induced adrenal insufficiency. European Journal of Clinical Pharmacology. 2011. 67: 865–867
4. OLTMANNS KM, FEHM HL, PETERS A. Chronic fentanyl application induces adrenocortical insufficiency. Journal of Internal Medicine. 2005. 257: 478–480
5. MÜSSIG K, KNAUS-DITTMANN D, SCHMIDT H, MÖRIKE K & HÄRING HU. Secondary adrenal failure and secondary amenorrhoea following hydromorphone treatment. Clinical Endocrinology. 2007 66: 604–605
6. CATERINA POLICOLA, VICTORIA STOKES, NIKI KARAVITAKI, ASHLEY GROSSMAN. Adrenal insufficiency in acute oral opiate therapy. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2014; 2014: 130071.
7. DELITALA G, GROSSMAN A, BESSER M. Differential effects of opiate peptides and alkaloids on anterior pituitary hormone secretion. Neuroendocrinology. 1983 37: 275–279

DESAFÍOS EN EL MANEJO DEL HIPERINSULINISMO ENDÓGENO CON PRUEBAS DE LOCALIZACIÓN NEGATIVAS

AUTORES:

Alcántara Laguna, MD¹; Padillo Cuenca JC¹; Rebollo Román, Á¹; Barrera Martín, A.¹; Herrera Martínez, AD¹; Tomé Fernández-Ladreda, M²; Moreno Moreno, P¹; Corpas Jiménez MS¹; Gálvez Moreno, MA¹.

CENTRO DE TRABAJO:

1 Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba y

2 Hospital Comarcal Punta de Europa de Algeciras.

Presentamos el caso de un varón de 25 años que acudió a nuestras consultas derivado desde Medicina Interna por episodios repetidos de hipoglucemias sintomáticas.

Como antecedentes familiares tiene abuelos diabéticos en tratamiento con antidiabéticos orales e insulina. Entre sus antecedentes personales destaca una epilepsia en tratamiento con ácido valproico y levetiracetam y un síndrome diarreico crónico no filiado. Consumía cannabis hasta un mes antes de la primera consulta.

En la anamnesis el paciente refiere episodios frecuentes de hipoglucemias con valores inferiores a 30 mg/dl de glucemia capilar, acompañados de temblores y sudoración, no relacionadas con la ingesta, y que remiten tras la ingesta de hidratos de carbono. Niega administración de fármacos hipoglucemiantes e ingesta de alcohol. Ha aumentado 12 Kg de peso en los últimos meses.

La exploración física es normal.

Aporta un registro de glucemias capilares con hipoglucemias a cualquier hora del día de hasta 17 mg/dl como cifra más baja. En la analítica extraída a primera hora de la mañana en ayunas presenta glucemia venosa de 30 mg/dl con insulinemia y péptido C no suprimidos.

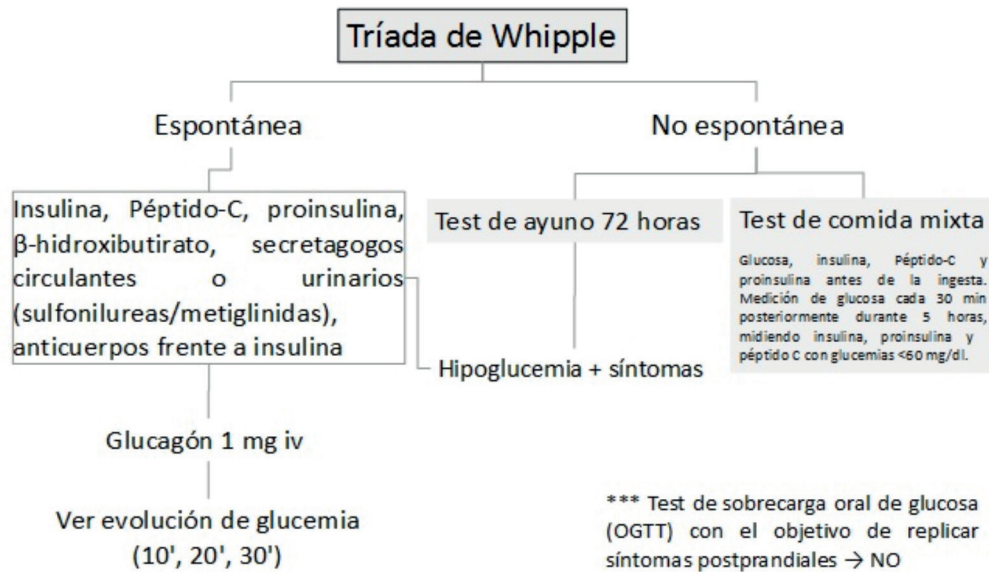
Dados los hallazgos se decide ingreso, realización test de ayuno que tras 6 horas confirma hiperinsulinismo endógeno e inicio de estudio de localización. Se somete a gammagrafía de Cuerpo Entero de Receptores de Somatostatina, SPECT-TC, TC de

tórax y abdomen y ecoendoscopia, que resultan normales. Se decide arteriografía tras estímulo intraarterial con calcio, no pudiéndose cateterizar la arteria gastroduodenal y en la que aparece aumento de insulinemia tras estímulo en arterias mesentérica superior y esplénica. Ante la ausencia de hallazgos en el estudio de localización por imagen, se amplía dicho estudio con RMN pancreática, angio-TC y TC con contraste de abdomen y se vuelve a repetir arteriografía 3 meses después con similares resultados. Se realiza posteriormente PET 18-Flúor (DOPA) en el que tampoco aparece imagen patológica. Finalmente se realiza laparotomía con palpación, ecografía pancreática intraoperatoria y verde de indiocianina, reseccándose dos nódulos analizados por patólogos intraoperatoriamente como ganglios no patológicos, y realizándose toma de biopsia pancreática. El análisis de la biopsia muestra tejido pancreático con leve incremento, en tamaño y en número, de islotes, compatible con hiperplasia de islotes B. Sin signos histológicos de malignidad. Actualmente el paciente está pendiente de pancreatectomía corporo-caudal, con la sospecha diagnóstica de hipoglucemia pancreatogena no insulinoma (nesidioblastosis del adulto); es tratado con diazóxido, con discreta mejoría en número y gravedad de las hipoglucemias, pero con regular tolerancia.

DISCUSIÓN

El descubrimiento de la insulina en 1921 por Nicolae C. Paulescu, Banting y Best no solo tuvo importancia para la mejoría exponencial de la calidad y esperanza de vida de los pacientes diabéticos sino que supuso una revolución en toda regla, el conocimiento de todo un eje de control de la homeostasis corporal con implicaciones a múltiples niveles. En 1923 se inició su uso en la práctica clínica y en los primeros años de su aplicación en la diabetes mellitus se comenzaron a observar similitudes entre los síntomas por exceso de administración y algunos cuadros de los que se aquejaban personas aparentemente sanas. Ya en 1924 por primera vez se intuyó un estado patológico de secreción excesiva de insulina endógena, parecido al que ya se conocía en otros sistemas hormonales pero con las características concretas del eje que nos ocupa. La definición de los eventos de hipoglucemia la postuló Allen Whipple en 1938 y aun hoy día se mantiene vigente. Consistente en síntomas adrenérgicos y neuroglucopénicos, acompañados de niveles de glucemia disminuidos y alivio de estos síntomas al ingerir hidratos de carbono, es el pilar inicial sobre el que basar nuestras actuaciones posteriores.

FIGURA 1.



El caso que presento constituye una causa rara de hipoglucemias episódicas. Se trata de un diagnóstico difícil. Se ha denominado hipoglucemia pancreatogena no insulinoma (bajo las siglas en inglés de NIPHS) en contraposición al insulinoma. Ambas producen cambios bioquímicos consistentes en hiperinsulinismo endógeno. No existen estudios epidemiológicos diseñados formalmente para establecer la prevalencia de este trastorno, aunque parece ser menos frecuente que el insulinoma, cuya incidencia se estima en 4 casos por millón de personas-año. Los mecanismos que desencadenan este síndrome son desconocidos y su aparición no se ha relacionado con ningún mecanismo genético ni con factores de riesgo concretos. Se ha observado una mayor incidencia en el sexo masculino.

Se trata de una entidad nosológica que comparte alteración anatómico-patológica con otras enfermedades que producen hipoglucemias: la nesidioblastosis, que puede ser focal o difusa y consiste en la hipertrofia de islote pancreático, a veces con hiperplasia, con núcleos agrandados e hiper cromáticos de células-β. Algunas de las enfermedades que cursan con nesidioblastosis son la hipoglucemia hiperinsulinémica de la infancia o la hipoglucemia post-gastrectomía. En la literatura existe consenso en diferenciar estas entidades aunque a la hora de diseñar estudios muchas veces tienden a analizarse en conjunto a pesar de subyacer mecanismos fisiopatológicos de producción diferentes. Hoy día disponemos de herramientas que orientan el

diagnóstico² de localización del insulinoma, que de manera constante en la entidad que presentamos serán negativas. La más sensible es la resonancia magnética (sensibilidad 95%); a continuación, aunque no necesariamente en este orden, son de utilidad la tomografía computarizada de abdomen (sensibilidad entre un 70 y un 80%), la ecografía abdominal o modalidades de medicina nuclear³ que emplean radiotrazadores con avidéz por el tejido pancreático como la somatostatina o la dopamina. Hablamos del clásico Octreoscan o [111In-DTPA0]-octreótido, y del de reciente aplicación [18F]DOPA PET-TC⁴. Existen múltiples trazadores de nueva aparición aplicando los conocimientos sobre el efecto incretínico de la glucosa o de receptores de somatostatina (SSTR5) que se están empezando a aplicar para el manejo del insulinoma, sobre todo para detectar el comportamiento y grado de malignidad o incluso como tratamiento.

Ante un cuadro de hipoglucemias recurrentes y cuando todas las pruebas de imagen son negativas se debe recurrir a la realización del test de estimulación con gluconato cálcico con muestreo venoso hepático (SACST). Clásicamente se ha aceptado que la positividad en múltiples territorios arteriales en este test es indicativa de nesidioblastosis difusa, y estos datos se han venido utilizando para guiar pancreatectomías parciales. Sin embargo, al correlacionar estos hallazgos con el diagnóstico final esto no siempre se cumple. Un reciente estudio⁵ de alto nivel de calidad ha sugerido que no solo debemos guiarnos por estos resultados. En él se comparan los resultados del test en pacientes con insulinoma y nesidioblastosis anatomopatológicamente confirmados. En primer lugar se observó que aplicando los criterios clásicos había un 26,2% de falsos positivos y un 27% de falsos negativos. A continuación se estimó que la media de la concentración máxima de insulina en muestra venosa (CMIVm) alcanzada en insulinomas fue 22 veces mayor que en el grupo de NIPHS y el incremento relativo medio (CMIVr) fue 3,9 veces mayor. Se diseñaron curvas COR que establecieron la mayor sensibilidad para insulinoma en valores a partir de 83,10 μ IU/mL de CMIVm con una especificidad del 93,2%. Una CMIVr mayor a 7,75 veces el valor basal supuso el punto de corte diagnóstico de insulinoma con la mayor sensibilidad (81%) y especificidad (77%). Por tanto la concentración venosa de insulina máxima superior tras estímulo en cualquiera de los territorios analizados o el mayor incremento relativo en esta concentración con respecto a los niveles basales puede apoyar el diagnóstico final de NIPHS.

Esto cobra importancia ya que con la experiencia ganada en cirugías agresivas de páncreas en los últimos años se ha percibido que la resolución de los episodios de hipoglucemia de pacientes con NIPHS sometidos a tratamiento quirúrgico es transitoria y parcial en la gran mayoría de los casos, pero no hay exención a la morbimortalidad generada². Es imperativo expresar al máximo las opciones diagnósticas, incluso mediante métodos aun más invasivos como la ecografía intraoperatoria como sucedió en nuestro caso, ya que siendo el quirúrgico el tratamiento inicial de elección en los insulinomas, no está tan claro este abordaje de manera inicial en casos similares al que presentamos. En éstos se debe individualizar en función de la respuesta a medidas dietéticas y farmacológicas como el diazóxido, el octreótido o antagonistas de los canales de calcio. Sólo se debe considerar la pancreatectomía guiada por resultados de SACST (incluso pancreatectomía total o subtotal cuando la hiperinsulinemia se detecta de manera difusa) cuando la enfermedad es refractaria y limitante en la calidad de vida del paciente. Dado que es una patología muy infrecuente hay pocos estudios que evalúen resultados a largo plazo tras la cirugía. Un estudio⁶ de cohortes retrospectivas sobre 48 pacientes con NIPHS, sin diferenciar pacientes previamente subsidiarios de cirugía del tracto gastrointestinal, sometidos a resección pancreática y con una media de seguimiento de 53 meses objetivó un 90% de recurrencia de síntomas, aunque la mayoría de ellos habían mejorado notablemente en calidad de vida evaluada mediante varios cuestionarios. Sólo un 25% de los pacientes obtuvieron resultados poco favorables, entendiendo como tal la falta de mejoría a largo plazo, necesidad de intervención quirúrgica adicional o disminución del estado de salud general tras el procedimiento. Aunque el diseño retrospectivo del estudio limita su calidad, es de los pocos que evalúa la calidad de vida, que es a fin de cuentas el objetivo del tratamiento.

CONCLUSIONES

- En la hipoglucemia pancreatogénica sin insulinoma la cirugía no siempre es el tratamiento definitivo.
- Los test diagnósticos deben optimizarse porque confirmar esta patología es vital de cara a evitar yatrogenia.
- El abordaje terapéutico de estos pacientes debe individualizarse y ser escalonado en lo que respecta a invasividad y agresividad.

1. Harris S. Hyperinsulinism and dysinsulinism. *JAMA*. 1924; 83: 729.
2. Philip E. Cryer, Lloyd Axelrod, Ashley B. Grossman, Simon R. Heller, Victor M. Montori, Elizabeth R. Seaquist, F. John Service. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009; 94 (3): 709–728
3. David A Pattison and Rodney J Hicks. Molecular imaging in the investigation of hypoglycaemic syndromes and their management. *Endocr Relat Cancer*. 2017; 24: 203-221
4. Imperiale A, Sebag F, Vix M, Castinetti F, Kessler L, Moreau F, Bachellier P, Guillet B, Namer IJ, Mundler O et al. 18F-FDOPA PET/CT imaging of insulinoma revisited. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015; 42: 409–418.
5. Scott M. Thompson, corresponding author Adrian Vella, Geoffrey B., Thompson, Kandelaria M. Rumilla, F. John Service, Clive S. Grant, and James C. Andrews. Selective Arterial Calcium Stimulation With Hepatic Venous Sampling Differentiates Insulinoma From Nesidioblastosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov; 100(11): 4189–4197.
6. Kimberly A. Vanderveen MD, Clive S. Grant MD, Geoffrey B. Thompson MD, David R. Farley MD, Melanie L. Richards MD, Adrian Vella MD, Brenda Vollrath RN, F. John Service MD. Surgery. Outcomes and quality of life after partial pancreatectomy for noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia from diffuse islet cell disease. 2010; 148 (6): 1237-1246.

REDUCCIÓN PROGRESIVA DE LAS NECESIDADES DE LEVOTIROXINA: CUANDO CONCURREN DOS PATOLOGÍAS TIROIDEAS

AUTORES:

De Damas Medina, M; Álvarez O'Dogherty A; Prior Sánchez I; Gutiérrez Alcántara C; Santiago Fernández P; Sánchez Malo C; Martínez Parra P; Moreno Carazo A.

CENTRO DE TRABAJO:

Complejo Hospitalario de Jaén.

CASO CLÍNICO

Paciente de 44 años sin otros antecedentes de interés salvo diagnóstico de menopausia precoz cuatro años antes por parte de Ginecología, en tratamiento con terapia hormonal sustitutiva. Consulta con Oftalmología de Urgencias por alteraciones visuales con déficit campimétrico. El TAC de cráneo muestra imagen de masa selar con áreas quísticas motivo por el cual es derivada desde el servicio de Urgencias a consultas de Endocrinología y de Neurocirugía. Se realiza Resonancia Magnética (RMN) hipofisaria con los siguientes hallazgos:

- RMN de silla turca: Lesión ocupante de espacio selar-supraselar de unos 3,5 x 2,3 cm, bien delimitada, con zona sólidas y quísticas y un área de hiperseñal en T1 e hipointensa en T2 en probable relación con sangrado agudo, que produce un desplazamiento del quiasma óptico. No se observa afectación de los senos cavernosos. Hallazgos en probable relación con macroadenoma hipofisario.

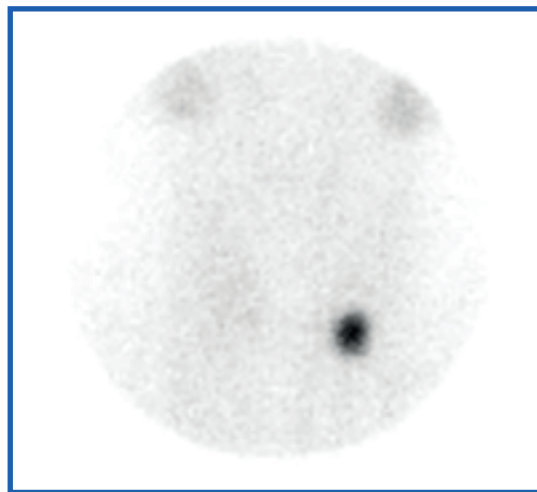
El estudio hormonal preoperatorio mostraba un hipogonadismo hipogonadotropo, déficit somatotropo e hiperprolactinemia leve (Prolactina 53 ng/dl) por desconexión del tallo hipofisario. Es diagnosticada e intervenida de macroadenoma hipofisario no funcionante tipo null cell. Tras la cirugía transnasal endoscópica, desarrolla diabetes insípida y panhipopituitarismo para el que se establece tratamiento sustitutivo de todos los ejes excepto el somatotropo, con adecuado control.

Siete años después, se observa en revisiones sucesivas reducción del 50% de las necesidades de Levotiroxina, pese a lo cual la analítica sigue mostrando niveles de

T4 libre dentro de límites de la normalidad (T4 libre 1,06 ng/dL, Rango de normalidad [RN]: 0,54-1,90). La dosis tan baja de Levotiroxina que llegó a requerir la paciente (menos de 0,7 mcg/kg de peso) replanteó el diagnóstico inicial de hipotiroidismo secundario. Sin embargo, la analítica postcirugía mostraba un patrón claro (TSH 0,21 μ UI/mL, T4 libre 0,33 ng/dl) que dejaba lugar a pocas dudas. Ante la sospecha de lesión tiroidea autónoma, se solicitan las siguientes pruebas complementarias:

- Ecografía de tiroides: nódulo en lóbulo izquierdo que se extiende hacia istmo, hipoecoico, no claramente delimitado.
- Gammagrafía de tiroides con Tecnecio Tc99: nódulo hipercaptante único, de pequeño tamaño en base de lóbulo tiroideo izquierdo, que suprime por completo la captación en el resto de la glándula. (Figura 1).

FIGURA 1.



Se establece el diagnóstico de adenoma tóxico de tiroides en paciente con panhipopituitarismo ya conocido. A pesar de ello, no ha sido posible retirar totalmente el tratamiento sustitutivo puesto que tras 4 semanas sin tratamiento la analítica mostraba hipotiroidismo franco: TSH 1,8 μ UI/mL; T4 libre 0,29 ng/dl.

DISCUSIÓN

El hipopituitarismo es el resultado del déficit total o parcial de hormonas hipofisarias, e incluye insuficiencia adrenal, hipotiroidismo, déficit de hormona de

crecimiento, hipogonadismo y menos frecuentemente Diabetes Insípida. Ocurre como consecuencia de aquellas enfermedades que o bien reducen o destruyen la función secretora de la hipófisis o que interfieren con el eje hipotálamo-hipofisario¹. La prevalencia, que probablemente esté infraestimada, se calcula en aproximadamente 4 casos por 100.000 habitantes/año². El hipotiroidismo central se produce por la falta de estimulación de la tirotropina (TSH) sobre una glándula tiroidea sana, ya sea por falta de acción o secreción de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) o de la TSH y normalmente se presenta asociado a otros déficits hormonales. Aproximadamente el 50% de los casos de hipotiroidismo central se deben a macroadenomas hipofisarios². Niveles bajos de T4 libre acompañados de una TSH baja o muy levemente aumentada, especialmente en presencia de enfermedad pituitaria conocida, confirman el diagnóstico de hipotiroidismo central. Excepto en los casos raros de hipotiroidismo central aislado, el tratamiento forma parte de la sustitución global del hipopituitarismo. Al margen de la restauración de la concentración de tiroxina, la importancia del tratamiento reside en la existencia de una mortalidad aumentada en estos pacientes, la mayoría por causas cardiovasculares³. La dosis sustitutiva suele oscilar entre los 100-150 µg de L-tiroxina sódica (aproximadamente 1,7 µg/kg/día)⁴. Por encima de los 50 años o en pacientes cardíopatas conocidos existe riesgo de sobredosificación y debe reducirse la dosis entre un 20 y un 40%. En niños sin embargo, los requerimientos son mayores y la dosis puede llegar a 4 µg/kg/día. Excepto en personas menores de 50 años sin otras alteraciones, en general es preferible iniciar el tratamiento con 25 µg de L-tiroxina e ir aumentando 25 µg cada 8 semanas, hasta que la concentración de T4 libre se encuentra en la mitad superior del intervalo de la normalidad⁴. Al igual que en el hipotiroidismo primario, deben tenerse en cuenta otros fármacos que el paciente pudiera tomar y que interfieren con la absorción o aclaramiento de L-tiroxina (hidantoínas, carbamazepina, rifampicina, colestiramina, sulfato ferroso...). También será necesario aumentar la dosis en embarazo hasta un 30%.

Por otro lado, la tirotoxicosis y los nódulos tóxicos son extremadamente frecuentes en la población general. Especialmente en áreas de yodo deficiencia, se desarrollan como consecuencia de la expansión monoclonal de células foliculares del tiroides. Estas células tienen una capacidad inherente para captar yodo y sintetizar hormonas independientemente del estímulo de la TSH⁵. El diagnóstico de adenoma tóxico se obtiene por una combinación de datos analíticos y exploraciones tiroideas. La presencia de un hipertiroidismo leve o más frecuentemente, hipertiroidismo subclínico en presencia de un nódulo de más de 3 cm debe hacer sospechar la presencia

de adenoma tóxico. La gammagrafía con Tecnecio confirmará la presencia de un nódulo caliente o hipercaptante que habitualmente inhibe de forma total o parcial la captación del radiofármaco en el resto de la glándula. Aunque el tratamiento con antitiroideos de síntesis (Metimazol o Propiltiurazilo) normaliza los niveles de hormonas tiroideas en sangre, estos no son capaces de frenar la proliferación celular en el seno del adenoma. Por este motivo, se prefieren opciones terapéuticas que ofrezcan una solución definitiva como son la tiroidectomía o, preferiblemente por presentar altas tasas de curación con muy escasos efectos adversos, el yodo radiactivo (RAI).⁷.

Aunque el hipertiroidismo subclínico es una forma leve de hipertiroidismo, tiene diversos efectos deletéreos sobre la salud de los pacientes, especialmente cuando ocurre de manera sostenida en el tiempo: aumento de la mortalidad por cualquier causa, aumento de la mortalidad cardiovascular y el riesgo de arritmias y aumento del riesgo de fractura osteoporótica. Por ello se recomienda tratar en todos los pacientes mayores de 65 años, en aquellos que siendo menores de 65 años tengan además patología cardíaca, síntomas de hipertiroidismo osteoporosis o menopausia y presenten niveles de TSH $< 0,01$ mU/L. En caso de menores de 65 años con TSH $< 0,1$ mU/L se recomienda considerar el tratamiento y en caso de presentar estos niveles superiores de TSH, la recomendación es de observación⁶.

En el caso de nuestra paciente, resulta especialmente complicado por un lado el ajuste de dosis de levotiroxina, teniendo en cuenta que existe una secreción autónoma parcial de hormonas tiroideas difícil de predecir pero que no llega a cubrir totalmente los requerimientos de la paciente. Por otro lado, la reducción de dosis de L-tiroxina necesaria pone de manifiesto la presencia, al menos, de un hipertiroidismo subclínico subyacente causado por un adenoma tóxico de pequeño tamaño. Dado que la secreción de TSH está alterada en esta paciente y que los niveles de tiroxina medidos en sangre están interferidos por la dosis que suministramos, no queda claro en qué momento deberíamos iniciar tratamiento antitiroideo atendiendo a las recomendaciones de las guías de práctica clínica. Ya que los efectos deletéreos sobre la salud que se derivan del hipertiroidismo subclínico son consecuencia del efecto directo de la tiroxina libre y la triyodotironina sobre el sistema cardiovascular y óseo y no de los niveles bajos de TSH per se, parece razonable establecer una estrecha vigilancia de los niveles de hormonas tiroideas en sangre de nuestra paciente con el objetivo de mantener la T4 libre en la mitad superior del rango de la normalidad y solo en caso de que se estableciera un hipertiroidismo clínico (en ausencia total de aporte exógeno de L-tiroxina), plantear tratamiento definitivo con RAI.

1. FLESERIU, Maria, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016; 101(11): 3888-3921.
2. REGAL, Milagros, et al. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clinical endocrinology*, 2001; 55(6):735-740.
3. SINGER PA, COOPER DS, Levy EG, LADENSON PW, BRAVERMAN LE, DANIEL G, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA*. 1995;273:808-12.
4. RAVINOVICH, Irene Halperin, et al. Guía clínica del tratamiento hormonal sustitutivo de las deficiencias hormonales de la hipófisis anterior. *Endocrinología y Nutrición*, 2007; 54(1): 34-43.
5. SIEGEL, Richard D., and STEPHANIE L. Lee. "Toxic nodular goiter: toxic adenoma and toxic multinodular goiter." *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1998; 27(1): 151-168.
6. ROSS, Douglas S., et al. "2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis." *Thyroid*. 2016; 26(10): 1343-1421.
7. NYGAARD, Birte, et al. "Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter." *Archives of internal medicine*. 1999; 159(12): 1364-1368.

HEMATOMA CERVICAL: PRESENTACION ATIPICA DE ADENOMA PARATIROIDEO

AUTORES:

Avilés Pérez MD, Hayón Ponce M, Serrano Laguna MC, León Utrero S, Torres Vela E.

CENTRO DE TRABAJO:

Endocrinología y Nutrición, Hospital San Cecilio, Granada.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 47 años con antecedentes personales de HTA e hiperuricemia, que acude al servicio de urgencias por presentar equimosis y edema a nivel cervical antero lateral de aparición brusca. Inicialmente el paciente no presenta disnea ni disfonía. No hay antecedentes traumáticos en la zona, semiología infecciosa previa ni otros síntomas asociados. Durante el día se produce extensión de la equimosis desarrollándose un hematoma laterocervical izquierdo y anterocervical de unos 7 cm de longitud con dolor y edema circundante que desciende finalmente hasta la zona preesternal. (fig 1).

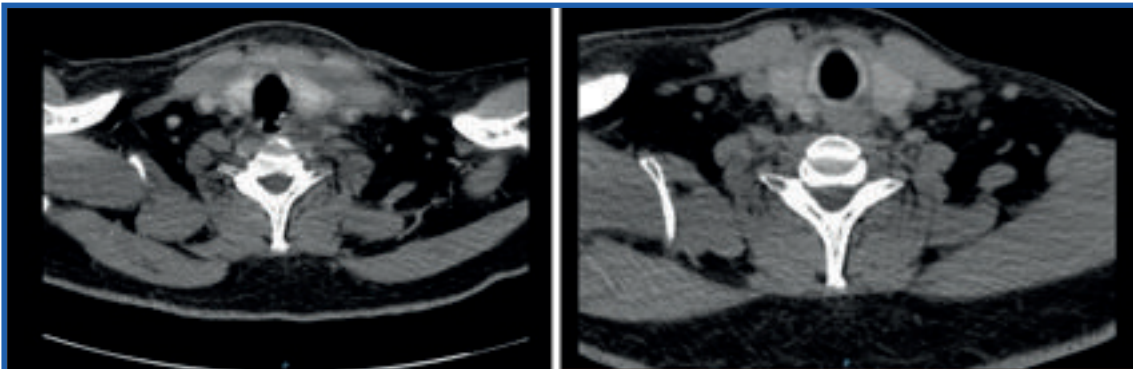
Se realiza interconsulta al servicio de Otorrinolaringología, tras la exploración inicial con fibrolaringoscopia se observa leve hematoma en cuerda vocal izquierda y se descarta compromiso de vía aérea, se solicita TC cervical para completar el estudio. El TC cervical confirma hematoma laterocervical izquierdo que se extiende siguiendo el borde del esternocleidomastoideo hasta región cervical anterior, con engrosamiento del espacio prevertebral y espacio posterior de mucosa faríngea con espesor máximo de 2,8 cm. Describen así mismo dudosa imagen nodular paraesofágica izquierda y retrotiroidea con tenue realce tras contraste heterogéneo de 18 mm de eje mayor inespecífica pero sugestiva de posible adenoma de paratiroides (fig 2). En analítica basal inicial presenta Calcio 10 mg/dl y PTHi 93.3 pg/ml.

FIGURA 1.



FIGURA 2.

En la imagen de la izquierda se aprecia un corte de TC cervical realizado al ingreso donde se puede ver la presencia del hematoma cervical. La imagen de la derecha se corresponde con Tc cervical de control realizado 10 días después.



El paciente es remitido a nuestras consultas para completar estudio. En la valoración en consulta de endocrino, el hematoma cervical ha evolucionado favorablemente, ha desaparecido el dolor cervical y el paciente se mantiene asintomático. No hay antecedentes de hipercalcemia conocida, litiasis renal o fracturas previas. Se solicita estudio de metabolismo óseo completo, ecografía cervical y gammagrafía de paratiroides. Analíticamente mantiene calcemia en rango normal alto, PTHi elevada con déficit leve de vit D, marcadores óseos en rango normal, calciuria de 266mg/24h. (fig3). En ecografía se confirma existencia de tumoración hipoeoica de contornos bien definidos posterior al lóbulo tiroideo izquierdo compatible con adenoma, eje

mayor cráneo caudal 14 mm. La gammagrafía de paratiroides determina un foco de hipercaptación en lecho tiroideo que en las imágenes de SPECT-TC se corresponde con región posterior del tercio medio del lóbulo tiroideo izquierdo, compatible con adenoma de paratiroides retrotiroideo izquierdo (fig 4). Tras confirmarse el diagnóstico de sospecha inicial se solicita también densitometría ósea que es normal. Se comentan con el paciente las opciones de tratamiento, a pesar de que no cumple estrictamente criterios quirúrgicos, dado el sangrado que ha presentado, la persistencia del adenoma a pesar del sangrado y la edad del paciente finalmente se decide tratamiento quirúrgico del mismo y se deriva a cirugía. En el momento actual el paciente está pendiente de intervención quirúrgica.

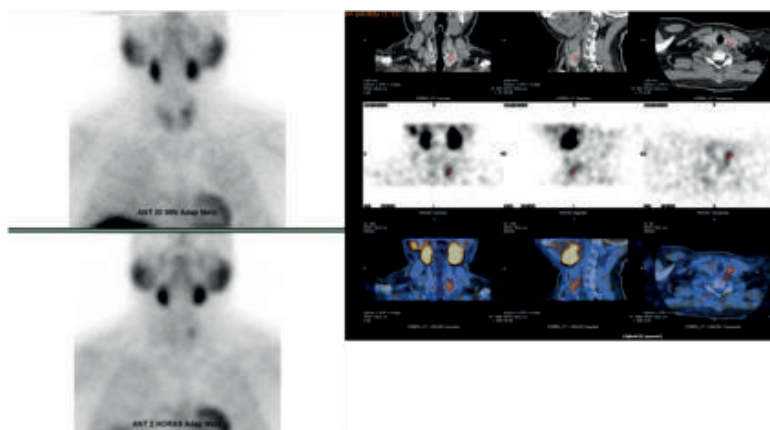
FIGURA 3.

Datos analíticos estudio de metabolismo óseo.

Creatinina	0.86 mg/dl.
Filtrado glomerular CDK-EPI	103,3 ml/min/1,73 m ²
Calcio	10.2 mg/dl
Fósforo	2.4 mg/dl.
Magnesio	2 mg/dl.
PTHi	92.5 pg/mL.
Vit D(25 OH)	19.5 ng/ml.
Calcio excreción orina 24h	266 mg/24h.
Calcio/creatinina orina 24h	118.4 mg/g.

FIGURA 4.

Izq: imagen de gammagrafía de paratiroides con foco de hipercaptación en lecho tiroideo izquierdo. Der: imágenes obtenidas por SPECT TC foco de hipercaptación en región posterior del tercio medio del lóbulo tiroideo izquierdo.



DISCUSIÓN

Los adenomas paratiroides normalmente se presentan con hiperparatiroidismo clínico o bioquímico, la ruptura espontánea de un adenoma de paratiroides con hemorragia/hematoma extracapsular es rara como primera manifestación de un adenoma de paratiroides, solo se han publicado en la literatura 29 casos hasta el momento ⁽¹⁻³⁾. El primer caso fue descrito en 1934 por Capps⁽²⁾. Clínicamente se caracteriza por odinofagia, disfagia, disnea, disfonía e hinchazón y equimosis del cuello. Si existe compresión severa de faringe o laringe puede ocasionar compromiso respiratorio y requerir traqueotomía de emergencia. Si se produce compresión del nervio laríngeo recurrente puede producirse parálisis de cuerdas vocales. Por tanto puede convertirse en una complicación muy grave de un adenoma/hiperplasia o carcinoma de paratiroides. El diagnóstico diferencial incluye sangrado por lesiones tiroideas, quistes, bocio nodular o tiroiditis subagudas en este caso suele ir precedido de infección viral. Una ecografía tiroidea permite el diagnóstico en estos casos.

El sangrado también puede ser debido a una disección de un aneurisma aórtico, úlcera aórtica penetrante o ruptura de una masa o quiste mediastínico. También es necesario considerar traumatismos en cuello o tórax como causas del sangrado ⁽⁶⁻⁷⁾. La presencia de hipercalcemia y lesión compatible con adenoma retrotiroideo son los hallazgos más característicos que confirmarían el diagnóstico, la ecografía de tiroides y paratiroides son de gran utilidad. Aunque el mecanismo fisiopatológico de un sangrado espontáneo de un adenoma es desconocido se ha sugerido que puede estar ocasionado por un desbalance entre el crecimiento celular y el aporte sanguíneo. Se han descrito casos de resolución espontánea del hiperparatiroidismo tras el sangrado posiblemente por necrosis del adenoma, también hay casos sin hipercalcemia importante debido a cambios en el patrón vascular tras el sangrado ⁽⁸⁾. El tratamiento de elección es quirúrgico en general se recomienda retrasar la cirugía hasta unos 3 meses después del sangrado, pero no prolongar más el tiempo de la cirugía por riesgo de resangrado. ⁽⁸⁾.

CONCLUSIÓN

El sangrado espontáneo extracapsular de un adenoma de paratiroides es una complicación poco frecuente pero que puede ser potencialmente grave y que hay que sospechar ante la presencia de hematoma cervical súbito e hipercalcemia, la confirmación diagnóstica requiere de estudios complementarios con ecografía y gammagrafía de paratiroides y el tratamiento de elección es la cirugía.

1. Howard J, Follis R, Yendt E. Hyperparathyroidism: Case report illustrating spontaneous remission due to necrosis of adenoma, and study of the incidence of necrosis in parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1953;13:997–1008.
2. Capps RD. Multiple parathyroid tumors with massive mediastinal and subcutaneous hemorrhage. *Am J Med Sci.* 1934;188:801–804.
3. Zhao C, Wang X, Wei H, Ma G. Parathyroid adenoma causing a spontaneous cervical and mediastinal massive hematoma. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Nov 15;8(11):21826-9
4. Jougon J, Zennaro O. Acute cervico-mediastinal hematoma of parathyroid origin. *Ann Chir* 2014; 48: 867-869.
5. Hellier WP, McCombe A. Extracapsular haemorrhage from a parathyroid adenoma presenting as a massive cervical haematoma. *J Laryngol Otol* 2007; 111: 585-587
6. Kihara M, Yokomise H, Yamauchi A, Irie A, Matsusaka K, Miyauchi A. Spontaneous rupture of a parathyroid adenoma presenting as a massive cervical hemorrhage: report of a case. *Surg Today* 2011; 31: 222-224.
7. Shanley CJ, Overbeck MC, Mazzara P, McLeod MK, Thompson NW, Rodriguez JL. Traumatic rupture of a cervical parathyroid adenoma. *Surgery* 1994; 115: 394-397
8. Shinomiya H, Otsuki N, Takahara S, Yasui R, Sawada N, Komatsu H, Fujio H, Fujiwara H, Nibu K. Parathyroid adenoma causing spontaneous cervical hematoma: two case reports. *BMC Res Notes.* 2015 Nov 26;8:726. doi: 10.1186/s13104-015-1611-0.

HIPOCALCEMIA SEVERA EN PACIENTE DIABÉTICO CON MAL CONTROL METABÓLICO Y CARDIOPATÍA COMPLEJA

AUTORES:

J. Escobar Sevilla, V. Contreras Bolívar, C. García Martínez.

CENTRO DE TRABAJO:

- 1) Hospital de Antequera. Área Sanitaria Norte de Málaga, Málaga.
- 2) Hospital Regional Carlos Haya. Málaga.
- 3) Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

RESUMEN DEL CASO

Paciente varón de 63 años, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 con mal control metabólico, hipertrigliceridemia familiar e hipercolesterolemia poligénica, obesidad e intervenido de valvulopatía reumática y portador de válvula protésica, en tratamiento por ferropenia intravenosa por mal control con terapia oral así como omeprazol, metformina, bisoprolol, furosemida, aldactone, seretide, eutirox, lorazepam. Acude al servicio de Urgencias por diarrea subaguda de 3 semanas de evolución, cuadro confusional, debilidad muscular proximal, astenia intensa y vómitos postprandiales de escasa latencia. A su llegada se objetiva analíticamente calcio corregido 6'9 y magnesio < 0'6 mg/dL, alteraciones electrocardiográfica concordantes por lo que se inicia terapia intravenosa. A pesar de tener estudio de diarrea subaguda-crónico con antelación de un mes previo normal, se repite estudio completo en planta de hospitalización de Medicina Interna con hallazgos a destacar: PTH 51'2 y Vitamina D 13 siendo normales o negativos los estudios endoscópicos altos y bajos, imagen abdominal, anticuerpos de celiaquía y secreción hormonal (Gastrina, VIP, Calcitonina, 5HIA). En el día +7 de ingreso y coincidente con el paso a oral de magnesio y calcio comienza de nuevo descenso de cifras de calcio y magnesio, comenzando de nuevo con vómitos intensos. Se repite endoscopia alta con hallazgo de Ulcus Forrester IIC y toma de biopsia en zonas sugerentes de atrofia, con hallazgo anatomopatológico de atrofia vellositaria parcial e infiltrado linfocitario hasta 6 LIE por cada 20 enterocitos, grado 3A de Marsh, por lo que se establece el diagnóstico de enfermedad celíaca del adulto, recomendando dieta libre gluten y tras esto mejoría clínica y facilidad con el paso de los meses para retirar suplementación de calcio y magnesio.

DISCUSIÓN

La enfermedad celiaca del adulto es una patología autoinmune en la que la exposición e ingesta de gluten y la predisposición genética forman el eje patogénico. Su prevalencia varía según las series en función de la técnica usada para la catalogación, siendo los mas reciente entre 1:300 y 1:70 ⁽¹⁾.

El espectro clínico varía desde signos o síntomas más floridos como síndrome malabsortivo: diarrea, esteatorrea, perdida de peso o retraso del crecimiento en pacientes en edad pediátrica hasta estreñimiento. Las manifestaciones atípicas normalmente extra intestinales varían entre un gran abanico de posibilidades tales como dermatitis herpetiforme, aftosis oral recurrente, pérdida de densidad mineral ósea u osteoporosis, hepatitis "celiaca", síntomas articulares o clínica similar a la fibromialgia ⁽²⁾, síntomas neurológicos como polineuropatía, convulsiones, ataxia o transtornos del aprendizaje y atención ⁽³⁻⁵⁾. Aunque existe un gran porcentaje de pacientes subclínicos, sobre todos predomina la ferropenia ⁽⁶⁾.

Con respecto a la afectación de metabolismo fosfo-cálcico están ampliamente descritos en pacientes con enfermedad celiaca la pérdida de densidad mineral ósea, osteoporosis precoz y fracturas patológicas ^(7,8), en nuestro caso de suman diversos factores como toma de fármacos que intervienen en la absorción de calcio y magnesio (omeprazol) y fármacos que afectan a la excreción de dichos iones (diuréticos del asa) lo que hace a este caso particularmente difícil en su abordaje integral ^(9,10).

La aproximación diagnóstica se ha facilitado desde la aparición de técnicas serológicas de amplia sensibilidad y especificidad desde la década de 1980, sin embargo para paciente seronegativos – hasta un 2-3 % de todos los enfermos con enfermedad celiaca- sigue suponiendo un reto para el clínico. Existen algoritmos que facilitan la toma de decisiones (IMAGEN 1). En esta situación es la determinación de HLA específicos –DQ2-DQ8- su determinación alcanza hasta un > 99 % de Valor predictivo negativo ⁽¹¹⁾, para facilitar el acercamiento diagnóstico en casos especialmente insatisfactorios la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) propone un sistema "score" que facilita el correcto etiquetado de estos

pacientes (TABLA 1). Conocer la susceptibilidad concreta del paciente, también puede resultar útil en paciente que desean limitar la ingesta de gluten por motivos sociales o “modas” actualmente muy en boga por diversas corrientes pseudocientíficas.

El único tratamiento es la dieta vitalicia y estricta libre de gluten. Diversos estudios han informado de baja satisfacción, alto coste de la misma o persistencia de síntomas en paciente con dieta libre de gluten⁽¹²⁻¹⁷⁾. Aún así ha demostrado ampliamente mejorar la atrofia vellositaria, los patrones clínicos y analíticos nutricionales, la densidad mineral ósea y la clínica a largo plazo^(18,19). Aún así hasta un 70 % de los pacientes mejoran clínicamente en menos de dos semanas⁽²⁰⁾. En la monitorización de la respuesta los pacientes con serología positiva tiene seguimientos más sencillos y satisfactorios tanto para el paciente como para el equipo sanitario. Pacientes seronegativos suelen tener menor adhesión a la dieta, peor pronóstico y mayor desarrollo de complicaciones a largo plazo, existen controversias sobre la necesidad de nueva biopsia aunque en muchos equipos de trabajo se recomienda repetición para nueva histología en 6 meses sobre todo en aquellos que persiste con síntomas, aunque son menos del 5 % de los pacientes con adherencias adecuadas a dieta libre de gluten^(13,14,17).

IMAGEN 1.

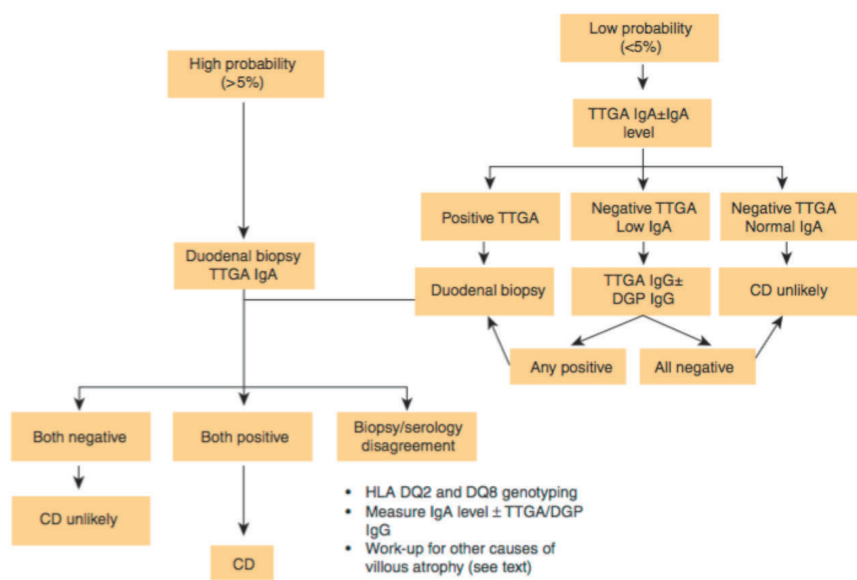


Figure 1. Celiac disease (CD) diagnostic testing algorithm. DGP, deamidated gliadin peptide; HLA, human leukocyte antigen; Ig, immunoglobulin; TTGA, tissue transglutaminase antibody.

TABLA 1.

ENF CELIACA	> 4
SINTOMAS	
Síndrome Malabsortivo	2
Enf. relacionada con Celiaquía ó DMt1 ó Familiar 1er grado	1
Asintomático	0
ANTICUERPOS	
AntiTTG2 + fuerte > 10	2
AntiTTG2 o AntiGliadina	1
Serología no realizada	0
Serología realizada y (-)	-1
HLA	
Ambos HLA DQ2 (cis-trans) ó DQ8 presentes	1
HLA no realizado o 1 de 2 HLA DQ2 (DQB1*0202) (+)	0
HLA negativo ambos	-1
BIOPSIA	
Marsh 3B o 3C	2
Marsh 2 o 3A	1
Marsh 0-1 o NO realizada	0

1. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB, Celiac Disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(42):6036.
2. Zipser RD, Patel S, Yahya KZ, et al. Presentations of adult celiac disease in a nationwide patient support group. *Dig Dis Sci.* 2003; 48:761–4.
3. Freeman HJ. Neurological disorders in adult celiac disease. *Can J Gastroenterol.* 2008; 22:909–11.
4. Lionetti E, Francavilla R, Pavone P, et al. The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2010; 52:700–7.
5. Shen TC, Lebwohl B, Verma H, et al. Peripheral neuropathic symptoms in celiac disease and inflammatory bowel disease. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2012; 13:137–45.
6. Cataldo F, Rotol N, Spina M, The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases, *Am J Gastroenterol.* 199; 94(3):691.
7. Kempainen T, Kroger H, Janatuinen E et al Osteoporosis in adult patient with celiac disease *Bone* 1999;24(3):249.
8. American Gastroenterological association medical position statement: guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* 2003; 124(3):791.
9. Lefort A, Arlet P, Bagheri H, Hypomagnesaemia and hipocalcemia-induced by omeprazole. *Therapie* 2012 Mar-Apr; 67(2): 191-2
10. Perez MO, Neves EF, Bortolai CB, Hypomagnesaemia and hipocalcemia in a patient with systemic sclerosis: role of proton pump inhibitors. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Nov; 32 (6 Suppl 86): S 225-7.

11. Liu E, Lee HS, Agardh D. Risk of celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med*. 2014; 371:1074.
12. Aziz I, Evans KE, Papageorgiou V, et al. Are patients with coeliac disease seeking alternative therapies to a gluten-free diet? *J Gastrointest Liver Dis*. 2011; 20:27–31.
13. Lebwohl B, Granath F, Ekbom A, et al. Mucosal healing and mortality in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37:332–9.
14. Leffler DA, Dennis M, Hyett B, et al. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5:445–50.
15. Shah S, Akbari M, Vanga R, et al. Patient Perception of Treatment Burden Is High in Celiac Disease Compared With Other Common Conditions. *Am J Gastroenterol*. 2014
16. Singh J, Whelan K. Limited availability and higher cost of gluten-free foods. *J Hum Nutr Diet*. 2011; 24:479–86.
17. MacCulloch K, Rashid M. Factors affecting adherence to a gluten-free diet in children with celiac disease. *Paediatr Child Health*. 2014; 19:305–9.
18. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85:160–6.
19. Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology*. 2005; 128:S121–7.
20. Pink IJ, Creamer B. Response to a gluten-free diet of patients with the coeliac syndrome. *Lancet* 1967; 1:300.

MIOCLONÍAS PERIORALES Y FEBRÍCULA DE CAUSA NO TAN INFRECLENTE

AUTORES:

J. Escobar Sevilla ⁽¹⁾, V. Contreras Bolívar ⁽²⁾, L. Cantero Nieto ⁽³⁾

CENTRO DE TRABAJO:

- 1) Hospital de Antequera. Área Sanitaria Norte de Málaga. Málaga.
- 2) Hospital Regional Carlos Haya. Málaga.
- 3) Hospital Santa Ana, Motril, Granada.

RESUMEN DEL CASO

Paciente mujer de 62 años con antecedentes personales de Bocio difuso toxico, predominio derecho, TPO positivos, TSI negativos desde diciembre 2016, por mal control se le planteó I-131 rechándolo la paciente. En tratamiento actual por Tiamazol 1205 mg al día. Osteoporosis severa con aplastamientos vertebrales en tratamiento con prolia (denosumab), distrofia simpático refleja en pie izquierda, fumadora 15 cigarrillos al día. Acude a Urgencias por movimientos periorales y temblor en reposo en musculatura proximal involuntarios siendo muy limitantes y febrícula de hasta 37'8 ° C de evolución subaguda, negando focalidad infecciosa, ni ambiente epidemiológico reseñable. Se objetiva en la exploración rigidez de nuca, temblor irregular de perfil mioclónico; en ocasiones postural, no rigidez ni bradicinesia, no opistótonos, no exofaltamos ni dolor cervical. Se realiza en Urgencias TAC craneal y Punción lumbar urgente siendo estrictamente normal, en EKG se objetiva taquicardia sinusal 150 lpm persistiendo síndrome febril y mal estado general se realiza determinación de TSH siendo indetectable, en dicho momento las hormonas periféricas son de FT3 3'02 y FT4 5'08. Es por ello que se rehistoria a la paciente; niega contraste iodado, prescripción de amiodarona o ingesta de sal iodada o algas. Se inicia tratamiento con antitiroideos y propranolol con mejoría franca a las 48 horas, rehistoriando en búsqueda de la etiología del descontrol de la función tiroidea la paciente finalmente refiere mala adhesión terapéutica por frecuentes ganancias de peso con el mismo. Se consigue control sintomático y se remite a Consulta para continuar proceso asistencial al respecto.

DISCUSIÓN

La tormenta tiroidea (TT) es un problema de presentación en Urgencias infrecuente, su prevalencia varía entre el 2 por millón de pacientes atendidos en sala de hospitalización ⁽¹⁾. Epidemiológicamente afecta más a mujeres 4:1 con edad media 42'1 +- 14 años. Hasta un 90 % de las pacientes presentaba antecedentes tiroideos siendo la Enfermedad de Graves-Basedow la patología más frecuente, aunque es posible que se observe en pacientes con otros síndromes que cursen con tirotoxicosis como tiroiditis destructivas, bocio multinodular tóxico, TSH-oma, adenoma hipofisario, mola hidatiforme o cáncer tiroideo metastásico ⁽²⁻⁶⁾. Su descripción clínica data de 1920 y su mortalidad es también baja sobre todo desde la aparición de la terapia ablativa con yodo radiactivo.

El diagnóstico de esta patología se hace difícil debido al diagnóstico precoz en fases previas de la enfermedad tiroidea, dificultad en identificar signos y síntomas inespecíficos o por la inconcreción de sus criterios diagnósticos, por ello se propusieron criterios diagnósticos en 1993 por Burch–Wartofsky (TABLA 1), posteriormente modificados en 2012 por el grupo japonés de patología tiroidea (DIBUJO 1) en ellos se incluye la condición sine qua non de elevación de triiodotironina (FT3) y tirosina (FT4) y que no existiese condición alternativa que justificase dicha clínica (neumonía, ictus isquémico, fallo cardíaco, hepatitis virales etc...) ^(7,8).

Existen múltiples factores que pueden desencadenarla, son los problemas de adhesión terapéutica, es la primera causa conocida de TT por delante de infecciones, cetoacidosis diabética, stress emocional, traumatismo o cirugía también fármacos como amiodarona, sorafenib o ipilimumab han sido causantes demostrados ⁽⁹⁻¹¹⁾. Es por esto que es importante recoger y explorar en la historia clínica dicha dimensión.

La presentación neurológica alcanza hasta a un 65 % de los pacientes, siendo las más inespecíficas mucho más frecuentes, incapacidad para la conciliación de sueño, síndrome confusional o la letargia. La presentación convulsiva mioclónica es excepcional. El manejo clínico incluye el control de la tirotoxicosis, reduciendo la secreción y la producción de hormona tiroidea, control de síntomas órgano-específico así como las sistémicas. Los betabloqueantes no cardioselectivos son de elección para control sintomático con precaución en la dosificación en paciente con signos

clínicos de insuficiencia cardiaca severa. Como antitiroideo las guías recomiendan Metimazol (Evidencia IC) preferiblemente a Propitiuracilo, con una respuesta precoz y más homogénea en el tiempo. ⁽¹²⁾. El uso de corticoesteroides (Ev IB) como hidrocortisona ha sido usado con éxito, para cubrir la insuficiencia suprarrenal relativa al estado hipermetabólico en pacientes con TT (con dosis usuales de la misma 300 mg Hidrocortisona). Otra opción válida es yodo inorgánico (Evidencia IB) en dosis 200 mg/día esto consiguen normalización más tardías de FT3-FT4 ⁽¹²⁾ aunque los pacientes deben ser escogidos cuidadosamente. Se han ensayado otros tratamiento médicos con menor efectividad o uso más limitado como colestiramina, sales de litio o plasmaféresis. Los pacientes frecuentemente necesitan sueroterapia, control de fiebre con paracetamol y resto de medidas de estabilización sistémica. Una vez alcanzada la estabilidad clínica, identificada la causa subyacente o el gatillo desencadenante, sería iniciar un tratamiento definitivo según corresponda por la patología subyacente ⁽¹³⁾.

TABLA 1.

Escala de Puntos de Bruch-Wartosky para TT

Disautonomía (Tª - °C)	
37'3 – 37'7	5
37'8 – 38'2	10
38'3 – 38'8	15
38'9 – 39'4	20
39'5 – 39'9	25
> 40	30
Afectación SNC	
Leve - Agitación	10
Moderada – Delirium, Psicosis, Letargia	20
Severo – Coma, Convulsiones	30
Digestiva	
Moderado – Diarrea, Nausea, Vómitos, Dolor abdominal	
Severa - Ictericia	20
Disfunción Cardiovascular	
Taquicardia	
99 – 109	5
110 – 119	10
120 – 129	15
130 – 139	20
> 140	25
Fibrilación Auricular	10
Insuficiencia Cardíaca	
Edema maleolar	5
Crepitantes basales	10
Edema de pulmón	15
Historia Previa	
Negativo	0
Positivo	10
Tormenta Tiroidea	
	> 45
Posible TT	25-44
Improbable	< 25

DIBUJO 1.

Crterios de Tormenta Tiroidea de Asociaci3n Japonesa del Tiroides (modificado por motivos docentes)



1. Akamizu T, Thyroid Storm: A japaneses perspective. 2018 Jan 1; 28 (1).32-40
2. Swinburne JL, Kreisman SH (2007) A rare case of sub- acute thyroiditis causing thyroid storm. *Thyroid* 17: 73-76.
3. Palestini N, valori MR, Carlin R, Iannucci P (1985) Mortality, morbidity and long-term results in surgically treated hyperthyroid patients. Review of 597 cases. *Acta Chir Scand* 151: 509-513.
4. Fujio S, Ashrai, Habu M, Yamahata H, Moinuddin FM, et al. (2014) Thyroid storm induced by TSH-secreting pituitary adenoma: a case report. *Endocr J* 61: 1131-1136.
5. Hwang W, Im D, Kim E (2014) Persistant perioperative tachycardia and hypertention diagnosed as thyroid storm induced by a hydatidiform mole –a case report–. *Korean J Anesthesiol* 67: 205-208.
6. Naito Y, Sone T, Kataoka K, Sawada M, Yamazaki K (1997) Thyroid storm due to functioning metastatic thy- roid carcinoma in a burn patient. *Anesthesiology* 87: 433-435.
7. Burch HB, Wartofsky L. 1993. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 22:263–277.
8. Akamizu T, Satoh T, Isozaki O Diagnostic Criteria, Clinical features and incidencias of thyroid storm base don nationwide surveys. *Thyroid* Vol 22, 7:2012 661-79.
9. Georges JL, Normand JP, Leormand ME, Schwob J (1992) Life-threatening thyrotoxicosis induced by amiodarone in patients with benign heart disease. *Eur Heart J* 13: 129-132.
10. Haraldsdottier S, Li Q, Villalona-Calero MA, Olencki TE, Kendra K, et al. (2013) Case of sorafenib-induced thyroid storm. *J Clin Oncol* 31: e262-e264,
11. Yu CY, Chopra IJ, Ha E (2015) A novel melanoma therapy stirs up a storm: ipilimumab-induced thy- rotoxicosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2015:140092.
12. Isozaki O, Satoh T, Wakino S, Suzuki A, Iburi T, et al. (2016) Treatment and management of thyroid storm: Analysis of the nationwide surveys. *Clin Endocrinol (Oxf)* 84: 912-918.
13. Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Guidelines for the mangement of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society First Edition. *Endocrine Journal* 2016, 63 (12), 1025-1064

OSTEOPOROSIS OCRONÓTICA: A PROPÓSITO DE UN CASO

AUTORES:

Ávila Rubio, Verónica¹; Novo Rodríguez, Cristina²; García Fontana, Beatriz^{1,3}; Quesada Charneco, Miguel¹.

CENTRO DE TRABAJO:

1. UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario San Cecilio de Granada.
2. UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.
3. CIBERFES. Instituto de Salud Carlos III.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 65 años remitida desde Traumatología, en mayo de 2017, a la Unidad de Metabolismo Óseo de la UGC de Endocrinología y Nutrición del HUSC de Granada, para estudio de osteoporosis tras el hallazgo de depósitos de pigmento ocronótico en el cartílago articular durante una reciente artroplastia de rodilla.

Antecedentes personales: Histerectomía simple a los 40 años de edad; Ca. de mama en remisión completa (cirugía y radioterapia en 2014, sin hormonoterapia); espondiloartrosis muy avanzada y osteoporosis en seguimiento por Reumatología y Rehabilitación, y tratamiento con alendronato (ALN) 70 mg/semanal desde 2015 hasta enero de 2017 (suspendido por ausencia de respuesta), sin fracturas por fragilidad; gonartrosis con osteonecrosis de cóndilo femoral y artroplastia de rodilla reciente. Exfumadora desde hacía 5 años.

En el momento de nuestra valoración inicial, la paciente seguía tratamiento con suplementos de calcio (500 mg) / colecalciferol (880 UI), y había iniciado tratamiento rehabilitador. En la anamnesis, refería orina oscura desde siempre y como antecedentes familiares, su padre había presentado fracturas vertebrales. En la exploración física, destacaba la presencia de ocronosis en pabellones auriculares y dientes. Resto de exploración sin hallazgos de interés; peso 53 kg, talla 1.50 m, IMC 23.5 kg/m². Como datos analíticos, a destacar una función renal normal con creatinina 0.72 mg/dl y parámetros de metabolismo calcio-fósforo sin alteraciones

significativas: Ca 9.4 mg/dl, P 3.2 mg/dl, Mg 1.98 mg/dl, PTHi 68.7 pg/ml, 25OHD 23.4 ng/dl, osteocalcina 46.2 ng/ml, cristales de oxalato cálcico en el sedimento urinario con calciuria normal.

Como pruebas de imagen, disponíamos de estudios de radiología simple (RX) de columna lumbosacra y pelvis (figura 1), que mostraban signos de espondiloartrosis muy avanzada con osteofitosis, esclerosis vertebral difusa, calcificaciones de los discos intervertebrales, e incluso fusión de algunos cuerpos vertebrales. Disponíamos también de densitometrías (DXA) (figura 2) de marzo 2015 (antes de ALN) y diciembre 2016 (antes de su retirada) con T-score lumbar de 2.9 y 3.5 DE, respectivamente, artefactuadas por osteofitosis, esclerosis vertebral y calcificaciones discales visibles en RX; y T-score en fémur de -2.6 y -3 DE, respectivamente.

Nos encontramos ante una paciente de 65 años con una osteoporosis no filiada y sin respuesta a bifosfonatos, una artropatía muy avanzada, y ocronosis en cartílago articular, pabellones auriculares y dientes, signo patognomónico de una rara metabolopatía hereditaria: Alcaptonuria (AKU).

Con la sospecha clínica de AKU con osteoporosis y artropatía secundarias, se solicitó estudio genético que confirmó la presencia de mutación en homocigosis del gen HGO (variante c.140C>T, p.Ser47Leu), cribado de complicaciones (ecocardiografía y ecografía renal y de vía urinaria, sin alteraciones) y se indicó tratamiento:

- Sintomático y rehabilitación para la artropatía;
- Dietético mediante restricción proteica leve [0.9 - 1 g/kg peso] (restricción de aminoácidos precursores: fenilalanina y tirosina), y suplementos de vitamina C [500-1000 mg/día] (Redoxon® 500 mg cp masticables);
- Terapia metabólica ósea específica con Denosumab 60 mg / 6 meses, anticuerpo monoclonal dirigido frente al ligando de RANK.

DISCUSIÓN

La Alcaptonuria es un trastorno metabólico hereditario causado por la deficiencia de la enzima homogentisato 1,2-dioxigenasa (HGD), una enzima que participa en la ruta catabólica de la fenilalanina-tirosina (figura 3) y cuyo déficit determina la acumulación de ácido homogentísico (AHG) en células y fluidos corporales^(1,2). La conversión oxidativa del AHG lleva a la producción de un polímero de melanina, cuya acumulación en el tejido conectivo produce una pigmentación característica, grisácea o azulado-negrucza, que se denomina ocronosis⁽³⁾. Se caracteriza por orina de color oscuro (de ahí el nombre de la enfermedad), ocronosis (pigmentación del tejido conectivo) y osteoartropatía degenerativa, dolorosa e incapacitante, que comienza alrededor de la segunda década de la vida y llega a ser severa en la cuarta-quinta década⁽⁴⁾. La unión del pigmento ocronótico al tejido conjuntivo causa su degeneración y produce un trastorno multisistémico caracterizado sobre todo por una espondiloartritis prematura. Otras características sistémicas incluyen cálculos (salivales, renales, biliares), insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, pérdida de la audición, enfermedad valvular aórtica, osteoporosis y roturas de tendones, músculos y ligamentos⁽³⁾.

Se trata de una enfermedad metabólica rara, con una prevalencia mundial al nacimiento de alrededor de 1-9/1.000.000⁽²⁾. La deficiencia de HGD se debe a mutaciones en el gen HGO (3q), y se transmite de forma autosómica recesiva^(2,4). Se diagnostica en base a la sospecha clínica, bien por la coloración de la orina en una fase precoz de la enfermedad (suele ser al nacimiento), bien por la sintomatología clínica, o bien por la detección histológica de pigmento ocronótico (AHG-melanina) que sólo se da en la AKU. El diagnóstico bioquímico consiste en la determinación del AHG en plasma y orina. La confirmación genético-molecular es indispensable y permite el consejo genético⁽⁴⁾.

En nuestro caso, la sospecha clínica de AKU se estableció a raíz de la detección del pigmento ocronótico en cartílago, aunque la paciente presentaba otros signos y síntomas característicos. No fue posible realizar la determinación de AHG, al no estar disponible en nuestro hospital. Pero dada la alta sospecha clínica, se solicitó el estudio genético que confirmó el diagnóstico. Los familiares de primer grado fueron

remitidos a la Unidad de Genética para establecer el riesgo de recurrencia de la enfermedad y un adecuado consejo genético. Además, se completó el estudio de la paciente con otras pruebas de imagen a fin de descartar posibles complicaciones por depósito.

El tratamiento clásico es sintomático, para prevenir o mejorar las complicaciones articulares de la enfermedad. La administración de analgésicos y el ejercicio, así como la cirugía de reemplazamiento articular de rodillas y caderas, y reparación de rotura de tendones mejoran el dolor y la actividad física de los pacientes. La prevención de la acumulación de AHG mediante la dieta restringida en los aminoácidos precursores (fenilalanina y tirosina), así como la administración de vitamina C para impedir la oxidación de AHG a alcapción, aunque disminuyen la excreción del AHG, no previenen su acumulación en tejidos, por lo que su efectividad clínica es escasa ⁽⁴⁾. En cuanto a la terapia metabólica específica, actualmente se están realizando ensayos clínicos con nitisinona ⁽⁵⁻⁸⁾, un potente inhibidor de la enzima 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa, paso previo de la formación de AHG en la vía de degradación de la tirosina (figura 4), aprobado ya para el tratamiento de la tirosinemia tipo 1. Un ensayo clínico realizado sobre 40 pacientes adultos con AKU ⁽⁸⁾, ha demostrado reducción de la formación de AHG, aunque sin repercusión clínica. No obstante, se espera que administrado en una fase precoz de la enfermedad, y combinado con una restricción dietética de fenilalanina y tirosina, pueda resultar efectivo ⁽⁶⁻⁸⁾.

Osteoporosis "ocronótica":

Sobre la enfermedad osteoarticular en la AKU, existen varias hipótesis que tratan de explicar cómo la acumulación de AHG conduce a ocronosis y artropatía, como la interferencia del AHG con el entrecruzamiento de las fibras de colágeno y la respuesta inflamatoria desencadenada por los radicales libres formados por la oxidación del AHG ⁽³⁾.

En cuanto al desarrollo de osteoporosis, varios autores ⁽⁹⁾ señalan que la ocronosis podría estar asociada a una mayor tasa de resorción ósea por aumento de la actividad osteoclástica. La causa de este fenotipo particular es desconocida, pero podría

tratarse de un mecanismo de protección frente a las alteraciones de la matriz ósea causadas por el depósito de pigmento ocrónico. Se ha observado un aumento de los marcadores de resorción ósea en sujetos AKU, lo que apoyaría la teoría de la alta actividad osteoclástica⁽⁹⁾. Estos mismos autores han demostrado la ineficacia de los bifosfonatos en la reversión del proceso de pérdida de masa ósea en un número considerable de pacientes con ocrónosis y osteoporosis. Esto sugiere la existencia de un mecanismo fisiopatológico específico, no involucrado en la farmacodinámica de los bifosfonatos⁽¹⁰⁾.

Un estudio muy reciente ha evaluado la fisiopatología de la enfermedad metabólica ósea en pacientes con AKU⁽¹¹⁾. Se observaron niveles más elevados de ligando de RANK (esencial para la diferenciación, función y supervivencia de los osteoclastos) y telopéptido C-terminal de colágeno tipo 1 en sujetos adultos con AKU frente a controles, y, por el contrario, niveles de osteoprotegerina más bajos. Además, se evidenció osteoclastogénesis espontánea en cultivos de células mononucleares de sangre periférica de niños con AKU, junto con un alto porcentaje de precursores de osteoclastos circulantes. Como conclusión, en pacientes afectados de AKU, parece existir un aumento de la actividad osteoclástica ya desde la infancia, aunque sin lesión ósea evidente. Por lo tanto, se postula que un tratamiento preventivo en pacientes jóvenes dirigido a frenar la actividad osteoclástica, podría evitar la aparición de la enfermedad ósea macroscópica en el adulto con AKU⁽¹¹⁾. Además, en estudios recientes, la inhibición de moléculas pro-osteoclastogénicas está siendo efectiva frente a la artritis, lo cual podría ser extensible a la enfermedad osteoarticular asociada a la AKU^(11,12).

En nuestro caso, el tratamiento metabólico óseo que se le indicó a la paciente fue Denosumab, un anticuerpo monoclonal específico frente al ligando de RANK que actúa inhibiendo la actividad osteoclástica (figura 5).

EVOLUCIÓN

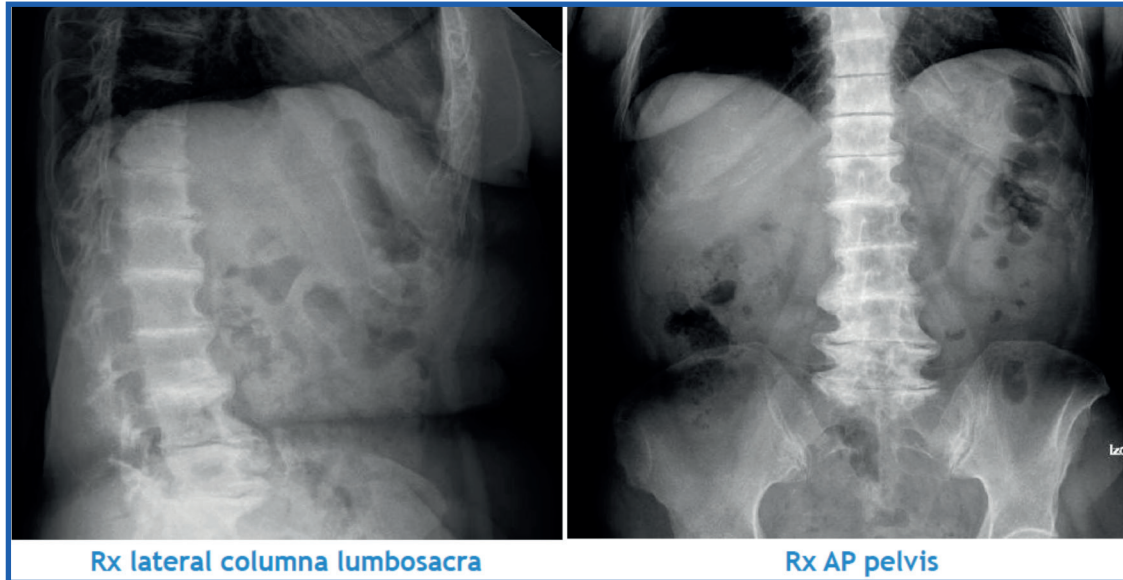
Tras un año de tratamiento dietético con restricción proteica muy leve y suplementos de vitamina C, la paciente refería cierta mejoría sintomática, que además era objetivable por una orina "menos oscura". Analíticamente observamos una adecuada supresión de los marcadores de remodelado óseo (osteocalcina = 22.7 ng/ml, telopéptido C-terminal de colágeno tipo 1 = 0.066 ng/ml), en respuesta al efecto antirresortivo potente de Denosumab y reflejo de la disminución de la actividad osteoclástica. Además, se obtuvo una mejoría de la densidad mineral ósea con T-score en fémur de -2.4.

CONCLUSIÓN

La Alcaptonuria es una enfermedad metabólica hereditaria rara, que, no tratada, puede suponer complicaciones degenerativas sistémicas, en general, y osteoarticulares, en particular, graves e incapacitantes. Sus signos y síntomas son muy característicos, y la presencia de pigmento ocrónico, patognomónico de la enfermedad. El diagnóstico temprano, el consejo genético y la aplicación de las nuevas opciones terapéuticas pueden mejorar mucho la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Se están desarrollando terapias dirigidas frente a dianas específicas con un enfoque preventivo. La nitisinona es una esperanzadora opción terapéutica futura que puede prevenir el acúmulo de AHG. La inhibición de la actividad osteoclástica podría prevenir el desarrollo de la enfermedad metabólica ósea asociada a la Alcaptonuria.

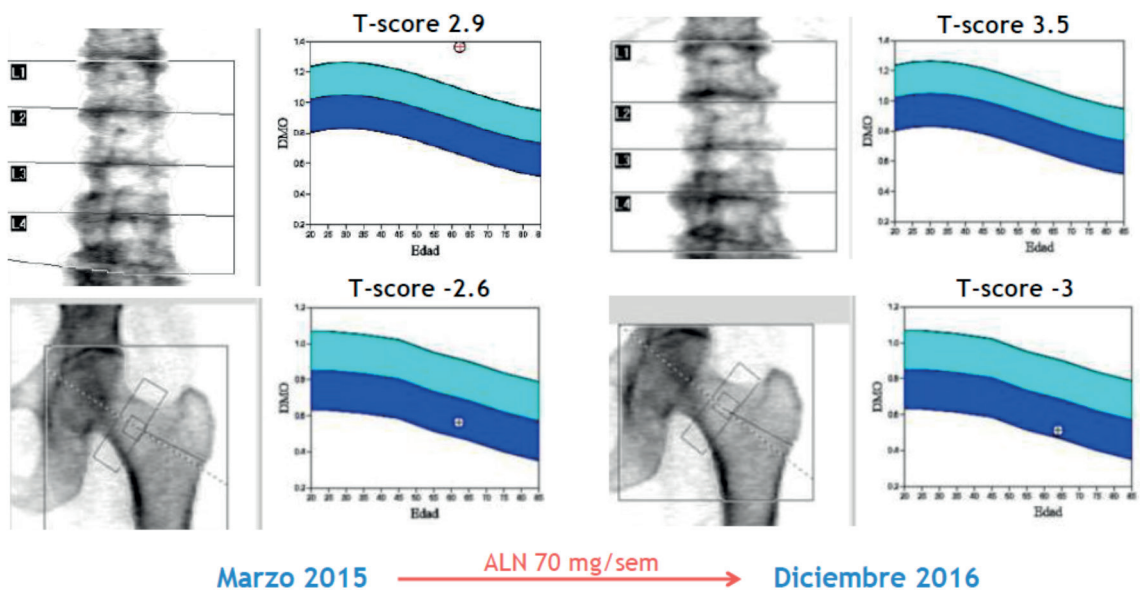
ANEXO: FIGURAS

FIGURA 1.
Radiología simple.



Signos de espondiloartrosis muy avanzada con osteofitosis, esclerosis vertebral difusa, calcificaciones de los discos intervertebrales, y fusión de algunos cuerpos vertebrales.

FIGURA 2.
Densitometrías.



*T-score de columna lumbar artefactuadas.

FIGURA 3.

Metabolismo de tirosina y ácido homogentísico. Bloqueos metabólicos (1).

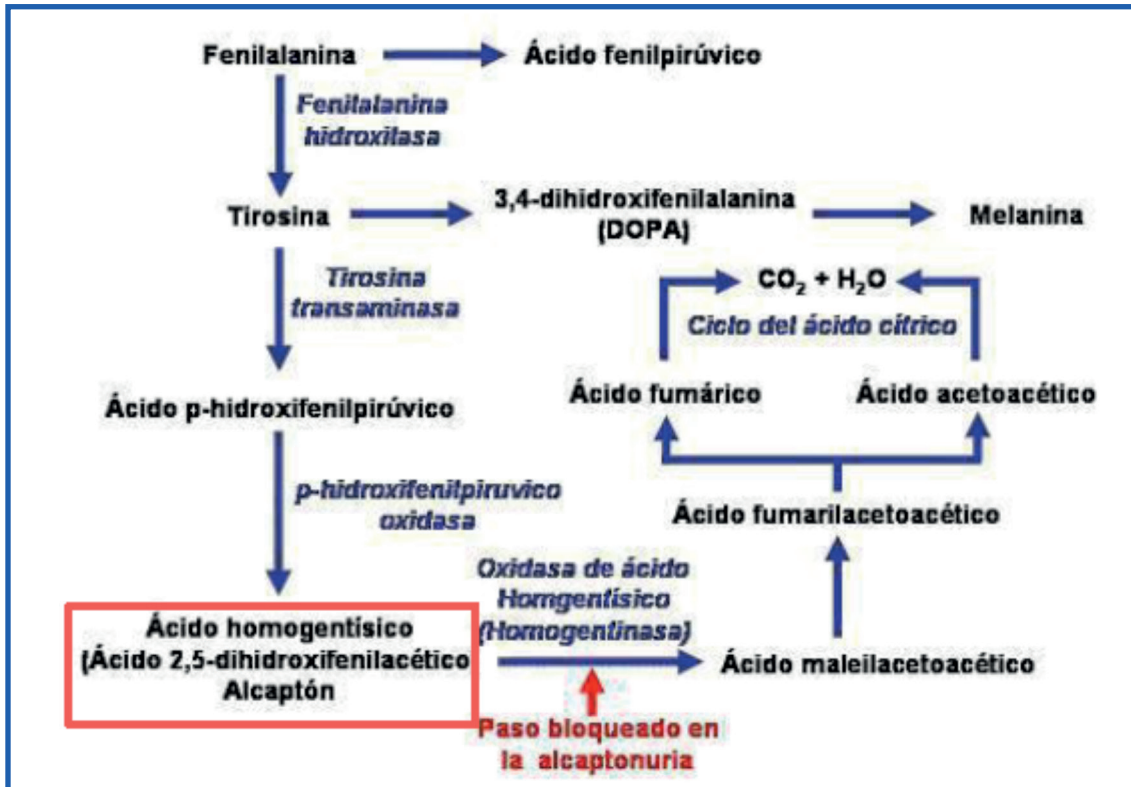
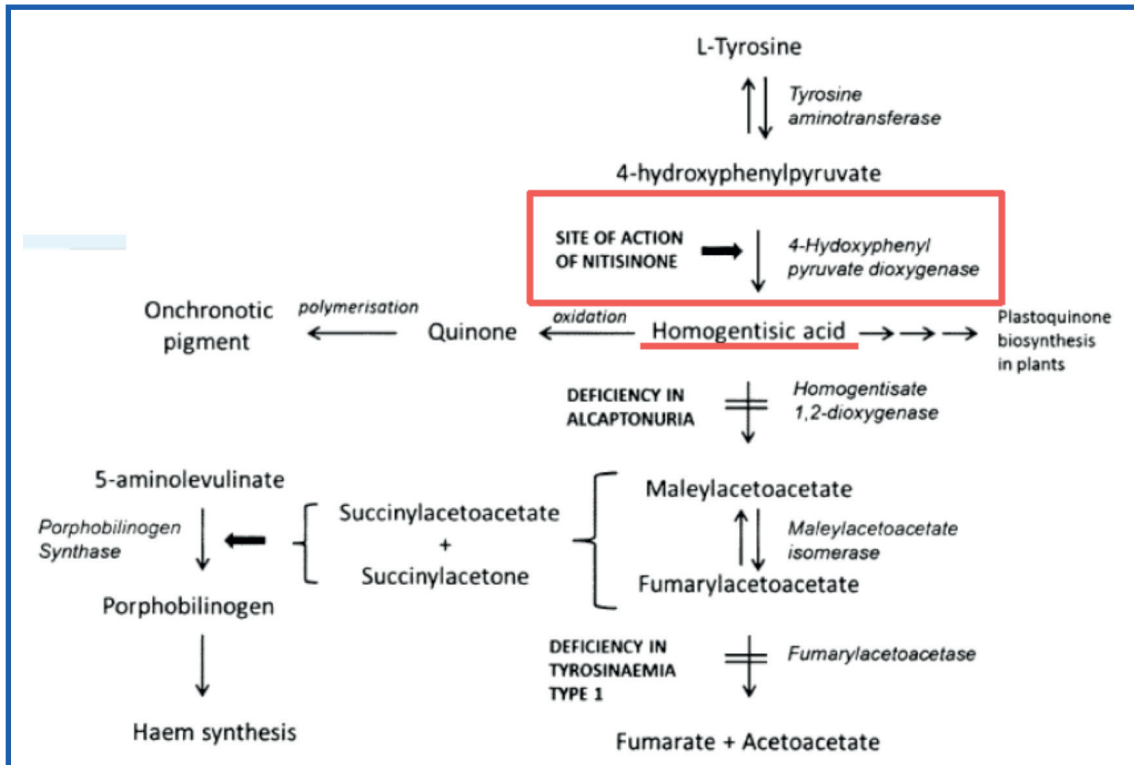


FIGURA 4.

Vía de la degradación de la tirosina y lugar de acción de la nitisinona (5).



Denosumab se une al RANKL e inhibe la formación, función y supervivencia del osteoclasto



1. Agolti G, Codutti A, Carabia C, Barrios R, Poupard M, Brandan N. Bioquímica genética de los trastornos metabólicos. 2007. 12-17 p.
2. Orphanet: Alcaptonuria [Internet]. [citado 29 de julio de 2018]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=56
3. Calero Paniagua I, Montilla Morales CA, Carranco Medina TE, Sánchez González MD. Ochronosis and Osteoporosis: A Case Report. *Reumatol Clin*. 2015;11(5):330-1.
4. Alcaptonuria [Internet]. Guía Metabólica. 2014 [citado 29 de julio de 2018]. Disponible en: <https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/ecm/alcaptonuria/info/alcaptonuria>
5. Lock E, Ranganath LR, Timmis O. The role of nitisinone in tyrosine pathway disorders. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(11):457.
6. DevelopAKUre Home [Internet]. [citado 29 de julio de 2018]. Disponible en: <http://www.developakure.eu/>
7. AKU Clinical Trials [Internet]. [citado 29 de julio de 2018]. Disponible en: <http://www.akusociety.org/aku-clinical-trials.html>
8. Ranganath LR, Milan AM, Hughes AT, Dutton JJ, Fitzgerald R, Briggs MC, et al. Suitability Of Nitisinone In Alkaptonuria 1 (SONIA 1): an international, multicentre, randomised, open-label, no-treatment controlled, parallel-group, dose-response study to investigate the effect of once daily nitisinone on 24-h urinary homogentisic acid excretion in patients with alkaptonuria after 4 weeks of treatment. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):362-7.
9. Aliberti G, Pulignano I, Schiappoli A, Minisola S, Romagnoli E, Proietta M. Bone metabolism in ochronotic patients. *J Intern Med*. 2003;254(3):296-300.
10. Aliberti G, Pulignano I, Pisani D, Rocchietti March M, Del Porto F, Proietta M. Bisphosphonate treatment in ochronotic osteoporotic patients. *Clin Rheumatol*. 2007;26(5):729-35.
11. Brunetti G, Tummolo A, D'Amato G, Gaeta A, Ortolani F, Piacente L, et al. Mechanisms of Enhanced Osteoclastogenesis in Alkaptonuria. *Am J Pathol*. 2018;188(4):1059-68.
12. Chaabo K, Kirkham B. Rheumatoid Arthritis - Anti-TNF. *Int Immunopharmacol*. 2015;27(2):180-4.



www.saedyn.es