Reunión de Casos Clínicos "Carlos Santos"

Sociedad Andaluza de Endocrinología, Diabetes y Nutrición (SAEDYN)

ANTEQUERA

24 deJunio de 2017

saedyn
Sociedad Andaluza de Endocrinología, Diabetes y Nutrición

www.saedyn.es

ISBN 978-84-697-7586-8

ANTEQUERA

24 deJunio de 2017

ÍNDICE

Caso 1

COEXISTENCIA DE ENFERMEDAD DE GRAVES Y ESTRUMA OVARII BENIGNO UNILATERAL ..... Pág | 9

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

Caso 2

SOSPECHA CLÍNICA DE SÍNDROME DE KLINEFELTER Y UN CURIOSO CARIOTIPO ..... Pág | 15

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

Caso 3

SÍNDROME DE CUSHING ECTÓPICO: UN DIAGNÓSTICO OCULTO ..... Pág | 21

Manzanares Córdova, Rossana; Jiménez Jiménez, Ma José; García Martín, Antonia; Hayón Ponce, María; López De la Torre, Martin; Torres Vela, Elena.

Caso 4

¿SEGURO QUE ES AISLADO ESE ADENOMA HIPOFISARIO? ..... Pág | 26

Sánchez Torralvo FJ, González Molero I, Abuín Fernández J, Morillas Jiménez V, Doulatram Gamgaram VK, Ruiz García I, García Arnés J, González Romero S, Almaraz Almaraz MC, Olveira Fuster G.

Caso 5

QUISTE PARATIROIDEO. DIAGNÓSTICO OLVIDADO DE UNA MASA CERVICAL ..... Pág | 35

Alarcón Manoja E, Tomé Fernández-Ladreda M, Bautista Recio C, González Duarte D.

Caso 6

RESISTENCIA EXTREMA A LA INSULINA SUBCUTÁNEA EN PACIENTE CON DIABETES TIPO 1: UN VERDADERO RETO TERAPÉUTICO ..... Pág | 42

B. Sánchez, I.Mateo, J. Ortego, I.Gavilán, MS. Corpas, D.Rivero, J.Barcala, A.Lara, M.Aguilar.

Caso 7

DIAGNÓSTICO DE CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES A PARTIR DE DETERMINACIÓN CASUAL DE CALCITONINA ..... Pág | 48

Rebollo Román, Á.; Alhambra Expósito, MR.; Barrera Martín, A.; Herrera Martínez, A.; Moreno Moreno P.; Gálvez Moreno, MA.

ÍNDICE

Caso 8

ANOREXIA Y DESNUTRICIÓN EN MUJER JOVEN
¿SIEMPRE UN TRASTORNO DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA (TCA)? .....Pág | 52

Gallego Casado C, Dios Fuentes E, Venegas Moreno E, Dueñas Disotuar S,
Remón Ruiz P, Cózar Dueñas M, Déniz García A, Soto Moreno A.

Caso 9

CRISIS ADDISONIANA PRECIPITADA POR HIPERTIROIDISMO .....Pág | 58

Manuel Cayón Blanco, Carolina García-Figueras Mateos.

Caso 10

GIGANTISMO/ACROMEGALIA E HIPERTIROIDISMO SECUNDARIO:
UNA ASOCIACIÓN MUY INUSUAL .....Pág | 65

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

Caso 11

CIRUGÍA BARIÁTRICA EN PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 1:
A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO .....Pág | 71

Domínguez R, Tous Romero MC, Hernández C, Florencio L,
Sevillano M, Martínez-Brocca MA.

Caso 12

TERAPIA ADYUVANTE CON MITOTATE TRAS EXTIRPACIÓN COMPLETA
DE CARCINOMA ADRENOCORTICAL. DIFICULTADES EN EL SEGUIMIENTO
DEL PACIENTE: A PROPÓSITO DE UN CASO .....Pág | 78

Sevillano Jiménez M, Tous Romero MC, Arana Molina C, Florencio Ojeda L,
Domínguez Rabadán R, Martínez Brocca MA.

Caso 13

SOPORTE NUTRICIONAL EN LA GASTROPARESIA DIABÉTICA.
A PROPÓSITO DE UN CASO.....Pág | 85

Medina Rivero, Daniel; Mateo Gavira, Isabel María; Vílchez López, Francisco Javier;
Sánchez Lechuga, Begoña; Aguilar Diosdado, Manuel.

Caso 14

LO QUE LA VERDAD ESCONDE: LA PESADILLA DE UN CUSHING.....Pág | 94

Moreno Martínez M, Sánchez Malo C, Álvarez O' Dogerthy A, De Damas Medina M.

ÍNDICE

Caso 15

PACIENTE CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA Y UNA MUTACIÓN GENÉTICA HASTA AHORA NO CONOCIDA.....Pág | 103

Novo Rodríguez C., Ávila Rubio V., Hayón Ponce M., Serrano Laguna MC.,Torres Vela E.

Caso 16

TRASTORNO DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL DE DIAGNÓSTICO TARDÍO .....Pág | 113

Abuín Fernández J, Doulatram Gamgaram VK, Sánchez Torralvo FJ, Ruiz García I, Contreras Bolívar V, Morillas Jiménez V, Esteva de Antonio MI.

Caso 17

CAUSA INSÓLITA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL GESTACIONAL .....Pág | 118

Barrera Martín, A.; Moreno Moreno, P.; Rebollo Román, Á.; Herrera Martínez, A.D.; Gálvez Moreno, M.Á.

Caso 18

DIABETES INSÍPIDA , PANHIPOPITUITARISMO Y LESIONES PULMONARES: UN DILEMA DIAGNÓSTICO. .....Pág | 130

Hayón-Ponce,M; Serrano-Laguna MC; Ávila-Rubio V; Manzanares-Córdova, R; Avilés-Perez MD; Callejas-Rubio JL; Ortega-Antelo M; Torres-Vela E.

Caso 19

HIPOFISITIS SECUNDARIA A IPILIMUMAB .....Pág | 138

S. Maraver Selfa, M. Molina Vega, C. Díaz Perdigones, C. Hernández García, M. Damas Fuentes, I. Mancha Doblas, F. Tinahones Madueño.

Caso 20

EL CASO DE LAS METÁSTASIS QUE NO ERAN, EL CÁNCER RARO Y EL CALCIO MALDITO.....Pág | 145

Álvarez O´Dogherty, Ana María; De Damas Medina, María; Gutiérrez Alcántara, Carmen; Santiago Fernández, Piedad; Sánchez Malo, Carolina; Martínez Parra, Pilar; Martín Salvago, Dolores; Moreno Carazo, Alberto.

Caso 21

DIAGNÓSTICO DE HIPOALDOSTERONISMO EN UN NEONATO.....Pág | 152

Díaz-Perdigones, Cristina María; Leiva-Gea, Isabel; Hernández-García, Carmen; Molina-Vega, María; Damas-Fuentes, Miguel; Martínez Aedo-Ollero María José y López-Siguero, Juan Pedro.

ÍNDICE

Caso 22

MUCOMIRCOSIS RINOCEREBRAL EN CONTEXTO DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA.....Pág | 158

Viyey Kishore Doulatram Gamgaram,Francisco José Sánchez Torralvo, Ignacio Ruíz García, Virginia Morillas Jímenez, José Abuín Fernández, Victoria Contreras Bolívar, Inmaculada González Molero, Montserrat Gonzalo Marín, Gabriel Olveira Fuster.

Caso 23

DISCORDANCIA FENOTIPO/GENOTIPO EN DOS HERMANAS CON AMENORREA PRIMARIA, AUSENCIA DE DESARROLLO DE CARACTERES SEXUALES SECUNDARIOS E HIPERTENSIÓN ARTERIAL .....Pág | 165

Cózar Dueñas, M; García García, E; Gallego Casado, C; Dueñas Disotuar, S; Remón Ruiz, P; Déniz García, A; Mangas Cruz, MA.

Caso 24

UNA ASOCIACIÓN POCO FRECUENTE DE UN PARAGANGLIOMA.....Pág | 175

Dueñas Disotuar Suset, Romero Lluch Ana, Gallego Casado Cecilia, Cuenca Cuenca Ignacio, Remón Ruiz Pablo, Cózar Dueñas Miriam, Déniz García Alejandro, Navarro González Elena.

Caso 25

TIROIDITIS SUBAGUDA DE PRESENTACIÓN ATÍPICA. .....Pág | 184

Tomé Fernández-Ladreda M, Alarcón Manoja E, Bautista Recio C, González Duarte D.

Caso 26

PACIENTE CON DISTROFIA MIOTÓNICA Y ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS ¿PATOLÓGICAS? .....Pág | 192

Ávila Rubio V., Novo Rodríguez C., Hayón Ponce M., Herrera Montes I., Torres Vela E.

Caso 27

DIABETES MELLITUS TIPO MODY 5. SÍNDROMES CLÍNICOS A ESTUDIAR .....Pág | 199

Romero Porcel J A, Cózar León M V, García Pérez F, Fernández Peña J I, Carretero Marín C, García de Quirós J M, Fernández López I D, Martínez de Pinillos Gordillo G.

Caso 28

¿ESTAMOS ANTE UN NUEVO SÍNDROME PARANEOPLÁSICO DEL CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES? .....Pág | 203

Serrano Laguna MC, Hayón Ponce M, Novo Rodríguez C,Torres Vela E.

ÍNDICE

Caso 29

APOPLEJÍA HIPOFISARIA SOBRE MACROADENOMA HIPOFISARIO: CUANDO NO TODO ES LO QUE PARECE .....Pág | 213

Lara Barea A, Vílchez López FJ, Gavilán Villarejo I, Mateo Gavira IM, Roca Rodríguez MM, Aguilar Diosdado M.

Caso 30

SÍNDROME DE DELECIÓN 22Q11.2: UNA CAUSA DE HIPOCALCEMIA POCO RECONOCIDA .....Pág | 222

Herrera Montes I, García Martín A, Ávila Rubio V, Torres Vela E.

Caso 31

DIARREA E HIPOPOTASEMIA GRAVE EN PACIENTE CON TUMORACIÓN PANCREÁTICA.....Pág | 228

Carretero Marín C, García de Quirós Muñoz JM, García Pérez F, Romero Porcel JA, Martínez de Pinillos Gordillo G, Fernández Peña I, Cózar León MV.

Caso 32

INSUFICIENCIA RENAL POR CÁLCULOS DE OXALATO CÁLCICO COMO COMPLICACIÓN DEL SÍNDROME DE INTESTINO CORTO .....Pág | 235

Ruiz García I, Abuín Fernández J, Kishore Doulatram Gamgaram VK.

Caso 33

VIRILIZACIÓN EN PACIENTE POSTMENOPÁUSICA CON PRUEBAS DE IMAGEN NEGATIVAS .....Pág | 242

Molina-Vega M, Damas-Fuentes M, Muñoz-Garach A, Tinahones-Madueño F, Mancha-Doblas I.

Caso 34

PUBERTAD RETRASADA VS HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO; ¿HASTA CUÁNDO ESPERAR? .....Pág | 250

Muñoz-Garach A, Cornejo- Pareja I, Damas-Fuentes M, Molina-Vega M, Díaz-Perdigones C, Hernández-García C, Mancha-Doblas I, Tinahones FJ.

Caso 35

FALLO INTESTINAL EN PACIENTE ONCOLÓGICO. INICIAR O NO INICIAR NUTRICIÓN PARENTERAL DOMICILIARIA, ESA ES LA CUESTIÓN.....Pág | 261

Florencio Ojeda L, Arana MolinaC, Sevillano Jiménez M, Domínguez Rabadán R, Serrano Aguayo MP, Pereira Cunill JL, Martínez Brocca MA.

ÍNDICE

Caso 36

PACIENTE CON ENFERMEDAD DE CUSHING: UN RETO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO .....Pág | 268

Damas-Fuentes M, Maraver-Selfa SM, Molina-Vega M, Díaz-Perdigones C, Hernández-García C, Mancha-Doblas I, Tinahones-Madueño FJ.

Caso 37

NUTRICIÓN PARENTERAL DOMICILIARIA EN PACIENTE CON TUBERCULOSIS INTESTINAL .....Pág | 275

Cornejo-Pareja I, Muñoz-Garach A, Hernández-García C, Díaz-Perdigones C, Damas-Fuentes M, García-Almeida JM, Mancha-Doblas, I. Tinahones-Madueño, F.

Caso 38

LA INTRUSA.....Pág | 282

María de Damas Medina; Ana Álvarez O´Dogherty; Macarena Moreno Martínez; Carmen Tenorio Jiménez; Carmen Gutiérrez Alcántara; Manuel Serrano Quero.

Caso 39

OSTEOPOROSIS DE CAUSA ENDOCRINOLÓGICA: HPP; OTRAS OPCIONES NO QUIRÚRGICAS. A PROPÓSITO DE UN CASO .....Pág | 287

Berrio Miranda M, Serrano Laguna MC, Muñoz Martín A, Garrido Pareja F.

Caso 40

CUANDO LA DIABETES SOLO ES LA PUNTA DEL ICEBERG .....Pág | 294

Déniz García A, Remón Ruiz P, Cózar Dueñas M, Dueñas Disotuar S, Gallego Casado C, Pumar López A, Dios Fuentes M E, Soto Moreno A.

Caso 41

PARAGANGLIOMA TIROIDEO .....Pág | 301

García Pérez F, Martínez de Pinillos Gordillo G, Romero Porcel A, Carretero Marín C, Jiménez Sánchez A, Cózar León MV.

Caso 42

¿INSUFICIENCIA CUSHINGOIDE?.....Pág | 307

Hernández García C, Díaz Perdigones CM, Cornejo Pareja IM, Molina Vega M, Damas Fuentes M, García Almeida JM, Tinahones Madueño FJ.

Caso 43

PARAGANGLIOMA Y POLICITEMIA: AZAR O ENFERMEDAD .....Pág | 312

Pablo Jesús Remón Ruiz, Ana Romero Lluch, Cecilia Gallego Casado, Suset Dueñas Disotuar, Miriam Cózar Dueñas, Elena Navarro González.

caso 01

COEXISTENCIA DE ENFERMEDAD DE GRAVES Y ESTRUMA OVARII BENIGNO UNILATERAL

AUTORES:
Rosa Márquez Pardo
María Gloria Baena Nieto
Lourdes García García-Doncel

CENTRO DE TRABAJO:
Hospital de Jerez

INTRODUCCIÓN

El estruma ovarii es un tumor ovárico poco frecuente. La mayoría de los casos son asintomáticos, siendo su diagnóstico de forma incidental, y sólo en un 5-15% presentan tirotoxicosis asociada. La asociación a enfermedad de Graves es excepcional.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 42 años que es remitida desde Urgencias a consultas de Endocrinología por palpitaciones y malestar general.

Como antecedentes familiares presenta una hermana con hipertiroidismo, dos hermanas operadas de hiperplasia nodular tiroidea y una sobrina intervenida de cáncer de tiroides. No presenta antecedentes personales de interés salvo hipertensión arterial bien controlada con enalapril.

La paciente refiere ansiedad, sudoración, labilidad emocional y pérdida de peso de 4 semanas de evolución. En la exploración física se palpa un bocio grado II de consistencia irregular sin claros nódulos dominantes, taquicardia y temblor distal fino. En la analítica destaca TSH 0.01 mcU/mL [0.3-5], T4L 5.21 ng/dL [0.9-2.1], T3L 22.5 pg/mL [2.57-4.43] y anticuerpos contra el receptor de TSH (TSI) 21.78 U/L (positivos >2). Se solicita una ecografía tiroidea que muestra un bocio multinodular con un nódulo dominante de 14 mm en el

lóbulo izquierdo y gammagrafía tiroidea con tecnecio 99 que describe un aumento difuso de la captación a nivel tiroideo. Con todo ello, se diagnostica de hipertiroidismo primario por enfermedad de Graves junto con bocio multinodular y se comienza tratamiento con tiamazol y propranolol.

Tras seis meses de tratamiento la paciente persiste con hipertiroidismo de difícil control con antitiroideos. A su vez, comienza con proptosis, retracción

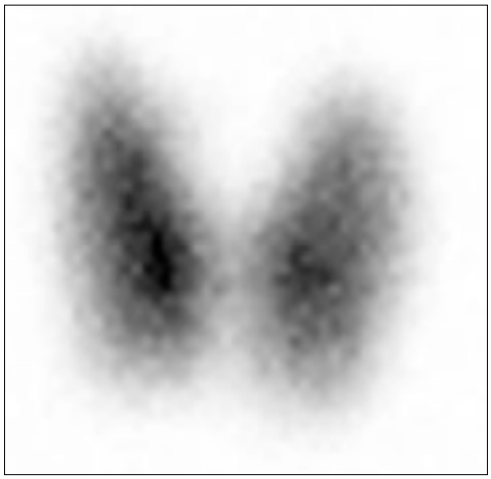


IMAGEN 1.
Gammagrafía tiroidea con Tecnecio 99 que muestra un aumento difuso de la captación de la glándula tiroidea.

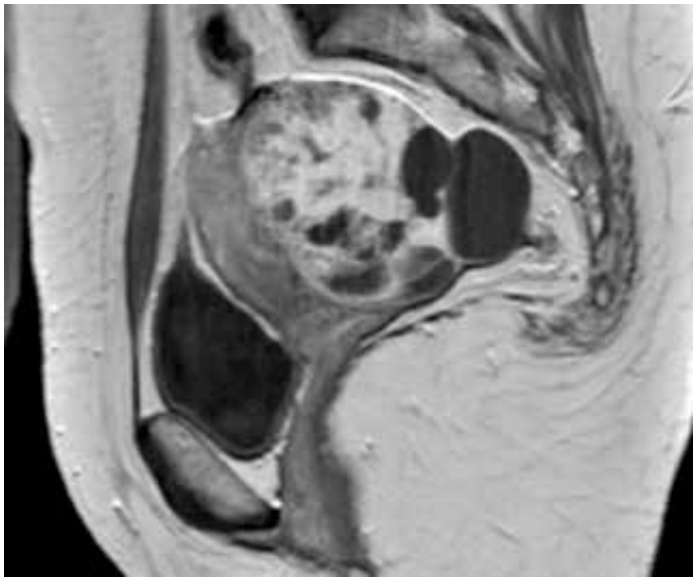


IMAGEN 2.
Resonancia magnética abdominal que muestra una masa sólido-quística de 11 x 11 x 9 cm en ovario derecho.

palpebral, quemosis purito ocular y lagrimeo, por lo que se solicita una resonancia magnética orbitaria que describe una ligera inflamación bilateral de los músculos extraoculares. Ante el hipertiroidismo no controlado junto con la asociación de una oftamopatía de Graves se decide tratamiento quirúrgico mediante la realización de tiroidectomía.

Dos meses después y previo a cirugía de tiroides, la paciente es valorada por Ginecología por oligoamenorrea de reciente aparición. Se realiza una ecografía ovárica que detecta una masa sólido-quística en ovario derecho de 11 x 11 x 9 cm y seguidamente se solicita resonancia magnética abdominal que confirma estos hallazgos. Es intervenida quirúrgicamente y se realiza una salpingo-oforectomía derecha cuya histopatología revela una tumoración anexial de 9 x 9 cm ampliamente ocupada de tejido tiroideo benigno compatible con teratoma monodérmico o también llamado estruma ovarii.

Varios días después de la cirugía, la paciente experimenta una importante mejoría de la clínica ocular y de los síntomas asociados al hipertiroidismo, siendo necesario disminuir de forma considerable la dosis de antitiroideos.

No obstante, aunque existe una mejoría notable de la clínica, la paciente decide someterse a tiroidectomía. Por tanto, se realiza tiroidectomía total con una histopatología compatible de enfermedad de graves e hiperplasia nodular.

DISCUSIÓN

El estruma ovarii es un tipo teratoma monodérmico compuesto integra o mayoritariamente (>50%) por tejido tiroideo. Representa entre el 2-4% de los teratomas ováricos y el 0.3-1% de todos los tumores anexiales1,2. Se presenta con mayor frecuencia entre la cuarta y sexta década de la vida y es un tumor benigno en el 90% de los casos. La mayoría de las pacientes están asintomáticas y el diagnóstico se realiza habitualmente de forma incidental.

Entre el 5-15% de los casos puede existir tirotoxicosis asociada, siendo raro cuando los tumores son menores de 3 cm3.

Las causas de la tirotoxicosis en una paciente con estruma ovarii pueden ser debidas a una hiperfunción del estruma ovarii exclusivamente, a una hiperfunción asociada de la glándula tiroidea y del estruma ovarii o puede deberse a una hiperfunción exclusivamente de la glándula tiroidea junto con la presencia de un estruma ovarii no funcionante diagnosticado de forma incidental 3,4. Por lo tanto, el diagnóstico de estruma ovarii funcionante es todo un reto, sobre todo cuando coexiste con enfermedad de Graves.

La evidencia de la funcionalidad del estruma ovarii funcionante se basa en el incremento de la captación de radioyodo en la gammagrafía de cuerpo entero. En nuestro caso se solicitó una gammagrafía tiroidea donde se observó un aumento de la captación a ese nivel y no fue necesario la realización de una gammagrafía de cuerpo entero ya que el diagnóstico de enfermedad de Graves estaba claro. El no disponer de los resultados de una gammagrafía de cuerpo entero dificulta el diagnóstico de estruma ovarii funcionante, sin embargo, en este tipo de prueba pueden existir falsos positivos y negativos. Por tanto, el aumento de la captación a nivel de ovario puede apoyar el diagnóstico de funcionalidad pero no es concluyente.

La coexistencia de Enfermedad de Graves y estruma ovarii funcionante es extremadamente rara1,5. Además, existen muy pocos casos en la literatura donde se diagnostiquen ambas enfermedades simultáneamente. En la mayoría de ellos el diagnóstico de estruma ovarii funcionante se realiza ante la persistencia o recidiva de tirotoxicosis tras una tiroidectomía total. De tal manera que cuando la cirugía del tumor ovárico se realiza previa a la de tiroides resulta muy complicado determinar si es tumor ovárico es funcionante.

La fisiopatología de la tirotoxicosis producida por el struma ovarii no está clara y existen dos posibles mecanismos. El primero es que el tumor de ovario puede tener una función autónoma, tal como ocurre en el caso del bocio multinodular. El segundo es que, en pacientes en los que coexiste con enfermedad de Graves, los anticuerpos TSI estimulan al estruma ovarii al igual que lo hace a la glándula tiroidea3,4. La presencia de los anticuerpos TSI en la enfermedad de Graves puede presumiblemente estimular el tejido tiroideo del ovario, produciendo un aumento gradual del tamaño junto con un incremento de hormonas tiroideas6,7. Esto podría explicar que en la mayoría de los casos reportados el diagnóstico de estruma ovarii funcionante va seguido varios años después del diagnóstico de enfermedad de Graves.

En nuestra paciente no se ha podido determinar la presencia de anticuerpos TSI en la pieza quirúrgica del estruma ovarii si bien dichos anticuerpos se han detectado tanto en estruma ovarii funcionante como no funcionante.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de estruma ovarii funcionante en pacientes con enfermedad de Graves es todo un reto. La producción ectópica de hormonas tiroideas no es sospechada cuando en la gammagrafía existe un aumento de la captación a nivel tiroideo. En caso de existir una mejoría significativa del hipertiroidismo tras la resección quirúrgica del estruma ovarii el diagnóstico de funcionalidad debido al tumor ovárico es bastante probable, aunque no concluyente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bayot MR, Chopra IL. Coexistence of struma ovarii and Graves' disease. Thyroid. 1995;5(6):469-71.

2. Mimura Y, Kishida M, Masuyama H, Sawaki N, Kodoma J, Otsuka F, et al. Coexistence of Graves' disease and struma ovarii: case report and literature review. Endocr J. 2011;48(2):255-60.

3. Kempers RD, Dockerty MB, Hoffman DL, Bartholomew LG. Struma ovarii-ascitic, hyperthyroid, and asymtomatic síndromes. Ann Intern Med. 1970;72(6):883-93.

4. Sitasuwan T, Hanamornroongruang S, Peerapatdit T, Thongtang N. Coexistence of Graves' disease and unilateral functioning Struma ovarii: a case report. BMC Endocrine Disorders. 2015:15(69).1-6.

5. Kano H, Inouw M, Nishino T, Yoshimoto Y, Arima R. Malignant struma ovarii with Graves' disease. Gynecol Oncol. 2000:79(3):508-10.

6. Teale E, Gouldesbrough D, Paecey S. Graves's disease and coexisting Struma ovarii: Struma espression of thyrotropin receptors and the presence of thyrotropin receptor stimulating antibodies. Thyroid;16(8):791-3.

7. Anastasilakis AD, Ruggeri RM, Polyzos SA, Makras P, Molyva D, Campenni A et al. Coexisetnce of Graves' disease, papillary thyroid carcinoma and unilateral benign struma ovarii: case report and review of the literature. Metabolism. 2013;62(10):1350-6.

caso 02

SOSPECHA CLÍNICA DE SÍNDROME DE KLINEFELTER Y UN CURIOSO CARIOTIPO

AUTORES:
García-García-Doncel L
Márquez-Pardo R
Baena-Nieto G

CENTRO DE TRABAJO:
UGC Endocrinología y Nutrición
Hospital de Jerez

Presentamos el caso de un varón de 34 años, que fue remitido desde consultas de fertilidad para valoración endocrinológica por presentar niveles de prolactina ligeramente elevados. Entres sus antecedentes destaca, cirugía de hernia inguinal bilateral a la edad de 1,8 años de edad. Tres años más tarde, fue reintervenido para descender testículo derecho, detectándose atrofia de éste. A la edad de 33 años, el paciente es valorado en consultas de fertilidad tras intentar y no conseguir descendencia durante 1 año. No presentaba disfunción eréctil, ni disminución de libido. El espermiograma reveló azoospermia. Se detectaron niveles ligeramente elevados de prolactina (30 ng/ml) en consultas de Urología. Posteriormente es valorado en consultas de Endocrinología. En el estudio hormonal destacaba elevación de gonadotropinas junto con niveles normales de testosterona y prolactina: LH 13,9 mIU/ml, FSH 32.11 mIU/ml, prolactina 15 ng/ml [4-15], testosterona 311.20 ng/dl [250-836]. A la exploración física destacaba: talla de 177 cm, peso de 70 kg, testículo izquierdo descendido de 12 cm3 y testículo derecho no detectable a la palpación. No presentaba hipospadias y el tamaño del pene se hallaba dentro del rango de la normalidad. Ante la sospecha de Síndrome de Klinefelter se solicitó estudio citogénetico. El cariotipo fue 46 XX, y mediante técnicas de fluorescencia con hibridación in situ (FISH) se demostró la presencia del gen SRY en uno de los cromosomas X (Figura 1). El paciente fue diagnosticado de trastorno testicular de la diferenciación sexual 46 XX con presencia de gen SRY (46 XX DSD, SRY+). Se realizó ecografía abdominopelvica, sin detectarse estructuras müllerianas. Posteriormente fue realizado estudio citogenético a los padres para descartar reorganizaciones cromosómicas, cuyo resultado fue normal.

El síndrome del varón XX o trastorno testicular de la diferenciación sexual 46 XX (46 XX DSD) fue descrito por primera vez en 1964 en Finlandia por La Chapelle 1. En 1989, Anderson demostró la transferencia de material del cromosoma Y al final del brazo corto del cromosoma X en 3 varones con cariotipo 46 XX 2. Este trastorno es muy infrecuente y aparece en 1:20000-25000 de los recién nacidos varones. Inicialmente recibió el nombre de Síndrome del Varón XX. En 2007 se adoptó una nueva nomenclatura para los trastornos del desarrollo sexual, tras considerar que los términos "hermafrodita", "pseudohermafrodita" e "intersexo" tenían connotaciones peyorativas, y podían resultar ofensivos. Como consecuencia de esta nueva clasificación pasó a emplearse el cariotipo como prefijo de los trastornos del desarrollo sexual. De forma que lo que antes se conocía como Síndrome del Varón XX, pasó a denominarse 46 XX testicular DSD 3.

El gen SRY, localizado en el brazo corto del cromosoma Y, es crucial en la determinación del sexo del individuo. Los pacientes con 46 XX testicular DSD pueden clasificarse a nivel molecular según la presencia o ausencia del gen SRY. El 90 % de los individuos 46 XX DSD, tienen el gen SRY. En estos casos habitualmente el gen SRY se halla localizado en un cromosoma X paterno como resultado de una traslocación de material del brazo corto del cromosoma Y (que contiene el gen SRY) al brazo corto del cromosoma X durante la meiosis de los cromosomas sexuales paternos. En pacientes en los que no se detecta el gen SRY (10%), se ha descrito una sobreexpresión de genes implicados en la diferenciación de la gónada pluripotencial hacia testículo, como duplicación del locus que contiene el gen SOX9 o delecciones o reorganizaciones en regiones reguladoras que dan lugar a sobreexpresion del SOX9; o una disminución de la expresión de genes implicados en la diferenciación de la gónada hacia ovario, como mutaciones con pérdida de función del RSPO1, que además se asocia a carcinoma de piel de células escamosas y queratosis palmo-plantar o alteración severa del gen WNT4, que puede asociarse a agenesia renal, adrenal y pulmonar dentro del Síndrome de Serkal. De forma que en ausencia de gen SRY, puede desarrollarse fenotipo masculino en individuos 46 XX por ausencia o aumento de actividad de otros determinantes de la diferenciación sexual como el SOX9, DAX-1 ,WT1, WNT4, FGF9 y RSPO13. Se ha descrito otro mecanismo patogénico del 46 XX DSD: un mosaicismo oculto del cromosoma Y limitado a la gónada 4.

En la clínica podemos observar diferentes fenotipos sexuales: fenotipo masculino e infertilidad, genitales ambiguos y ovotestes; en estos dos últimos casos el diagnostico suele realizarse al nacimiento. En la mayoría de los pacientes con 46 XX DSD, SRY+ el fenotipo es masculino al nacimiento, con ausencia de estructuras müllerianas y el trastorno se diagnostica en la edad adulta durante estudio por infertilidad, aunque existen casos de masculinización incompleta. La azoospermia y esterilidad es debida a la ausencia de la región AZF, responsable de la formación de espermatozoides y localizada en el brazo largo del cromosoma Y 5. Tras la pubertad, aproximadamente el 85% de estos individuos, presentan ginecomastia, testes pequeños con tamaño del pene normal y ocasionalmente criptorquidea e hipospadias. El hipogonadismo hipogonadotropo es frecuente en la edad adulta. Puede detectarse una tendencia a disminución del vello facial y distribución femenina del vello púbico. Pueden tener baja estatura, debida a falta del estirón puberal por déficit de testosterona o a ausencia de genes del cromosoma Y relacionados con la estatura. Se ha descrito que traslocaciones del gen SRY puede dar lugar a alteraciones en la expresión del gen SHOX (short estature homebox) localizado en la región pseudoautosómica del cromosoma X. Para explicar las variaciones fenotípicas de individuos 46XX,SRY+ se han propuesto diferentes mecanismos: 1. El patrón de inactivación del cromosoma X: de forma que la inactivación del cromosoma X que porta el gen SRY daría lugar a ambigüedad sexual, al disminuir la expresión del gen SRY 6. 2. La longitud del material del cromosoma Y traslocado al cromosoma X o la proximidad al gen SRY del punto de ruptura del material traslocado: de forma que fragmentos pequeños de material traslocado o un punto de ruptura próximo al gen SRY favorecerían masculinización incompleta4,7.

Los pacientes en los que no se detecta la presencia del gen SRY incluyen un amplio espectro de pacientes con diferentes grados de masculinización, desde genitales masculinos, a pacientes con genitales ambiguos y ovotestes, caracterizado por la coexistencia de tejido testicular y ovárico en gónadas del mismo individuo.

En algunos casos existe historia familiar, como ocurre en un caso descrito de duplicación del locus del gen SOX9. Habitualmente el fenotipo masculino se produce por la expresión del gen SRY, que inicia una cascada de interacciones de genes orquestradas por el SOX9. Aunque el gen SRY habitualmente se necesita para la activación del SOX9 y el desarrollo del fenotipo masculino,

en esta familia con ausencia de gen SRY, la duplicación del gen SOX9 parece ser suficiente para el desarrollo de fenotipo masculino8.

Se ha descrito en una misma familia la coexistencia de fenotipos diferentes en dos hermanos con 46XX DSD, de forma que uno presentaba fenotipo masculino y otro ovotestes. Mediante FISH se detectó en el padre 2 copias del gen SRY, una localizada en el cromosoma X y otra localizada en el cromosoma Y9.

El 46 XX testicular DSD debe ser considerado en el diagnostico diferencial del adulto con hipogonadismo hipergonadotropo con testes pequeños y esterilidad (Tabla 1). En un estudio comparativo entre individuos con 46 XX DSD, SRY+ e individuos con síndrome de Klinefelter, se observó la ausencia de la región AZF en todos los pacientes 46 XX DSD, lo que puede estar en relación con la esterilidad universal que presentan y motivo por el cual las técnicas de reproducción asistida no son de utilidad en estos pacientes 10. Además, la incidencia de ginecomastia y criptorquidea fue mayor en pacientes con 46 XX DSD, SRY+, siendo significativa ésta última. Se detectaron diferencias significativas en la talla, siendo más elevada en pacientes con síndrome de Klinefelter; y en los niveles de LH, siendo más elevados en pacientes 46 XX DSD, SRY+. No se detectaron diferencias en cuanto a niveles de testosterona, FSH o volumen testicular11.

El diagnostico del 46 XX testicular DSD puede suponer un reto, debido al normal desarrollo sexual durante la pubertad y a las similaridades clínicas con el Síndrome de Klinefelter. Además debemos tener en cuenta, que según la prevalencia atribuida a este trastorno, es probable que existan casos no diagnosticados.

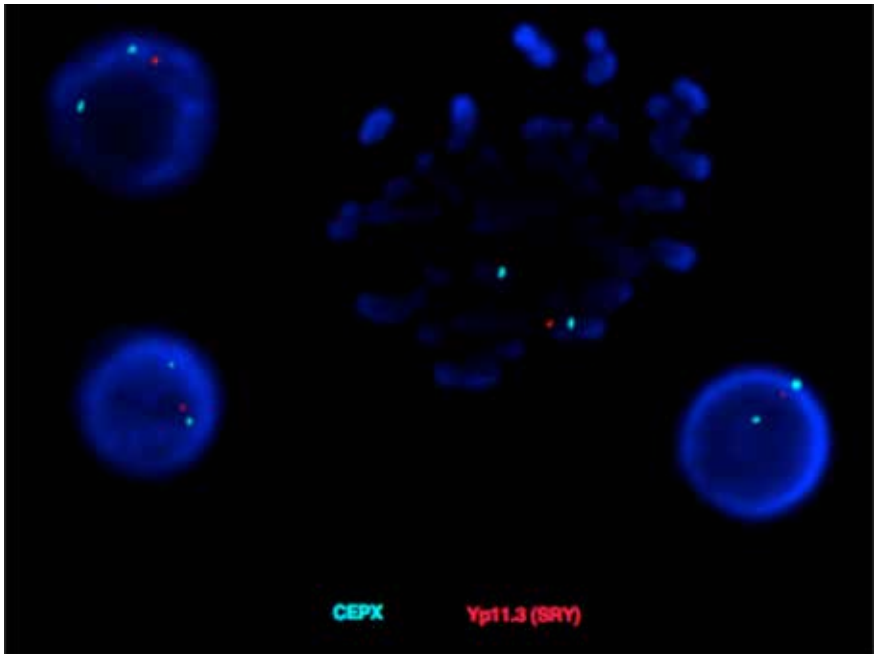


FIGURA 1.
Hibridación por inmunofulorescencia (FISH). Se observa una señal del gen SRY (locus Yp11.2), además de dos señales de la sonda centromérica del cromosoma X usada como control (CEPX). Fórmula: ish der (X)t(X;Y)(p22.3;p11.3) (SRY+) (200),(DXZ1x2)(200).

	SD KLINEFELTER	46XX TESTICULAR DSD, SRY+
Prevalencia	1/500-1000 varones	1/20.000-25.000 varones
Fenotipo	Masculino	Masculino
Hipogonadismo	1º. Inicio edad adulta	1º. Inicio edad adulta
Altura	>P90	P15
Criptorquidea	+	+++
Ginecomastia	+	++
Tratamiento	Del hipogonadismo	Del hipogonadismo
Fertilidad	Potencial (TESE)	NO

*TESE: testicular esperm extraction.

TABLA 1.
Diagnostico diferencial del adulto con hipogonadismo hipergonadotropo, microrquidea y esterilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bayot MR, Chopra IL. Coexistence of struma ovarii and Graves' disease. Thyroid. 1995;5(6):469-71.

2. Mimura Y, Kishida M, Masuyama H, Sawaki N, Kodoma J, Otsuka F, et al. Coexistence of Graves' disease and struma ovarii: case report and literature review. Endocr J. 2011;48(2):255-60.

3. Kempers RD, Dockerty MB, Hoffman DL, Bartholomew LG. Struma ovarii-ascitic, hyperthyroid, and asymtomatic síndromes. Ann Intern Med. 1970;72(6):883-93.

4. Sitasuwan T, Hanamornroongruang S, Peerapatdit T, Thongtang N. Coexistence of Graves' disease and unilateral functioning Struma ovarii: a case report. BMC Endocrine Disorders. 2015:15(69).1-6.

5. Kano H, Inouw M, Nishino T, Yoshimoto Y, Arima R. Malignant struma ovarii with Graves' disease. Gynecol Oncol. 2000:79(3):508-10.

6. Teale E, Gouldesbrough D, Paecey S. Graves's disease and coexisting Struma ovarii: Struma espression of thyrotropin receptors and the presence of thyrotropin receptor stimulating antibodies. Thyroid;16(8):791-3.

7. Anastasilakis AD, Ruggeri RM, Polyzos SA, Makras P, Molyva D, Campenni A et al. Coexisetnce of Graves' disease, papillary thyroid carcinoma and unilateral benign struma ovarii: case report and review of the literature. Metabolism. 2013;62(10):1350-6.

caso 03

SÍNDROME DE CUSHING ECTÓPICO: UN DIAGNÓSTICO OCULTO

AUTORES:
Manzanares Córdova, Rossana
Jiménez Jiménez, Mª José
García Martín, Antonia
Hayón Ponce, María
López De la Torre, Martín
Torres Vela, Elena

CENTRO DE TRABAJO:
Departamento de Endocrinología y Nutrición
Complejo Hospitalario Universitario de Granada

Paciente de 32 años sin antecedentes de interés ingresada en Medicina Interna en julio de 2016 para estudio de edematización progresiva, lesiones acneiformes, hirsutismo, alteraciones Electrolíticas y ganancia ponderal de 12Kg de peso desde abril del 2016, además refiere dolor lumbar en las 3 semanas previas al ingreso.

A la exploración, destaca fenotipo cushingoide con atrofia de miembros, plétora facial, fragilidad capilar y lesiones pustulosas puntiformes generalizadas con hiperpigmentación de partes acras, edema supraclavicular bilateral y de miembros inferiores.

Durante el ingreso, en las pruebas complementarias que incluyeron una tomografía cérvico-toraco- abdominal, una ecografía abdominal y tiroidea y una resonancia magnética de columna se evidenció un nódulo tiroideo de 4 cms y múltiples lesiones pulmonares, hepáticas y óseas. En la analítica destaca elevación de calcitonina (>2000 pg/ml), antígeno carcinoembrionario (CEA > 1059 ng/ml), cociente cortisol/creatinina (orina 24 h) (3518 microGR/g), hormona adrenocorticótropa (ACTH 139 pg/ml), cortisol plasmático basal (39.4 microgr/dl) y cortisol salivar nocturno (7.2 microgr/dl), así como una hipopotasemia mantenida a pesar de suplementación oral. Se completó el estudio con punción-aspiración con aguja fina (PAAF) del nódulo tiroideo compatible con carcinoma medular de tiroides (CMT) y biopsia con aguja gruesa (BAG) de lesiones hepáticas sugerente de metástasis de tumor neuroendocrino.

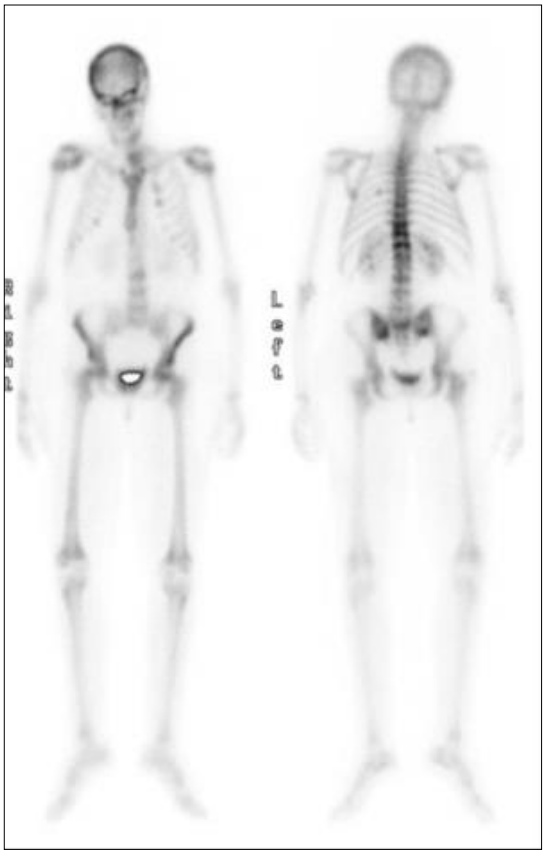


FIGURA 1.
Gammagrafía ósea:
Enfermedad ósea metabólica con aplastamiento vertebrales múltiples sugerente de origen metastásico.

El diagnóstico final fue carcinoma medular de tiroides estadio IVC con síndrome Cushing ACTH- dependiente asociado. La calcemia, catecolaminas y metanefrinas urinarias fueron normales. El estudio genético del protooncogén RET fue negativo. Se inició tratamiento adrenolítico con ketoconazol no tolerado por hipertransaminasemia y unas semanas más tarde se reingresa a la paciente por hipopotasemia severa con alcalosis metabólica dependiente de suplementación intravenosa y deterioro clínico con imposibilidad para la deambulación por las metástasis óseas vertebrales, Fue valorada por Cirugía que desestimó tratamiento quirúrgico del nódulo tiroideo por el estado avanzado de la enfermedad, así mismo se decidió radioterapia de fracturas óseas y se pautaron análogos de somatostatina y vandetanib como tratamientos antitumorales con lo que se observó una mejoría no solo del Sd. Cushing sino también una disminución de la progresión de la enfermedad metastásica pulmonar.

	Basal	Tercera Semana
CORTISOL	58,4 µg/dl	6,1 µd/dl
ACTH	153pg/ml	26,5 pg/ml
POTASIO	2,3 mg/dl	4,2 mg/dl
CALCITONINA	2860 pg/ml	5430 pg/ml
CEA	1690 ng/ml	1107 ng/ml

TABLA 1.
Evolución analítica tras inicio de tratamiento con Vandetanib.

DISCUSIÓN

El CMT es un raro tumor neuroendocrino que representa sólo el 1-3% de todos los carcinomas tiroideos, siendo responsable de hasta el 13,4% de todos los casos de muerte relacionados con el Cáncer de tiroides. La tasa de supervivencia a 10 años en pacientes con CMT está influenciado por el momento en que se diagnostica la Enfermedad, llegando hasta el 96% cuando el tumor se limita a la glándula tiroides y disminuye hasta aproximadamente el 26% cuando hay metástasis a distancias.[1, 2] Solo el 0.7% de los pacientes con CMT desarrollan Sd. Cushing ectópico y el CMT repre- senta el 0.2-7.5% de los pacientes con secreción ectópica de ACTH. La mayoría de los pacientes suelen tener metástasis al diagnóstico y el pobre pronostico se debe a la presencia de las mismas y a las complicaciones del hipercortisolismo.[3]

Vandetanib está indicado para el tratamiento del cáncer medular de tiroides agresivo y sintomático en pacientes con enfermedad no resecable localmente avanzada o metastásica. Actúa como un inhibidor de quinasa de un número de receptores celulares, principalmente el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y la RET-tirosina quinasa. La dosis recomendada es 300 mg una vez al día, tomada con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día.[4]

En nuestra paciente el tratamiento combinado de análogos de somatostatina y vandetamib supuso una resolución precoz de las alteraciones electrolíticas y una normalización de los parámetros hormonales del síndrome de Cushing. La mejoría del control bioquímico y clínico del síndrome de Cushing se llevó a cabo a pesar de la falta de una disminución significativa en la carga tumoral. El control del hipercortisolismo ha sido continuo durante toda la duración del tratamiento. Esta observación apoya la teoría de un efecto anti secretor directo de vandetanib sobre las células del carcinoma medular de tiroides, que puede ser independiente de su efecto antineoplasmático. Recientemente, el vandetanib ha demostrado revertir el síndrome de Cushing ectópico dependiente de ACTH en pacientes con carcinoma medular de tiroides avanzado[2,5,6,7]. Los inhibidores de la tirosina quinasa (gefitinib, sunitinib y sorafenib) también se han utilizado previamente en el tratamiento de tumores neuroendocrinos del páncreas, VIPomas, carcinoides, feocromocitomas y paragangliomas[8,9]. Gefitinib mostró un beneficio potencial en el tratamiento de hipercortisolismo secundario a adenomas pituitarios secretores de ACTH, sin embargo en comparación con el vandetanib los resultados no han sido tan prometedores en el hipercortisolismo secundario al Cáncer medular de tiroides.

En conclusión, el vandetanib fue efectivo en el tratamiento del síndrome de Cushing relacionado con el CMT y se asoció con un control prolongado del hipercortisolismo independiente de la progresión tumoral. Por lo tanto, confirmamos los hallazgos previos que demuestran que el tratamiento con vandetanib controla rápida y eficazmente la secreción ectópica de ACTH / CRH en pacientes con carcinoma medular de tiroides avanzado y puede ser considerado una opción terapéutica previo a la suprarrenalectomía bilateral. No obstante, se requieren estudios adicionales para evaluar su utilidad en otras causas de síndrome de Cushing.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid. 2009;19(6):565-612. [Links]

2. Hashem Bseiso, Naama Lev-Cohain, David J Gross and Simona Grozinsky-Glasberg, et al. Vandetanib induces a marked anti-tumor effect and amelioration of ectopic Cushing's syndrome in a medullary thyroid carcinoma patient. Endocrinology, Diabetes and Metabolism, 2016; 16-0082.

3. Barbosa SL, Rodien P, Leboulleux S, Niccoli-Sire P, Kraimps J L, Caron P, et al. Ectopic adreno- corticotropic hormone-syndrome in medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective analysis and review of the literature. Thyroid. 2005;15(6):618-23.

4. Wells SAJr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol. 2012;30(2):134-41

5. NellaAA,LodishMB,FoxE,BalisFM,QuezadoMM, WhitcombPO, etal.Vandetanib successfully controls medullary thyroid cancer-related Cushing syndrome in an adolescent patient. J Clin Endo- crinol Metab. 2014;99(9):3055-9.

6. Choi HS, Kim MJ, Moon CH, Yoon JH, Ku HR, Kang GW, et al. Medullary thyroid carcinoma with ectopic adrenocorticotropic hormone syndrome. Endocrinol Metab (Seoul). 2014;29(1):96-100.

7. Paepegaey AC, Cochand-Priollet B, Louiset E, Sarfati PO, Alifano M, Burnichon N, Bienvenu-PerrardM,LahlouN, BricaireL,GroussinL.Long-termcontrolofhypercortisolismby inamedullary thyroid carcinoma with a somatic RET mutation. Thyroid. 2017 Jan 9. doi: 10.1089/thy.2016.0334

8. Marques P, Vieira Mda S, Bugalho MJ. Ectopic Cushing in a patient with medullary thyroid carcinoma hypercortisolism control and tumor reduction with sunitinib. Endocrine. 2015;49(1): 290- 2.

9. Barroso-Sousa R, Lerario AM, Evangelista J, Papadia C, Lourenço DM Jr, Lin CS, et al. Complete resolution of hypercortisolism with sorafenib in a patient with advanced medullary thyroid carcinoma and ectopic ACTH (adrenocorticotropic hormone) syndrome. Thyroid. 2014;24(6):1062-6

caso 04

¿SEGURO QUE ES AISLADO ESE ADENOMA HIPOFISARIO?

AUTORES:
Sánchez Torralvo FJ
González Molero I
Abuín Fernández J
Morillas Jiménez V
Doulatram Gamgaram VK
Ruiz García I
García Arnés J
González Romero S
Almaraz Almaraz MC
Olveira Fuster G

CENTRO DE TRABAJO:
UGC Endocrinología y Nutrición
Hospital Regional Universitario
Málaga

Presentamos el caso de un paciente varón de 16 años de edad que acude a consulta por retraso puberal y del crecimiento.

ANTECEDENTES FAMILIARES

Padre y hermano con estatura y pubertad normal. Abuelo materno fallecido por glioblastoma.

La madre consultó con ginecología en 2004 debido a trastornos menstruales. Se descartó patología y se dio de alta. En 2007, con clínica de cefalea, una RM mostró un macroadenoma hipofisario de 1cm, no funcionante, permaneciendo posteriormente asintomática y con eje hipofisario normal, por lo que se decidió actitud expectante.

ENFERMEDAD ACTUAL

La familia refiere que el paciente presentaba cefalea, náuseas y vómitos desde los siete años de edad. Su embarazo y parto fueron normales (peso de nacimiento: 3.150 kg, altura: 50 cm)

A la exploración, peso de 51.7 Kg, talla de 154 cm (<p5). Testes en bolsa de 2cc, pubarquia 3, axilarquia 1.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica: Hemograma y bioqímica sin alteraciones, TSH 0.31µUI/mL, T4L 11.7 pmI/L, FSH 3.04 mUI/mL, LH 0.12 mUI/mL, testosterona 0.49 ng/mL, cortisol 60ng/mL, IGF-1 192 ng/mL. Destaca prolactina 8649 ng/mL

Test de ejercicio y test de clonidina sin respuesta de GH.

Edad ósea: 12 años.

EVOLUCIÓN

A la vista de los resultados, se inició tratamiento sustitutivo de los ejes tirotropo y corticotropo y se solicitó RM de hipófisis con gadolinio, con hallazgo de una masa hipofisaria de 47.6x22x47.2 mm que erosionaba el suelo selar, extendiéndose en la cisterna prepontina izquierda y rodeando la carótida (figura 1).

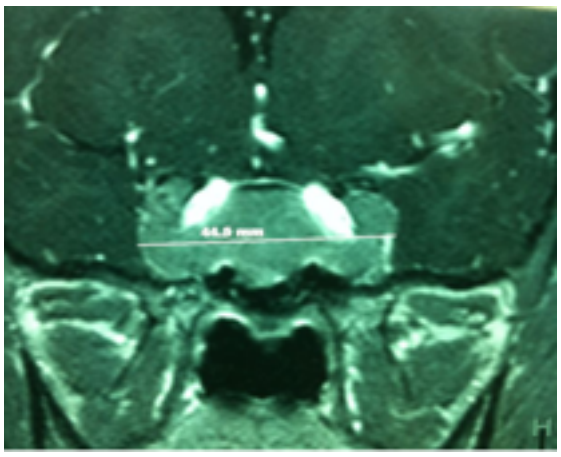


FIGURA 1.
RM de hipófisis con gadolinio. Macroadenoma hipofisario de 47.6x22x47.2 mm.

Se inició tratamiento con dosis progresivamente ascendente de cabergolina, hasta una dosis máxima tolerada de 1.5mg semanales. Después de algunos meses no hubo respuesta bioquímica, persistiendo prolactina elevada, por lo que finalmente se decidió tratamiento quirúrgico.

La anatomía patológica reveló que efectivamente se trataba de un prolactinoma. El análisis funcional in vitro demostró que, si bien se pudo apreciar una disminución de la producción de prolactina y de la expresión de los receptores DRD2 con la exposición de la pieza a cabergolina, la inhibición no era total y la reducción de la proliferación celular del tumor no era completa. Esto explicaría la resistencia al tratamiento comprobada in vivo (figura 2).

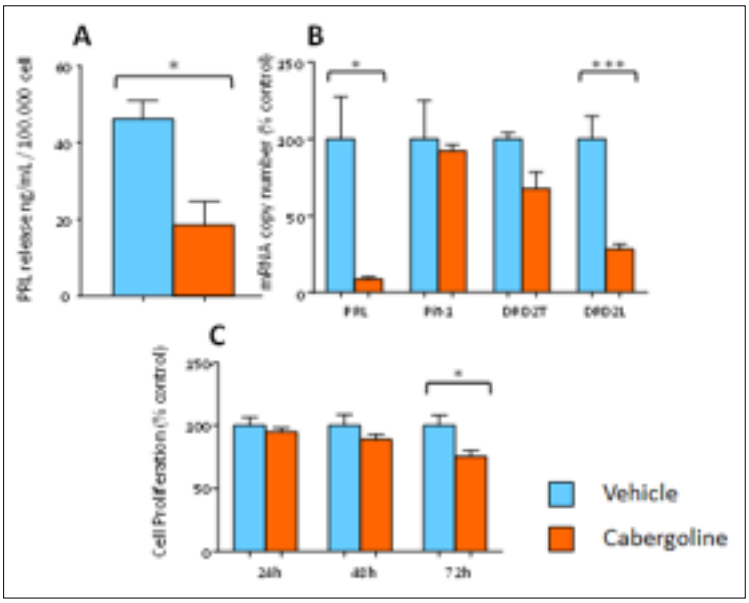


FIGURA 2.
Análisis funcional in vitro. Respuesta del tejido a la exposición de cabergolina.

Cuatro meses después de la cirugía en la RM se seguía apreciando una masa 30x20x30 mm, permaneciendo datos de hipopituitarismo e hiperprolactinemia (PRL 178.9 ng/ml).1

Se continuó tratamiento sustitutivo con coriogonadotropina alfa y folitropina alfa, levotiroxina e hidrocortisona. Se mantuvo la cabergolina a dosis máxima tolerada en ese momento (3.5 mg semanales) y se planteó posibilidad de tratamiento mediante radioterapia, estando el paciente pendiente de recibirla en el momento actual.

Simultáneamente, la madre del paciente mantuvo seguimiento en nuestro servicio por el macroadenoma hipofisario diagnosticado previamente. Durante ese tiempo, la masa mantuvo el mismo volumen, sin invasión de las estructuras circundantes y con eje hipofisario sin alteraciones.

Con el diagnóstico del prolactinoma del hijo, y por tanto la presencia de adenomas hipofisarios en dos familiares no asociados a ninguna otra alteración endocrina (figura 3), se solicitó estudio genético que mostró una mutación del gen AIP2 en el exón 6: 974G OA (p.Arg325Gln), que también se encontró en otro hijo, hermano de nuestro caso índice. El resto de la familia fue negativa para esta mutación.

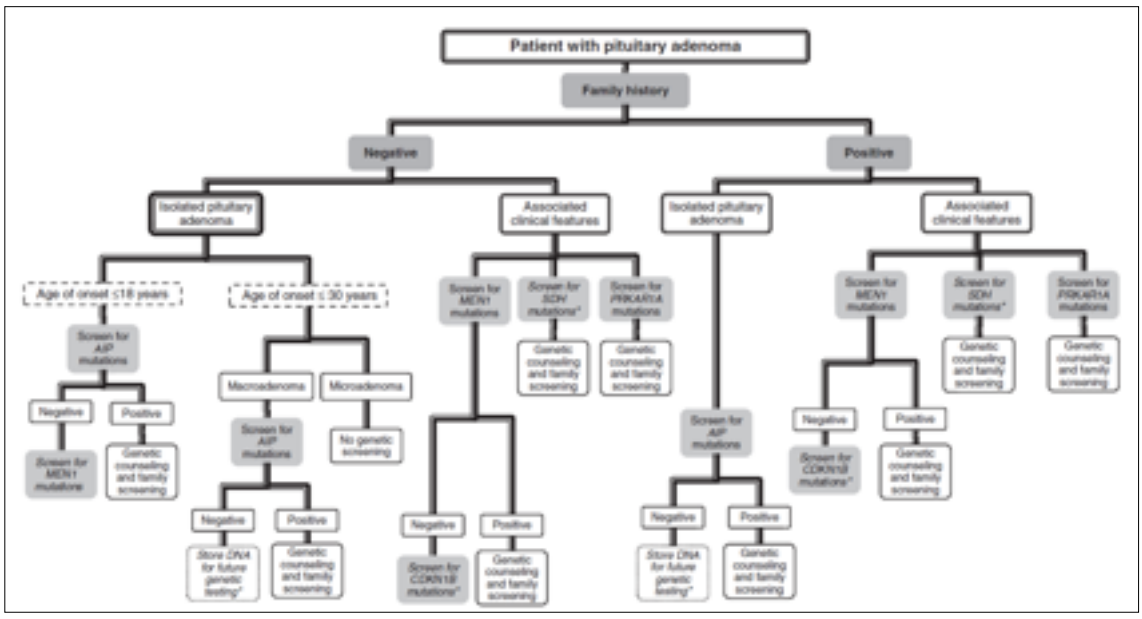


FIGURA 3.
Screening de mutaciones en adenomas hipofisarios.

ADENOMA HIPOFISARIO FAMILIAR AISLADO (FIPA)

Adenoma hipofisario familiar aislado es un término usado para identificar una propensión hereditaria a desarrollar tumores hipofisarios sin otras anomalías endocrinas asociadas (MEN I, complejo de Carney, etc)

Comprende alrededor del 2% de la incidencia global de tumores hipofisarios.3

En un 15-20% de los casos se han descrito mutaciones de la línea germinal en el gen AIP (proteína que interactúa con el receptor de hidrocarburos arilos). El AIP es un gen supresor tumoral. La pérdida de heterocigosidad en estos genes implica un mecanismo genético que termina originando la aparición de determinados tipos de cáncer, dependiendo del gen perdido o mutado.

El gen AIP se localiza en 11q13. Condiciona una penetrancia incompleta, con aparición de adenomas hipofisarios en pacientes jóvenes, en su mayoría secretores de GH y prolactina.

Más de 2/3 de FIPAs con AIP mutado tienen edad de inicio entre las 2 y 3 décadas de vida.4 Hasta en un 80% de los casos se trata de tumores productores de GH o producción mixta de GH y prolactina, siendo un 14% prolactinomas puros y un 6% de no funcionantes.

CARACTERÍSTICAS DE LOS FIPA CON AIP MUTADO3

Más propensos a tumores más grandes (macroadenomas), más agresivos y con un inicio más temprano de la enfermedad.

Más propensos a invadir la región extraselar.

Más propensos a sufrir apoplejía.

Más difíciles de tratar que sus homólogos no mutados, tienen más probabilidades de ser resistentes a la terapia con análogos de somatostatina, requerir radioterapia y tienen mayores tasas de fracaso en el control de IGF-1 con pegvisomant.

EVOLUCIÓN

Durante el seguimiento, el macroadenoma hipofisario no funcionante de la madre mantuvo el mismo volumen y el eje hipofisario fue normal.

Hace dos años, en un análisis de rutina de la madre apareció hipercalcemia, confirmándose finalmente un hiperparatiroidismo y una imagen sugestiva de adenoma paratiroideo inferior derecho en la gammagrafía con MIBI. Se llevó a cabo una paratiroidectomía inferior derecha, comprobándose anatomía patológica de adenoma de glándula paratiroidea. 5,6

Tras la cirugía, la PTH intacta permaneció en rango alto, con calcio en límite superior.

Tras estos hallazgos, y pensando en la posibilidad de una neoplasia endocrina múltiple, se solicitó estudio genético de MEN7,8, que inicialmente fue desestimada por el servicio de genética. En cualquier caso se solicitaron TC toracoabdominal y hormonas gastrointestinales y pancreáticas.

Los resultados fueron normales en los dos hijos, a excepción del hallazgo de hiperparatiroidismo normocalcémico en ambos.

En la madre las determinaciones fueron normales a excepción de un glucagón de 267 pg/mL (VN 59-150) y un polipétido pancreático >200 pmol/L (VN <100)

En el TC abdominal se detectaron dos LOES pancreáticas de 26x41mm y 70x81mm. Se aprovechó un estudio en curso para disponer de imágenes mediante PET con 68Ga DOTA-NOC (figura 4). No aparecieron otras imágenes de sospecha.

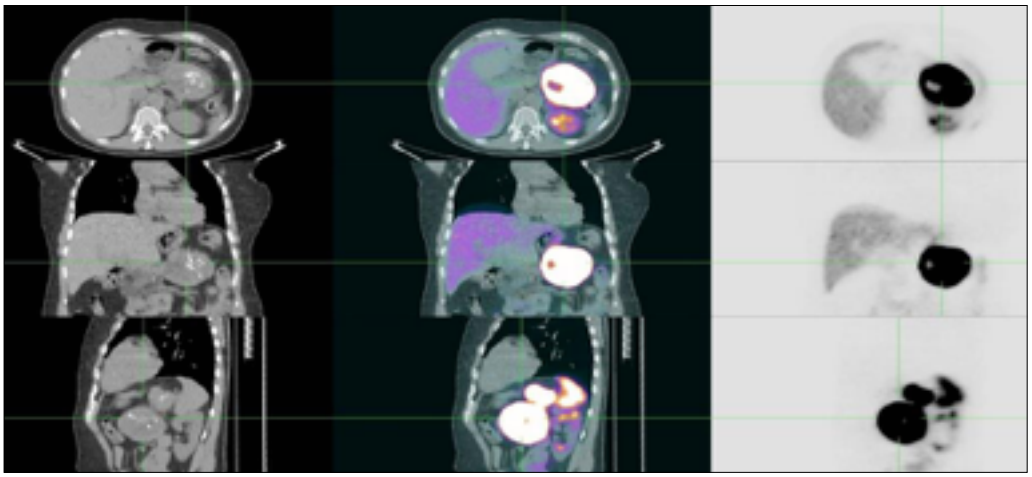


FIGURA 4.
PET con 68Ga DOTA-NOC

Ante estos hallazgos, se volvió a solicitar estudio genético para MEN-1 mediante MLPA (amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples), que reveló un perfil compatible con una deleción en heterocigosis en la región cromosómica 11q13, donde se sitúa el gen MEN1, abarcando al menos la región comprendida entre las posiciones chr11:64571868-64578482, correspondiente a los exones 1 al 11.

Este resultado es compatible con la sospecha clínica de neoplasia endocrina. El estudio fue positivo tanto para la madre como para los dos hermanos.

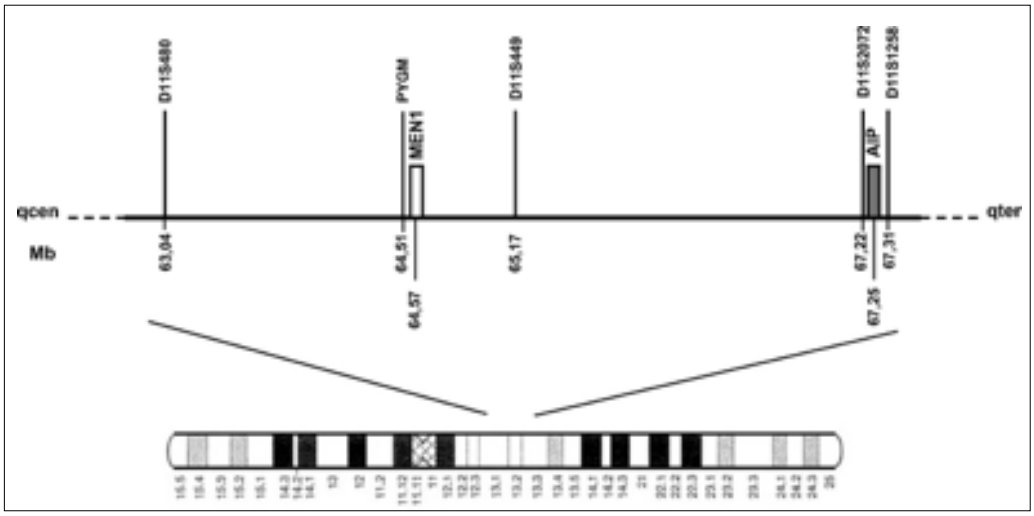


FIGURA 5.
Cromosoma 11

Con el diagnóstico de tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes, se intervino a la madre mediante pancreatectomía corporocaudal más esplenectomía. La anatomía patológica mostró un TNEp bien diferenciado (G1) multifocal (dos tumoraciones, una a nivel de cuerpo de 7.2 cm y otra a nivel de cola de 4,2 cm) con índice mitótico <2 mitosis por 10 campos y Ki 67 <2%. Con presencia de invasión vascular pero con tumor limitado a páncreas, sin invadir tejido extrapancreático y con márgenes de resección libres de neoplasia, se clasificó como pT2 N0 M0.

Semanas después de la intervención, presentó una complicación tardía con obstrucción por bridas que precisó de reintervención quirúrgica.

En los estudios de extensión se detectó una adenopatía axilar sospechosa, que se biopsió y se confirmó la presencia de un carcinoma ductal infiltrante pT2 N1a M0. Esta asociación también está descrita en la literatura.9

Se realizó tumorectomía y biopsia de ganglio centinela, sin signos de extensión. Actualmente en tratamiento con QT+RT+HT, en seguimiento por Oncología Médica y Oncología Radioterápica, con buena evolución.

SITUACIÓN ACTUAL

La situación de los tres familiares al momento de la publicación del presente caso, es:

- Paciente caso. Prolactinoma gigante intervenido y recidivado, pendiente de radioterapia. Hiperparatiroidismo primario con normocalcemia y actitud expectante.

- Madre. Hiperparatiroidismo primario intervenido, en vigilancia. Intervenida de tumor neuroendocrino con episodio de obstrucción por bridas en 2017. En tratamiento QT y RT para el carcinoma de mama, con buena evolución.

- Hijo menor. Microadenoma hipofisario no funcionante en vigilancia. Hiperparatiroidismo primario con normocalcemia y actitud expectante.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Presentamos el caso de una familia con dos trastornos genéticos (AIP y MEN-1) coincidentes y resultando en el síndrome clínico de MEN-1.

Como los dos genes (AIP y MEN1) están cercanos en el cromosoma (figura 5), los tres miembros de la familia han heredado el mismo haplotipo, es decir, las dos alteraciones (la del AIP y la del MEN1).

No nos consta que esta asociación esté descrita, por ello es importante un estudio clínico minucioso para comprobar si puede dar lugar a un fenotipo diferente.

La penetrancia del MEN1 es más alta que la del AIP. Aventuramos que cobra más importancia fenotípica la alteración en el MEN1 que la del AIP. Probablemente la mutación de AIP adicione otras características fenotípicas y en esta familia la probabilidad de desarrollar tumores hipofisarios sea más alta que en una familia con alteración aislada de MEN1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gan, H.-W. et al. Treatment-resistant pediatric giant prolactinoma and multiple endocrine neoplasia type 1. Int. J. Pediatr. Endocrinol. 2015, 15 (2015).

2. Korbonits, M., Storr, H. & Kumar, A. V. Familial pituitary adenomas - who should be tested for AIP mutations? Clin. Endocrinol. (Oxf). 77, 351–356 (2012).

3. Stiles, C. E. & Korbonits, M. Familial Isolated Pituitary Adenoma. Endotext (MDText.com, Inc., 2000).

4. Beckers, A., Aaltonen, L. A., Daly, A. F. & Karhu, A. Familial Isolated Pituitary Adenomas (FIPA) and the Pituitary Adenoma Predisposition due to Mutations in the Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein (AIP) Gene. Endocr. Rev. 34, 239–277 (2013).

5. Couldwell, W. T. & Cannon-Albright, L. A. Co-prevalence of other tumors in patients harboring pituitary tumors. J. Neurosurg. 121, 1474–1477 (2014).

6. Pardi, E. et al. Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein (AIP) Mutations Occur Rarely in Sporadic Parathyroid Adenomas. J. Clin. Endocrinol. Metab. 98, 2800–2810 (2013).

7. Giusti, F. et al. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: institution, management, and data analysis of a nationwide multicenter patient database. Endocrine (2017). doi:10.1007/s12020-017-1234-4

8. Belar, O. et al. Novel mutations in MEN1, CDKN1B and AIP genes in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome in Spain. Clin. Endocrinol. (Oxf). 76, 719–724 (2012).

9. Dreijerink, K. M. A., Goudet, P., Burgess, J. R. & Valk, G. D. Breast-Cancer Predisposition in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. N. Engl. J. Med. 371, 583–584 (2014).

caso 05

QUISTE PARATIROIDEO. DIAGNÓSTICO OLVIDADO DE UNA MASA CERVICAL

AUTORES:
Alarcón Manoja E[2]
Tomé Fernández-Ladreda M[1]
Bautista Recio C[1]
González Duarte D[1]

CENTRO DE TRABAJO:
1. UGC Provincial Endocrinología y Nutrición de Cádiz
Hospital Punta de Europa. Algeciras
2. Servicio de Medicina Interna. Hospital Punta de Europa
Área de Gestión Sanitaria Campo de Gibraltar

INTRODUCCIÓN

La aparición de un bultoma o masa cervical es un motivo de consulta común para el endocrinólogo y habitualmente se relaciona con un nódulo tiroideo. En algunas ocasiones algunos bultomas de presentación atípica pueden representar un reto diagnóstico. El diagnóstico diferencial de las lesiones quísticas cervicales anteriores incluye quistes tiroideos, quistes tímicos, quistes de conducto tirogloso, quistes de hendidura branquial, quistes broncogénicos y linfangiomas.

Los quistes paratiroideos son una rara entidad en la práctica clínica habitual que representa el 0,5-1% de las lesiones paratiroideas y <1% de las masas cervicales1. Se describieron por primera vez en 1880 por Sandstorm2 y se puede dividir en funcionantes y no funcionantes dependiendo de su capacidad de secretar hormona paratiroidea (PTH). El examen físico es inespecífico y el diagnóstico preoperatorio suele ser difícil.

A continuación presentamos el caso de un paciente que acude a nuestra consulta por una masa cervical y hacemos descripción de los hallazgos clínico-patológicos durante el proceso diagnóstico y la importancia de incluir el quiste paratiroideo en el diagnóstico diferencial.

Presentamos el caso de un varón de 36 años que acude a Urgencias tras objetivar la aparición brusca de un bultoma en cara anterior izquierda del cuello. Por lo demás refería encontrarse asintomático no presentando fiebre, dolor, astenia ni ningún otro síntoma de disfunción tiroidea o paratiroidea ni de compresión local. No presentaba ningún antecedente médico-quirúrgico de interés salvo algún episodio de cólico nefrítico 2 años antes. No realizaba tratamiento farmacológico de forma habitual.

Se realiza ecografía cervical en Urgencias que observa una lesión hipoecogénica de 48 mm de diámetro máximo adyacente a polo inferior de lóbulo tiroideo izquierdo (LTI) y posiblemente dependiente de éste con zonas en su interior aún más hipoecogénicas en probable relación con zonas necróticas o quísticas (Imagen 1A). El TAC cervical muestra una colección de unos 5 cm con una pared fina y aumento de la atenuación del tejido graso circundante sugiriendo un proceso inflamatorio agudo (Imagen 2). Se realiza PAAF de la lesión obteniéndose material constituido por linfocitos y polimorfonucleares sugiriendo proceso inflamatorio y escasos grupos de células de aspecto folicular que es informado como tejido tiroideo. El estudio analítico no observó alteración de hormonas tiroideas, niveles de calcio y fósforo o reactantes de fase aguda (PCR, VSG) (Tabla 1).

Ante la sospecha de nódulo tiroideo abscesificado el paciente realizó tratamiento antibioterápico empírico con Amoxicilina-Clavulánico durante 10 días. El estudio microbiológico no observo crecimiento bacteriano. Tras completar el tratamiento persiste a la palpación una tumoración de unos 4-5 cm que parece dependiente de polo inferior de LTI, indolora, de consistencia blanda y móvil. El paciente continúa afebril y asintomático. Se decide realización de hemitiroidectomía izquierda con carácter no urgente.

A la espera de la intervención quirúrgica se repite control ecográfico al mes observándose una marcada reducción del tamaño del nódulo hasta 28 mm de diámetro máximo manteniendo el mismo aspecto heterogéneo (Imagen 1B). Un nuevo control ecográfico a los 3 meses observa un tamaño nodular de 10,2 mm, dicha lesión se encuentra por debajo del LTI y es informado como de posible origen paratiroideo (Imagen 1C). Ante los nuevos hallazgos se decide completar estudio analítico: persisten niveles normales de calcio y fósforo pero se observan niveles elevados de PTHi en 2 determinaciones seriadas (Tabla 1). El estudio de catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 horas fue normal.

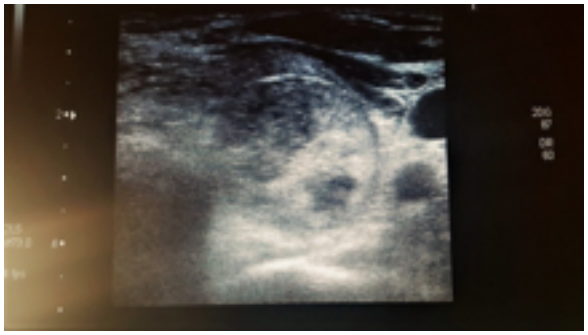
Re-interrogamos al paciente por los episodios de nefrolitiasis presentados con anterioridad y aporta una única analítica realizada en 2014 con una concentración de calcio elevada (12,6 mg/dl; Valor normal 8,5-10,5). El paciente no volvió a consultar por dicho motivo ni completó ningún estudio.

Ante la sospecha de hiperparatiroidismo primario se realiza gammagrafía con Tc99-MIBI que no muestra captaciones patológicas que sugieran la presencia de adenomas.

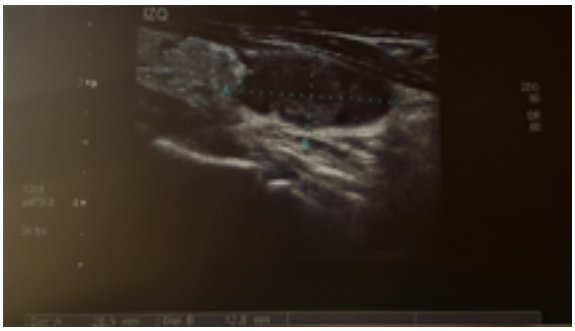
Finalmente se realiza hemitiroidectomía izquierda y extirpación de nódulo pediculado adyacente a LTI no observándose lesiones relevantes a nivel de parénquima tiroideo y con el hallazgo de un nódulo polilobulado de 1,4 cm unido al LTI mediante un fino pedículo formado en sus dos terceras partes por tejido tímico ectópico y una tercera parte por la unión de la glándula paratiroidea con una lesión quística.

Tras la intervención quirúrgica se han normalizado los niveles de PTHi (Tabla 1) y persisten niveles normales de calcio, fósforo y TSH.

A



B



C

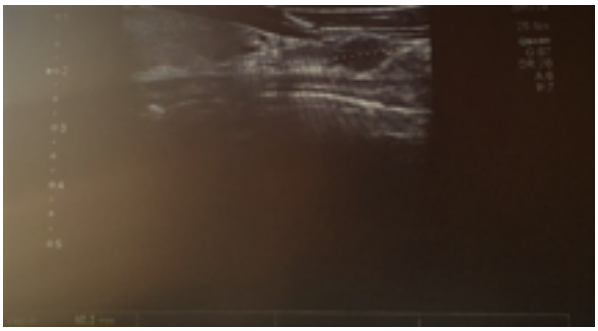


IMAGEN 1.
A, B y C:
ECOGRAFÍA TIROIDEA
(Evolución)

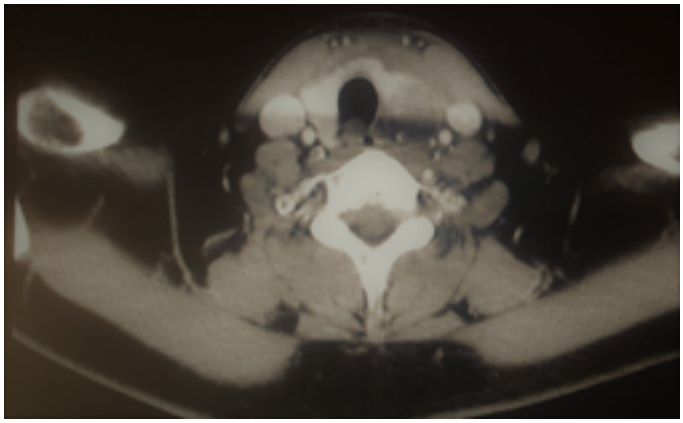


IMAGEN 2.
TAC de cuello.

	Febrero 2015 (Diagnóstico)	Octubre 2015	Diciembre 2015	Julio 2016 (6 meses postcirugía)
Calcio (mg/dl) (VN: 8,5-10,5)	10	9,9	10	9,6
Fósforo (mg/dl) (VN:2,7-4,5)	3,6	3,3	3,6	3,1
Proteínas totales (g/dl) (VN: 6,4-8,3)	7,5	7,6	7,5	7,5
PTHi (pg/ml) (VN: 15-65)		**104,9**	**100,5**	61,53
25-OH-Vitamina D (ng/ml) (VN: 20-70)		40,9	38,2	
PCR (mg/dl) (VN: 0-0,5)	0,3			
TSH (µU/ml) (VN: 0,37-6,3)	2,71			2,63
Ac antiperoxidasa (UI/ml) (Normal<31.5)	16,1			

TABLA 1.
Datos analíticos.

DISCUSIÓN

Los microquistes de las glándulas paratiroides son un hallazgo frecuente en las glándulas normales y van en aumento a medida que las glándulas envejecen y se infiltran con la grasa. Sin embargo los macroquistes superiores a 1 cm son infrecuentes y requieren evaluación diagnóstica. La mayoría de los quistes paratiroideos se localiza en la región más baja del cuello pero también puede aparecer en el mediastino. Las paratiroides inferiores son las más comúnmente afectadas. Estas lesiones fueron descritas por primera vez por Sandstorm en 1880 y desde entonces se han reportado unos 300 casos en la literatura2,3.

El origen del quiste paratiroideo es incierto aunque se postulan varias teorías: persistencia de restos de células primordiales paratiroideas de la tercera y cuarta hendidura branquial; coalescencia de microquistes en una paratiroides normal o degeneración quística de un adenoma paratiroideo4. En nuestro caso el quiste paratiroideo se asociaba a la presencia de timo ectópico lo que parece indicar un origen disontogenético del mismo. El timo se desarrolla principalmente en el ala ventral de la tercera bolsa faríngea de cada lado. En la octava semana de desarrollo embriológico, el timo primordial bilateral se fusiona a lo largo de su línea media y comienza a descender al mediastino superior. Si algún tejido tímico queda atrapado en el cuello durante el proceso descendente puede originarse tejido ectópico como en el caso de nuestro paciente5.

Los quistes paratiroideos pueden ser funcionantes o no funcionantes dependiendo de la coexistencia de un hiperparatiroidismo primario. En su mayor parte son no funcionantes. La presentación clínica de los quistes funcionantes es similar a los no funcionantes, habitualmente como una masa cervical que puede acompañarse de síntomas compresivos aunque ocasionalmente pueden asociar síntomas de hiperparatiroidismo primario. En nuestro caso, el paciente había presentado varios episodios de cólicos nefríticos en relación con la hipercalcemia.

El diagnóstico de estas lesiones es complejo dado que en muchas ocasiones las manifestaciones clínicas, ecográficas o gammagráficas son indistinguibles de los nódulos tiroideos. El estudio citológico de la lesión mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF) puede ser útil en el diagnóstico diferencial, la ausencia de coloide en el material analizado aumenta la sospecha de un origen no tiroideo de la lesión. Una medición elevada de PTHi en el lavado del aspirado de la lesión confirmaría el origen paratiroideo del quiste6,7.

El tratamiento de los quistes paratiroideos funcionantes es quirúrgico siguiendo los criterios de selección de pacientes candidatos a cirugía establecidos en las guías internacionales de manejo del hiperparatiroidismo primario8 salvo en aquellos casos en los que existe sintomatología compresiva donde sería recomendable el tratamiento quirúrgico independientemente de dichos criterios. Una vez que el quiste se ha resecado habitualmente desaparece el hiperparatiroidismo.

En los quistes no funcionantes la terapia de elección sería la punción aspirativa. La extirpación quirúrgica se indica en recidivas quísticas o quístes sintomáticos. Los agentes esclerosantes9, como tetraciclina o alcohol, son eficaces pero pueden causar fibrosis con eventual daño de los nervios laríngeos.

En nuestro caso el paciente fue intervendo quirúrgicamente dado que presentaba un quiste paratiroideo funcionante con hiperparatiroidismo primario asociado y cumplía al menos un criterio quirúrgico según los criterios establecidos en las guías internacionales actuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cappelli C., Rotondi M., Pirola I., et al. Prevalence of parathyroid cysts by neck ultrasound scan in unselected patients. Journal of Endocrinological Investigation. 2009

2. Sandstrom I. Om en kortel hos mennishkan och atskilliga doggdjus. Ups Lakafor Forhandl. 1880;14:441–471.

3. Martí J, Martín Arregi FJ, Mutio L, Alonso A. Quiste paratiroideo. A propósito de un caso. Acta Otorrinolaringol Esp 2002; 53: 302-4.

4. Shields TW, Immerman SC. Mediastinal parathyroid cysts revisited. Ann Thorac Surg 1999; 67:581.

5. Ferit Tovi A, Mares J, The aberrant cervical thymus. Embryology, pathology, and clinical implications Am J of Surg, 136 (1978), pp. 631-637.

6. Nozeran S, Duquenne M, Guyetant S, Rodien P, Rohmer V, Ronceray J et al. Diagnosis of parathyroid cysts: value of parathyroid hormone level in puncture fluid. Presse Med 2000; 29: 939-41.

7. Prinz RA, Peters JR, Kane JM, Wood J. Needle aspiration of non-functioning parathyroid cysts. Am Surg 1990; 56: 420-2.

8. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:3561

9. Akel M, Salti I, Azar ST. Successful treatment of parathyroid cyst using ethanol sclerotherapy. Am J Med Sci1999; 317: 50-2.

caso 06

RESISTENCIA EXTREMA A LA INSULINA SUBCUTÁNEA EN PACIENTE CON DIABETES TIPO 1: UN VERDADERO RETO TERAPÉUTICO

AUTORES:

B. Sánchez[1]
I. Mateo[1]
J. Ortego[1]
I. Gavilán[1]
MS. Corpas[2]
D. Rivero[1]
J. Barcala[1]
A. Lara[1]
M. Aguilar[1]

CENTRO DE TRABAJO:

[1] Hospital Universitario Puerta del Mar
Cádiz
[2] Hospital Universitario Reina Sofía
Córdoba

INTRODUCCIÓN

El síndrome de resistencia a la insulina subcutánea (SIR, de sus siglas en inglés) es una enfermedad rara descrita en los años 70 por Schneider (1) y Paulsen acorde a tres criterios diagnósticos:

- Resistencia a la insulina administrada de forma subcutánea, pero no intravenosa.

- Ausencia del incremento niveles de insulina libre plasmática tras la administración subcutánea.

- Aumento de la degradación de insulina en el tejido subcutáneo (2).

Dado que muchos de los pacientes con sospecha de este síndrome no presentan los tres criterios, es importante tener en cuenta que podría estar confundiéndose con una diabetes mellitus tipo 1 (DM1) inestable "Brittle Diabetes". Se han descrito en torno a unos 30 casos en la literatura acerca de este síndrome, la mayoría de ellos de mujeres jóvenes con DM1. En cuanto a los criterios diagnósticos de Paulsen, decir que mientras que el primer criterio está presente en todas las publicaciones, menos de la mitad de los pacientes presentan el segundo criterio. Y en relación con el tercero, menos del 20% incluyen el estudio de la actividad de insulina en el tejido adiposo. La fisiopatología de este síndrome es desconocida, se cree que pueda deberse a una excesiva degradación o al secuestro de la insulina en el sitio de inyección. Se han relacionado dos enzimas fundamentalmente

con este proceso la IDE (insulin degrading enzyme) y la glutatión insulina transhidrogenasa. En cuanto al diagnóstico, se ha utilizado, no de forma completa en algunos estudios un protocolo descrito en 1986 por Schade, siguiendo los criterios estrictos diagnósticos de Paulsen. El protocolo incluía un test de insulina, biopsia cutánea de tejido periumbilical y un estudio de absorción de insulina con glucosa tritiada (3). Sin embargo, debido a la falta de evidencia y resultados poco concluyentes, el uso de este protocolo diagnóstico es muy discutible. El SIR, no solo supone un reto diagnóstico, sino que también supone un reto terapéutico, pues las alternativas de estos pacientes son muy pocas. A pesar de que estos pacientes, alcanzan un buen control glucémico con bajas necesidades de insulina intravenosa, las frecuentes complicaciones (infecciones y trombosis) hacen que sea necesario considerar otros tratamientos. Las distintas opciones terapéuticas incluyen insulina oral, inhalada, trasplante de islotes pancreáticos, infusión intraperitoneal de insulina…algunas de ellas, aunque eficaces, no están disponibles en nuestro país, por lo que la única opción a considerar para estos pacientes es el trasplante aislado de páncreas (4).

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 22 años, diagnosticada de DM 1 a la edad de 10 años. Sin antecedentes familiares de DM ni personales de interés, ni complicaciones crónicas conocidas. Presentaba un deficiente control metabólico habitual, en tratamiento con pauta basal bolo, con unos requerimientos de insulina de aproximadamente 90 UI/día, a pesar de lo cual mantenía una HbA1c en torno a 9.5% y frecuentes ingresos hospitalarios por cetoacidosis diabética (CAD).

Debido al mal control crónico, se inicia terapia con sistema de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) en 2008, con unos requerimientos totales de insulina de hasta más de 600 UI/día (10.7u/kg). La paciente durante el tratamiento, conocía y cumplía el protocolo de ISCI de forma adecuada, además de cumplir la dieta correctamente. A pesar de todo ello, persistían las oscilaciones glucémicas amplias (30-500mg/d) con episodios de cetonemia frecuentes, CAD e hipoglucemias severas.

Teniendo en cuenta la grave inestabilidad metabólica, la elevada frecuencia de complicaciones agudas a pesar del tratamiento y la adecuada colaboración de la paciente, en 2011 se propone como tratamiento el trasplante aislado de páncreas, dado que la paciente cumplía los criterios recogidos en el proceso asistencial de trasplante de páncreas (5). Se deriva a la paciente a uno de los centros de referencia de trasplante, donde se decide en primer lugar descartar una resistencia a la insulina, se solicita estudio genético de resistencia a la insulina y anticuerpos anti insulina, que resultaron finalmente negativos. Además en este mismo sentido, se realizan varios intentos terapéuticos, con insulina U 500 para mejorar el rendimiento del infusor, sin conseguir mejoría; combinando insulinoterapia con metformina y posteriormente con pioglitazona, también sin éxito. Durante todos estos años, se comprueba en repetidas ocasiones que la glucemia descendía adecuadamente con dosis bajas de insulina intravenosa (14-20 UI/día), mientras que precisaba de dosis superiores a 1000 UI/día si la vía de administración de la insulina era la subcutánea, sugiriendo un síndrome de resistencia a la insulina subcutánea.

Se plantean distintas opciones terapeúticas para nuestra paciente. Se descarta el uso de aprotinina, cloroquina y nafamostat pomada, dado que los estudios realizados son escasos y con resultados poco concluyentes (6-8). Otras opciones que consideramos para nuestro caso, fue la insulina inhalada, pero también se descartó ya que el estudio publicado en SIR no mostró buenos resultados (4), y de los publicados en población con DM1, los resultados fueron contradictorios y con numerosos problemas de validez externa e interna (9,10). Respecto a la insulina oral/bucal, decir que no existen estudios específicos en el SIR, la mayoría de estudios están realizados en paciente con DM tipo 2, y aunque si demuestran una mejoría en cuanto al control glucémico y los requerimientos de insulina, todos concluyen que se requieren estudios mayores para asegurar la eficacia y la seguridad a largo plazo (11,12). Sumado a esto, ninguna de las dos insulinas se encuentra disponible en España, ni siquiera como medicación extranjera. Otras alternativas fueron, la bomba implantable con liberación de insulina intraperitoneal, que si ha demostrado eficacia en la literatura (13) con muy buenos resultados, pero que no se encuentra disponible ni como tratamiento ni como ensayo experimental, y por otro lado, el trasplante de islotes pancreáticos, que a pesar de ofrecer numerosas ventajas respecto al trasplante aislado de

páncreas, todavía son pocos los ensayos realizados en pacientes. Por lo que la única alternativa que nos queda para nuestro paciente es el trasplante aislado de páncreas, realizado en algunos pacientes con SIR. Con resultados variables, en uno de los pacientes las complicaciones provocaron la muerte y en el otro, persistió una hiperglucemia posprandial que fue necesario tratar con metformina (4).

Finalmente, se realizó en nuestra paciente, un trasplante aislado de páncreas isogrupo de donante cadáver en el Hospital Reina Sofía, Córdoba. Mantuvo normoglucemia en los primeros días sin necesidad de administrar insulinoterapia, pero al cabo de varios días, se complica con trombosis arterial y venosa del injerto, que inicialmente pudo recanalizarse a través de radiología intervencionista, aunque recidivó en los siguientes días con pérdida total de la funcionalidad del injerto. Sucesivamente la paciente ha ido presentando múltiples complicaciones, la presencia de una colección abdominal con shock hemorrágico, un sangrado activo en asa intestinal que precisa la necrosectomía y trasplantectomía del injerto; peritonitis biliar y una desnutrición calórica con necesidad de nutrición enteral continua nocturna.

En este momento, nuestra paciente realiza tratamiento con insulina intravenosa con infecciones frecuentes y problemas mecánicos con la aguja, numerosos problemas mecánicos con el porth a cath (es delgada para aguja de adultos y grande para las pediátricas), por lo que en ocasiones la insulina no entra de forma adecuada, acumulándose en el tejido subcutáneo con consecuentes hiperglucemias. Actualmente, se encuentra en espera de un nuevo trasplante aislado de páncreas.

CONCLUSIÓN

- El síndrome de resistencia a la insulina subcutánea es una enfermedad excepcional. Debemos de pensar en él como diagnóstico diferencial de la DM 1 inestable.

- La etiopatogenia continua siendo desconocida.

- El trasplante aislado de páncreas es la única opción terapéutica para estos pacientes, por lo que debería estar contemplado en el proceso asistencial del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Impaired absorption of insulin as a cause insulin resistance. Schneider AJ, Bennet RH. [Abstract] Diabetes, 1975, 24, 443.

2. Insulin resistance caused by massive degradation of subcutaneous insulin. Paulsen EP, CourtneyvJW, Duckwort WC. Diabetes 1979 Jul 28 (7):640-5

3. Extreme subcutaneous insulin resistance: a misunderstood syndrome B Soudan, C Girardot, C Fermon, E Verlet, F Pattou, MC Vantyghem. Diabetes Metab 2003,29,539-46

4. Extreme subcutaneous, intramuscular and inhaled insulin resistance treated by pancreas trasnplantation alone. J. R. Sa, M.A.Alvarenga, EB.Rangel, C. S. Melaragno, A. M. Gonzalez, M. M. Linhares, A.Salzedas, A.K.Carmona, V. Tonetto-Fernandes, M.A.Gabbay, J. O. Medina Pestana and S. A. Dib. American Journal of Transplantation 2010; 10: 184–188.

5. Proceso asistencial integrado de trasplante de páncreas. 1ª edición, 2008. http://www.juntadeandalucia.es/salud/sites/csalud/contenidos/Informacion_General/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/pai/trasplante_pancreas_v3?perfil=org

6. Diabetes Responsive to Intravenous but Not Subcutaneous Insulin: Effectiveness of Aprotinin. Gary R. Freidenberg, Neil White, Samuel Cataland, Thomas M. O'Dorisio, Juan F. Sotos and Julio V. Santiago. N Engl J Med 1981; 305:363-368.

7. In Vivo Chloroquine-induced Inhibition of Insulin Degradation in a Diabetic Patient with Severe Insulin Resistance. Bruce R Blazar, Chester B Whitley, Abbas E Kitabchi, Michael Y Tsai, Julio Santiago, Neil White, Franke B Stentz and David M Brown. Diabetes 1984 Dec; 33(12): 1133-1137.

8. Dramatic improvement of subcutaneous insulin resistance with nafamostat ointment treatment. Kawasaki S, Kaneto H, Sakamoto K et al. Diabetes Care 2008; 31: e11

9. Two-year efficacy and safety of AIR inhaled insulin in patients with type 1 diabetes: an open-label randomized controlled trial. Garg SK, Mathieu C, Rais N, Gao H, TobianJA, Gates JR, Ferguson JA, Webb DM, Berclaz PY. Diabetes Technol Ther. 2009 Sep; 11 Suppl 2:S5-S16.

BIBLIOGRAFÍA

10. Improving Efficacy of Inhaled Technosphere Insulin (Afrezza) by Postmeal Dosing: In-silico Clinical Trial with the University of Virginia/Padova Type 1 Diabetes Simulator. Visentin R, Giegerich C, Jäger R, Dahmen R, Boss A, Grant M, Dalla Man C, Cobelli C, Klabunde T. Diabetes Technol Ther. 2016 Sep;18(9):574-85.

11. Eficacia de la insulina de administración oral/bucal en el tratamiento de la diabetes mellitus. Zaida Herrador Ortiz, Aurora Llanos Méndez. Aten Primaria 2010;42:316-21

12. Oral spray insulin in treatment of type 2 diabetes: a comparison of efficacy of the oral spray insulin (Oralin) with subcutaneous (SC) insulin injection, a proof of concept study.Guevara-Aguirre J, Guevara M, Saavedra J, Mihic M, Modi P. Diabetes Metab Res Rev. 2004 Nov-Dec; 20 (6):472-8.

13. Subcutaneous insulin resistance successfully circumvented on long term by peritoneal insulin delivery from an implantable pump in four diabetic patients. JP Riveline, MC Vantyghem, C Fermon, C Brunet, JF Gautier, E Renard, GCharpentier. Diabetes Metab2005; 31:496-49

caso 07

DIAGNÓSTICO DE CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES A PARTIR DE DETERMINACIÓN CASUAL DE CALCITONINA

AUTORES:
Rebollo Román, Á.
Alhambra Expósito, MR.
Barrera Martín, A.
Herrera Martínez, A.
Moreno Moreno P.
Gálvez Moreno, MA.

CENTRO DE TRABAJO:
Hospital Universitario
Reina Sofía
Córdoba

Varón de 58 años sin antecedentes patológicos de interés, derivado a consulta de Endocrinología por encontrar en analítica de rutina en la que se incluían marcadores tumorales, una calcitonina y un antígeno cardioembrionario (CEA) elevados,(398 pg/mL; Normal < 8,40 pg/mL; 9.14 ng/ml; Normal <5 ng/mL, respectivamente)

Clínicamente se encuentra asintomático, niega clínica compresiva a nivel cervical, molestias al deglutir, pérdida de peso o sintomatología compatible con hiper o hipofunción tiroidea. En la exploración física destaca un pequeño nódulo cervical anterior en línea media.

Se solicitan hormonas tiroideas y ecografía cervical. TSH y T4L normales. En la ecografía tiroidea se describe una adenopatía en línea media de 8 mm y dos nódulos en LTD de 6 y 9 mm con microcalcificaciones. Ante este hallazgo y la elevación de calcitonina se solicita PAAF.

Se realiza una PAAF de la adenopatía situada en cadena central con resultado Bethesda 5 (sospechoso de carcinoma papilar). Completamos el estudio con la medición de metanefrinas plasmáticas, calcio y PTH, que resultaron normales. .

Ante estos resultados, se realizó tiroidectomía total con linfadenectomía central y lateral bilateral. La anatomía patológica mostró un carcinoma medular de 6 mm en LTD sin afectación capsular ni vascular con 3/10 metástasis de carcinoma medular en compartimento central. Tras la intervención se inicia tratamiento hormonal sustitutivo con levotiroxina y se solicita estudio de mutaciones germinales en gen RET, que es negativo.

DISCUSIÓN LARGA

A pesar de que la calcitonina es un buen marcador de hiperplasia de células C y de cáncer medular de tiroides (CMT), la determinación rutinaria de calcitonina en pacientes con nódulo tiroideo para la detección de cáncer medular (CMT) es una estrategia muy discutida sobre la que no existe consenso en las guías de práctica clínica internacionales(1,2)

Los grupos que defienden la determinación de calcitonina argumentan que ésta es capaz de detectar el CMT donde la PAAF es no diagnóstica, lo que permitiría un diagnóstico precoz de CMT.

En contra, se argumenta que es una estrategia poco coste-efectiva debido a la baja incidencia del CMT (0,4-1,4% en pacientes con nódulo tiroideo) y la falta de punto de corte especifico para optimizar la sensibilidad. No se han analizado tampoco las complicaciones potenciales ni la morbilidad asociada en pacientes sometidos a tiroidectomía por niveles elevados de calcitonina en los que luego no se constata CMT.

También se desconoce la historia natural del CMT descubierto mediante cribado con calcitonina.

La mayoría de estudios utilizan como valor sérico de normalidad una calcitonina < 10 pg/mL, mientras que niveles mayores a 100 pg/mL son diagnósticos de CMT. Para valores indeterminados entre 10 y 100 pg/mL se realiza la prueba de estimulación con pentagastrina o de estimulación con calcio, que en caso de resultar positiva, también es diagnóstica de CMT.

El mayor estudio observacional (3) que midió la calcitonina (n =10864) en pacientes con nódulo tiroideo, encontró CMT en 44 pacientes (0,40%). Comparando la historia natural de estos pacientes con una serie histórica en la que el hallazgo del CMT no se hizo con la medición de calcitonina se encontró que había una mayor tasa de remisión completa después de 10 años de seguimiento del grupo en el que se midió la calcitonina en comparación con el grupo control (59% vs 2,7%; p = 0,0001); y que el CMT se diagnosticaba en una fase más temprana y la negativización de la calcitonina tras la operación era más frecuente en el grupo de medición de la calcitonina.

Sin embargo, la debilidad de este estudio radica en el uso de una cohorte histórica como cohorte control por los sesgos en los que se puede incurrir.

Un estudio reciente (4) en el que se evaluó la efectividad del uso de calcitonina en pacientes con nódulo tiroideo (n=640) descubrió CMT en 0.62% y cifró el coste de añadir esta prueba en 912,68€ más por paciente diagnosticado con CMT.

La ausencia de estudios prospectivos aleatorizados que evalúen la eficacia de la medición de calcitonina en pacientes con nódulo tiroideo, entre otros motivos por cuestiones éticas, hace que no exista evidencia científica robusta para su recomendación. Por tanto su utilización depende mucho del sistema sanitario en el que se realice la práctica clínica.

En nuestro centro la determinación de calcitonina no es una práctica habitual, pero casos como el que presentamos nos hacen plantearnos la necesidad de utilización de esta prueba, quizás no como medición rutinaria, sino en el caso de aparición de nódulos tiroideos sugestivos de malignidad. El hecho de que el equipo quirúrgico sepa que se enfrenta a un CMT hace que la intervención sea más radical y exigente y esto redunda en una mayor tasa de curación como hemos señalado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. 2015; 25(6):567–610.

2. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Brithish Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf). 2014; 81 (Suppl 1): 1-121.

3. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iacconi P, Basolo F, Pinchera A, Pacini F 2004 Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab 89:163–168

4. Turk Y, Makay O, Ozdemir M, Ertunc G, Demir B, Icoz G, Akyildiz M, Yilmaz M. Routine calcitonin measurement in nodular thyroid disease management: is it worthwhile? Ann Surg Treat Res. 2017 Apr;92(4):173-178

caso 08

ANOREXIA Y DESNUTRICIÓN EN MUJER JOVEN ¿SIEMPRE UN TRASTORNO DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA (TCA)?

AUTORES:
Gallego Casado C
Dios Fuentes E
Venegas Moreno E
Dueñas Disotuar S
Remón Ruiz P
Cózar Dueñas M
Déniz García A
Soto Moreno A

CENTRO DE TRABAJO:
UGC Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Sevilla

Presentamos el caso de una mujer de 22 años, sin antecedentes familiares de interés y entre cuyos antecedentes personales destacan bocio simple y migrañas que es derivada a nuestras consultas desde Salud Mental de forma preferente. Como tratamiento habitual hasta un mes antes estuvo tomando ACHO. La paciente llega a nuestras consultas con diagnóstico reciente de Trastorno de la Conducta Alimentaria (TCA), tipo anorexia nerviosa restrictiva (F50.0-DSM.IV).

En la anamnesis dirigida en consulta refiere pérdida de peso desde hace dos meses por falta de apetito, cefaleas y astenia, sin clara distorsión de la imagen corporal aunque sin colaborar activamente con nosotros en la ganancia de peso. Niega el uso de diuréticos y laxantes, así como el vómito autoinducido. Desde el abandono de los ACHO no ha presentado menstruación. En la primera consulta destaca en la exploración un IMC de 14,5kg/m2. En ese momento presentaba TA 80/60mmHg y FC 60lpm, orientada y sin síntomas neurológicos. Ante el grado de desnutrición severo que presentaba la paciente, es citada una semana después para control. En la revisión aqueja aumento de las migrañas con elevada somnolencia y continúa con pérdida ponderal, pasando su IMC de 14.5kg/m2 a 13,6Kg/m2. En la analítica urgente realizada observamos un Na 147mEq/L, siendo el resto de la bioquímica y el hemograma normales.

En ese momento se decide su ingreso en planta con diagnóstico de desnutrición calórico-proteica severa, para soporte nutricional ora y a través de SNG. Se inicia dicho soporte con una fórmula polimérica 500kcal/24h

y dieta normocalórica. A pesar de las medidas la paciente muestra un comportamiento llamativo, con hipersomnia, cefalea constante y leve desorientación por lo que se decide ampliar las pruebas complementarias:

- Hemograma: Normalidad de las 3 series.

- Microbiología-Serología: Serología hepatitis pendiente. VIH 1+2. Elisa Negativo. Sífilis Screening Negativo.

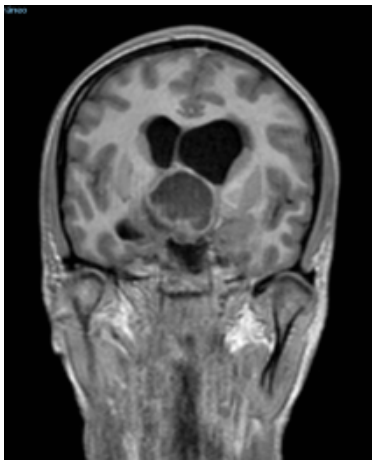
- ANEMIA: Vitamina B-12 626pg/mL [211-946], Ac. Folico * 1.9 ng/mL [3.9-26.8]. Sideremia 98.0 µg/dL [50-170], Transferrina *198 mg/dL [200-330], Capacidad de Fijacion *277.2µg/dL [280-462], Indice de Saturacion 35% [15-50], Ferritina *178µg/L [15-150].

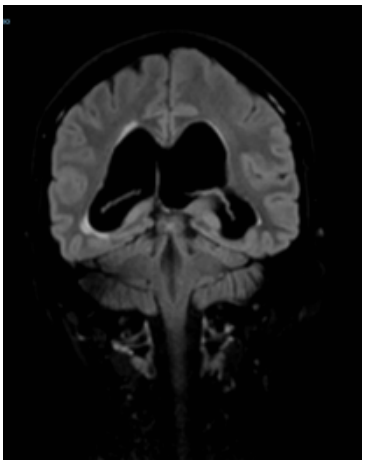
- Se extrae una gasometría venosa: que es normal salvo pCO2 de 52mmHg.

- Analítica urgente: Función renal normal. Sodio 151. Proteinas Totales 6.4 g/dL. Transaminasas y amilasa normales. Col total 144mg/dl, HDL 42mg/dl, LDL 81mg/dl, TG 106mg/dl.

- Analítica con perfil hormonal basal: Hormona tiroestimulante 0.19 µU/ml (0.4-4), Tiroxina libre 2.43 ng/dL (0.89-1.8), Cortisol 184 nmol/l (172-497), LH 2.4mU/ml (127-637), FSH 4 UI/L (3.5-21), estradiol 33.8 pmol/l (46-1828), PRL 115mU/ml (127-637), IGF-1 (319.9ng/ml (127-483).

- TC de cráneo donde se observa una LOE extraaxial y supraselar, de 36x36x33mm y una hidrocefalia obstructiva crónica, pasando a ser el diagnóstico de anorexia y adipsia de origen central debido a LOE supraselar causa del hipogonadismo e hipocortisolismo secundarios.





Tras iniciar tratamiento sustitutivo con hidrocortisona 20mg cada 8h y asegurar el estado nutricional de la paciente, se realiza una biopsia dirigida por endoscopia con anatomía patológica sugestiva de astrocitoma pilocítico de bajo grado (Ki 4-5%) aunque con extensas áreas de necrosis que puede corresponder a un tumor de células gliales de naturaleza agresiva. Inicialmente y ante el mal pronóstico que acontece a la paciente se opta por tratamiento conservador y se procede a la colocación de una válvula de derivación ventriculoperitoneal. Tras ello el estado general de la paciente evoluciona favorablemente, especialmente la parte cognitiva, permaneciendo despierta y orientada, mejorando la cefalea así como la sensación de hambre y sed. Puede retirarse el soporte nutricional por SNG, dejando únicamente suplementos nutricionales a demanda al alta hospitalaria y tratamiento con Tapentadol 50 mg/12h y dexametasona 4mg/12h, Omeprazol 20mg/24h, Levetirazetam 500 mg/12h, Hidropolivit 18 gotas al día, Becozyme C forte 1comp/24h, Tiamina 300mg/24h.

Aproximadamente una semana después la paciente reingresa de urgencia tras un episodio de sangrado intratumoral con disminución brusca de la conciencia. Tras varios días en la UCI, la paciente es estabilizada y sube a planta.

Tras este episodio finalmente se decide tratamiento con radioterapia esteroatáxica fraccionada de 60Gy, recibiendo 2Gy en cada sesión, siendo bien tolerada por la paciente.

Manteniendo dieta oral a demanda y con 1-2 suplementos poliméricos nutricionales al día, la paciente logra estabilizar el peso hasta ser en su última revisión de 56 kg.

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) se consideran la lesión maligna más frecuentes en niños y adolescentes. La sintomatología que producen depende de la localización dentro del SNC y puede llegar a ser muy variada lo que dificulta en ocasiones su diagnóstico:

Localización del tumor	Signos y/o síntomas
Corteza cerebral	Cefalea, convulsiones, hemiparesia, hiperreflexia, clonus, pérdida sensorial, trastornos del habla, déficit de memoria, cambios de personalidad
Fosa posterior	Náuseas y vómitos, dolor de cabeza, marcha y coordinación anormales, papiledema, movimientos oculares anormales
Tronco encefálico	Trastornos del nervio craneal, de la marcha y coordinación, nistagmus, debilidad motora focal, cefalea y papiledema
Cordón espinal	Dolor radicular y/o debilidad; pérdida del control del intestino/vejiga; anomalías de la marcha
Cintillas ópticas	Trastornos visuales; proptosis; nistagmo
Hipotálamo	Alteraciones endocrinas incluyendo diabetes insípida y falla del crecimiento

En concreto en el caso de los tumores hipotalámicos como el de nuestra paciente, lo más frecuente son las alteraciones hormonales, destacando la detención del crecimiento en niños y la diabetes insípida.

Nuestro caso presentaba una sintomatología más insidiosa entre las que destaca la cefalea y la anorexia, si bien es verdad que si la paciente no hubiera estado tomando ACHO, la aparición de la amenorrea podría haber facilitado su diagnóstico antes. Tan solo un 7% de los hipogonadismos centrales son debidos a un tumor de origen central extrahipofisarios. Analíticamente si hay una correspondencia con las características propias de un tumor hipotalámico: hipocortisolismo, hipogonadismo e hipotiroidismo de origen central.

Hormonas hipotalámicas estimulantes	Hormonas hipofisarias
Hormona liberadora de corticotropina	Corticotropina, endorfinas, hormona estimuladora de melanocitos
Hormona liberadora de la hormona del crecimiento	Hormona del crecimiento
Hormona liberadora de gonadotropina	Gonadotropinas (FSH/LH)
Hormona liberadora de tirotropina	Tirotropina
Factores de liberación de prolactina (incluye serotonina, acetilcolina, opiáceos y estrógenos)	Prolactina
Hormonas hipotalámicas inhibidoras	
Somatostatina	Hormona del crecimiento
Factores inhibidores de la prolactina (incluye la dopamina)	Prolactina

Actualmente la prevalencia de anorexia nerviosa en EEU basados en los criterios diganosticos DSM-5 encontraron una prevalencia de entre el 2.2% y 4,2% de la población adolescente y adulta. La anorexia nerviosa es más común en las mujeres que en los hombres, con una prevalencia estimada tres veces mayor en las mujeres y siendo la tercera enfermedad crónica más común (tras el asma y la obesidad). En los contextos clínicos, la proporción de mujeres a los hombres varía de 10:1 a 20:1. La mediana de edad de inicio de la anorexia nerviosa en la población general es de 18 años. El diagnóstico según el DSM-5, requiere los siguientes puntos, si bien es importante en el caso de encontrar un cuadro no concluyente, descartar posibles causas orgánicas. Los puntos que debe cumplir son:

• Restricción de la ingesta de energía que conduce a un bajo peso corporal, dada la edad del paciente, el sexo, la trayectoria del desarrollo y la salud física.

• Temor intenso de aumentar de peso o de engordar, o comportamiento persistente que previene el aumento de peso, a pesar de estar bajo peso.

• Percepción distorsionada del peso y la forma del cuerpo, influencia indebida del peso y forma en la autoestima o negación de la gravedad médica del bajo peso corporal.

El diagnóstico diferencial debe hacerse fundamentalmente con los trastornos que cursan con pérdida de peso y que puedan afectar al mismo grupo de edad. Las enfermedades médicas más frecuentes que causan pérdida de peso y/o anorexia son: la diabetes de comienzo, los cánceres, la enfermedad inflamatoria intestinal, la insuficiencia suprarrenal, las lesiones del sistema nerviosos central, las enfermedades autoinmunes y la infección por el VIH. Entre las enfermedades psiquiátricas hay que descartar los trastornos de conversión, las depresiones graves, la psicosis yel abuso de fármacos o drogas.

Los tumores hipotalámicos se contemplan como una causa poco frecuente de anorexia central y si bien tras este caso creemos que ante TCA atípicos debemos replantearnos la posibilidad de un origen orgánico subyacente antes de centrarnos únicamente en el tratamiento nutricional y de Salud Mental.

BIBLIOGRAFÍA

- Banker Judith D., MA, LLP, FAED. Trastornos de la conducta alimentaria. Puntos críticos para un reconocimiento temprano y manejo de riesgos médicos en el cuidado de individuos con trastornos de la conducta alimentaria. Reporte EAD 2012. Segunda edición.

- Guerrero-Vázquez R, Olivares-Gamero J, Pereira-Cunill J.L, Soto-Moreno A. y García-Luna P.P. Nutrición en anorexia nerviosa. Endocrinol Nutr. 2006;53(2):113-23.

- Forman Sara F MD, Solomon David MC. Eating disorders: Overview of epidemiology, clinical features, and diagnosis. Pubmed.

- Welt Corrine K MD, Snyder Peter J MD, Martin Kathryn A MD.Hypothalamic-pituitary axis. Pubmed

- Eating disorders: recognition and treatment. NICE guideline. Published date: May 2017.

caso 09

CRISIS ADDISONIANA PRECIPITADA POR HIPERTIROIDISMO

AUTORES:
Manuel Cayón Blanco[1]
Carolina García-Figueras Mateos[2]

CENTRO DE TRABAJO:
UGC Endocrinología y Nutrición[1]
UGC Medicina Interna[2]
Hospital SAS Jerez de la Frontera

INTRODUCCIÓN

El acetato de megestrol (AM) es un progestágeno sintético que se utiliza comúnmente por sus propiedades orexígenas, con el fin de promover el apetito en pacientes con enfermedades consuntivas tales como el cáncer o la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Su uso no está exento del desarrollo de potenciales efectos adversos tales como enfermedad tromboembólica venosa, hiperglucemia o hipertensión entre otras, así como causante de disfunciones hormonales que afectan al eje gonadal y adrenal (1). La insuficiencia suprarrenal (IA) ha sido identificada como uno de estos posibles efectos adversos asociados a su toma, si bien, esta asociación frecuentemente no es reconocida por los clínicos y sólo en pocos casos, los pacientes que toman AM desarrollan síntomas de IA. Describimos un caso de crisis addisoniana precipitada por hipertiroidismo primario por enfermedad de Graves en un paciente en tratamiento crónico con AM.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 44 años con co-infección VIH-VHC, que realizaba seguimiento por la Unidad de Enfermedades Infecciosas de nuestro hospital. Como único antecedente destacable, fue diagnosticado de osteoporosis unos 5 años atrás. Desde las consultas de dicha Unidad se decidió su ingreso en planta para estudio de síndrome constitucional. Ninguna de la batería de

pruebas habituales para el estudio de dicho síndrome arrojó resultado salvo la detección de patrón hormonal diagnóstico de hipertiroidismo primario. Tras consultar a Endocrinología, finalmente fue diagnosticado de hipertiroidismo primario autoinmune (enfermedad de Graves) como el causante de su cuadro clinico. Los resultados de las determinaciones analíticas al momento de su diagnóstico fueron: TSH: 0,01 µUI/ml, FT4: 4,88 ng/dl y positividad de anticuerpos para el receptor de la TSH. La gammagrafía tiroidea mostraba hipercaptación homogénea y difusa del radiotrazador (figura 1). Se inició tratamiento con tiamazol para su hipertiroidismo a dosis inicial de 30 mg diarios repartidos en 3 tomas. Un mes tras el alta reingresó en la Unidad de Enfermedades Infecciosas por cuadro consistente en diarrea, dolor abdominal difuso, hipotensión arterial y astenia inespecífica. Analíticamente destacaba la presencia de hiponatremia (133 mEq/l, valores normales 135 – 145 mEq/l) e hiperpotasemia (5,2 mEq/l, rango de normalidad de 3,5 – 5 mEq/l).

La situación de hipertiroidismo aún no se encontraba controlado persistiendo niveles bajos de TSH y elevados de hormonas periféricas (FT4 y FT3). De nuevo se consultó con Endocrinología estableciéndose el diagnóstico de sospecha de IA. El estudio del eje suprarrenal confirmó la sospecha. La determinación de cortisol sérico basal fue de 1,1 µg/dl acompañándose de niveles suprimidos de ACTH (<5 pg/ml). La prueba de estimulación con cosintropina mostró una respuesta adrenal insuficiente (7,6 µg /dl y 10,7 µg/dl a los 30 y 60 minutos, respectivamente). Los anticuerpos anti-corteza suprarrenal y la búsqueda de tuberculosis fueron negativos. Ante el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal secundaria, se completó el estudio hormonal hipofisario (PRL 17,6 ng/ml [4-23]; IGF-1 128 ng/ml [90-360 para edad y sexo]; GH 3,2 ng/ml [<10]; FSH 7,1 U/L [1,5-12,4]; LH 4,7 U/L [1,7-8,6]; testosterona total 124 ng/dl [250-836]), y se realiza una resonancia magnética hipofisaria que no mostró alteraciones.

En ausencia de otras causas de inhibición del eje hipofisario, pensamos en una probable etiología farmacológica y se reinterrogó al paciente de forma dirigida para descartar el uso o cese reciente de fármacos o productos con efecto corticoide.

Al paciente se le prescribió unos 11 años atrás 240 mg/día de AM el cual tomaba de manera irregular, según apetito. Durante ese tiempo, pasaba amplios intervalos de tiempo sin tomarlo, pero nunca sufrió adversidad alguna. Retomó su toma un año antes de su primer ingreso y., tanto en aquel

ingreso como en el actual, había seguido tomándolo sin cambios en dosis ni frecuencia en su uso. En ese momento, se interrumpió la toma de AM y se inició hidrocortisona desapareciendo los síntomas paulatinamente. Durante el seguimiento, se disminuyó progresivamente la dosis de corticoides y recibió radioyodo para controlar su hipertiroidismo. Un año después, los niveles de cortisol y ACTH fueron normales (19,8 µg/dl y 5,79 µg/ml respectivamente) sin necesidad de mantener la terapia corticoidea. De igual manera, los niveles de testosterona se normalizaron. En la tabla 1 se resumen evolutivamente los hallazgos analíticos más relevantes.

El diagnóstico definitivo del paciente fue de insuficiencia suprarrenal secundaria por inhibición del eje hipotálamo-hipofisario por AM precipitada por un hipertiroidismo primario autoinmune.

DISCUSIÓN

El AM es un progestágeno sintético con la propiedad de presentar reactividad cruzada con el receptor de glucocorticoides, ligándose a dicho receptor con una afinidad de aproximadamente la mitad a la de la dexametasona, pero del doble del de cortisol endógeno. Además de aún mantener un uso extendido para promover ganancia ponderal e ingesta en pacientes con enfermedades consuntivas, también es usado en algunas neoplasias hormono-dependientes, tales como algunos subtipos de cáncer de mama, próstata y endometrio, por su capacidad de reducir las concentraciones de estrógenos en mujeres y de testosterona en varones (2).

Varios estudios han mostrado cómo la propia actividad glucocorticoide del AM puede ejercer, además de su acción en el receptor de glucocorticoides a nivel periférico, una supresión del eje a nivel hipofisarioy/o hipotalámico, pudiendo inducir una IS (3). Sin embargo, sólo en algunos casos se han presentado síntomas de IS grave (4). Lo cual podría justificarse en parte por la capacidad del AM de actuar como agonista glucocorticoideo y suplir la actividad endógena en condiciones basales (5). Sin embargo, existen situaciones en las que el tratamiento con AM podría desencadenar un cuadro de IS aguda: como en su interrupción brusca o también cuando existe falta de reconocimiento de una situación clínica de estrés, en la que la actividad del AM no sea suficiente para cubrir las necesidades extra de glucocorticoides.

En nuestro caso identificamos el desarrollo del hipertiroidismo como situación de estrés precipitante. Hasta donde sabemos, no hay casos publicados en los que una crisis addisoniana se desencadene por un hipertiroidismo en pacientes con enfermedad adrenocortical subclínica asociada con la toma de AM si bien, el hipertiroidismo ha sido identificado como precipitante en otro caso con función adrenal comprometida de base genética (6).

En este sentido, cabe destacar la existencia de una respuesta disminuida del cortisol ante estimulación en fases precoces de la aparición del hipertiroidismo en los pacientes con enfermedad de Graves (7). Este trabajo viene a refrendar el consejo de otros autores que sugieren, con el finde evitar una IS, la suplementación con corticoides exógenos en pacientes en tratamiento con AM ante situaciones de estrés, así como durante la retirada paulatina del AM (2-4), pudiendo ser aconsejable la medición de cortisol basal o incluso la realización de un test de estímulo del mismo para su retirada.

Como conclusión, los médicos debemos saber reconocer la posibilidad de desarrollo de IA en pacientes que reciben AM, especialmente si hay una situación precipitante de estrés.

	Última consulta (6 meses antes de su ingreso)	Primer ingreso	Segundo ingreso	Al año del alta
TSH (mUI/l) N: 0.3 - 5	1,14	0,01	0,01	2,20
FT4 (ng/dl) N: 0.9 – 2.1	1,31	4,88	3,74	0,98
FT3 (pg/ml) N: 2.57 – 4.43	3,53	9,93		2,5
TSI (UI/l) >2		+++		
Na (mEq/l) N: 135 - 145	139	140	133	141
K (mEq/l) N: 3.5 – 5	4,3	4	5,2	4,4
Cortisol (µg/dl) N: 3.7 – 19.4	4,40		1,1	19,8
Ac anti-21 hidroxilasa (UI/ml)			<0,5	

TABLA 1.
Evolución de la función tiroidea y adrenal.

FIGURA 1.
Gammagrafía tiroidea que muestra hipercaptación difusa y homogénea del radiotrazador compatible con bocio difuso hipercaptador.

BIBLIOGRAFÍA

1.- YEH, S.S et al. "Megestrol acetate in cachexia and anorexia". Int J Nanomedicine. 2006; 1:411–6.2

2.- MANN, M, et al. "Glucocorticoid like activity of megestrol. A summary of Food and Drug Administration experience and a review of the literature". Arch Intern Med. 1997; 157:1651-6

3.- NAING, KK, et al. "Megestrol acetate therapy and secondary adrenal suppression". Cancer. 1999; 86:1044-9.

4.- GARCÍA-CASTELLS, AM, et al. "Adrenal insufficiency induced by megestrol acetate: Report of two cases". Endocrinol Nutr. 2015;62:515–6.3.

5.- DE MIGUEL NOVOA, P, et al., En representación del Área de Conocimiento del Grupo de Neuroendocrino de la SEEN (Grupo Insuficiencia Adrenal). "Guía para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia suprarrenal en el adulto". Endocrinol Nutr. 2014;61 Supl 1:S1-35

6.- TAKASU, N, et al. Development of Graves' hyperthyroidism caused an adrenal crisis in a patient with previously unrecognized non-classical 21-hydroxylase deficiency". Inter Med 2010; 49: 1395-1400.

7.- PRICE, S et al. "Significant attenuation of stimuated cortisol in early Grave's disease without adrenal autimmunity". Endocr Pract. 2012; 18:924-30.

caso 10

GIGANTISMO/ACROMEGALIA E HIPERTIROIDISMO SECUNDARIO: UNA ASOCIACIÓN MUY INUSUAL

AUTORES:
Baena Nieto María Gloria
García García-Doncel Lourdes
Márquez Pardo Rosa

CENTRO DE TRABAJO:
Hospital de Jerez

Presentamos el caso de un varón de 14 años que acude derivado a consulta de endocrinología por rasgos acromegálicos. Desde hace años le notan aumento del crecimiento lineal, sobretodo coincidiendo con el desarrollo puberal que fue en torno a los 10 años. Desde temprana edad (3-4 años) siempre estatura alta (P>90). En el último año además aparecen rasgos toscos, aumento del tamaño de partes acras y prognatismo. Actualmente calza uno 46/47 y ha precisado cambio de zapatos en el último año. No refiere problemas óseos ni otra clínica asociada. En el momento de la consulta presenta una talla de: 194.5 cm (p>99) y peso: 128.7 kg. La frecuencia cardiaca es rítmica y taquicárdico (117 lpm) con TA: 113/81 mmHg. No se palpaba bocio. Presenta estrías blanquecinas en abdomen y a destacar foliculitis extensa en espalda. No presenta manchas de café con leche ni otros datos relevantes en la exploración. Se realizó analítica en la que destacaban niveles elevados de GH que no se suprimían con la sobrecarga oral de glucosa. Además presentaba niveles elevados de T4 con TSH no suprimida (tabla 1). Los anticuerpos antitiroideos (antimicrosomal, TSI, antitiroglobulina) estaban en el rango de la normalidad. El resto de hormonas hipofisarias resultaron normales (LH, FSH, PRL y ACTH). Ante estos hallazgos se realizó una RMN que mostró una imagen de 7 mm en la hipófisis compatible con adenoma hipofisario (Fig. 3).

Se diagnosticó entonces de gigantismo/acromegalia con microadenoma hipofisario e hipertiroidismo. El estudio se completó con una ecografia tiroidea que fue normal y un ecocardiografía en la que se observó ligera hipertrofia con una FE normal.

Se comenzó tratamiento prequirúrgico con octreótide que realizó durante 6 meses siendo posteriormente intervenido mediante cirugía transesfenoidal que se realizó sin incidencias destacables y con una buena evolución postoperatoria. Un mes tras la intervención los niveles de GH fueron normales y la función tiroidea se normalizó, por lo que se confirmó el diagnóstico de tumor productor de GH y TSH. El análisis anatomopatológico mostró un adenoma hipofisario con producción principal de GH (somatotropos densamente granulados), con células positivas para Prolactina y TSH.

DISCUSIÓN

Se trata de un caso de acromegalia/gigantismo e hipertiroidismo producido por un adenoma coproductor de ambas hormonas hipofisarias. Este caso es excepcional, en la literatura hay muy pocos casos publicados y no hay ninguno descrito en un paciente tan joven con gigantismo.

La acromegalia es una enfermedad producida por la hipersecreción crónica e inapropiada de hormona del crecimiento (GH), cuando el aumento de secreción se produce en edad temprana previa a la osificación completa se origina el gigantismo. En éste se asocian la talla alta y los rasgos de acromegalia. Es una enfermedad que se caracteriza por la aparición lenta y progresiva de cambios morfológicos típicos, además de posible afectación osteoarticular, neurológica y cardiovascular que conducen a una disminución de la esperanza de vida. La incidencia es de 3 a 4 nuevos casos por millón de habitantes y año y su prevalencia de 40 a 125 casos por millón de habitantes. Los adenomas hipofisarios productores de GH, exclusivamente o en asociación con otras hormonas, constituyen aproximadamente el 30% de los tumores de la hipófisis.

Sin embargo, el gigantismo es muy poco frecuente, constituyendo tan sólo entre el 2% y el 5% en las grandes series de la enfermedad. Suelen ser macroadenomas (mayores de 10 mm de diámetro), habitualmente intraselares y menos frecuentemente expansivos. La hipersecreción de GH acontece cuando aún están abiertos los cartílagos de conjunción, por lo que se produce una importante aceleración del crecimiento lineal. La talla suele encontrarse más de tres desviaciones estándar por encima de

la media. El cuadro clínico suele ser de comienzo y progresión rápidos y presenta concentraciones de GH que no suelen estar muy elevadas. Se asocia frecuentemente con hipogonadismo. Como otros datos clínicos, la neuropatía periférica y la debilidad muscular pueden ser graves.

El diagnóstico bioquímico de acromegalia/gigantismo activa se basa en la demostración de la excesiva producción de GH y de las alteraciones en la dinámica de su secreción. En la práctica habitual, esto se lleva a cabo mediante la determinación de GH e IGF-I en condiciones basales y el estudio de la inhibición de la GH tras la sobrecarga oral de glucosa (SOG).

La resonancia magnética nuclear (RMN) es hoy la técnica morfológica de elección en el estudio de los tumores hipofisario.

El tratamiento quirúrgico se considera el tratamiento primario de elección y se lleva a cabo habitualmente por vía transesfenoidal. El tratamiento médico es el segundo tratamiento de elección cuando falla el quirúrgico, siendo la radioterapia el último escalón terapéutico en la actualidad. Disponemos de dos grupos de fármacos: inhibidores de la secreción de GH (análogos de la somatostatina y agonistas dopaminérgicos) y bloqueantes del receptor de la GH (pegvisomant). Además de ser la segunda línea de tratamiento, se ha demostrado que el tratamiento con análogos de somatostatina previo a la cirugía consigue tasas mayores de remisión que en los pacientes no tratados, por lo que se recomienda realizar tratamiento preoperatorio.

Los tumores productores de TSH se manifiestan por una secreción inapropiada de TSH produciendo consecuentemente un hipertiroidismo clínico. Estos tumores son muy poco frecuentes.

Se han descrito casos de tumores hipofisarios que co-expresan GH, TSH, prolactina. La mayoría de ellos no son funcionantes, comportándose como tumores silentes, siendo muy raros los casos en los que existe una secreción evidente de TSH, con manifestaciones clínicas de hipertiroidismo.

El caso que nos ocupa es excepcional, ya que se trata de un paciente con gigantismo e hipertiroidismo clínico debido a un tumor co-secretor de ambas hormonas hipofisarias.

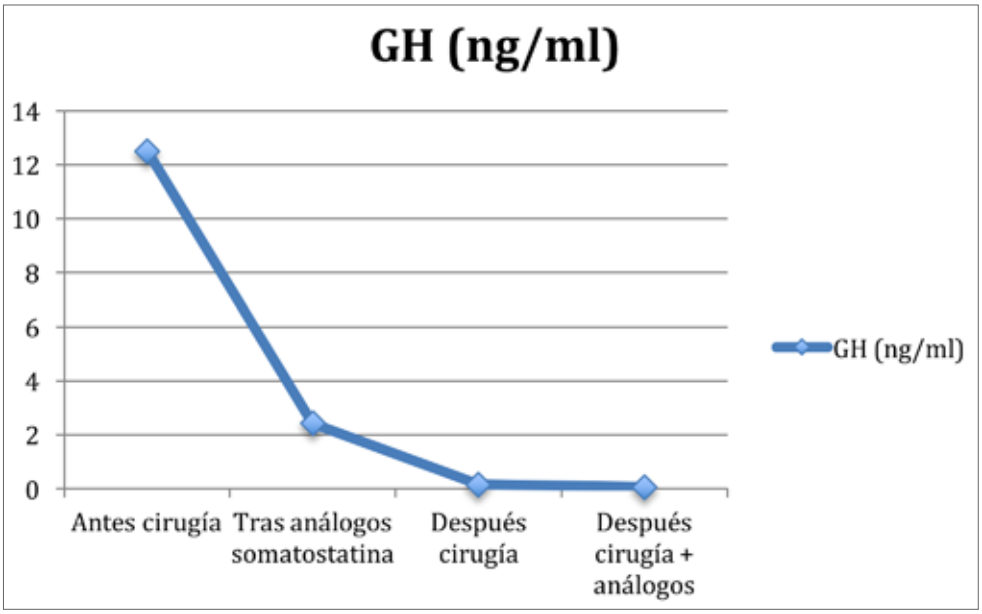


FIGURA 1.
Evolución de los niveles de GH.

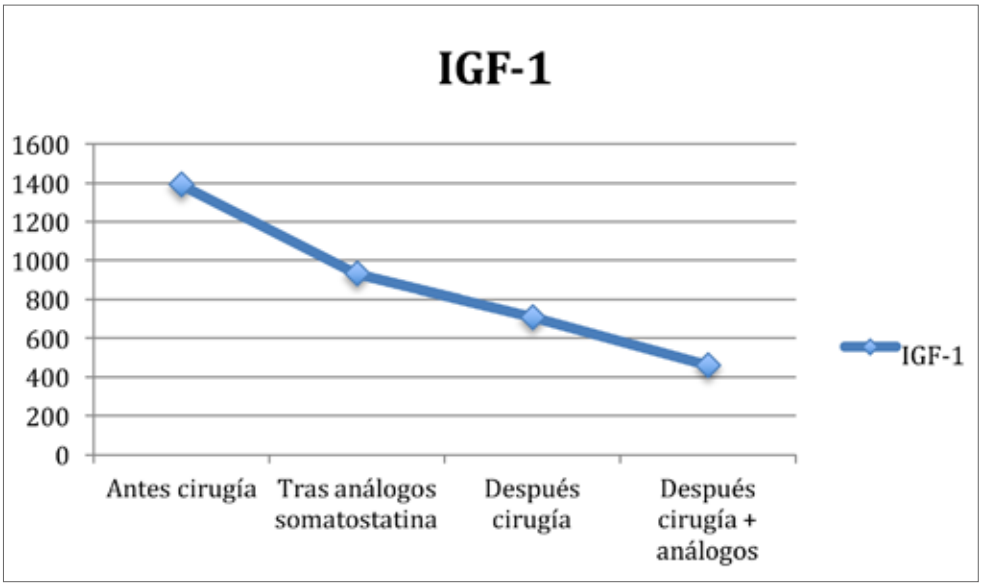


FIGURA 2.
Evolución de los niveles de IGF-1

Hormona	Prequirúrgico	Postquirúrgico
TSH (µU/ml)	0,96	0,9
T4 (ng/dl)	3,57	1,97
T3 (ng/dl)	11,06	
Cortisol (µgr/dl)	5,9	16
ACTH (pg/ml)	15,1	57,2
PRL (ng/dl)	12,88	13,42

TABLA 1.
Niveles hormonales.

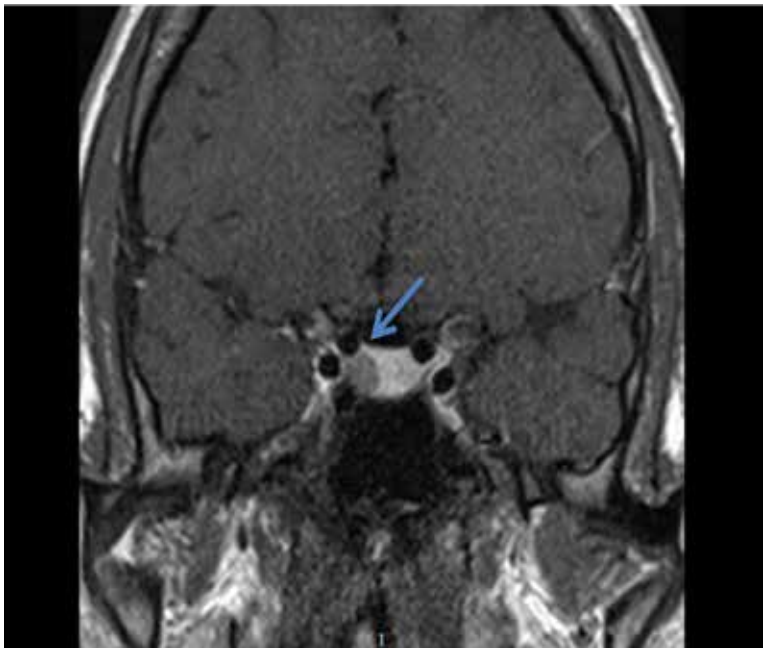


FIGURA 3.
RMN en la que se muestra microadenoma hipofisario de 7 mm.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lamberg BA, Pelkonen R, Gordin A, Haltia M, Wahlström T, Paetau A, Leppäluoto J. Hyperthyroidism and acromegaly caused by a pituitary TSH- and GH-secreting tumour. Acta Endocrinol (Copenh). 1983 May;103(1):7-14.

2. Ozawa Y1, Kameya T, Kasuga A, Naritaka H, Kanda N, Maruyama H, Saruta T.A functional thyrotropin- and growth hormone-secreting pituitary adenoma with a ultrastructurally monomorphic feature: a case study. Endocr J. 1998 Apr;45(2):211-9.

3. Rostomyan L1, Daly AF1, Beckers A. Pituitary gigantism: Causes and clinical characteristics. 2 Ann Endocrinol 015 Dec;76(6):643-9.

4. Jackman S1, Diamond F. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas. Pediatr Endocrinol Rev. 2013 Jul;10(4):450-9.

caso 11

CIRUGÍA BARIÁTRICA EN PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 1: A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

AUTORES:
Domínguez R
Tous Romero MC
Hernández C
Florencio L
Sevillano M
Martínez-Brocca MA

CENTRO DE TRABAJO:
UGC Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Virgen Macarena
Sevilla

INTRODUCCIÓN

Las indicaciones de la cirugía bariátrica en los pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad están bien establecidas, pero a día de hoy no existe consenso, respecto a dicha intervención, en pacientes diabéticos mellitus tipo 1 (DM 1) que presentan obesidad severa. La creciente prevalencia de esta patología en la población actual, afecta también a pacientes con DM 1 por lo que es necesario recabar datos acerca de los efectos de tratamiento quirúrgico en este grupo de pacientes.

A continuación, exponemos el caso de una paciente con DM 1 sometida a cirugía bariátrica, así como su repercusión sobre el control de los parámetros metabólicos y glucémicos.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de 44 años con los antecedentes personales de Diabetes mellitus tipo 1.

Como antecedentes familiares: padre fallecido a los 58 años por infarto agudo de miocardio, madre DM 2 y hermana con DM 1 e hipotiroidismo autoinmune.

Sin hábitos tóxicos , tenía como antecedentes personales: hipotiroidismo primario autoinmune, hipertensión arterial, cardiopatía hipertensiva, dislipemia y síndrome de ovario poliquístico.

Respecto a la diabetes, fue diagnosticada a los 18 años de edad, (26 años de evolución) y presenta un mal control metabólico crónico con presencia de complicaciones microvasculares (retinopatía panfotocoagulada y neuropatía periférica).

Por mal control crónico, es derivada por primera vez a hospital de día de diabetes en 2008. Se consigue mejoría de los parámetros de control metabólico, pero a expensas de un aumento de peso , sobre una paciente con una obesidad ya establecida (incremento del Indice de Masa Corporal (IMC) de 42.5 Kg/m2 inicial, a 48.6 Kg/m2 precirugía).

Mantiene seguimiento reglado en consultas de endocrinología de 2008 a 2014 manteniendo HbA1C en cifras promedio de 8.8%. A pesar de reiterados intentos de pérdida de peso con dietista y educadora de DM de la unidad, no se consigue reducción ponderal.

En Febrero de 2015, con un peso de 107 kg, IMC de 47 Kg/m2, se propone intervención de cirugía bariátrica. Tras completar valoración por Salud Mental y Cirugía, según protocolo de nuestro hospital, es incluida en lista de espera.

Semanas previas al procedimiento quirúrgico, coincidiendo con la pauta de dieta pre quirúrgica con muy bajo contenido calórico, requiere seguimiento en hospital de día de Diabetes para ajuste del tratamiento insulinico, por episodios de hipoglucemias.

La paciente se interviene el 15 de Diciembre de 2016 sin complicaciones quirúrgicas. La técnica quirúrgica llevada a cabo fue el by-pass gástrico por la presencia de enfermedad de reflujo gastroesofágico en la paciente.

Sin complicaciones quirúrgicas, al alta requiere, nuevamente seguimiento en hospital de día para ajuste de pauta insulínica, a medida que progresaba la pérdida de peso.

Como acontecimientos negativos, requiere tratamiento insulinico intravenoso durante la hospitalización por descompensación hiperglucemia, y tuvo una leve descompensación cetósica sin acidosis que precisó de administración de sueroterapia e insulina intravenosa para su corrección en hospital de día, a las dos semanas de la intervención.. Por otra parte, se objetivó en varios

controles diarios, cifras de hipoglucemias de repetición en torno a 45 mg/dl de media.

En seguimientos posteriores en consultas de Endocrino y de Nutrición, se contempla reducción progresiva de peso de aproximadamente 25 kgs, pasando de 114 kgs antes de la cirugía a 90 kgs (IMC 40) en los 4 meses posteriores a la intervención (pérdida de peso del 22%).

Esta reducción ponderal ha precisado reducción importante de las dosis insulínica, administrándose actualmente 30 U de basal y 8-7-7 de bolus (DTI= 52 U; % de reducción del 40% de la dosis, respecto DTI inicial).

Respecto a la HbA1C, ha disminuido en comparación con la previa al planteamiento intervencionista (8,6%), presentando en último control analítico cifras de 7,1%.

DISCUSIÓN

Según los último datos publicados en la Revista Española de Cardiología (REC),en España, la obesidad ha aumentado del 7,4% al 17,0% en los últimos 25 años. Actualmente un 23% de la sociedad adulta española es obesa y un 38% sufre sobrepeso. Si atendemos a la obesidad mórbida, un 1,2% de la sociedad sufre esta patología (0,6% son hombres y el 1,8% mujeres) y se estima que este porcentaje podría mantenerse a estos niveles en los próximos años. Los últimos resultados del estudio di@bet.es, estiman que la prevalencia de sobrepeso y obesidad en Andalucía es superior a la media nacional (37% respecto al 26% del valor nacional) . 1

Por otra parte, la prevalencia de DM en nuestra comunidad es del 15.3%, de los cuales 1,85 por cada 1000 habitantes, corresponde a diabetes mellitus (DM) tipo 1. 2-3

La epidemia mundial de obesidad que se ha desarrollado durante los últimos años, afecta también a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1. En estos pacientes, la resistencia a la insulina fomentada por el exceso ponderal, acompaña a la secreción deficitaria de insulina, utilizándose el concepto de "diabetes doble" para describir esta nueva entidad fisiopatológica. 2-3

En comparación con los individuos normopeso con diabetes tipo 1, los pacientes obesos presentan un riesgo aún mayor de complicaciones micro y macrovasculares, con peor pronóstico cardiovascular, lo que justifica un control glucémico más estricto con necesidad de dosis más altas de insulina para lograrlo. Esto puede llevar a un aumento de peso adicional debido a los efectos anabólicos de la insulina, creándose así un círculo vicioso. 2-3

Un número considerable de pacientes DM1 podría ser candidatos a cirugía bariátrica en base a su IMC, pero actualmente sólo una minoría de casos han sido descritos en la literatura científica.

En la DM2 , las características que más se relacionan con la remisión de la diabetes son : diagnóstico de diabetes inferior a 10 años, no necesidad de tratamiento con insulina y presencia de reserva pancreática 2-3

No obstante, en la DM1 el tiempo de evolución, la insulinoterapia o la existencia de escasa reserva pancreática no son determinantes en el beneficio que se espera después de la cirugía, ya que el objetivo no es la remisión de la enfermedad sino la pérdida de peso y la mejoría del control de la diabetes, junto a la del resto de comorbilidades y calidad de vida 4 Así pues, el momento para indicar cirugía será condicionado por la situación basal del paciente: mal control glucémico a pesar de multiterapia, fracaso de abordaje nutricional, interferencia en la calidad de vida, etc.

Según reciente estudio del Hospital San Carlos de Madrid, con seguimiento a largo plazo de pacientes DM1 sometidos a cirugía bariátrica, el promedio de pérdida ponderal durante el primer año del postoperatorio fue del 50 % respecto a la cifra inicial, mientras que la dosis diaria de insulina se redujo en torno a un 70-90% de la previa. Estas cifras se mantuvieron sin grandes cambios en los 4 años de seguimiento, sin embargo no se objetivaron grandes cambios , recientes ni posteriores, en las cifras de hemoglobina glicada en comparación con la previa a la cirugía. 4

Los datos publicados sobre el control glucémico en pacientes DM 1 después de cirugía bariátrica son algo confusos. En un estudio más amplio que evalúo la evolución de 10 pacientes sometidos a diversos procedimientos quirúrgicos (bypass gástrico, gastrectomía parcial y banda gástrica ajustable), 9 alcanzaron un exceso significativo de pérdida de peso (promedio 60%), pero

ninguno pudo lograr un control óptimo de la glucosa. El promedio de HbA1c pasó del 10% antes a 8,9% después de la cirugía. Sin embargo, ya que ni el tipo de tratamiento de la diabetes ni el procedimiento quirúrgico quedó recogido con exacitud, no se pudo extraer conclusiones significativas a partir de dichos datos. 5-6

En otro estudio, en el cual se incluyeron 13 pacientes con DM 1 sometidos a distintas técnicas de cirugía bariátrica, la mediana de la disminución postoperatoria de HbA1c fue de 0,7% a los 12 meses, con gran heterogeneidad entre individuos y un aumento de episodios de hipoglucemia. 7

La técnica de cirugía bariátrica, de elección en DM 1,es la gastrectomía tubular, la cual consiste en una técnica restrictiva en la que se reduce el tamaño del estómago, convirtiéndolo en un tubo o Manga estrecha. Con esto se logra reducir su tamaño, disminuyendo la producción de Grelina y favoreciendo la aparición precoz de saciedad. 8-9 En nuestra paciente , se optó por realizar la técnica del bypass gástrico, debido a la existencia de reflujo gastroesofágico.

Por último, es necesario un seguimiento estrecho a corto plazo tras la intervención, ya que el control glucémico, durante los primeros meses postoperatorios puede verse alterado, debido a diferentes razones. En primer lugar, una disminución rápida de los requerimientos de insulina dificulta su titulación, aumentando la variabilidad glucémica y el riesgo de episodios de hipoglucemia clínicamente relevantes. Por otro lado, la mala evolución de la dieta, las intolerancias alimentarias y los vómitos pueden conducir al desarrollo de cetoacidosis en casos extremos, tal y como ocurrió en nuestra paciente. 10

En nuestro caso, la existencia de hospital de día de Diabetes en nuestro hospital, permitió un control estrecho de la paciente en todo el periodo perioperatorio, desde la dieta prequirúrgica hasta el posoperatorio .

CONCLUSIÓN

Aunque los datos son todavía escasos, la mejoría de los resultados de cirugía bariátrica, parece aumentar el atractivo para el manejo de pacientes con DM 1 y obesidad severa, que presentan resistencia a la insulina y otras comorbilidades asociadas importantes, como hipertensión arterial, dislipemia aterogénica y apnea obstructiva del sueño, lo cual conlleva un aumento del riesgo cardiovascular.

Sin embargo, la repercusión de la cirugía en el control metabólico son contradictorios.

La decisión debe ser acordada entre un equipo multidisciplinario: endocrinos especialistas en diabetes, nutrición, cirujano, etc.

Más allá de este entorno clínico, la cirugía bariátrica puede conllevar riesgos que superen sus beneficios y, por lo tanto, no debe ser universalmente aplicada.

En la actualidad, se necesitan más trabajos para determinar que pacientes con DM tipo 1 se benefician de cirugía bariátrica, así como del tipo de intervención.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25-65 años) 2014-2015: estudio ENPE.Rev Esp Cardiolo.2016; 69: 579-87.

2. Raab H, Weiner RA, Frenken M, Rett K, Weiner S. Obesity and metabolic surgery in type 1 diabetes mellitus. Nutr Hosp. 2013; 28 (Suppl.2): 31-4.

3. Ashrafian H, Harling L, Toma T, Athanasiou C, Nikiteas N, Efthimiou E, et al. Type 1 Diabetes Mellitus and Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. Obes Surg. 2016;26(8):1697–704.

4. Reyes R, Romero M, Galbis H. Cirugía bariátrica en el paciente con diabetes tipo 1. Endocr Nutr. 2013; 60: 46-7.

5. Czupryniak L, Strzelczyk J, Cypryk K, Pawlowski M, Szymanski D, Lewinski A, et al. Gastric bypass surgery in severely obese type 1 diabetic patients. Diabetes Care. 2004; 27: 2561-2.

6. Czupryniac L, Wiszniewski M, Szymanski D, Pawlowski M, Loba J, Strzelczyk J. Long-term results of gastric bypass surgery in morbidly obese type 1 diabetes patients. Obes Surg. 2010; 20: 506-8.

7. Mendez CE, Tanenberg RJ, Pories W. Outcomes of Roux-en-Y gastric bypass surgery for severely obese patients with type 1 diabetes: a case series report. Diabetes Metab Syndr Obes. 2010; 3: 281-3.

8. Kirwan JP, Aminian A, Kashyap SR, Burguera B, Brethauer SA, Schauer PR. Bariatric Surgery in Obese Patients With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2016;39(6):941–8.

9. Chuang J, Zeller MH, Inge T, Crimmins N. Bariatric surgery for severe obesity in two adolescents with type 1 diabetes. Pediatrics. 2013 Oct;132(4):1031-4.

10 . Fuertes-Zamorano N, Sánchez-Pernaute A, Torres AJ, Rubio MA. Bariatric surgery in type 1 diabetes mellitus; long-term experience in two cases. Nutr Hosp. 2013;28(4):1333-6.

caso 12

TERAPIA ADYUVANTE CON MITOTATE TRAS EXTIRPACIÓN COMPLETA DE CARCINOMA ADRENOCORTICAL. DIFICULTADES EN EL SEGUIMIENTO DEL PACIENTE: A PROPÓSITO DE UN CASO

AUTORES:

Sevillano Jiménez M[1]
Tous Romero MC[2]
Arana Molina C[1]
Florencio Ojeda L[1]
Domínguez Rabadán R[1]
Martínez Brocca MA[2]

CENTRO DE TRABAJO:

[1] Residentes Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Virgen Macarena
Sevilla
[2] FEA Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Virgen Macarena
Sevilla

Mujer de 58 años, sin antecedentes familiares de interés. Destacar como antecedentes personales HTA en tratamiento con enalapril y atenolol y episodio de hipertiroidismo aislado, no especificado.

Durante estudio ecográfico abdominal en Febrero de 2014 por sospecha de cólico biliar se objetiva, además de la litiasis biliar, masa suprarrenal izquierda, que es confirmada mediante de TC y RMN, describiéndose masa de 14x12cm de límites bien definidos que desplaza caudalmente al riñón izquierdo, tracciona del hilio renal y desplaza la vena cava sin infiltrarla, con captación heterogénea de contraste en la TC y señal heterogénea en la RMN. Se describe además un nódulo dependiente de la suprarrenal derecha de 1cm.

Se realizó estudio funcional descartándose producción de cortisol, andrógenos y catecolaminas

Ante la alta sospecha de malignidad se interviene, mediante laparatomía abierta, de suprarrenalectomía izquierda en mayo de 2014, confirmándose en el estudio anatomopatológico el diagnóstico de carcinoma suprarrenal, con bordes de resección limpios y Ki 15% (T2NxMx).

Tras la cirugía se inicia tratamiento con mitotane a dosis creciente, dada la alta probabilidad de recurrencia de acuerdo al índice de proliferación del tumor.

A los tres meses de la cirugía se realiza nuevo TC toracoabdominal en el que se sigue visualizando el nódulo observado en el TC previo a la misma, que se describe como nódulo suprarrenal derecho de 15x8mm, con una densidad de 18UH sin contraste, y un lavado del mismo del 40%. Ante las características indeterminadas, se solicita PET- 18F-FDG en el que se objetiva acúmulo patológico del trazador en suprarrenal derecha, con depósito focal de 13mm y SUV máximo de 5.4. (Fig. 1)

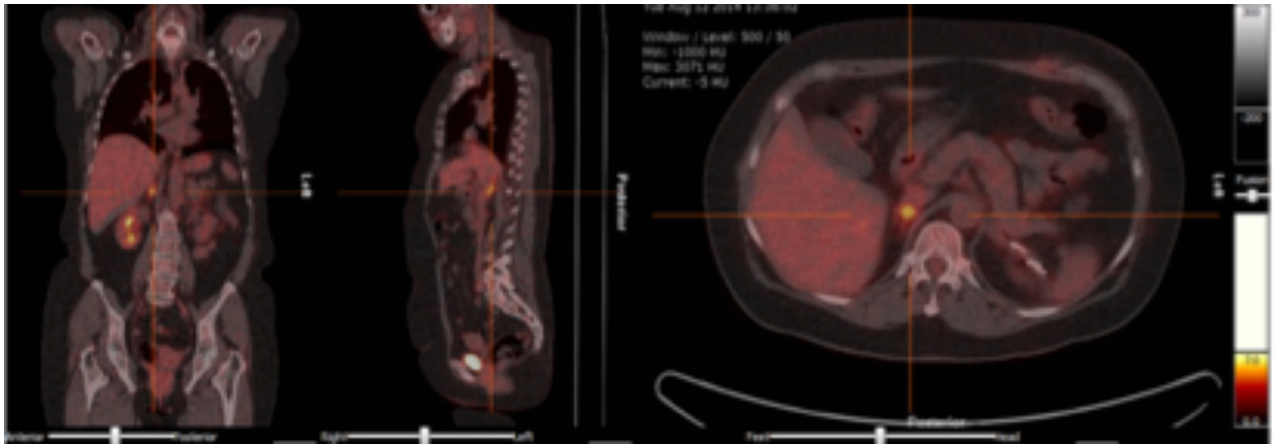


FIGURA 1.
PET- 18F-FDG. Acúmulo patológico del trazador en suprarrenal derecha, con depósito focal de 13mm y SUV máximo de 5.4.

Ante la duda de malignidad del nódulo (ya sea porque se trate de metástasis única en glándula suprarrenal izquierda o por la posibilidad de un tumor bilateral) se plantea nueva cirugía, siendo discutido el caso en sesión clínica multidisciplinar con cirugía, oncología y medicina nuclear. Teniendo en cuenta que el tamaño de la lesión ha permanecido estable durante 9 meses y que está descrito que el tratamiento con mitotane produce captación patológica temporal en la suprarrenal contralateral que no es criterio de malignidad, se decide posponer la cirugía, realizar vigilancia estrecha del nódulo y continuar el tratamiento con mitotane.

Tres meses después, se realiza nuevo control radiológico, esta vez mediante RMN, en la que se describe imagen de adenoma en relación con glándula suprarrenal derecha de aproximadamente 13mm, no mostrando por tanto cambios relevantes respecto a la previa.

Se continúa con seguimiento radiológico cada tres meses durante los dos primeros años y posteriormente, tras el tercer año, cada seis. La lesión descrita se mantiene estable, persistiendo el depósito patológico de captación del radiotrazador en los PET- 18F-FDG realizados.

En el último PET de julio de 2017, tras 40 meses de seguimiento, se aprecia una significativa reducción de la actividad hipermetabólica de la suprarrenal derecha, alcanzando ahora un SUVmáx de 2.60 (Fig. 2)

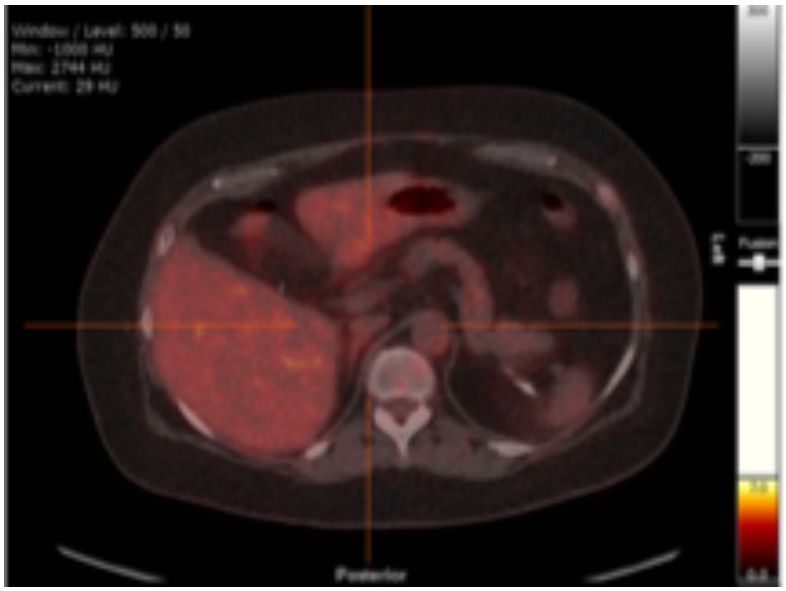


FIGURA 2.
PET- 18F-FDG.
Reducción de la actividad hipermetabólica de suprarrenal derecha.

Respecto al mitotane, se han realizado controles periódicos para medir niveles en sangre a través del sistema Lysosafe. La paciente llegó a niveles terapéuticos a los 18 meses del inicio del tratamiento, ya que el aumento de dosis fue paulatino y hubo que realizar una suspensión temporal por aumento de transaminasas y episodio de colecistitis por litiasis biliar. La tolerancia ha sido buena, sin efectos digestivos ni neurológicos.

Se ha realizado tratamiento con hidrocortisona desde el inicio. Hubo que incrementar la dosis de forma progresiva por clínica de insuficiencia suprarrenal y aumento progresivo de ACTH.

DISCUSIÓN

El carcinoma de la corteza suprarrenal (CCS) presenta una incidencia baja, del orden de 1-2 casos por millón y año, lo que significa el 0,02% de todos los carcinomas. Puede presentarse a cualquier edad, con un pico de incidencia entre los 40-50 años y mayor predominio en mujeres. La incidencia en niños en particularmente alta en el sur de Brasil. La baja tasa de presentación condiciona que la experiencia terapéutica sea muy escasa en cualquier grupo de trabajo y que no existan estudios prospectivos amplios, por lo que los datos publicados son de casos aislados o pequeñas series. (1,2)

En cuanto al tratamiento, la cirugía completa del tumor es la única opción terapéutica que puede conseguir la cura definitiva de la enfermedad. Está indicada en estadios I, II y III. Aun cuando se consigue la resección completa, la tasa de recurrencia es del 30-50%, por lo que se recomienda el uso de tratamiento adyuvante. Se han probado tres estrategias: mitotane, radioterapia y quimioterapia (1)

Terzolo et al publicaron una serie retrospectiva en la que los pacientes intervenidos de carcinoma adrenocortical en los que se había conseguido la resección completa (bordes libres de tumor) y se trataban de forma adyuvante con mitotane presentaban mayor supervivencia libre de enfermedad, así como mayor supervivencia global. Actualmente, se recomienda su uso como terapia adyuvante cuando el riesgo de recurrencia es elevado: Ki 67 mayor de 10% (como sucedía en nuestro caso) y/o resección con infiltración microscópica de los márgenes. (3)

Los efectos adversos del mitotane son numerosos. Los más frecuentes son las manifestaciones gastrointestinales, rash cutáneo, leucopenia, insuficiencia suprarrenal, hipercolesterolemia, trastornos del sistema nervioso, etc. La hepatotoxicidad grave es rara, pero sí es frecuente aumentos importantes de GGT y más leves de GOT y GPT, que habitualmente no requieren ajuste de dosis. (3)

Mitotane es un fármaco con un rango terapéutico muy estrecho (14-20mg/l). Requiere incrementos paulatinos de la dosis hasta alcanzar niveles terapéuticos, ajustando la dosis periódicamente según los niveles plasmáticos.

Inicialmente se recomienda medir niveles cada 2 semanas y una vez alcanzada la fase de meseta, prolongar el intervalo de los controles progresivamente.

En lo referente a la evaluación de las lesiones adrenales, es importante tener en cuenta el tamaño de la lesión, la heterogeneidad, definición de bordes, invasión de estructuras adyacentes… En el TC es muy útil la medición de la radiodensidad en unidades Hounsfield (UH) puesto que las lesiones con menos de 10 UH son benignas. También es de ayuda la medición del lavado del contraste, sabiendo que un lavado inferior al 50% es indicativo de malignidad. La RMN ofrece también ventajas, como el diagnóstico diferencial con el feocromocitoma o la valoración de la invasión local y afectación de la cava inferior.

En nuestro caso nos encontramos ante la sospecha de una lesión metastásica en glándula remanente, con datos que orientaban a benignidad (tamaño, definición de bordes, homogeneidad) junto con otros que obligaban a pensar en naturaleza maligna (densidad de 18UH, lavado de contraste de 40%). En casos de duda, el PET con 18F-FDG puede ser de utilidad. (2)

Las glándulas suprarrenales normales presentan captación de 18F-FDG en el PET. Se trata de una captación de baja intensidad, menor que la del tejido hepático.

Se han publicado estudios de pacientes con carcinoma suprarrenal, sometidos a suprarrenalectomía unilateral y tratados posteriormente con mitotane, en los que existe un aumento de la captación de 18F-FDG en la suprarrenal remante, que parece ser transitorio, desapareciendo en unos 24 meses aproximadamente. Leboulleux et al describen este hecho entre el 14 y 29% de los casos, en su serie publicada. En estos pacientes, la captación suprarrenal es mayor que la captación hepática, siendo en todos los casos superior a un SUV máximo de 2.5.

Este aumento de la captación se produce en los 6 primeros meses tras el inicio del tratamiento con mitotane en 29% de los casos y entre los 6 y 12 meses en el 26%. (4) En el caso que hemos expuesto, la hipercaptación se prolongó más allá de los 30 meses.

Mpanaka et al describen este mismo hallazgo en dos casos publicados, ambos a los cuatro meses del inicio del tratamiento. (5)

El mecanismo por el que la captación de 18F-FDG está incrementada no se conoce con certeza. Algunas hipótesis lo relacionan con una hipertrofia compensadora de la suprarrenal remanente, pero esto no se ha objetivado ni en los estudios de imagen ni en los de anatomía patológica (4). La hipótesis que cobra más fuerza se relaciona con el tratamiento con mitotane. Este fármaco actúa inhibiendo la esteroidogénesis suprarrenal, al mismo tiempo que aumenta la síntesis hepática de globulina ligadora de corticoides, lo que reduce el cortisol libre circulante. También aumenta el metabolismo hepático de cortisol. Como resultado de todo esto, el tratamiento con mitotane lleva a una insuficiencia suprarrenal, que requiere terapia sustitutiva, generalmente con dosis mayores a las necesitadas en el tratamiento de la enfermedad de Addison por los efectos del mitotane sobre el metabolismo corticoideo. Aun así, es habitual que estos pacientes presenten un estado de relativo hipocortisolismo y como consecuencia, unos niveles de ACTH relativamente más elevados. Parece ser que es el estímulo de la ACTH sobre las células adrenales lo que aumenta su captación de 18F-FDG. (4)

Cuando se estudian estas suprarrenales con otras técnicas de imagen (TC o RMN), no se objetivan hallazgos patológicos. (4) Esta constituye la principal diferencia de nuestro caso respecto a los anteriormente citados, dado que nuestra paciente presentaba una lesión nodular, coincidente con la zona de hipercaptación del PET, obligando a hacer diagnóstico diferencial entre lesión metastásica única, con indicación quirúrgica, y este fenómeno de hipercaptación transitorio, que no precisa tratamiento. La estabilidad del tamaño de la lesión documentada en los 9 meses transcurridos desde el diagnóstico, fue lo que nos llevó a tomar la decisión de mantener una actitud expectante y un seguimiento estrecho de la paciente, confirmándose la naturaleza no metastásica de la lesión derecha.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albero R et al. Tratamiento del carcinoma de la corteza suprarrenal. Endocrinol Nutr. 2006,53(7):458-66

2. Fassnacht et al. Update in adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2013, 98(12):4551-64

3. Terzolo M, Ardito A, Zaggia B. Management of adjuvant mitotane therapy following resection of adrenal cáncer. Endocrine. 2012, 42: 521–525

4. Leboulleux S, Deandreis D, Escourrou C et al. Fluorodesoxyglucosa uptake in the remaining adrenal glands during the follow-up of patients with adrenocortical carcinoma: do not consider it as malignancy. Eur J Endocr 2011; 164:89-94.

5. Mpanaka I, Lyra VD, Kaltsas G, Chatziioannou S et al. High 18F-FDG uptake by the remaining adrenal gland four months after surgery and initiation of mitotane treatment in two patients sith adrenocortical carcinoma. Hell J Nucl Med 2011; 14(2).

caso 13

SOPORTE NUTRICIONAL EN LA GASTROPARESIA DIABÉTICA. A PROPÓSITO DE UN CASO

AUTORES:
Medina Rivero, Daniel
Mateo Gavira, Isabel María
Vílchez López, Francisco Javier
Sánchez Lechuga, Begoña
Aguilar Diosdado, Manuel

CENTRO DE TRABAJO:
UGC Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Puerta del Mar
Cádiz

INTRODUCCIÓN

La gastroparesia es un cuadro clínico ocasionado por la alteración de la motilidad gástrica produciendo un retraso en el vaciamiento en ausencia de obstrucción mecánica. Los síntomas que produce son saciedad precoz, náuseas, vómitos, disconfort abdominal y sensación de distensión.

La causa más frecuente de la gastroparesia es la idiopática, en segundo lugar, la diabetes mellitus. La incidencia tras 10 años de evolución es de un 5% en el caso de DM1 y 10% en el caso de DM2.

El tratamiento consiste en conseguir un control glucémico óptimo, medidas dietéticas, tratamiento médico con procinéticos, antieméticos y analgésicos.

En casos refractarios al tratamiento médico, con gran repercusión clínica y afectación importante de la calidad de vida; en casos que requieren ingresos hospitalarios frecuentes por descompensaciones metabólicas y para asegurar el soporte nutricional se recomienda la administración de nutrición enteral en yeyuno, ya sea a través de sonda nasoyeyunal, y si la respuesta es favorable, colocando una yeyunostomía (quirúrgica, endoscópica o radiológica).

Se comenta la evolución clínica de la paciente y las distintas medidas adoptadas, asimismo se discuten las diferentes opciones de soporte nutricional (vía de administración, tipo de fórmula, etc.).

Por todo ello, queremos destacar la importancia de la sospecha clínica de la gastroparesia diabética para un diagnóstico y tratamiento precoces, dadas las importantes implicaciones que tiene tanto en el control metabólico como en el estado nutricional.

CASO CLÍNICO

El caso clínico que presentamos trata de una paciente mujer de 40 años, con antecedentes de alergia a diclofenaco, fumadora y con ingesta enólica habitual, presenta antecedentes de consumo de otros tóxicos. Otros antecedentes importantes son hipotiroidismo primario post-tiroidectomía total en el contexto de bocio multinodular, en tratamiento sustitutivo con levotiroxina y síndrome ansioso-depresivo y trastorno de la personalidad en seguimiento por salud mental y trabajador social.

Se diagnostica de diabetes mellitus tipo 1 a los 23 años de edad, a raíz de gestación. Presenta mal control glucémico crónico precisando de ingresos frecuentes en nuestra planta de hospitalización por episodios de cetoacidosis moderada. Precisa elevados requerimientos de insulina y no presenta complicaciones micro o macrovasculares.

Realiza tratamiento con insulinoterapia basal-bolo (glargina y lispro), eutirox 200 mcg, omeprazol 20 mg, paracetamol 1 g, metamizol 575 mg, citalopram 30 mg, clorazepato dipotásico 15 mg, venlafaxina 225 mg, lormetazepam 2 mg.

En los últimos 2 años, presenta diarrea crónica con hasta 4-5 deposiciones al día, acompañado de náuseas y vómitos de contenido alimenticio, lo que empeora el control y la estabilidad glucémica, con hipoglucemias inadvertidas moderadas-severas frecuentes e hiperglucemia que se complica habitualmente con episodios de cetoacidosis diabética. A ello se añade el desarrollo de desnutrición calórico-proteica severa, con pérdida de 15 kg en los últimos 6 meses.

La sospecha clínica inicial que se plantea es la gastroparesia diabética.

Exploración física:

-Peso habitual: 66 kg.

-Peso actual: 51 kg (-21%). Talla 159 cm. IMC 20.2 kg/m2.

-Exploración abdominal anodina.

-No lipodistrofias.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la analítica inicial de rutina destaca discreta anemia normocítica con una Hb 11.7 g/dl, hiperglucemia con una glucemia basal de 234 mg/dl e hipoproteinemia con PT 5.2 g/dl y albúmina 2.7 g/dl. Presenta una HbA1c 9.2% compatible con mal control glucémico y función tiroidea bien controlada con la dosis de levotiroxina actual: TSH 2.5 uUI/ml, FT4 1.5. Se realizó estudio de anemia con resultados dentro de la normalidad.

Para el estudio de la diarrea crónica se realiza toxina de Clostridium difficile, coprocultivo y screening de celiaquía que resultaron negativos, colonoscopia normal.

En cuanto al estudio de las náuseas y vómitos se realizaron distintas pruebas:

-Endoscopia digestiva alta: Restos alimenticios en cámara gástrica tras 12 horas de ayuno.

-TAC abdominal: Discreta hepatomegalia, sin otros hallazgos.

-Tránsito esófago-gastro-duodenal: Tiempo de tránsito normal, importante fragmentación del contraste en las primeras asas de yeyuno, que se normaliza posteriormente.

-Gammagrafía de estómago e intestino: Sin hallazgos.

Se realiza test de neuropatía autónoma que presentó un índice espiración/inspiración, índice 30/15 e índice de Valsalva anormales.

DIAGNÓSTICO

Con la presencia de restos alimentarios en la endoscopia digestiva realizada en ayunas sin datos de obstrucción y la presencia de neuropatía autónoma diagnosticamos a la paciente de cuadro compatible con gastroparesia diabética, sin poder descartar enteropatía diabética asociada.

TRATAMIENTO

Por la importante y severa repercusión metabólica y nutricional decidimos iniciar soporte nutricional mediante nutrición enteral completa por sonda nasoyeyunal. Inicialmente se emplea una fórmula estándar (1 kcal/ml, proporción calórica HC/P/L 52/15/33 sin fibra) con incremento progresivo del aporte.

Debido a la persistencia de la diarrea fue necesario cambiar a una fórmula con fibra soluble (fórmula normoproteica y normocalórica 1 kcal/ml; proporción calórica HC/P/L 56.5/15/28.6, incluyendo 11 g de fibra goma guar parcialmente hidrolizada).

Más adelante fue de nuevo necesario sustituir la fórmula anterior por una fórmula específica para diabetes debido a la dificultad para el control glucémico (fórmula normoproteica y normocalórica, 1.1 kcal/ml; proporción calórica HC/P/L 43/18/39 incluyendo 10 g de fibra, de los cuales 4,1 g son goma aguar parcialmente hidrolizada y el resto en forma de FOS, goma arábiga e inulina).

La paciente presenta finalmente una evolución muy favorable, con importante mejoría desde el punto de vista digestivo y nutricional (ganancia ponderal de 10 kg de peso, recuperación de los parámetros analíticos con albúmina 4.1 g/dl y prealbúmina 21.7 mg/dl. Se decide colocar yeyunostomía por vía quirúrgica, que mantiene en la actualidad, pese a algunos problemas mecánicos.

En la actualidad la paciente ha mejorado significativamente del cuadro digestivo mejorando a su vez con ello la calidad de vida y el control metabólico, si bien éste sigue siendo inestable y con difícil control; pero no

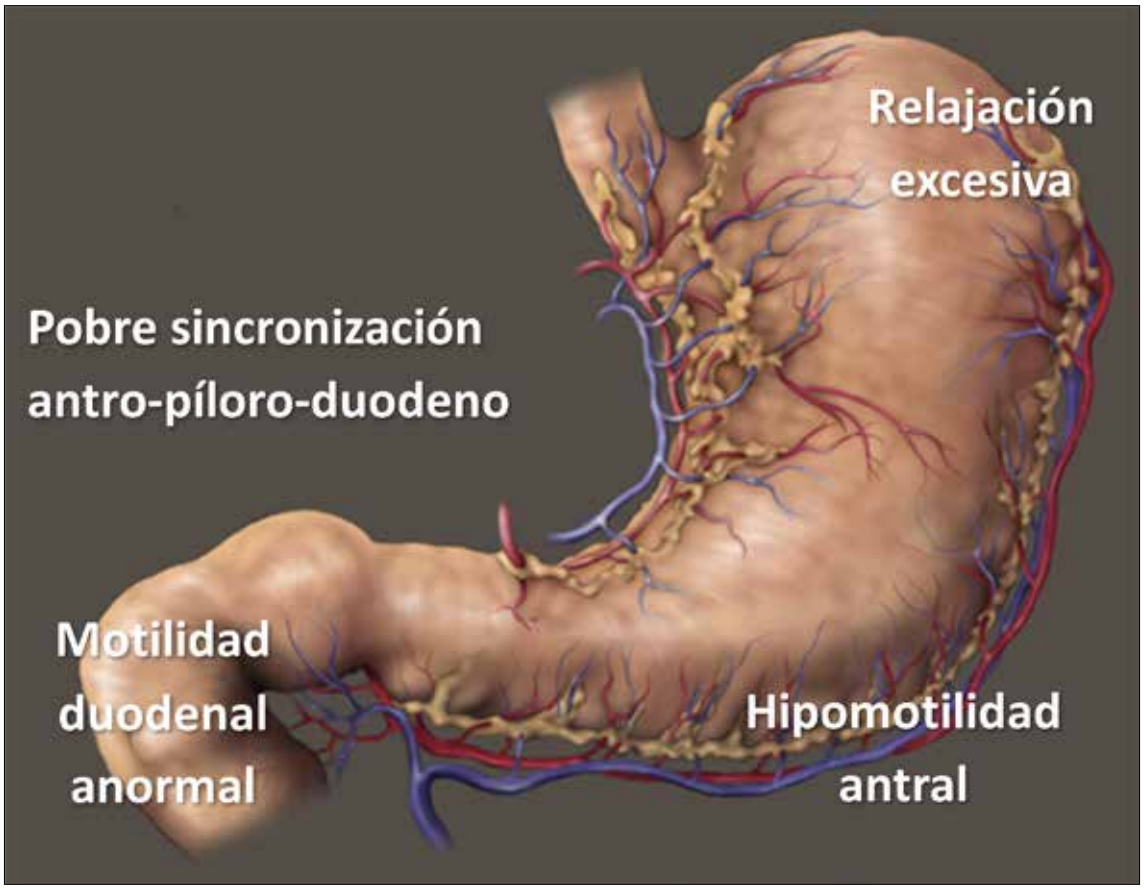
ha requerido nuevos ingresos por cetoacidosis diabética y los episodios de hipoglucemias han reducido considerablemente su frecuencia.

	PREVIO AL ABORDAJE NUTRICIONAL	TRAS 3 MESES CON NUTRICIÓN ENTERAL	TRAS 6 MESES CON NUTRICIÓN ENTERAL
PESO	51	61	64
ALBÚMINA (g/dl)	2,7	4,1	4,5
PREALBÚMINA (g/dl)	13,1	21,7	25
HbA1c (%)	9,6	8,9	8,6
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	138		229
25-OH-vitamina D3 (ng/dl)	23		25,1
VITAMINA B12 (pg/ml)	378		353
FOLATO (ng/dl)	11		12,4

DISCUSIÓN

La gastroparesia es un síndrome caracterizado por un retraso en el vaciado gástrico en ausencia de obstrucción mecánica. El diagnóstico y tratamiento sigue siendo actualmente un reto. Afecta a un 5% de pacientes con DM1 y a un 1% de pacientes con DM2 con más de 10 años de evolución. En casos severos, como el de nuestra paciente, puede ocasionar un compromiso nutricional y dificultar el control metabólico de la diabetes, lo que conduce a un deterioro importante de la calidad de vida del paciente.

Los síntomas típicos son náuseas, vómitos, saciedad precoz, distensión y disconfort abdominal, si bien pueden aparecer en caso de vaciado gástrico retrasado o acelerado. Como consecuencia pueden aparecer alteraciones hidroelectrolíticas, dificultad del control metabólico, reflujo gastroesofágico y formación de bezoar.



El deterioro del estado nutricional es una complicación infradiagnosticada que requiere un abordaje precoz y agresivo. El 53% de los pacientes presenta pérdida ponderal, pero en el 18-24% ocurre ganancia ponderal, lo que dificulta el diagnóstico.

Es obligada la presencia de síntomas sugestivos para el diagnóstico, además de la demostración de alteración en el vaciado gástrico y descartar la obstrucción mecánica, ya sea mediante tránsito baritado o endoscopia.

La presencia de comida retenida en el estómago tras 12 horas de ayuno es sugestiva de gastroparesia, como en el caso de nuestra paciente, a pesar de que el vaciado gástrico mediante gammagrafía de estómago resultó normal en nuestro caso.

Coincidiendo con lo revisado en la literatura, existe una pobre correlación entre los síntomas y el resultado de la gammagrafía, por lo que es fundamental la sospecha clínica. Pero al ser una misma sintomatología consecuencia de vaciado gástrico retrasado o acelerado, que requieren distinto tratamiento, en la medida de lo posible es recomendable la realización de esta prueba.

Objetivos de tratamiento de la gastroparesia diabética:
1) Mantener y/o restaurar la hidratación y el estado nutricional.
2) Optimizar el control metabólico.
3) Control de los síntomas
4) Manejo de complicaciones.

Es importante evitar factores desencadenantes: a) Evitar fármacos como antihipertensivos (antagonistas de canales de calcio, clonidina); anticolinérgicos (antidepresivos); antidiabéticos (incretinas) y cannabinoides; optimizar el control glucémicos y corregir las alteraciones hidroelectrolíticas (ambas medidas mejoran el vaciado gástrico).

En el caso de nuestra paciente estaban presentes los fármacos antidepresivos y a pesar de los antecedentes de consumo de tóxicos, en el momento actual negaba su consumo.

El tratamiento farmacológico es necesario con frecuencia. Incluye procinéticos (metoclopramida, domperidona, eritromicina). Las medidas dietéticas se emplean con éxito en la práctica, si bien no se dispone de estudios clínicos que evalúen la eficacia de las modificaciones dietéticas en el manejo de la gastroparesia.

Se recomienda disminuir el volumen de las comidas y aumentar su frecuencia, medidas generales para minimizar el RGE, incrementar el consumo de calorías en textura líquida (ya que el vaciado de los líquidos está conservado hasta sus estadios más avanzados) y restringir el consumo de fibra y grasa (pueden ser bien toleradas en forma líquida, por lo que no deben restringirse de forma sistemática)

Indicaciones de nutrición enteral:
1) Pérdida ponderal superior al 5-10% en los 3-6 meses previos respectivamente.
2) Incapacidad para alcanzar los requerimientos nutricionales mediante dieta y suplementación enteral.
3) Ingresos repetidos por síntomas refractarios que requieren tratamiento intravenoso e hidratación.
4) Necesidad de SNG de aspiración para alivio de los síntomas
5) En pacientes con cetoacidosis diabética frecuentes, náuseas, vómitos cíclicos y deterioro de la calidad de vida por la clínica.

La colocación de una yeyunostomía de alimentación (quirúrgica, endoscópica o mediante radiología intervencionista) se reserva para pacientes con gastroparesia severa y debe ser precedida por un período de prueba con SNY que objetive una mejoría clínica, como fue el caso de nuestra paciente.

No existe una recomendación unánime sobre qué fórmula enteral usar, ya que los estudios realizados incluyen un número limitado de pacientes, son de corta duración y con muestras muy heterogéneas. En la mayoría de los casos se pueden usar fórmulas estándar, incluso con fibra. Si el control metabólico es complicado pueden usarse fórmulas específicas para diabetes, que aportan menos hidratos de carbono (y estos son de absorción lenta) pero son ricas en grasa y fibra, lo que podría empeorar el vaciado gástrico. En el caso de la paciente en cuestión, fue necesario modificar la fórmula para mejorar la clínica digestiva y mejorar el control metabólico; siendo necesario una primera modificación a fórmula con fibra soluble por persistir la clínica gastrointestinal, y luego para optimizar el control metabólico fue preciso cambiar la fórmula a específica para diabetes.

Como conclusión, queremos destacar la importancia de la sospecha clínica de la gastroparesia diabética para un diagnóstico y tratamiento precoces, dadas las importantes complicaciones que tiene tanto en el control metabólico como en el estado nutricional. En estos casos, la nutrición enteral mediante SNY inicialmente y, si existe buena tolerancia, yeyunostomía de forma definitiva. Ello puede contribuir a una normalización en el perfil nutricional, desaparición de los síntomas gastrointestinales y mejoría muy evidente en la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Michael Camilleri, M.D., Adil E. Bharucha, M.D., and Gianrico Farrugia, M.D. "Epidemiology, Mechanisms and Management of Diabetic Gastroparesis". Clin Gastroenterol Hepatol .2011 January; 9(1): 5–e7.

2. Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Talley NJ. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. Am J Gastroenterol. 2012 Jan107(1):82-8.

3. Michael Camilleri, MD, Henry P. Parkman, MD, Mehnaz A. Shafi, MD, Thomas L. Abell, MD, and Lauren Gerson, MD, MSc. "Clinical Guideline: Management of Gastroparesis". Am J Gastroenterol .2013 January; 108(1): 18–38.

4. Camilleri M. "Clinical practice. Diabetic gastroparesis". N Engl J Med 2007; 356(8):820-9.

5. Parrish CR and Pastors JG. "Nutritional management of gastroparesis in people with diabetes". Diabetes Spectrum 2007;20(4):231-234.

6. Bouras EP, Vazquez MI and Aranda-Michel J. "Gastroparesis: From Concepts to Management". Nutr Clin Pract. 2013:28(4):437-47.

7. Choung RS, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ, Talley NJ. "Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population". Am J Gastroenterol 2012; 107: 82-88

8. Krishnan B, Babu S, Walker J, Walker AB, Pappachan JM. "Gastrointestinal complications of diabetes mellitus". World J Diabetes 2013; 4(3):51-63.

9. Parrish CR. Nutrition intervention for the patient with gastroparesis: an update. En: http://www.medicine.virginia.edu/clinical/departments/medicine/divisions/digestive-health/nutrition-support-team/nutrition-articles/ParrishArticle.pdf

caso 14

LO QUE LA VERDAD ESCONDE: LA PESADILLA DE UN CUSHING

AUTORES:
Moreno Martínez M
Sánchez Malo C
Álvarez O' Dogerthy A
De Damas Medina M

CENTRO DE TRABAJO:
UGC Endocrinología y Nutrición
Complejo Hospitalario de Jaén

Mujer de 38 años derivada a Consulta Endocrinología por sospecha de síndrome Cushing tras el hallazgo de un incidentaloma adrenal y ganancia ponderal excesiva en los últimos 18 meses. Entre sus antecedentes familiares destaca la agregación de diabetes mellitus: padre desde los 60 años; madre desde los 34 años, durante un año tratada con antidiabéticos orales, y posteriormente insulinizada; además tíos y primos maternos con diabetes desde la infancia. Entre los antecedentes personales de la paciente destacan:

• Diabetes mellitus de 5 años de evolución con buen control glucémico actual (hemoglobina glicosilada 7%). Diagnosticada a raíz de pérdida de unos 50 kg de peso, junto con síntomas cardinales de hiperglucemia, con una hemoglobina glicosilada de 14%, mínima cetonuria y los anticuerpos anti-GAD levemente positivos. Inició tratamiento con insulina basal y metformina, pasando posteriormente a insulina en pauta basal-bolo.

• Obesidad extrema. Hace 5 años pesaba más de 140 kg, y tras pérdida de unos 50 kg fue diagnosticada de diabetes mellitus (peso 82 kg, talla 166 cm, IMC 29,58 kg/m2 en abril 2012). Tras instaurar tratamiento insulínico fue ganando peso progresivamente (16 kg en los 6 meses siguientes), manteniendo buen control glucémico (hemoglobina glicosilada 7%). En el año siguiente volvió a ganar 50 kg (peso 144 kg, IMC 52,25 kg/m2 en noviembre 2015) que ella achacaba al tratamiento con morfina que tomaba por dolor lumbar. Un año después, continuaba la ganancia ponderal: peso 152 kg, IMC 56,32 kg/m2 en septiembre 2016.

• Hipertensión arterial de un año de evolución en tratamiento con dos fármacos antihipertensivos y buen control tensional.

• Hipercolesterolemia en tratamiento.

• Hernia discal L5-S1. Rectificación de lordosis cervical.

• Hipertensión pulmonar. Restricción ventilación pulmonar secundaria a obesidad.

• Colestasis hepática y esteatosis hepática grave en estudio por Digestivo.

• Trombocitopenia moderada en seguimiento por Hematología.

• Fracturas costales y en ramas isquio-pubianas, ambas hallazgo incidental en pruebas de imagen.

• Fibromialgia. Depresión.

• Hábitos tóxicos: Tabaquismo activo (20 cigarrillos/día). No ingesta etílica.

Estaba en tratamiento con insulina glargina (62 unidades), insulina glulisina (136 unidades/día), omeprazol 20 mg/24 horas, telmisartan 80 mg/ hidroclorotiazida 25 mg cada 24 horas, fenofibrato 145 mg/24 horas, morfina 60 mg/8 horas, diazepam 5 mg/8 horas, bromazepam, calcifediol mensual, pregabalina 300 mg/8 horas, metamizol 2 g/8 horas, ácido ursodeoxicólico 500 mg/8 horas.

En estudio de imagen solicitado por colestasis hepática se descubre un incidentaloma suprarrenal, que sumado a la ganancia de peso, hace que se empiece a sospechar un síndrome de Cushing. El servicio de Medicina Interna de su hospital de referencia inicia el estudio de hipercortisolismo, detectando cortisolurias ligeramente elevadas (422 y 379 µg/24 horas, para un valor normal menor de 350 mcg/24 horas) y un test de supresión con dexametasona patológico (0,5 mg/6 horas/48 horas; cortisol a las 8:00 am de 14,33 µg/dl), motivo por el cual es derivada a Consultas Externas de Endocrinología.

En la anamnesis destaca la preocupación de la paciente por la ganancia de peso excesiva en los últimos 18 meses, además de la aparición de nuevas estrías en abdomen, hematomas con mínimos traumatismos, aumento de vello facial, insomnio y limitación para la deambulación secundaria a lumbalgia que la obligaba a caminar ayudada por un bastón. Además, estaba en amenorrea desde hace 18 meses, coincidente con la ganancia de peso, previamente tenía menstruaciones regulares. Había estado en tratamiento hace 2 años con corticoides a altas dosis por polimialgias, pero desde entonces no los había vuelto a tomar. En la exploración física destacaba una obesidad de predominio abdominal, con distribución de la grasa generalizada y simétrica en cuello, nuca, tronco, hombros, incluyendo la parte proximal de las extremidades. Además presentaba estrías blanquecinas de distensión, junto con algunas más rosadas en abdomen, piel atrófica y presencia de vello terminal facial. No existía bocio. Revisamos las pruebas analíticas aportadas por la paciente, así como la prueba de imagen en la que se describía: "un nódulo suprarrenal derecho de aproximadamente 15mm, de densidad mixta y con componente graso, que probablemente correspondía a un mielolipoma suprarrenal". Decidimos solicitar una analítica basal de hormonas hipofisarias, así como repetir el cribado de hipercortisolismo:

• Analítica basal: cortisol 11,29 µg/dl, ACTH <5 pg/ml, TSH 2,56 µUI/mL, T4L 1,32 ng/dl, FSH 0,8 UI/l, LH <0,1 UI/l, estradiol 14,8 pg/ml, progesterona <0,05 ng/ml.

• Cortisol libre en orina de 24 horas: 184 µg/24 horas (normal hasta 270 µg/24 horas)

• Supresión débil con 1mg dexametasona a las 23:00 horas. Cortisol a las 8:00 am de 11,31 µg/dl (normal si es < 1,8 µg/dl)

• Cortisol en saliva a las 24:00 horas: 0,37 µg/dl (normal hasta 0,73 µg/dl)

Se detectó un hipogonadismo hipogonadotropo, y se confirmó que no existía supresión de cortisol tras dexametasona, pero esta vez la cortisoluria y el cortisol nocturno fueron normales. La paciente aseguraba haber tomado correctamente la dexametasona antes de la extracción. Existían muchas dudas diagnósticas, sobre todo por la interferencia de la obesidad en los resultados, por lo que se propuso ingreso hospitalario para completar el estudio de hipercortisolismo. El día anterior al ingreso solicitamos una nueva

determinación de cortisol en orina de 24horas, cuyo resultado volvió a ser normal (37,8 µg/24 horas). Durante el ingreso solicitamos un cortisol plasmático nocturno, realizamos una supresión con dexametasona a bajas dosis, posteriormente una supresión fuerte con dexametasona nocturna, y finalmente un test de estimulación con LHRH para valorar el eje gonadotropo.

Los resultados fueron los siguientes:

• Cortisol plasmático a las 23:00 horas: 14,74 µg/dl, que es patológico y demuestra la pérdida del ritmo circadiano del cortisol. Sin embargo, fue determinado el primer día del ingreso, que no es recomendable, por lo el resultado podría estar interferido por el estrés que supone el ingreso hospitalario. Además, no debemos olvidar que el cortisol salivar nocturno realizado previamente fue normal.

• Supresión con dexametasona a bajas dosis (0,5 mg/6 horas/48 horas). Analítica al día siguiente a las 8:00 am: cortisol plasmático 15,75 µg/dl, ACTH <5 pg/ml. Cortisoluria de 24 horas del día anterior: 66 µg/24 horas.

• Supresión fuerte con 8 mg dexametasona nocturna. Analítica al día siguiente a las 8:00 am: cortisol plasmático 14,36 µg/dl, ACTH <5 pg/ml.

• Test de estimulación con 100 µg de LHRH intravenoso. Analítica basal: LH 0,1 UI/l , FSH 1 UI/l, estradiol 5 pg/ml. A los 30 minutos: LH 0,77 UI/l , FSH 2,35 UI/l. A los 60 minutos: LH 0,79 UI/l , FSH 2,74 UI/l.

Después de analizar todas la pruebas complementarias, se confirma la ausencia de supresión de cortisol plasmático tras dexametasona, con una posible pérdida de ritmo de cortisol, pero cortisolurias repetidamente normales en nuestro centro. Podría tratarse de un síndrome de Cushing subclínico, ya que las frenaciones de cortisol son patológicas, la ACTH está disminuida y el cortisol urinario es normal, pero no debemos olvidar el contexto de la paciente (obesidad extrema, tabaquismo activo durante el ingreso, depresión). Se planteó solicitar una gammagrafía suprarrenal con yodometil-colesterol para filiar la imagen adrenal, ya que según el TC era compatible con un mielolipoma, y éste no es secretor de cortisol. Consideramos que en ese momento la paciente no era subsidiaria de tratamiento quirúrgico dadas las dudas diagnósticas, las comorbilidades asociadas al posible síndrome Cushing

(diabetes, hipertensión arterial...) estaban bien controladas, y la paciente presentaba un elevado riesgo quirúrgico (obesidad extrema, hipertensión pulmonar...). Posteriormente, la paciente abandonó el seguimiento, sin poder solicitar ninguna prueba de imagen más ni ver la evolución que tuvo posteriormente.

DISCUSIÓN

Para interpretar correctamente el estudio bioquímico de hipercortisolismo hay que tener en cuenta que pueden darse distintas situaciones con hipercortisolemia fuera del contexto del síndrome Cushing(1):

• Situaciones con hipercortisolemia habitualmente sin síntomas de cushing: amenorrea hipotalámica, estrés físico, malnutrición, anorexia nerviosa...

• Situaciones con hipercortisolemia que pueden presentar síntomas o signos de Cushing (Pseudocushing): obesidad mórbida, trastorno bipolar, depresión, alcoholismo, diabetes mal controlada.

Una reciente revisión publicada sobre el abordaje del Síndrome Cushing(2), replantea su diagnóstico basándose en las alteraciones antianabólicas del síndrome de Cushing. El objetivo es diferenciar a los pacientes con síndrome de Cushing de aquellos con obesidad asociada al síndrome metabólico. Según este artículo, ante la epidemia de obesidad de hoy en día, no se puede recurrir a los efectos anabólicos del cortisol para diagnosticar el síndrome de Cushing. Aboga por un diagnóstico clínico basado en los efectos antianabólicos del cortisol: osteopenia, piel fina y equimosis. La probabilidad de estar ante un síndrome de Cushing cuando estos tres efectos antianabólicos están presentes es del 95%. Sólo cuando exista una elevada probabilidad clínica de síndrome de Cushing, hay que recurrir al diagnóstico bioquímico, que se realizará con la determinación del cortisol libre urinario. En presencia de los tres efectos antianabólicos descritos antes, junto con una cortisoluria elevada, la probabilidad de estar ante un verdadero síndrome de Cushing es del 100% según el autor. Propone desterrar las pruebas de frenación de cortisol tras dexametasona en el cribado del Síndrome de Cushing, ya que existen muchos pacientes con obesidad y depresión, y en

presencia de depresión se altera la supresión de cortisol tras dexametasona.

El síndrome de Cushing subclínico (SCS) se debe a la producción autónoma de glucocorticoides que no cursa con los síntomas o signos específicos del síndrome de Cushing ("cara de luna llena", acumulación de grasa retrocervical, atrofia dérmica, miopatía proximal o estrías rojo-vinosas). No son específicos del síndrome de Cushing la obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia y osteoporosis. La función adrenocortical en el SCS no está regulada por los mecanismos de retroalimentación normales, pero la producción de cortisol no es de la magnitud suficiente para provocar la expresión florida propia del síndrome de Cushing. Debido a su aparente escasa o ausente sintomatología, son los incidentalomas adrenales los que llevan a la realización de un estudio funcional que definirá el SCS. La prevalencia de incidentalomas adrenales se estima en un 0,64%, y el SCS aparece aproximadamente en un 10% de los incidentalomas adrenales. El SCS es una etapa en un espectro contínuo de alteraciones que se inicia en el crecimiento de masa adrenal normofuncionante, que posteriomente se hace autónoma y, por último, genera una situación hiperfuncionate con repercusión subclínica o florida. El parámetro bioquímico que mejor define el SCS del sindrome de Cushing es la elevación mantenida de cortisol urinario. El riesgo de un incidentaloma no funcionante tiene de evolucionar hacia a SCS es del 3,8% en el primer año, y del 6,6% a los 5 años. El riesgo de que exista transición entre SCS y síndrome de Cushing es del 12,5% después de un año(3).

La prueba que con más frecuencia se incluye en el diagnóstico del SCS es la falta de supresión de cortisol tras la administración de dexametasona (ya sean 1 mg, 2 mg/día en 2 días o 8 mg), es la prueba más sensible porque puede alterarse antes de que la cortisoluria sea patológica. La determinación de cortisol en orina deberá realizarse siempre que la prueba de supresión con dexametasona sea patológica. Otras pruebas son la falta de ritmo circadiano, la disminución de la concentración basal de ACTH o su falta de elevación tras la administración de hormona liberadora de ACTH. La gammagrafía suprarrenal con yodometil-colesterol informa acerca de la unilateralidad o bilateralidad de la captación.

La trascendencia del hallazgo del SCS viene dada por su posible repercusión clínica y su capacidad de progresar hacia un síndrome Cushing florido.

Entre un 0-11% de los casos de SCS evolucionan a un síndrome Cushing florido, siendo el tamaño superior a 3 cm el principal factor de riesgo. La autonomía adrenal del SCS implica un mínimo grado de hiperfunción, que implica alteraciones inespecíficas, pero no inocuas: hipertensión arterial, engrosamiento de la capa íntima- media de las arterias, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, hipertrigliceridemia, hiperfibrinogenemia, elevado riesgo cardiovascular y osteoporosis. Tras la cirugía del incidentaloma se produce un descenso en la prevalencia de obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, hiperfibrinogenemia y riesgo cardiovascular.

Es imprescindible realizar un seguimiento tanto funcional como morfológico de los pacientes con SCS, especialmente si se encuentran en grupos de riesgo de progresión de tamaño, de desarrollo de síndrome de Cushing, o muestran patología potencialmente relacionada con el hipercortisolismo.

Son susceptibles de tratamiento quirúrgico los pacientes con incidentalomas de gran tamaño o con signos evidentes de hipercortisolismo bioquímico (cortisol libre urinario elevado), aunque no presenten repercusión clínica específica o propia del síndrome de Cushing. En los casos unilaterales, la adrenalectomía laparoscópica con cobertura esteroidea intraoperatoria es resolutiva. En los casos bilaterales, será la gammagrafía adrenal la que indicará si debe actuar sobre una o sobre las dos suprarrenales. Las dudas surgen cuando existen signos iniciales de autonomía adrenocortical, como es la falta de supresión tras dexametasona como única alteración funcional, tal es el caso de nuestra paciente. En estos casos, antes de plantear cirugía, hay que valorar la comorbilidad asociada con mal control, la edad, el riesgo quirúrgico y la colaboración de un cirujano laparoscópico experimentado que minimice la agresión quirúrgica.

En resumen, el caso clínico presentado supone un gran reto diagnóstico: ¿se trata de un verdadero síndrome de Cushing subclínico?, ¿la falta de supresión de cortisol tras dexametasona es patológica o realmente está alterada por otros factores como la depresión? ¿el incidentaloma adrenal corresponde realmente con un mielolipoma?. Son preguntas que hoy en día están sin respuesta. Probablemente el seguimiento clínico de la paciente será capaz de dilucidar qué sucede realmente.

CONCLUSIONES

• El diagnóstico bioquímico de hipercortisolemia debe plantearse en aquellos pacientes con síntomas y/o signos sugestivos de síndrome de Cushing, en los incidentalomas suprarrenales, pero también en los casos con formas menos floridas de la enfermedad (diabetes mellitus e hipertensión arterial con mal control, osteoporosis en un varón de etiología no filiada, alteraciones menstruales...). Supone un gran reto diagnóstico, muchas veces superior al de averiguar su etiología. Hay pacientes que sin síndrome de Cushing que pueden presentar hipercortisolemia, por ejemplo en los casos de depresión. Por otra parte, hay pacientes con síndrome de cushing con secreción de cortisol cíclica o muy leve.

• El síndrome de Cushing subclínico se desarrolla en un porcentaje significativo de incidentalomas adrenales. Representa un estadio intermedio entre la normalidad y el Cushing florido. Se asocia con comorbilidad cardiovascular, metabólica y ósea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Estrada J, Abad A, Aller J. Síndrome de Cushing. Manual de Endocrinología y Nutrición. 2016

2. Lynn L. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. N Engl J Med.2017;376:1451-9.

3. Salvador J, Gómez F, Santos E. Síndrome de Cushing subclínico. Endocrinol Nutr.2004;51(5):287-94.

caso 15

PACIENTE CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA Y UNA MUTACIÓN GENÉTICA HASTA AHORA NO CONOCIDA

AUTORES:
Novo Rodríguez C.
Ávila Rubio V.
Hayón Ponce M.
Serrano Laguna MC.
Torres Vela E.

CENTRO DE TRABAJO:
UGC de Endocrinología y Nutrición
del Hospital Campus de la Salud
Granada

INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) o "enfermedad de los huesos de cristal", es un trastorno hereditario del tejido conectivo que comprende un amplio espectro de presentaciones fenotípicas. Se trata de un trastorno genéticamente heterogéneo (90% de los casos se deben a mutaciones autosómicas dominantes y 10% se deben a mutaciones autosómicas recesivas o de causa desconocida). Actualmente se tiende a referirse a ella como "Síndrome de Osteogenesis Imperfecta" caracterizado por: baja masa ósea, fragilidad ósea, y amplio espectro en cuanto a su gravedad clínica: desde sujetos con huesos casi rectos y muy pocas fracturas a otros con múltiples fracturas incluso intraútero.

La incidencia estimada de OI es de aproximadamente 1 por cada 20.000 nacimientos [1]. OI es más comúnmente causada por mutaciones en los genes que codifican las cadenas alfa-1 y alfa-2 de colágeno tipo I [2] o proteínas implicadas en la modificación postraduccional del colágeno tipo I. Las fibras de colágeno tipo I son polímeros de tropocolágeno, cada una de las cuales es una triple hélice que contiene porciones de una cadena alfa 2 y dos cadenas polipeptídicas alfa 1 (figura 1).

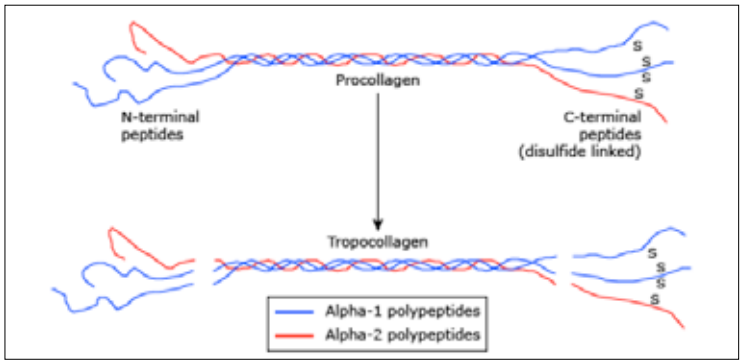


FIGURA 1.
El primer paso en la síntesis del colágeno tipo I en el hueso es la producción de polipéptidos alfa-1 y alfa-2. Un polipéptido alfa-2 (rojo) y dos polipéptidos alfa-1 (azul) se unen para formar una estructura helicoidal conocida como procolágeno (arriba). Los propéptidos amino y carboxi-terminales del colágeno tipo I se escinden de la molécula de procolágeno, dando como resultado la formación de tropocolágeno (abajo).

El síndrome de OI comprende un conjunto de enfermedades producidas por un desorden del tejido conectivo, que afecta a la producción del colágeno, principalmente del tipo I. El colágeno tipo I es una proteína estructural importante para el hueso, el tendón, el ligamento, la piel y las escleróticas.

El manejo clínico de la OI es multidisciplinar.

CASO CLÍNICO

Mujer de 35 años diagnosticada de OI y en seguimiento por Traumatología del Hospital de Guadix, remitida desde dicho servicio para valoración por nuestra parte. Sin antecedentes familiares de interés. Como antecedentes personales: osteogénesis imperfecta no filiada de diagnóstico neonatal. Había sido intervenida quirúrgicamente de múltiples fracturas (fémur, tibias, rótula) No tenía hábitos tóxicos. En tratamiento habitual con hidroferol cada 15 días. Nunca había recibido tratamiento antiosteoporótico. Deambula escasamente con bastón, acude en silla de ruedas tras la última fractura hace 2 meses. En cuanto a la exploración física destaca: TA 100/70 mmHg; peso 42.9 kg; talla 134 cm; IMC 23.9 kg/m2. Fascies triangular. Escleróticas blancas. Tórax en quilla. Acortamiento MID. Férula en MII. Datos analíticos relevantes: Calcio 9.1 mg/dl, fósforo 4.1 mg/dl, magnesio 1.8 mg/dl, PTHi 29 pg/ml, osteocalcina 25.3 ng/ml, P1NP 17.3 ng/ml, CTX 0.28 ng/ml, 25OH-vitamina D 18 ng/ml. Inicialmente las manifestaciones y presentación clínica nos hicieron sospechar OI tipo III.

Se solició Radiografía de columna, cadera y miembro inferior derecho (figura 2).

FIGURA 2.
A. Se observa escoliosis vertebral marcada, así como deformidad pélvica derecha con adelgazamiento cortical y agenesia del miembro inferior.
B. Miembro inferior derecho con incurvación diafisaria del peroné por displasia debido a fallo en la formación del hueso perióstico.

Disponíamos de DEXA reciente con valores en cuello femoral de DMO 0.386 gr/cm2, Tscore -4.2, Zscore -4 DS; en cadera total DMO 0.392 gr/cm2, Tscore -4.5, Zscore -4.4 DS; en columna lumbar DMO 0.554 gr/cm2, Tscore -4.5, Zscore -4.4 DS (figura 3).

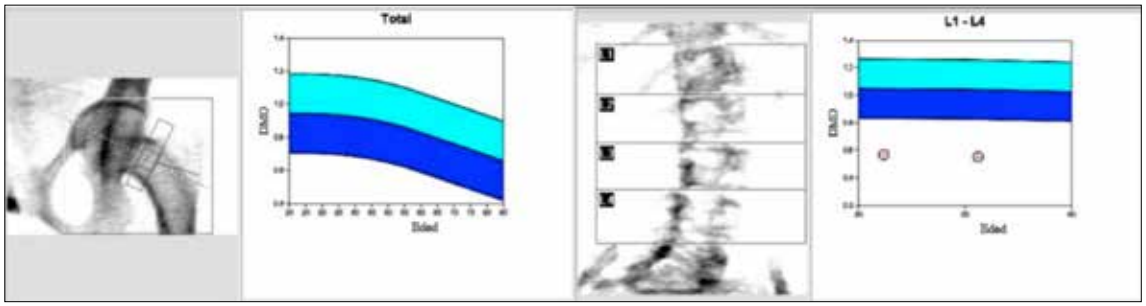


FIGURA 3.
Izquierda: Densitometría ósea en cadera total.
Derecha: Densitometría ósea en columna lumbar.

Además, se solicitó estudio genético, encontrando una mutación hasta ahora no descrita identificando en heterocigosis una delección del gen COL1A1 en fase de tres nucleótidos (c.206_208delTGT) que da lugar a la pérdida del aminoácido leucina 69 de la proteína - p.(Leu69del). Este residuo se encuentra en un dominio conservado de la proteína. La frecuencia alélica de esta variante es nula en bases de datos de población control y el estudio in sílico lo cataloga como patogénico, sin embargo, no existen referencias bibliográficas que lo apoyen. Se nos aconsejó ampliar el estudio de esta variante también en los progenitores para determinar su segregación u origen de novo, el cuál está pendiente.

La paciente ya hacía tratamiento rehabilitador por vía privada. Finalmente, se indicó tratamiento con Zoledronato 5 mg mediante infusión intravenosa anual. Se ha puesto la primera dosis sin evidencia de complicaciones y está pendiente de revisión postratamiento.

DISCUSIÓN

El diagnóstico debe considerarse en pacientes con fragilidad ósea y cualquiera de las siguientes manifestaciones clínicas:

- Fracturas excesivas o atípicas (huesos quebradizos)
- Baja estatura
- Escoliosis
- Deformidades basilares del cráneo
- Escleróticas azules
- Pérdida de la audición
- Dientes opalescentes que se desgastan rápidamente (dentinogénesis imperfecta)
- Aumento de la laxitud de los ligamentos y la piel
- Huesos wormianos (huesos pequeños e irregulares a lo largo de las suturas craneales).

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, los marcadores de formación ósea (propeptido C-terminal de procolágeno tipo I) pueden ser más bajos, y los marcadores de reabsorción ósea (C-telopeptido de colágeno tipo I) pueden ser más altos en OI, particularmente en sujetos gravemente afectados [3].

Aunque la determinación de la densidad mineral ósea (DMO) está ahora ampliamente disponible; pocos pacientes con OI han sido investigados usando este método. La DMO es normal en un número minúsculo de casos. En la mayoría de los casos, sin embargo, la DMO está muy por debajo del rango normal, como lo demuestra el Zscore en niños y el Tscore en adultos. Al igual que en la osteoporosis, la baja DMO es probablemente un factor de riesgo fracturas. Sin embargo, la definición de osteoporosis desarrollada por la OMS, es decir, un Tscore inferior a 2,5 no está validado prospectivamente en

adultos con OI [4]. El diagnóstico diferencial incluye abuso infantil, raquitismo, osteomalacia y otros síndromes esqueléticos raros. El diagnóstico por lo general se puede hacer clínicamente en pacientes con una historia positiva y / o varias manifestaciones extra-esqueléticas. Sin embargo, el diagnóstico puede ser difícil en ausencia de estas características. La biopsia de la piel para el análisis de genes de colágeno tipo I y / o la prueba de ADN genómico para mutaciones en COL1A1 y COL1A2 puede ser útil. Sin embargo, los resultados normales de estas pruebas no excluyen el diagnóstico, como hemos visto en nuestro caso.

La mayoría de los pacientes con OI tienen una mutación autosómica dominante en COL1A1 (localizada en 17q21.31-q22) o COL1A2 (localizada en 7q22.1) que afecta la estructura de una de las dos cadenas alfa de colágeno tipo I. La gravedad de la presentación clínica depende del efecto de la mutación [5 - 9]. La Tabla 1 resume la clasificación basada en los genes implicados de tipo I a Tipo XV.

OI type	Inheritance	Affected Gene	Protein	Defect	Phenotype
Classical Silence types					
I	AD	COL1A1/COL1A2	α1(1) collagen	Collagen quantity	Mild, non-deforming
II	AD	COL1A1/COL1A2	α1(1)/α2(1)collagen	Collagen structure	Perinatal lethal
III	AD	COL1A1/COL1A2	α1(1)/α2(1)collagen	Collagen structure	Progressive deformity
IV	AD	COL1A1/COL1A2	α1(1)/α2(1)collagen	Collagen structure	Moderately deforming
V	AD	IFITM5	BRIL	Matrix mineralization	Moderate distinct histology, and hyperplastic callus
VI	AR	SERPINF1	PEDF		Moderate to severe
VII	AR	CRTAP	CRTAP	Prolyl 3 hydroxylation	Severe to lethal
VIII	AR	LEPRE1	P3H1	Prolyl 3 hydroxylation	Severe to lethal
IX	AR	PPIB	CyPB	Prolyl 3 hydroxylation	Moderate to lethal
X	AR	SERPINH1	HSP47	Collagen chaperoning	Severe
XI	AR	FKBP10	FKBP65	Telopeptide hydroxylation	Progressive deforming, Bruck syndrome
XII	AR	SP7	SP7/osterix	Osteoblast development	Moderate
XIII	AR	BMP1	BMP1/mTLD	Collagen processing	Severe, high bone mass
XIV	AR	TMEM38B	TRIC- B	Cation channel defect	Moderate to severe
XV	AR AD	WNT1 WNT1	WNT1 WNT1		Variable severity Early- onset osteoporosis

TABLA 1.
Clasificación en tipos de OI según el gen implicado. AD: Autosómica dominante. AR: Autosómica recesiva.

Como ejemplo, las mutaciones en COL1A1 o COL1A2 que conducen a cantidades disminuidas de colágeno normal causan el fenotipo leve visto en el tipo I OI. Por el contrario, las mutaciones que interrumpen la formación de la triple hélice de colágeno tipo I normal causan la muerte fenotipo visto en el tipo IIA OI. Otras mutaciones de COL1A1 y COL1A2 que dan lugar a defectos estructurales de la proteína causan formas moderadas (tipo IV) y severas, pero no letales (tipo III) de OI. Dichas formas clínicas quedan reflejadas en la tabla 2.

Type (MIM#)	Inheritance (gene)	Severity	Fractures	Bone deformity	Stature	DI	Sclerae	Hearing loss
I (#166200)	AD (COL1A1 or COL1A2)	Mild	Few to 100	Uncommon	Normal or slightly short for family	Rare	Blue	Present in approximately 50%
II (IIA - #166210, IIB - #610854)	AD (IIA - CO1A1 or COL1A2) AR (IIB - CRTAP)	Perinatal lethal	Multiple	Severe	Severely short stature	+	IIA - Dark blue IIB - Light blue	-
III (#259420)	AD; (COL1A1 or COL1A2)	Severe	Multiple	Moderate to severe	Very short	+	Blue at birth, becoming normal with age	Frequent
IV (#166220)	AD (COL1A1 or COL1A2)	Moderate to mild	Multiple	Mild to moderate	Variably short stature	+/-	Normal to gray	Some
V (#610967)	AD (IFITM5)	Moderate	Multiple with hypertrophic callus	Moderate	Variable	No	Normal	No
VI (#610968)	AR (SERPINF1); rarely AD with parental mosaicism	Moderate	Multiple	Rhizomelic shortening	Mild short stature	No	Normal to faintly blue	No
VII (#610682)	AR (CRTAP)	Moderate	Multiple	Yes	Mild short stature	No	Normal to faintly blue	No
VIII (#610915)	AR (LEPRE1)	Lethal/severe	Multiple	Moderate to severe; bulbous "popcorn" sepiphyses	Short-limbed dwarfism	No	Normal	Not reported
IX (#259440)	AR (PPIB)	Lethal/severe	Multiple	Moderate to severe	Short-limbed dwarfism	+	Blue	No
X (#613848)	AR (SERPINH1)	Lethal/severe	Multiple	Severe	Severe short stature	+	Blue	Not reported
XI (#607063)	AR (FKBP10)	Severe	Multiple	Severe	Severe short stature	No	Normal	Not reported

TABLA 2.
Características clínicas de la osteogénesis imperfecta (OI) por tipo.

Los objetivos de la terapia para los pacientes con OI son reducir la tasa de fracturas, prevenir las deformidades de los huesos largos y la escoliosis, minimizar el dolor crónico, y maximizar la movilidad y otras capacidades funcionales [10]. El tratamiento requiere un enfoque coordinado por un equipo multidisciplinar y consiste en terapia física rehabilitadora, intervenciones quirúrgicas, fármacos y, en algunos casos, terapias experimentales [11].

No existen pautas o protocolos escritos para la evaluación y la monitorización previas al tratamiento con bifosfonatos en niños con OI, por lo que se asume que es similar a la de los adultos con osteoporosis.

La ingesta de calcio y vitamina D se basa en las dietas recomendadas para la edad de un niño (700-1300 mg / día de calcio y 400-600 UI de vitamina D). El niño debe ser suplementado antes del tratamiento cuando la ingesta dietética sea inadecuada. Los niveles de calcio, fósforo y PTHi así como la función renal deben evaluarse antes del inicio del tratamiento y se deben monitorizar cada 6-12 meses.

Los bifosfonatos son el pilar de la terapia farmacológica de prevención de fractura para la mayoría de las formas de OI (excepto para el tipo VI, en el que la mineralización ósea es defectuosa), aunque ninguno está aprobado específicamente para su uso en niños o adultos con OI. El intervalo óptimo de dosis, el intervalo de dosificación, la duración del tratamiento y el perfil de eficacia y seguridad a largo plazo aún no se han establecido. La mayoría de estudios sugieren el tratamiento con pamidronato intravenoso para pacientes con todas las formas de OI, excepto el tipo VI, en el que los beneficios clínicos son más importantes que los potenciales riesgos a largo plazo (es decir, aquellos con deformidades de la espina dorsal, fracturas de compresión vertebral y ≥3 fracturas por año) (Grado 2C) [12]. La duración sugerida del tratamiento es de dos a cuatro años. En los últimos años se está utilizando en los niños zoledronato intravenoso [13], bifosfonato con ventajas sobre el pamidronato: al ser más potente se necesita menos cantidad y dura más el efecto, lo que permite alargar el intervalo de tiempo entre los ciclos.

CONCLUSIONES

La OI es un trastorno heterogéneo con un amplio espectro de caracteres clínicos y una gran diversidad genética. A pesar de que la mayoría de los casos de OI son causados por mutaciones COLIA1 / A2, se han identificado nuevas causas genéticas en los últimos años. Todavía no hay una cura para la OI, el tratamiento se dirige a prevenir o controlar los síntomas que son variables según el tipo. Los bifosfonatos han sido el fármaco más ampliamente investigado y utilizado para el tratamiento de las formas moderadas y graves. Los nuevos conocimientos acerca de la fisiopatología de la OI, obtenidos mediante la identificación del defecto genético subyacente, permitirán en un futuro disponer de más opciones terapéuticas para esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marini JC. Osteogenesis imperfecta: comprehensive management. Adv Pediatr 1988; 35:391.

2. Prockop DJ, Kivirikko KI. Heritable diseases of collagen. N Engl J Med 1984; 311:376.

3. Lund AM, Hansen M, Kollerup G, et al. Collagen-derived markers of bone metabolism in osteogenesis imperfecta. Acta Paediatr 1998; 87:1131.

4. Zionts LE, Nash JP, Rude R, Ross T, Stott NS (1995) Bone mineral density in children with mild osteogenesis imperfecta. J Bone Joint Surg Br 77: 143-147.

5. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet 1979;16:101.

6. Cohn DH, Byers PH, Steinmann B, Gelinas RE. Lethal osteogenesis imperfecta resulting from a single nucleotide change in one human pro alpha 1(I) collagen allele. Proc Natl Acad Sci U S A 1986; 83:6045.

7. Byers PH, Starman BJ, Cohn DH, Horwitz AL. A novel mutation causes a perinatal lethal form of osteogenesis imperfecta. An insertion in one alpha 1(I) collagen allele (COL1A1). J Biol Chem 1988;263:7855.

8. Cohn DH, Apone S, Eyre DR, et al. Substitution of cysteine for glycine within the carboxyl-terminal telopeptide of the alpha 1 chain of type I collagen produces mild osteogenesis imperfecta. J Biol Chem 1988;263:14605.

BIBLIOGRAFÍA

9. Gajko-Galicka A. Mutations in type I collagen genes resulting in osteogenesis imperfecta in humans. Acta Biochim Pol 2002; 49:433.

10. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. Lancet 2004; 363:1377.

11. Monti E, Mottes M, Fraschini P, et al. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. Ther Clin Risk Manag 2010; 6:367.

12. Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: histomorphometric effects of long-term therapy. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:511.

13. Glorieux FH, Bishop N, Bober M, Brain CE, De¬vogelaer J, Fekete G, Forin V, Hopkin RJ, Kaitila I, Lee B, Lorenc R, Mahan JD,McCalister JA, Petti¬for JM, Plotking H, Rauch F, Salusky IB, Shaw N, Showalter L, Steelman JW, Steiner R, Tan M, Zhou W, Bucci-Rechtweg C : Intravenous zoledronioc acid compared to intravenous pamidronate in chil¬dren with severe osteogenesis imperfecta. Calcif Tissue Int 2008; 82:S85.

caso 16

TRASTORNO DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL DE DIAGNÓSTICO TARDÍO

AUTORES:
Abuín Fernández J
Doulatram Gamgaram VK
Sánchez Torralvo FJ
Ruiz García I
Contreras Bolívar V
Morillas Jiménez V
Esteva de Antonio MI

CENTRO DE TRABAJO:
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Regional Universitario de Málaga

INTRODUCCIÓN

Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) constituyen un amplio abanico de patologías originadas por alguna anomalía en alguna de las etapas del desarrollo fetal. Su frecuencia es baja y debido a ello entran en la clasificación de "enfermedades raras".

Presentamos el caso de una mujer de 19 años que consulta por amenorrea primaria y talla baja. En la analítica que aporta se evidencia un patrón de hipogonadismo hipergonadotropo.

CASO CLÍNICO

Mujer de 19 años nacida a término mediante cesárea por cordón enrollado; buen desarrollo cognitivo, con buenas calificaciones académicas; estancamiento ponderal en 147.5 cm a los 17 años (P <1). Refiere haber tenido otitis de repetición en el pasado, incluso precisando drenaje timpánico. No antecedentes familiares relevantes.

Fenotípicamente resalta separación de areolas (escaso desarrollo mamario), cuello alado, axilarquia 1 y pubarquia 2. Múltiples nevus por todo el cuerpo.

Con el diagnóstico de sospecha de síndrome de Turner se realizan diversas pruebas complementarias para confirmarlo:

*Ecografía pélvica transrectal: no se observan útero ni ovarios.

*Resonancia pélvica: no se aprecian restos de Müller pero sí parece haber esbozo uterino.

*Densitometría ósea: datos compatibles con osteoporosis.

*Genotipo: 45X0/46XY.

Dados los hallazgos se modifica la sospecha inicial por el diagnóstico definitivo de Disgenesia gonadal mixta.

La paciente será comentada con Ginecología para realización de laparoscopia exploradora para valoración de restos gonadales y extirpación dado el elevado riesgo de malignización de sus gónadas. Posteriormente se valorará sustitución hormonal con estrógenos.

DISCUSIÓN

Clasificación

La determinación del sexo genético tiene lugar en el momento de la fecundación, mientras que la diferenciación de los sexos gonadal y genital se produce durante periodos críticos de la vida fetal.

Cuando estos comportan una diferenciación genital externa ambigua o discordante con el sexo genético o gonadal, pueden ser denominadas "estados intersexuales".

A grandes rasgos podemos clasificar estos cuadros en uno de estos tres grandes grupos (de acuerdo con el documento de consenso de la Asociación Española de Pediatría de 2011):

• ADS con anomalías cromosómicas: donde se incluiría el caso a tratar por lo que hablaremos más a fondo a continuación.

• ADS con cariotipo 46,XX (anteriormente pseudohermafroditismo femenino), donde habría tres subgrupos: aquellos con anomalías en la diferenciación del ovario, aquellas causas de virilización de los genitales femeninos (siendo la más frecuente la hiperplasia suprarrenal congénita) y aquellos con malformaciones urogenitales que simulan una virilización pero no por razones de índole hormonal.

• ADS con cariotipo 46,XY (anteriormente pseudohermafroditismo masculino), que incluiría tres subgrupos: aquellos con anomalías en la diferenciación del testículo, aquellas alteraciones en la síntesis de andrógenos, las anomalías en la síntesis o acción de la hormona antimülleriana (MIF) y por último malformaciones urogenitales aislados o complejos.

ADS con Anomalías Cromosómicas – Disgenesia Gonadal Mixta 45,X/46,Xy

La disgenesia gonadal mixta 45,X/46,XY (DGM 45,X/46,XY) es un trastorno del desarrollo sexual (TDS) asociado a un número anormal de cromosomas sexuales como resultado del mosaicismo del cromosoma Y que provoca a un desarrollo gonadal anómalo.

Las manifestaciones clínicas son muy variables, desde virilización parcial y genitales ambiguos a pacientes con un fenotipo completo masculino o femenino. El hallazgo más común es el desarrollo asimétrico de los testículos, a menudo con un testículo disgenético y una cintilla gonadal. En ambos sexos puede darse una estatura corta y tienen un alto riesgo de desarrollar gonadoblastomas y disgerminomas. El desarrollo psicomotor es normal.

La mayoría de pacientes tienen un cariotipo 45,X/46,XY, con el fenotipo de las gónadas y de los genitales externos dependiendo de la proporción de células monosómicas. La presencia de líneas celulares 45,X se asocia frecuentemente con reordenamientos del cromosoma Y (generalmente cromosomas Y dicéntricos y en anillo), que pueden influir en el fenotipo. Todos los casos son esporádicos. Se han establecido varias correlaciones genotipo-fenotipo: expresión parcial del gen SRY (que lleva a la disgenesia testicular parcial, como resultado de una disminución de la síntesis de testosterona y, por tanto, a un déficit de virilización), la presencia del locus del gonadoblastoma (TSPY1) en el cromosoma Y en mujeres (asociado con un incremento del riesgo de desarrollo de neoplasmas), y la pérdida de dosis del gen SHOX que lleva a una estatura corta. La formación del útero se debe a la falta de producción de la hormona antimulleriana.

El diagnóstico se realiza mediante análisis citogenético. Puede realizarse un análisis de cariotipo prenatal, postnatal en pacientes con genitales ambiguos, o más adelante en pacientes con problemas de fertilidad.

Se facilitará el tratamiento multidisciplinar en un centro para TDS en casos obvios de genitales ambiguos, permitiendo la toma de decisiones informada para la asignación de sexo y el planteamiento de procedimientos. A su debido tiempo, se realizará una reconstrucción quirúrgica de los genitales. Se recomienda la gonadectomía en pacientes con una asignación de sexo femenino debido al incremento de riesgo de gonadoblastoma. En pacientes con asignación de sexo masculino, se requiere orquidopexia para fijar los testículos en el escroto y puede ser recomendable una biopsia en la pubertad. Generalmente, la gónada más disgenética debe ser eliminada. Debido al incremento de riesgo de malignidad, deben realizarse ecografías de las gónadas regularmente. En algunos pacientes, debe discutirse la posibilidad de tratamiento con hormona de crecimiento si se detecta una estatura baja.

CONCLUSIONES

Afortunadamente cada vez es menos frecuente que se dé un diagnóstico tan tardío en una paciente con un fenotipo tan característico dado que la mayor parte de dichos diagnósticos suelen estar ya hechos por Pediatría en edades mucho más temprana. No por ello debemos dejar de conocerlos y estudiarlos para evitar demorar más las posibilidades terapéuticas.

Este caso vale para ejemplificar la necesidad de la identificación fenotípica de este tipo de pacientes, siempre con el soporte de un equipo multidisciplinar dada el complejo tratamiento que merecen estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1) Asociación Española de Pediatría – Anomalías de la diferenciación sexual – Protocolo 2011, ISBN ISSN 2171-8172

2) Ono M, Harley VR. Disorders of sexual development: new genes, new concepts. Nat Rev Endocrinol. 2013; 9(2): 79-91.

3) Arboleda VA, Samdberg DE, Vilain E. DSDs: genetics, underling, pathologies and psychosexual differentiation. Nat Rev Endocrinol. 2014; 10 (10): 615.

4) Larney C, Bailey TL, Koopman P. Switching on sex: transcriptional regulation of the testis- determining gene SRY. Development. 2014; 141 (11): 2195- 205.

5) Sánchez de la Cruz B, Nieto A. Desarrollo sexual normal y anormal. En: Sánchez de la Cruz B, editora. Ginecología Infanto juvenil. Editorial Médica Panamericana. 2011; 226-235.

6) Siegfried KR. In searchs of determinant: gene expression during gonadal sex differentiation. J Fish Biol. 2010; 76 (8): 1879-1902.

7) Nistal M, Paniagua R, González-Peramato P, Reyes-Múgica M. Gonadal Dysgenesis. Pediatr Dev Pathol. 2014; (8): 15-24.

caso 17

CAUSA INSÓLITA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL GESTACIONAL

AUTORES:
Barrera Martín, A.
Moreno Moreno, P.
Rebollo Román, Á.
Herrera Martínez, A.D.
Gálvez Moreno, M.Á.

CENTRO DE TRABAJO:
Hospital Universitario Reina Sofía
Córdoba

CASO CLÍNICO

Mujer de 39 años, sin antecedentes de interés, derivada a consulta de Endocrinología para descartar feocromocitoma, al presentar crisis hipertensiva durante la gestación (parto pretérmino mediante cesárea urgente a las 33 semanas por preeclampsia) y elevación de metanefrinas fraccionadas en orina. Refiere como única sintomatología, crisis de cefalea brusca, de aparición y desaparición espontáneas de aproximadamente un año de evolución. Tratamiento domiciliario: Doxazosina 4 mg/24 h.

ANTECEDENTES FAMILIARES

Madre con HTA. Abuela materna fallecida de crisis hipertensiva a los 51 años.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso 64.6 kg, talla 165 cm, IMC 23.7 kg/m^2. TA 117/81 mmHg. FC 70 lpm. No bocio ni adenopatías en la palpación cervical.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS QUE APORTA

- Analítica orina 24h (durante preeclampsia):
    - Catecolaminas fraccionadas: Adrenalina y dopamina normales. **Noradrenalina 1436.76 nmol/24h** (Normal: 0-504).
    - Metanefrinas fraccionadas: **Normetanefrina 14121.17** nmol/24h (Normal: 400-2424). Metanefrinas: normales.
    - Otras aminas: Ácidos vanilmandélico, 5-hidroxiindolacético y homovalínico normales.

- RM abdomino-pélvica: sin hallazgos.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS SOLICITADAS SECUENCIALMENTE

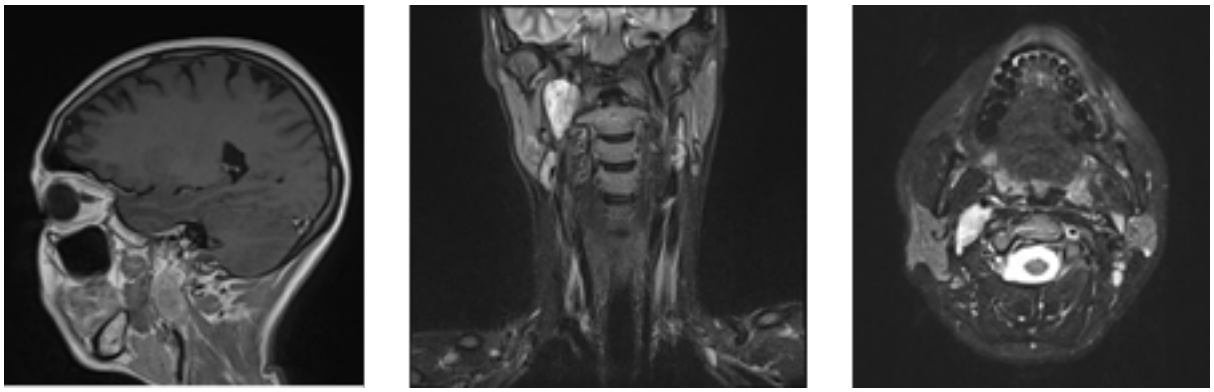
- Analítica: Glucosa, creatinina, iones, magnesio, calcio, fosfato, PTH, hormonas hipofisarias, renina y aldosterona normales. Metanefrina en plasma: 12 pg/ml (Normal <90 pg/ml) y normetanefrina 253 pg/ml (Normal <180 pg/ml).

- Gammagrafía de cuerpo entero (simpaticoadrenal, I123-MIBG): Distribución del radiotrazador fisiológica.

- Analítica orina 24h:

  - Catecolaminas fraccionadas: Adrenalina y dopamina normales. Noradrenalina 2920.5 nmol/24h.
  - Metanefrinas fraccionadas: Normetanefrina 7068.65 nmol/24h. Metanefrinas: normales.
  - Otras aminas: normales.

- RM con contraste iv corporal total (figura 1): Lesión de morfología lobulada y 35 mm, localizada en región superior de espacio carotídeo derecho, con intenso realce tras contraste, compatible con paraganglioma del vago.



(A) (B) (C)

FIGURA 1.
(A, B y C): Corte sagital (A), coronal (B) y transversal (C) de RM, donde se puede ver lesión lobulada de 35 mm, sugestiva de paraganglioma del vago.

- TC con contraste iv de cuello (figura 2): Tumoración heterogénea, densa, con zonas de necrosis y aspecto de vascularización importante, localizada entre carótida y yugular derechas, de unos 38 mm. Compatible con paraganglioma.

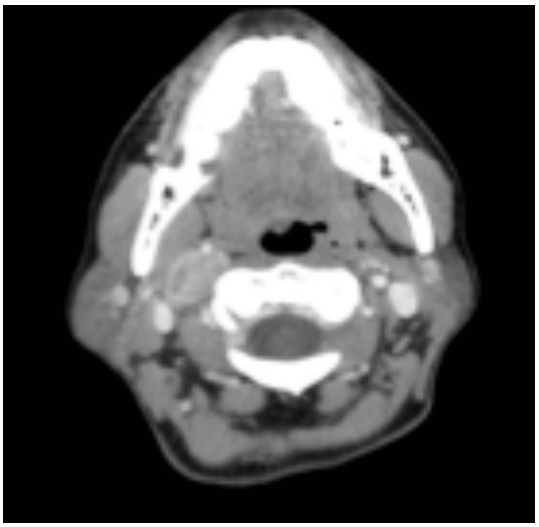


FIGURA 2.
Corte transversal de TC cervical, donde se puede ver tumoración heterogénea en región cervical alta derecha.

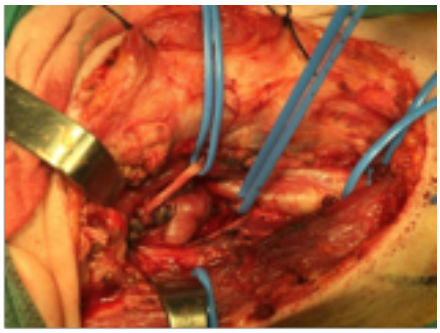
JUICIO CLÍNICO

Paraganglioma del vago derecho productor de noradrenalina y normetanefrinas.

EVOLUCIÓN

Interconsulta al servicio de Otorrinolaringología, que derivó al servicio de Otorrinolaringología de referencia, interviniéndose la paciente (figura 3) tras embolización del paraganglioma el día previo. Normalidad en valores de tensión arterial y de catecolaminas/metanefrinas tras la cirugía. Disfagia leve y disfonía en rehabilitación tras cirugía.

(A)



(B)

FIGURA 3.
(A y B):

A) Campo quirúrgico a nivel cervical derecho, marcada zona de incisión.

B) Campo quirúrgico, donde se puede observar paraganglioma vagal y vasos cervicales.

- Estudio genético negativo, descartándose secuencialmente mutaciones puntuales, deleciones o duplicaciones de los genes: SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF1 y SDHAF2. Tampoco se identifica ninguna variante susceptible de ser considerada como patogénica o de significado incierto en las regiones analizadas de los genes: EPAS1, KIF1B, MAX, MDH2, RET, TMEM127 y VHL.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Los tumores neuroendocrinos que surgen de la médula adrenal y de los ganglios extra-adrenales se denominan feocromocitomas y paragangliomas, respectivamente. Son tumores raros, con una incidencia de 2-8 casos por millón de habitantes y año, y la mayoría son tumores benignos, pues sólo un 10% de feocromocitomas y un 20% de paragangliomas son malignos (definidos como tumor con metástasis a distancia, principalmente en hígado, pulmón, hueso y ganglios linfáticos). Predecir el riesgo de malignidad es complejo, aunque tumores mayores de 4-5 cm, secretores de metoxitiramina o asociados a mutaciones de SDHB tienen mayor riesgo de malignidad1-3.

Los paragangliomas pueden estar localizados en cabeza, cuello, tórax, abdomen o pelvis. Los paragangliomas simpáticos surgen del tejido cromafín, típicamente en la médula adrenal; mientras que los paragangliomas parasimpáticos, generalmente surgen del tejido parasimpático de cabeza y cuello, y más raramente del tejido parasimpático torácico. Los feocromocitomas y paragangliomas simpáticos causan síntomas debido a la hipersecreción de catecolaminas/metanefrinas, por lo que tienen importante morbi-mortalidad debido a la HTA (presentes en el 0.2-0.6% de hipertensos) y otras enfermedades cardiovasculares. A menudo presentan la triada clínica típica de: diaforesis, cefalea y palpitaciones. Otros síntomas pueden ser síncope, ansiedad, hiperglucemia, temblor o cambios en el peso. Sin embargo, los paragangliomas parasimpáticos de cabeza y cuello sólo son productores en un 5% de los casos, y por tanto, normalmente asintomáticos y difíciles de localizar1,4-8.

Los paragangliomas parasimpáticos representan alrededor del 20% de todos los paranganglíomas, el 0.6% de los tumores de cabeza y cuello y el 0.03% del total de tumores5,9. La multifocalidad está en torno al 10% de

casos esporádicos y puede estar presente hasta en el 85% de los casos con predisposición genética10. Menos del 5% de los paragangliomas de cabeza y cuello metastatizan. Las localizaciones de paragangliomas de cabeza y cuello más comunes son, por orden: cuerpo carotídeo, yugular, timpánico y vagal11,12.

Los paragangliomas del nervio vago, que representan sólo el 5% de todos los paranganglíomas de cabeza y cuello, se localizan entre la vena yugular y la arteria carótida interna, extendiéndose en ocasiones a la base del cráneo a través del foramen yugular. La mayoría surgen del glomus nodosum, es decir, el ganglio inferior. Se trata de tumores generalmente benignos (la malignidad oscila entre el 16 y 19% de los casos) y vasculares, y típicamente aparecen en mujeres entre los 40 y 50 años9,10,13,14.

La clínica de los paragangliomas del nervio vago dependerá de la localización del tumor a lo largo del nervio. Se pueden presentar como una masa cervical de lento crecimiento, tinnitus pulsátil, disfagia (si existe crecimiento medial) o déficits neurológicos (disfagia si afectación del IX par, disfonía por alteración del par X, caída de hombro por afectación del nervio espinal o reflujo nasal y hemiatrofia de lengua por alteración del par XII). La extensión intracraneal, que es la principal causa de muerte, ocurre en torno al 22% de los casos7,13,14.

Para el diagnóstico, hemos de seguir dos pasos:

1) Diagnóstico bioquímico: tanto las metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas, como las plasmáticas tienen más del 90% de sensibilidad para detectar estos tumores (se prefieren las plasmáticas por mayor especificidad y facilidad de recolección, aunque deben medirse en condiciones óptimas, es decir, en decúbito supino y utilizando los intervalos de referencia establecidos para esa posición). Previamente a su medición deben retirarse, al menos 10-14 días, los fármacos que pueden interferir con su medición, como antidepresivos tricíclicos, acetaminofeno o algunos beta-bloqueantes. Las catecolaminas en orina tienen importantes falsos positivos. También es interesante determinar los niveles de metoxitiramina, un metabolito de la dopamina que se eleva en un tercio de los pacientes con paragangliomas de cabeza y cuello, pues puede servir como predictor de malignidad. La cromogranina A, marcador de tumores neuroendocrinos, también suele elevarse en estos tumores, pero dado que su especificidad es baja no suele usarse para el diagnóstico1,2,15.

2) Diagnóstico de localización: debe realizarse tras el diagnóstico bioquímico. Ya que el 75% de los tumores dependerán de las suprarrenales, las pruebas iniciales deben ser TC o RM de abdomen y pelvis (principalmente TC por su excelente resolución espacial en tórax, abdomen y pelvis). Los paragangliomas parasimpáticos, incluyendo los de cabeza y cuello, son raramente secretores como hemos mencionado, por lo que si se sospechan deben realizarse pruebas de imagen independientemente de los resultados bioquímicos. En estos casos, es de elección la RM. Por otro lado, en los pacientes con paragangliomas de cabeza y cuello y metanefrinas elevadas, deben realizarse pruebas de imagen para descartar feocromocitoma adicional. La gammagrafía con I123-MIBG y el F-18 DOPA PET/TC son útiles para identificar enfermedad multifocal y/o metastásica. La arteriografía es de ayuda en el diagnóstico del tumor y, además, puede combinarse con la embolización del mismo1,2,4,5,13,15,16.

MANEJO PERIOPERATORIO

Para el tratamiento es fundamental un manejo multidisciplinar. La cirugía es el pilar de tratamiento de los feocromocitomas y paragangliomas. Actualmente, la mortalidad perioperatoria ha disminuido gracias a mejores técnicas quirúrgicas y manejo farmacológico, estando alrededor del 0-2.9%. La adrenalectomía laparoscópica es de elección en feocromocitomas, mientras que para el tratamiento de paragangliomas se prefiere la cirugía abierta, aunque en aquellos pequeños, no invasivos o en localizaciones favorables, puede optarse por cirugía laparoscópica1,6,15.

El bloqueo adrenérgico debe realizarse para evitar una crisis hipertensiva en tumores productores de metanefrinas/catecolaminas. La mayoría de los centros utilizan alfa-bloqueantes durante 7-14 días (como fenoxibenzamina, bloqueador alfa no selectivo, o doxazosina, bloqueador alfa selectivo) y beta-bloqueantes si aparece taquicardia (siempre después del alfa-bloqueo). Lo ideal es conseguir una TA menor a 130/80 mmHg y una FC inferior a 80 lpm1,6,15.

La opción terapéutica en paragangliomas vagales debe basarse en el comportamiento y tamaño del tumor, edad y estado general del paciente

y la morbi-mortalidad de la cirugía. La cirugía es el tratamiento de elección, mientras que la radioterapia es una opción válida para los pacientes con comorbilidad y lesión creciente. La opción de seguimiento clínico puede ser válida en pacientes mayores de 60 años, con tumores con bajo riesgo de malignidad y con función conservada del nervio vago, siempre teniendo en cuenta el estado de salud del paciente y sus preferencias5,13.

En la mayoría de los casos tratados quirúrgicamente es necesario sacrificar el nervio vago, por lo que la disfagia es común después de la cirugía. La rehabilitación suele ser necesaria para tratar los déficits nerviosos post-operatorios. Sin embargo, los resultados a largo plazo tras la resección completa es excelente, con tasas de curación de más del 90%5,13,14.

Tras la intervención hay que monitorizar de forma estrecha la TA y la glucemia, ya que existe tendencia a la hipotensión e hipoglucemia. Las metanefrinas plasmáticas se deben monitorizar a las 4-8 semanas tras la cirugía para asegurar la exitosa extirpación de todo el tejido tumoral. Posteriormente, debe medirse al menos una vez al año, dado el potencial riesgo de recurrencia y la larga latencia de la enfermedad metastásica1,6,15.

FEOCROMOCITOMA/PARAGANGLIOMA Y EMBARAZO

Embarazos complicados con paraganglioma o feocromocitoma son extremadamente raros (1 cada 15000 embarazos), siendo los paragangliomas menos comunes que los feocromocitomas durante la gestación. La mortalidad materna y fetal es menor en casos de paraganglioma en comparación con feocromocitoma (lo que puede estar relacionado con menor incidencia de crisis hipertensivas debido a la menor secreción de catecolaminas/metanefrinas), y ha ido disminuyendo a lo largo de los años17,18.

El manejo de la tensión arterial (TA) con antihipertensivos en mujeres embarazadas con feocromocitoma debe ser muy cuidadoso, pues debemos proporcionar un adecuado bloqueo en la secreción de catecolaminas sin comprometer el flujo placentario. Actualmente, existe preferencia por la doxazosina, debido a su larga vida media y ausencia de efectos adversos fetales17,18.

Las recomendaciones actuales indican que si un paraganglioma o feocromocitoma ha sido diagnosticado durante las primeras 24 semanas del embarazo, el tumor debe ser extirpado vía laparoscópica en el segundo trimestre. Si este se diagnostica en el tercer trimestre, la extirpación quirúrgica debe retrasarse hasta la maduración fetal y el tumor se extirpa tras el parto o en una fecha posterior. La cesárea es de elección en estos casos17,18.

GENÉTICA FEOCROMOCITOMA/PARAGANGLIOMA

Los feocromocitomas/paragangliomas pueden ser esporádicos o familiares. Hasta el 35-40% de los pacientes presentan mutación de línea germinal en un gen susceptible conocido (más que cualquier otro tumor sólido), por lo que el estudio genético se recomienda en todos los pacientes diagnosticados de feocromocitoma o paraganglioma, ya que en muchos casos estos tumores están asociados a otras neoplasias, y el diagnóstico precoz de las mismas favorece un adecuado tratamiento y mejor pronóstico. Los casos familiares presentan mayor riesgo de tumores múltiples, recurrentes, metastásicos o de aparición a temprana edad (<45 años), por lo que requieren un seguimiento más estrecho1,8,15.

- **Síndromes de Paraganglioma Hereditario o Familiar**

Se trata de trastornos autosómicos dominantes debidos a mutaciones en la enzima succinato deshidrogenasa (SDH), complejo II de la cadena respiratoria mitocondrial. Estas mutaciones pueden ocurrir en cualquier subunidad (SDHA, SDHB [que es el más frecuente], SDHC, SDHD) o cofactor (SDHAF2, también llamado SDH5). La edad media del diagnóstico es de 32 años1,3.

Las mutaciones germinales de SDH son responsables del 70% de los casos familiares y, alrededor de un tercio de los sujetos con paraganglioma, aparentemente esporádicos, presentan también alteración de genes de la SDH. Existen diferentes síndromes de paragangliomas múltiples hereditarios en función del gen mutado (PGL-1, 3 y 4 representan aproximadamente el 90%):

- PGL-1: El más frecuente, que se debe a una mutación en el gen SDHD (cromosoma 11). Este síndrome puede estar presente en el 60-79% de los pacientes con mutaciones en SDHD. Es de transmisión predominantemente paterna, ya que aunque se puede heredar de ambos progenitores, la

enfermedad solo se desarrollará si el gen mutado procede del padre. Aunque la malignidad es poco frecuente, sí es común la multifocalidad. El 80% de los tumores asociados a SDHD son paragangliomas de cabeza y cuello.

- PGL-2: Debido a mutaciones en SDHAF2. Al igual que el gen SDHD, tiene transmisión paterna principalmente, es frecuente la multifocalidad y las metástasis no son comunes. El 100% de los tumores asociados a mutaciones de SDHAF2 son paragangliomas de cabeza y cuello.

- PGL-3 (el tercero en frecuencia): Por mutaciones en SDHC. La malignidad y multifocalidad son raras. El 80% de los tumores asociados a SDHC son paragangliomas de cabeza y cuello.

- PGL-4 (el segundo más frecuente): Mutaciones en SDHB. Tumores de gran tamaño y mayor riesgo de recurrencia tumoral y malignidad. Asocia mayor predisposición a padecer otro tipo de neoplasias.

- PGL-5: Mutaciones en SDHA. Edad de aparición variable.

El espectro completo de estos síndromes clínicos están siendo aún definidos, pero incluye tumores gastrointestinales, carcinoma de células renales y adenomas hipofisarios. Tras la identificación de una mutación, el estudio genético debe realizarse a todos los familiares de primer grado y extenderlo según los resultados. En aquellos que resulten positivos, parece razonable realizar una historia clínica cuidadosa y examen físico, así como la medición anual de la TA y comenzar un cribado bioquímico entre los 5 y 10 años de vida1,3,4,8,9,13,19-21.

• Síndromes Tumorales Clásicos

- Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2): causado por la activación de mutaciones en el protooncogen RET. Existen 3 subtipos: MEN2A (90% de los casos), MEN2B y MEN2C. En los dos primeros casos, el 50% de los individuos desarrollan feocromocitomas y, la mitad de ellos, presentan enfermedad bilateral.

- Von Hippel Lindau: causado por mutaciones en el gen VHL. El 10-20% presentan feocromocitomas adrenales uni o bilaterales, siendo raros extra-adrenales, así como los paragangliomas.

- Neurofibromatosis tipo 1: causado por la mutación en el gen NF1. Aproximadamente el 5% de los sujetos desarrollan feocromocitomas1,2.

• **Genes de Susceptibilidad Adicionales**

Implicados con menor frecuencia que los anteriores se encuentran los siguientes genes: MAX (Myc asociada a proteína X), TMEM127 (proteína transmembrana 127), EPAS1 (que codifica un factor inducible por hipoxia 2α mutado), TCA (ácido tricarboxílico), FH (fumarato hidratasa), MDH2 (malato deshidrogenasa) y ATRX (gen remodelante de la cromatina).1

CONCLUSIÓN

Se presenta el caso de una paciente con un paraganglioma del vago productor de noradrenalina, que se manifestó clínicamente con preeclampsia durante la gestación. Feocromocitomas/paragangliomas deben ser descartados durante el estudio de hipertensión arterial secundaria, como ocurrió en el caso que presentamos, aunque dentro de estos, los paragangliomas del vago serán excepcionales. Los paragangliomas del vago clínicamente se manifiestan por signos y síntomas derivados de la compresión de estructuras vecinas, y sólo en un 5% de los casos son productores de catecolaminas, de ahí que sea una causa insólita de hipertensión arterial gestacional y de preeclampsia. Su diagnóstico de localización es especialmente complejo, ya que no suelen detectarse con las técnicas de imagen indicadas inicialmente (TC Toraco-Abdominal y gammagrafía con I123-MIBG), como ocurrió en el caso descrito. El tratamiento de elección es la cirugía tras alfabloqueo, que realizada por cirujano con experiencia, suele ser exitosa en la mayoría de los casos, aunque la disfagia y disfonía son complicaciones frecuentes. En esta paciente, se ha realizado el estudio genético en sangre periférica, ya que no ha sido posible en la muestra tumoral, que hasta el momento ha sido negativo. En la actualidad, la paciente cumple criterios de curación tras seguimiento bioquímico y de imagen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fishbein L. Pheochromocytoma and Paraganglioma: Genetics, Diagnosis, and Treatment. Hematology/oncology clinics of North America. 2016 Feb;30(1):135-50.

2. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2014 Jun;99(6):1915-42.

3. Gonzalez-Orus Alvarez-Morujo R, Aristegui Ruiz M, Martin Oviedo C, Alvarez Palacios I, Scola Yurrita B. Management of vagal paragangliomas: review of 17 patients. European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies. 2015 Sep;272(9):2403-14.

4. Marzola MC, Chondrogiannis S, Colletti PM, Rubello D. Succinate dehydrogenase mutation-related paragangliomas: conventional versus PET/CT diagnostic work-up. Nuclear medicine communications. 2015 Jul;36(7):657-65.

5. Van den Berg R. Imaging and management of head and neck paragangliomas. European radiology. 2005 Jul;15(7):1310-8.

6. Taieb D, Kaliski A, Boedeker CC, Martucci V, Fojo T, Adler JR, Jr., et al. Current approaches and recent developments in the management of head and neck paragangliomas. Endocrine reviews. 2014 Oct;35(5):795-819.

7. Woolen S, Gemmete JJ. Paragangliomas of the Head and Neck. Neuroimaging clinics of North America. 2016 May;26(2):259-78.

8. Offergeld C, Brase C, Yaremchuk S, Mader I, Rischke HC, Glasker S, et al. Head and neck paragangliomas: clinical and molecular genetic classification. Clinics. 2012;67 Suppl 1:19-28.

9. Williams MD, Rich TA. Paragangliomas Arising in the Head and Neck: A Morphologic Review and Genetic Update. Surgical pathology clinics. 2014 Dec;7(4):543-57.

10. Wing LA, Conaglen JV, Meyer-Rochow GY, Elston MS. Paraganglioma in Pregnancy: A Case Series and Review of the Literature. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2015 Aug;100(8):3202-9.

BIBLIOGRAFÍA

11. Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, management, and treatment. Current problems in cancer. 2014 Jan-Feb;38(1):7-41.

12. Kiernan CM, Solorzano CC. Pheochromocytoma and Paraganglioma: Diagnosis, Genetics, and Treatment. Surgical oncology clinics of North America. 2016 Jan;25(1):119-38.

13. Corssmit EP, Romijn JA. Clinical management of paragangliomas. European journal of endocrinology. 2014 Dec;171(6):R231-43.

14. Benn DE, Robinson BG, Clifton-Bligh RJ. 15 YEARS OF PARAGANGLIOMA: Clinical manifestations of paraganglioma syndromes types 1-5. Endocrine-related cancer. 2015 Aug;22(4):T91-103.

15. Hu K, Persky MS. Treatment of Head and Neck Paragangliomas. Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center. 2016 Jul;23(3):228-41.

16. Lam AK. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. Endocrine pathology. 2017 May 06.

17. Guo Z, Lloyd RV. Pheochromocytomas and Paragangliomas: An Update on Recent Molecular Genetic Advances and Criteria for Malignancy. Advances in anatomic pathology. 2015 Sep;22(5):283-93.

18. Prete A, Paragliola RM, Salvatori R, Corsello SM. Management of Catecholamine-Secreting Tumors in Pregnancy: A Review. Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2016 Mar;22(3):357-70.

19. Martins R, Bugalho MJ. Paragangliomas/Pheochromocytomas: clinically oriented genetic testing. International journal of endocrinology. 2014;2014:794187.

20. Boedeker CC, Hensen EF, Neumann HP, Maier W, van Nederveen FH, Suarez C, et al. Genetics of hereditary head and neck paragangliomas. Head & neck. 2014 Jun;36(6):90716.

21. Myssiorek D, Ferlito A, Silver CE, Rodrigo JP, Baysal BE, Fagan JJ, et al. Screening for familial paragangliomas. Oral oncology. 2008 Jun;44(6):532-7.

caso 18

DIABETES INSÍPIDA, PANHIPOPITUITARISMO Y LESIONES PULMONARES: UN DILEMA DIAGNÓSTICO

AUTORES:
Hayón-Ponce M
Serrano-Laguna MC
Ávila-Rubio V
Manzanares-Córdova R
Avilés-Pérez MD
Callejas-Rubio JL[1]
Ortega-Antelo M [2]
Torres-Vela E.

CENTRO DE TRABAJO:
UGC Endocrinología y Nutrición,
Unidad de Enfermedades
Autoinmunes y Sistemicas[1]
UGC Neumología[2] Complejo
Hospitalario Universitario de Granada

INTRODUCCIÓN

Las hipofisitis son un conjunto de lesiones inflamatorias hipofisarias que pueden afectar a la glándula hipofisaria y/o al tallo hipofisario , que hay que tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de las masas selares.Las hipofisitis puede clasificarse en primarias (linfocítica, granulomatosa y xantomatosa) y secundarias, originadas por lesiones focales y enfermedades sistémicas.

Las enfermedades inflamatorias y granulomatosas sistémicas son causas raras de disfunción hipofisaria. Se han descrito numerosas patologías que comprometen potencialmente la función y morfología selar, tales como las infecciones fúngicas, sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, hipofisitis granulomatosa de células gigantes idiopáticas, enfermedad de Takayasu, síndrome de Cogan y enfermedad de Crohn. Entre ellas, la granulomatosis de Wegener(GW) se describe como una causa inusual de polidipsia. Sólo se han publicado dos series de casos y 34 casos que describen la polidipsia relacionada con la GW (51 pacientes).

A continuación, presentamos un caso de un paciente con GW y disfunción pituitaria, y realizamos una revision sistemática de las características clínicas, los hallazgos en las pruebas de imágenes y el tratamiento de la hipofisitis por GW.

CASO CLÍNICO

Varón de 64 años que ingresa para estudio de síndrome polidipsia-poliuria,cefalea y síndrome constitucional de 3 meses de evolución.

Entre sus antecedentes personales destacaba: HTA, Diabetes Mellitus tipo 2, Dislipemia, EPOC e ictus isquemico en 2010. En tratamiento con AAS 100mg, Atorvastatina 80mg, Metformina/Sitagliptina 1000/50mg y Ramipril 5mg. Fumador activo (89 paquetes/año) y bebedor habitual de 2 cervezas diarias.

En la anamnesis dirigida presentaba polidipsia de 10 l/dia, asi como poliuria y nicturia secundaria, cefalea punzante, que dificultaba el descanso nocturno, y tos con expectoración verdosa matutina y en alguna ocasión hemoptoica, de 3 meses de evolución. El inicio de la clínica coincidía con una perdida de peso de 5Kg, anorexia, astenia y letargia. Revisando historias clínicas previas, había sido valorado en consulta de Urología por disfunción eréctil y perdida de la libido los meses previos.Negaba clínica de hipoglucemia ,no síntomas de hipovolemia, ni alteraciones de la visión.

En la exploración fisica impresionaba de enfermedad y destacaba una tension arterial en limite inferior (TA 98/78mmHg) y una diuresis diaria de 5800cc.

Analíticamente, los datos eran concordantes con panhipopituitarismo y el diagnóstico de diabetes insípida(DI) se realizo por la presencia polidipsia, poliuria, orina hipotonica, Osmolalidad plasmática elevada y sodio plasmático elevado, ya que el test de deshidratación fue no concluyente.

Analítica: Glucosa 121 mg/dL ,HbA1c 6.5%,Creatinina 1.23mg/dl, Sodio 149 mEq/L, Potasio 5.20 mEq/L Cloro 110 mEq/L Osm-p 300 mOsm/kg,Densidad orina 1.001,Sodio orina 20 mEq/L, Potasio orina 5 mEq/L ,Cloro orina 23 mEq/L Osm-u 58.3 mOsm/kg.TSH 0.15UI/mL,FT4 0.66ug/dl ,GH 0.86 ng/mL IGF1 47.5 ng/mL, IGFP3 1.37 g/mL,ACTH 10.2 pg/mL, Cortisol 3ug/dl,Prolactina 5.4 ng/mL, FSH 2 mUI/mL ,LH 0.4 mUI/mL Testosterona 22 ng/dL.

En el estudio etiológico, se realiza TAC toracoabdominal en el que se evidenciaban lesiones pulmonares nodulares y en la RMN hipofisaria se observaba masa intraselar compatible con adenoma.

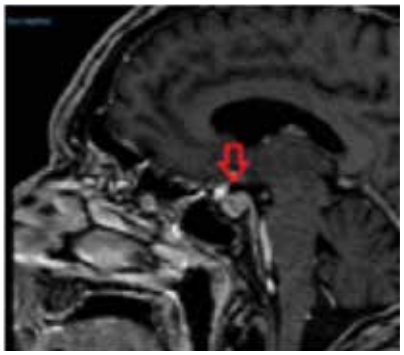


FIGURA 1.
RMN hipofisaria: masa intraselar hipercaptante(13x10mm) que presenta umbilicación en su parte superior central que contacta con el quiasma óptico sin desplazarlo,compatible con adenoma hipofisario.

Se amplio estudio con PET-TAC en el que se apreciaba alta captación de la masa apical izquierda, sospechosa de neoplasia. El test IGRA y la baciloscopia de esputo eran negativos.

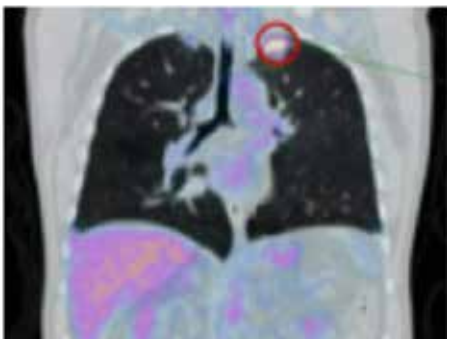


FIGURA 2.
PET TAC: Baja captación en placas pleurales y nódulos subpleurales de aspecto inflamatorio. Alta captación de la masa apical izquierda (SUV: 6.3) sospechosa de neoplasia.

Se inicio tratamiento hormonal sustitutivo con hidrocortisona 40mg, levotiroxina 25mcg y desmopresina intranasal 0.1ml/dia y se contactó con Neumología que realizó BAG de lesión apical mediante broncoscopia con resultado de anatomía patológica compatible con neumopatia intersticial; por lo que se programa biopsia pulmonar a cielo abierto.

A la espera de la biopsia pulmonar, el paciente acude a urgencias por debilidad y dolor en MMII, el cuadro era sugerente de una polirradiculopatía con polineuropatía de fibra fina considerándose como primera posibilidad un origen neoplásico.

En las pruebas complementarias,destacaba una elevación de reactantes de fase aguda (PCR 224) ,ANCA-pr3 (+) e IgG4 >157,por lo que se interconsulta con el Servicio de Enfermedades Autoinmunes y Sistemicas que llega al diagnostico de Granulomatosis de Wegener e inicia tratamiento con Prednisona a 1mg/kg /d y Ciclofosfamida.

En la RMN y el TAC tórax realizado 4 meses tras tratamiento, tanto las lesiones pulmonares como la masa intraselar se habían resuelto, por lo que no precisó la biopsia pulmonar para el diagnóstico.

	Inicio	4 meses
TSH	0.15	1.15
FT4	0.66	1.01
FT3	2.15	2.98
ACTH	10.2	15.4
Cortisol	3	8.8
FSH	2	5.5
LH	0.4	3.9
T2	22	255
PCR	224	3.6
IgG4	>157	75.6
ANCA-pr3	+	-

FIGURA 3.
Analítica basal y tras 4 meses de tratamiento.

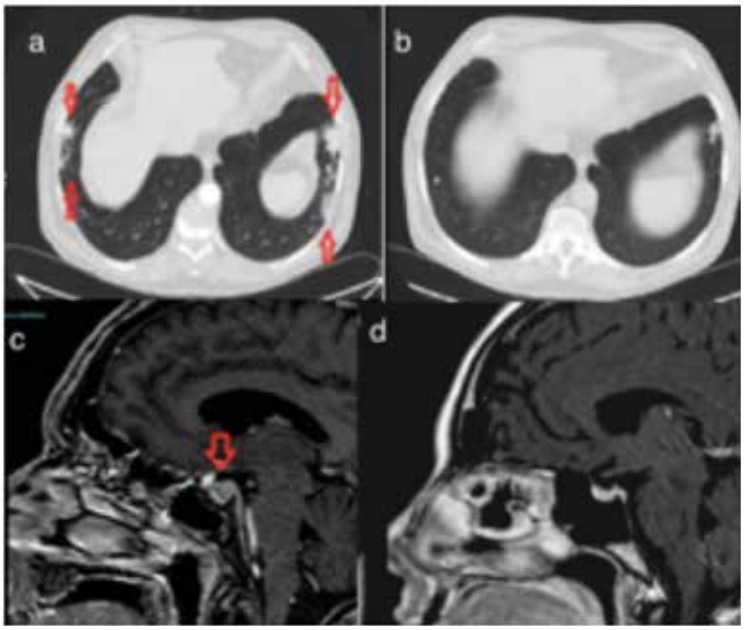


FIGURA 4.
TAC torax: Lesiones pulmonares nodulares pre (a) y postratamiento (b)
RMN hipofisaria: masa intraselar antes (c) y después (d) del tratamiento.

A pesar de la buena respuesta al tratamiento inmunosupresor y la resolución de los hallazgos en las pruebas de imágenes, la diabetes insípida persiste y el paciente continua en tratamiento con desmopresina.

DISCUSIÓN

La GW es una enfermedad autoinmune rara caracterizada por vasculitis granulomatosa necrosante que afecta principalmente a las vías respiratorias superior e inferior y a los riñones, aunque cualquier órgano puede estar afectado. La afectación de la glándula pituitaria es rara (1%) y puede conducir a disfunción parcial o global de la hipófisis por lesiones granulomatosas o inflamatorias , ya sea en el inicio o en el curso de la enfermedad.En un tercio de los pacientes se observa un compromiso neurológico, principalmente en forma de neuropatía periférica debida a vasculitis de pequeño vaso.

La presencia de ANCA anti-PR 3 se describe en el 90% de los pacientes y es un marcador muy específico,aunque la confirmación final del diagnóstico se basa en el análisis histológico.

En nuestro paciente el diagnostico se basó en la afectación pulmonar, neurológica e hipofisaria(panhipopituitarismo+DI), en el contexto de resultados positivos de los ANCA anti-PR 3.

Fisiopatología

La fisiopatología es desconocida.Se proponen tres mecanismos patógenos que se cree que pueden estar implicados:en primer lugar, por extensión intracraneal directa del proceso granulomatoso desde el granuloma nasal o paranasal a la glándula pituitaria;el segundo es una vasculitis de los vasos pituitarios que produce infartos isquémicos y / o hemorrágicos;y el tercer mecanismo posible es el desarrollo de nuevos granulomas en la propia glándula pituitaria.

Clínica

La clínica por afectación hipofisaria es rara como síntoma de presentación, es mas frecuente entre los 2 meses y 15 años tras el diagnostico de GW. Hay que destacar, que los síntomas por disfunción pituitaria pueden ser no específicos, incluyendo debilidad, dolor de cabeza o fatiga, lo que puede conducir a un retraso en el diagnóstico, como es el caso de nuestro paciente.

Se pueden afectar una o más funciones de los ejes hipofisarios,una de las entidades clínicas más comunes es la DI, bien aislada o asociada con la

afectación funcional de la hipófisis anterior.El hipogonadismo secundario es la endocrinopatía más frecuente, seguido por DI.Otras deficiencias hormonales relacionada con la GW son menos frecuentes: hipotiroidismo central(54%) ,insuficiencia suprarrenal secundaria (39%) y deficit de hormona del crecimiento (GH) (20%).

Hallazgos Radiológicos

En cuanto a la RM, la característica más frecuente es el aumento de tamaño de la glándula pituitaria, a veces asociada con el engrosamiento del tallo, y la pérdida de hiperintensidad clásica de la neurohipófisis. En otros casos, también se ha descrito una masa selar o quiste.

Las lesiones hipofisarias más frecuentes son los adenomas hipofisarios, por lo que es necesario un correcto diagnostico diferencial. Aunque los adenomas pituitarios suelen ser isointensos en la RM, algunos pueden tener una apariencia similar a los hallazgos característicos de las hipofisitis;sin embargo, los adenomas pituitarios rara vez dan lugar a DI.

En nuestro caso, se observaba una masa selar con realce homogéneo,que era sugerente de adenoma hipofisario

El diagnóstico correcto de las lesiones pituitarias es esencial para evitar la biopsia innecesaria o el tratamiento quirúrgico, que no se recomienda en la hipofisitis por GW, dada la excelente respuesta al tratamiento con terapia inmunosupresora.

Tecnica Imagen	Hipofisitis	Adenoma
RMN	Aumento hipofisario simetrico con expansión supraselar. Compresión y desviación del quiasma. Engrosamiento del tallo sin desviación	Masa intraselar unilateral (microadenomas) o masa crecimiento no homogeneo de la hipofisis, extensión supraselar no homogenea (macroadenoma). Desviación del tallo contralateral.
Tras gadolinio	Realce intenso y homogeneo. Hiperintensidad de la dura madre "tienda de campaña". Pérdida del punto brillante de la neurohipofisis, en casos de infundivuloneurohipofisitis asociado a DI.	Realce no homogeneo, mas ligero y retrasado. Persistencia del área brillante de la neurohipofisis.

FIGURA 5.
Diagnóstico diferencial con adenomas hipofisarios.

Tratamiento

El trataento convencional consiste en dosis altas de glucocorticoides combinados con ciclofosfamida oral o intravenosa y la restauración del deficit hormonal.Los pacientes que son refractarios a la terapia convencional pueden ser tratado con rituximab.La tasa de remisión con tratamiento convencional es del 66%.

No hay relación entre los resultados hormonales, radiológicos y sistémicos, por lo que el seguimiento debe incluir tanto la imagen como la evaluación de la función hormonal. A pesar de una alta tasa de remisión de los síntomas sistémicos y la regresión de las anomalías radiológicas, el déficit hormonal suele permanecer, probablemente debido a un daño pituitario permanente relacionado con la inflamación granulomatosa necrotizante de la glándula.

CONCLUSIONES

1. La GW debe considerarse en pacientes con masa selar y presentación clínica inusual con DI y enfermedad sistémica, principalmente del tracto respiratorio y renal.

2. La disfunción pituitaria parcial o global es rara y se presenta en alrededor del 1% de los casos.

3. El tratamiento inmunosupresor mejora los síntomas sistémicos y las anomalías radiológicas, a pesar de ello, en la mayoría de los pacientes las deficiencias hormonales persisten.

4. El diagnóstico correcto de las lesiones pituitarias es esencial para evitar la biopsia innecesaria o el tratamiento quirúrgico,principalmente en la Granulomatosis de Wegener con afectación hipofisaria, dada la excelente respuesta al tratamiento con terapia inmunosupresora.

BIBLIOGRAFÍA

1. Woywodt A, Haubitz M, Haller H, Matteson EL (2006) Wegener's granulomatosis. Lancet 367(9519):1362–1366.

2. Ekta Kapoor, Rodrigo Cartin-Ceba, Ulrich Specks, Jacqueline Leavitt, Bradley Erickson, and Dana Erickson.Pituitary Dysfunction in Granulomatosis With Polyangiitis: The Mayo Clinic Experience.J Clin Endocrinol Metab, November 2014, 99(11):3988 –3994

3. Silvina G. Santoro, Alberto H. Guida, Alejandra E. Furioso, Patricia Glikman, Amelia S. Rogozinski.Panhypopituitarism due to Wegener's granulomatosis.Arq Bras Endocrinol Metab. 2011;55/7

4. Daniela Esposito,Penelope Trimpou,Dario Giugliano,Mats Dehlin,OskarRagnarsson.Pituitarydysfunctiongranulomatosis with polyangiitis.Pituitary.DOI 10.1007/ s11102-017-0811-0

5. De Parisot et al.Pituitary Involvement in Granulomatosis With Polyangiitis.Report of 9 Patients and Review of the Literature. Medicine Volume 94, Number 16, April 2015.

6. Junpei Shikuma, Kenshi Kan,Rokuro Ito,Kazuo Hara, HiroyukiSakai,Takashi Miwa,Akira Kanazawa, Masato Odawara. Critical review of IgG4-related hypophysitis. Pituitary (2017) 20:282–29.

7. Alexander Faje.Hypophysitis:Evaluation and Management. Clinical Diabetes and Endocrinology (2016) 2:15

caso 19

HIPOFISITIS SECUNDARIA A IPILIMUMAB

AUTORES:
S. Maraver Selfa
M. Molina Vega
C. Díaz Perdigones
C. Hernández García
M. Damas Fuentes
I. Mancha Doblas
F. Tinahones Madueño

CENTRO DE TRABAJO:
UGC Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Virgen de la Victoria
Málaga

INTRODUCCIÓN

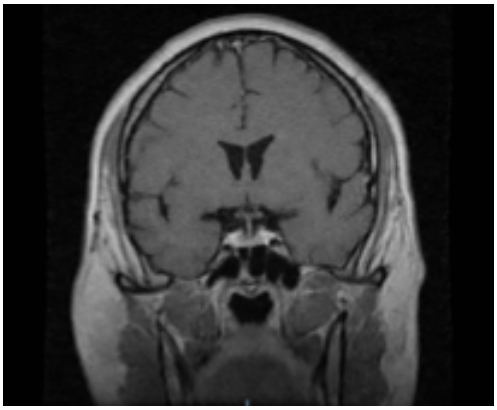
Las hipofisitis constituyen un conjunto heterogéneo de lesiones inflamatorias que afectan a la hipófisis. Se han descrito las hipofisitis secundarias a fármacos inmunomoduladores (interferón y anticuerpos anti-antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4). Ipilimumab es una inmunoglobulina monoclonal humana contra CTLA-4 que impide la unión de este último al receptor B7 de las células presentadoras de antígenos, produciéndose la activación y proliferación de los linfocitos T, con efecto antitumoral y aumento de la formación de autoanticuerpos.

Describimos un caso de hipofisitis inducida por ipilimumab.

CASO CLÍNICO

Varón de 44 años con antecedentes de melanoma ocular intervenido en 2004 que tras 12 años de evolución libre de enfermedad presenta aumento de transaminasas y LOEs hepáticas sugestivas de metástasis hepáticas. Ante este diagnóstico se inicia tratamiento con ipilimumab intravenoso 3 mg/kg/3semanas. Después de dos ciclos de tratamiento (2 meses) presenta cefalea intensa y sensación nauseosa, solicitándose por parte de Oncología una RN craneal que muestra aumento leve de la glándula hipofisaria con abombamiento superior, sin evidencia de metástasis cerebrales. Ante la sospecha de hipofisitis, se deriva a nuestras consultas donde se solicita estudio hormonal (tabla 1) y resonancia de hipófisis (figura 1).

A



B

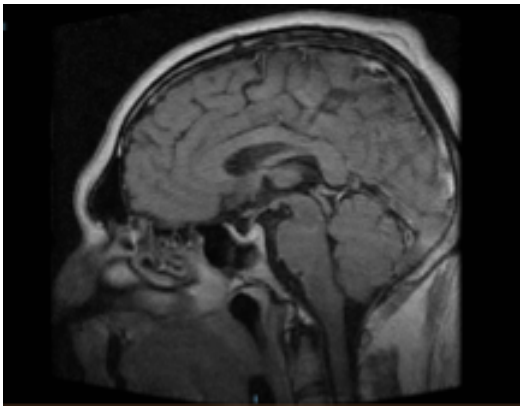


FIGURA 1.
RN hipófisis tras 5 meses de tratamiento con ipilimumab. Corte coronal (a) y sagital (b) que muestra hipófisis normal con dudoso nódulo e 6 mm sugestivo de microadenoma hipofisario.

	Valores de referencia	*2 semanas*
***TSH** (µUI/ml)*	(0.35-3.7)	0.04
***T4L** (ng/dl)*	(0.78-1.55)	0.65
***FSH** (mUI/ml)*		5.97
***LH** (mUI/ml)*		3.23
***Testosterona** (ng/ml)*	(3.5-14.5)	1.2
***Prolactina** (ng/ml)*	<25	8.83
***Cortisol** (µg/dl)*	(5-25)	4.1
***ACTH** (pg/dl)*	<50	14
***GH** (ng/ml)*	<10	0.03
***IGF-1** (ng/ml)*	(94-252)	83.4
***Glucosa**(mg/dl)*	(70-100)	76
***Creatinina** (mg/dl)*	(0.33-1.13)	0.77
***Sodio** (mg/dl)*	(135-145)	135
***Potasio** (mg/dl)*	(3.5-5.1)	3.7
***GOT** (UI/L)*	(8-45)	25
***GPT** (UI/L)*	(14-62)	75
***GGT** (UI/L)*	(12-78)	334

TABLA 1.
Hallazgos de laboratorio.

Se confirma el diagnóstico de hipofisitis secundaria a ipilimumab asociada a déficit de eje gonadal, tirotropo, corticotropo, y probable somatotropo, y se inicia tratamiento sustitutivo con levotiroxina sódica a dosis de 1.5 µg/kg/día y prednisona 60 mg/día con pauta descendente durante un mes hasta llegar a dosis sustitutivas. El paciente presenta mejoría clínica y analítica, pero después de un mes de tratamiento comienza con deposiciones diarreicas asociado a dolor abdominal, motivo por el que precisa ingreso en el que se

establece el diagnóstico de toxicidad digestiva en forma de colitis inmunitaria. Por este motivo se decide suspender imilimumab pautándose infliximab a dosis de 5 mg/kg, y se intensifica el tratamiento corticoideo. Tras 8 meses de evolución, el paciente ingresa por disnea y mal estado general, presentando fallo hepático y deterioro progresivo hasta ser finalmente éxitus.

DISCUSIÓN

Las hipofisitis constituyen un conjunto heterogéneo de lesiones inflamatorias que afectan a la glándula pituitaria, con patogenia compleja e insuficientemente caracterizadas. Pertenecen al grupo de las masas sellares no secretoras de hormonas, con las que comparten la presentación clínica y, en ocasiones, también la radiológica. Estas similitudes hacen difícil el diagnóstico diferencial sin recurrir a la cirugía, no indicada en las hipofisitis, pero que permite el estudio anatomopatológico (1,2). La presentación clínica es similar a la de otras masas sellares: cefalea, alteraciones visuales y grados variables de hipopituitarismo y diabetes insípida.

Las hipofisitis pueden clasificarse según diversos criterios. Según la localización anatómica del proceso se describen la adenohipofisitis, la infundibuloneurohipofisitis y la panhipofisitis; según las características histopatológicas pueden ser linfocíticas, granulomatosas, xantomatosas y formas mixtas; de acuerdo con la etiología, se describen las primarias, ya sean aisladas o como parte de una enfermedad sistémica, las secundarias a enfermedades sellares como germinoma, quiste de Rathke, craneofaringioma o adenoma pituitario, o las que integran afecciones sistémicas como granulomatosis de Wegener, tuberculosis, sarcoidosis y sífilis; por último, se han descrito las hipofisitis secundarias a fármacos inmunomoduladores como el interferón y los anticuerpos anti-antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), entre los que se encuentran ipilimumab y tremelimumab (1).

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal (IgG1) humano recombinante anti-CTLA-4 indicado para el tratamiento de melanoma metastásico entre otros tumores sólidos.

La hipofisitis autoinmunitaria es la endocrinopatía más frecuentemente asociada al tratamiento con anticuerpos inmunomoduladores. De ellos, ipilimumab es el que se ha asociado a hipofisitis con mayor frecuencia.

Modelos murinos han puesto de manifiesto que las células endocrinas hipofisarias expresan CTLA-4, y que su bloqueo con anti-CTLA-4 da lugar a un depósito de componentes del complemento en células lactotropas y tirotropas, infiltración celular mononuclear (linfocitos y macrófagos) hipofisaria y producción de anticuerpos contra las células endocrinas adenohipofisarias (3). De igual forma, se ha descrito el desarrollo de anticuerpos antihipófisis, fundamentalmente frente a células tirotropas, gonadotropas y corticotropas (4). Aunque la mayoría de los casos de hipofisitis inducida por ipulimumab (HII) se han descrito en pacientes con melanoma avanzado (4,5), también se han comunicado en pacientes con cáncer de próstata (6), pulmón (7) y riñón (8).

La prevalencia de HII se sitúa aproximadamente entre el 8-13% de los pacientes tratados con este fármaco. Como factores de riesgo se han descrito el sexo masculino y la edad (> 65 años). La HII suele aparecer a partir de las 8-10 semanas del inicio del tratamiento, generalmente entre el segundo y cuarto ciclo, si bien su diagnóstico puede ser tardío, hasta 4 meses después de finalizar el tratamiento, y la aparición de HII parece ser dependiente de la dosis (4).

La presentación clínica de la HII es similar en todos los casos, independientemente del tipo de tumor subyacente. La cefalea es el síntoma clínico más frecuente (80%), seguido de astenia, náuseas, anorexia e intolerancia al frío. Se asocia a hipopituitarismo parcial o total en prácticamente todos los casos, mientras que la diabetes insípida se desarrolla de forma excepcional (4). El hipopituitarismo suele aparecer hacia las 10-11 semanas después de haber iniciado el tratamiento, generalmente entre el tercer y cuarto ciclo. El hipotiroidismo central se desarrolla en la mayoría (90-100%) de los pacientes. La coexistencia con insuficiencia suprarrenal y/o alteraciones morfológicas de la hipófisis apoya el diagnóstico. La insuficiencia suprarrenal secundaria se desarrolla en aproximadamente el 75% de los pacientes. En ocasiones se puede manifestar en forma de una crisis suprarrenal aguda con náuseas, vómitos, mareo, hipotensión, deshidratación e hiponatremia (9).

Tanto el hipogonadismo hipogonadotropo como la hipoprolactinemia se presentan en un menor número de pacientes, mientras que la deficiencia de hormona del crecimiento es infrecuente (4,5).

La HII se asocia a un agrandamiento generalizado de la hipófisis y, en ocasiones, del tallo hipofisario en la resonancia magnética (RM). En ocasiones se pierde la señal de la neurohipófisis. No suele asociarse a compresión del quiasma óptico, por lo que no afecta el campo visual. El agrandamiento hipofisario se suele resolver generalmente en menos de 40 días. Aunque las alteraciones morfológicas iniciales son indicadores altamente sensibles y específicos de HII, generalmente no se recomienda el estudio RM de rutina en pacientes asintomáticos tratados con ipilimumab, ya que la mayoría de ellos (90%) no desarrollan HII (8). En caso de plantearse el estudio morfológico hipofisario se debería realizar preferentemente a partir del segundo o tercer ciclo de ipilimumab. La presencia de alteraciones morfológicas de la hipófisis obliga a descartar la existencia de hipopituitarismo. El seguimiento a 7 meses ha revelado la presencia de alteraciones morfológicas tardías de la hipófisis en el 86% de los pacientes, fundamentalmente en forma de reducción del volumen hipofisario o silla turca vacía. Por último, la presencia de una imagen normal de la hipófisis en la RM no descarta la HII (9).

El diagnóstico de HII se debe sospechar ante la presencia de cefalea, astenia e hiponatremia en cualquier paciente que haya sido tratado con ipilimumab. Este quedará confirmado con las pruebas de imagen (agrandamiento hipofisario en la RM) asociadas a las deficiencias hormonales adenohipofisarias. Debido a que ningún paciente portador de HII ha sido intervenido, no existen datos histopatológicos de las hipófisis afectadas.

El tratamiento de elección de la HII son los glucocorticoides. Se han empleado diferentes pautas terapéuticas que utilizan dosis altas de glucocorticoides (dexametasona, 4 mg/6 h, o metilprednisolona, prednisolona o prednisona, 0,5 mg/kg/día) o bien dosis sustitutivas (hidrocortisona, 20-30 mg/día). En el primer caso, la reducción de la dosis hasta alcanzar dosis sustitutivas se debería hacer de forma progresiva en las primeras 4 semanas después de haber iniciado el tratamiento (5). Hasta el momento, no existe una clara evidencia científica de la superioridad del tratamiento con esteroides a dosis altas frente a las dosis sustitutivas sobre el manejo terapéutico y el curso clínico de la HII (5). Si bien algunos autores recomiendan la primera en los casos de cefalea intensa, hiponatremia importante, agrandamiento significativo de la hipófisis o asociación de otras reacciones adversas inmunitarias (4,5), otros no recomiendan dosis altas de esteroides ya que no han encontrado efectos beneficiosos sobre el pronóstico de la hipofisitis, la recuperación de

la función hormonal y la supervivencia (10). El resto de tratamiento hormonal sustitutivo con levotiroxina se debe iniciar tras el diagnóstico del hipotiroidismo central, mientras que el eje gonadal debería ser sustituido una vez se haya confirmado el diagnóstico (4).

La hiponatremia suele responder al tratamiento esteroideo, asociado o no a restricción de líquidos. Al tratarse de una enfermedad tumoral, el tratamiento hormonal sustitutivo con hormona de crecimiento no estaría indicado.

La recuperación completa de la función adenohipofisaria es excepcional en la HII (4,5), la deficiencia hormonal con menor posibilidad de recuperación es la corticotropa, que permanece alterada en la mayoría (90%) de los pacientes. Por el contrario, el resto de la función adenohipofisaria suele normalizarse, aunque en el 13% de los casos persiste la necesidad de tratamiento con levotiroxina y hormonas sexuales (5).

Se ha descrito una fuerte asociación entre la respuesta clínica tumoral y la inducción de reacciones adversas inmunitarias en pacientes con melanoma metastásico tratados con ipilimumab. De hecho, el desarrollo de HII en pacientes con melanoma avanzado se ha acompañado de una mayor supervivencia frente a los pacientes que no la presentan (4).

CONCLUSIÓN

La hipofisitis linfocítica ha sido hasta ahora una causa rara de disfunción hipofisaria. Sin embargo, la incidencia de este trastorno ha aumentado con la introducción de nuevos agentes quimioterápicos inmunomoduladores.

Ipilimumab tiene un mecanismo de acción que predispone a los pacientes a la aparición de endocrinopatías de causa autoinmune, y la hipofisitis autoinmune es la más frecuente de ellas.

Es importante que los endocrinólogos se familiaricen con estas nuevas terapias inmunomoduladoras con objeto de identificar esta causa de hipofisitis y plantear a los oncólogos protocolos de actuación con objeto de prevenir demoras en su diagnóstico y tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. P . Leporati,M. Landek-Salgado,I. Lupi,L. Chiovato,P . Caturegli IgG4-related hypophysitis: a new addition to the hypophysitis spectrum. J Clin Endocrinol Metab, 96 (2011).

2. E.R. Laws,M.L. Vance,J.A. Jane Jr. Hypophysitis. Pituitary, 9 (2006).

3. Iwama S, de Remigis A, Callahan MK, Slovin SF, Wolchok JD, Caturegli P. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. Sci Transl Med. 2014.

4. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, Tritos NA, Fadden R, Klibanski A, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: A detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. J Clin Endocrinol Metab. 2014.

5. Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, Carré T, Morange I, Conte-Devolx B, et al. Longterm follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. Eur J Endocrinol. 2015;172:195–204.

6. Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J, Fleseriu M. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: Serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. Pituitary. 2010;1:29–38.

7. Tomasini P, Khobta N, Greillier L, Barlesi F. Ipilimumab: Its potential in nonsmall cell lung cancer. Ther Adv Med Oncol. 2012;2:43–50.

8. Yang JC, Hughes M, Kammula U, Royal R, Sherry RM, Topalian SL, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. J Immunother. 2007;8: 825–30.

9. Weber JS. Practical management of immune-related adverse events from immune checkpoint protein antibodies for the oncologist. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2012;174–7.

10. Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, Ott PA, Luke JJ, Donahue H, et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab- related hypophysitis: A retrospective cohort study. Clin Cancer Res. 2015;21:749–55.

caso 20

EL CASO DE LAS METÁSTASIS QUE NO ERAN, EL CÁNCER RARO Y EL CALCIO MALDITO

AUTORES:

Álvarez O´Dogherty, Ana María[1]
De Damas Medina, María[1]
Gutiérrez Alcántara, Carmen[2]
Santiago Fernández, Piedad[2]
Sánchez Malo, Carolina[2]
Martínez Parra, Pilar[2]
Martín Salvago, Dolores[3]
Moreno Carazo, Alberto[2]

CENTRO DE TRABAJO:

[1] MIR Endocrinología y Nutrición Complejo Hospitalario de Jaén
[2] FEA Endocrinología y Nutrición Complejo Hospitalario de Jaén
[3] FEA Anatomía Patológica Complejo Hospitalario de Jaén

INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo primario es una enfermedad de las glándulas paratiroides que afecta al 0,1-0,3% de la población, especialmente al sexo femenino. La mayoría de los casos son secundarios a tumores benignos o adenomas (85%), siendo más raros los casos de hiperplasia glandular (10-15%) o carcinoma de paratiroides (<1%).

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente de 63 años sin antecedentes personales de interés y exploración normal (salvo por la presencia de bocio palpable) que acude en numerosas ocasiones a urgencias por dolor costal, indicándose ingreso para estudio en medicina interna donde le realizan las siguientes pruebas:

- RX Tórax: masa en cuarto arco costal derecho.

- TC Tórax: masa de 4x 4,5 x 3 cm paratraqueal superior derecha que sugiere conglomerado adenopático. Lesión lítica en cuarto arco costal derecho, asociado a masa de partes blandas de 4 x 2 x 2,5 cm aproximadamente. Bocio endotorácico.

- TC Abdomen: normal.

- PET-TC: incremento escaso del metabolismo en lesión paratraqueal superior (SUV 3,65) de probable origen neoplásico. Lesión costal derecha asociada a masa de partes blandas y metabolismo muy elevado (SUV 20,24) compatible

con malignidad. Múltiples áreas óseas de metabolismo aumentado, compatibles con metástasis óseas.

- Fibrobroncoscopia: negativa.

- Ecografía tiroidea: LTD aumentado de tamaño con dos nódulos, uno más craneal hipoecogénico de 6 x 3 mm y otro caudal levemente hipoecogénico con vascularización interna y periférica de 23 x 20 x 17 mm. LTI no valorable por limitación en la técnica.

- Gammagrafía de tiroides: tiroides aumentado de tamaño con distribución irregular del radiotrazador a expensas de ambos lóbulos, formación nodular hipocaptante en el polo inferior de LTD y otra menor en polo inferior de LTI.

- Analítica: destaca calcio de 13,5 mg/dL y fosfatasa alcalina de 517 UI/L.

Tras presentar al paciente en comité de tumores, se decide extirpar la lesión mediastínica y la costal. Anatomía patológica informa las piezas quirúrgicas como: carcinoma de paratiroides de 5 cm con invasión capsular y linfovascular para la masa mediastínica y tumor óseo pardo propio de lesiones secundarias a hiperparatiroidismo.

Ante estos hallazgos, se consulta con nuestro servicio de endocrinología.

El diagnóstico diferencial de hipercalcemia en el paciente tumoral obliga a determinar la PTH, que resulta estar elevada. Tras la cirugía aparentemente completa se normaliza el calcio pero la PTH permanece elevada y el paciente no presenta el esperado fenómeno del hueso hambriento, por lo que se decide solicitar una gammagrafía de paratiroides, que es informada como sugestiva de captación patológica en paratiroides izquierda.

Ante este nuevo hallazgo se acuerda intervenir al paciente de tiroidectomía total y de la paratiroides afecta, que los cirujanos describen por las características macroscópicas como sugestiva de adenoma. Sin embargo, la anatomía patológica aporta el diagnóstico final de hiperplasia paratiroidea izquierda y microcarcinoma papilar de tiroides estadío T1NxMx.

JUICIO CLÍNICO

Carcinoma de paratiroides de localización mediastínica

Lesiones óseas compatibles con tumores pardos por hiperparatiroidismo

Hiperplasia de glándula paratiroides izquierda

Microcarcinoma papilar de tiroides estadio T1NxMx

EVOLUCIÓN

Actualmente el paciente se encuentra asintomático y la PTH persiste elevada, probablemente por hiperplasia de las paratiroides restantes secundaria al déficit de vitamina D, por lo que se ha decidido suplementar el mismo a la espera de nueva revisión.

DISCUSIÓN

El carcinoma de paratiroides es una entidad muy rara responsable de menos del 1% de los casos de hiperparatiroidismo primario. Lo habitual es que aparezca de manera aislada, aunque en ocasiones se encuadra dentro de síndromes familiares entre los que destacan el síndrome de hiperparatiroidismo asociado a tumores mandibulares o el MEN1.

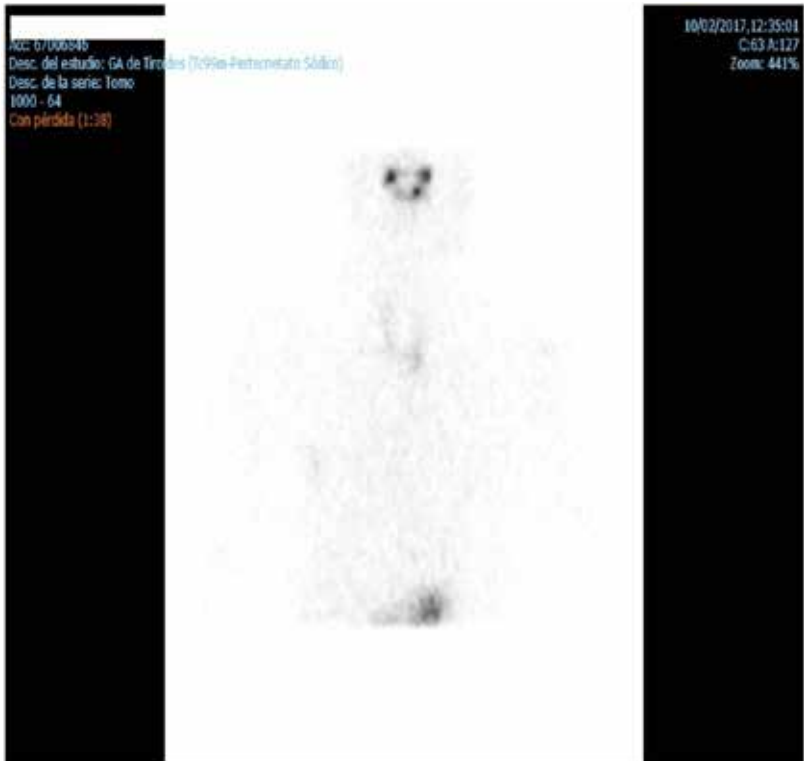
Afecta por igual a hombres y mujeres en la década de los 50 años y puede presentarse de forma asintomática o con síntomas óseos y renales propios del hiperparatirodismo. Sí se asocia con hipercalcemias moderadas-severas (>14-15 mg/dL) y elevaciones de PTH de 3 a 10 veces por encima del rango de normalidad.

El tratamiento de elección es la resección en bloque (que incluye hemitiroidectomía ipsilateral a la glándula afectada con márgenes amplios) con extirpación ganglionar. Pese a ser un carcinoma, tiene un bajo potencial de malignidad, pero el riesgo de recurrencia es muy elevado. En el momento del diagnóstico es excepcional la presencia de metástasis ganglionares o a distancia, pero con el tiempo sí pueden aparecer en ganglios cervicales, pulmón e hígado por orden de frecuencia.

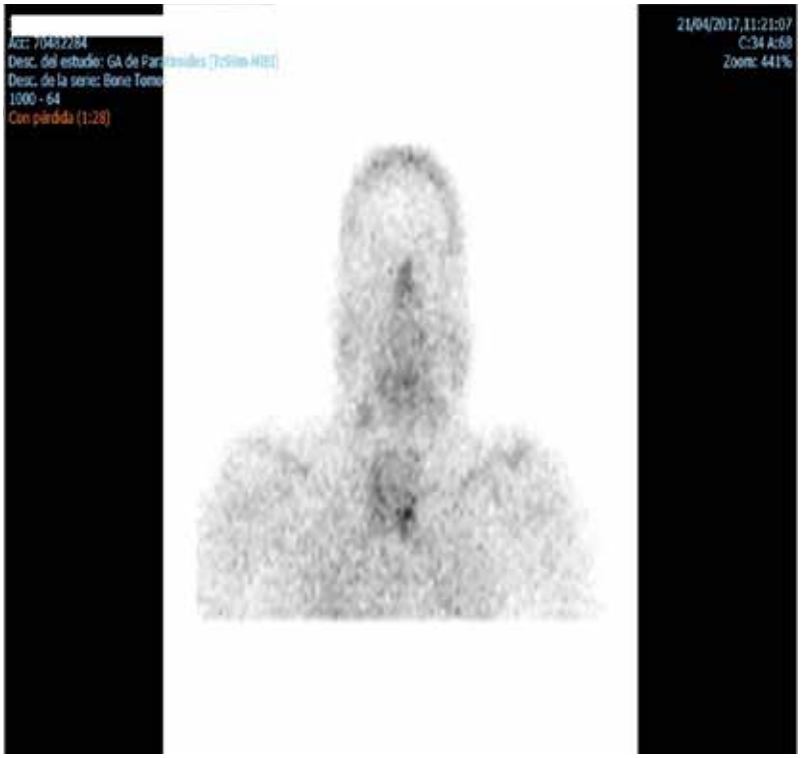
La importancia de este caso radica por un lado en la presentación de un carcinoma de paratiroides como masa mediastínica, algo sumamente excepcional, y por otro, en la importancia de realizar un adecuado diagnóstico diferencial de la hipercalcemia. Si se hubiera solicitado una PTH a tiempo (además hay que tener en cuenta que revisando analíticas previas el paciente ya presentaba hipercalcemia), el manejo hubiese sido completamente diferente y la orientación diagnóstica se hubiese realizado previamente a la cirugía.

Radiografía de tórax:
Masa en cuarto arco costal derecho

TAC Tórax:
Masa paratraqueal superior derecha



Gammagrafía de tiroides



Gammagrafía de paratiroides

BIBLIOGRAFÍA

1. Cetani F, Pardi E, Marcocci. Update on parathyroid carcinoma. J Endocrinology Invest (2016) 39:595-606.

2. Duan K, Mete O. Parathyroid Carcinoma: Diagnosis and clinical implications. Turk Patoloji Derg 2015, 31 (Suppl):80-97.

3. Betea D, Potorac I, Beckers A. Parathyroid carcinoma: Challenges in diagnosis and treatment. Ann Endocrinol (Paris) 2015;76:169-77.

4. Ramos B, Piñero A, Illana J, Palazón T, Méndez S, Parrilla P. Tumor pardo maxilar como primera manifestación del hiperparatiroidsmo primario. Cirugía española. Vol 69, Mayo 2001, Número 5.

caso 21

DIAGNÓSTICO DE HIPOALDOSTERONISMO EN UN NEONATO

AUTORES:
Díaz-Perdigones, Cristina María
Leiva-Gea, Isabel
Hernández-García, Carmen
Molina-Vega, María
Damas-Fuentes, Miguel
María José Martínez Aedo-Ollero
Juan Pedro López Siguero

CENTRO DE TRABAJO:
U.G.C. Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Victoria y Hospital Regional Materno Infantil Málaga

Neonata de 21 años días de vida que presenta fallo de medro y rechazo de tomas (alimentación con lactancia mixta); nacida a término sin complicaciones y peso al nacer en 3130 gramos (p47-0,47 DE). No presenta antecedentes familiares de interés, padres sangos sin consanguineidad. A la exploración destaca peso de 2170 gramos en percentil 3 (-1,95 DE).

En las pruebas complementarias realizamos analítica de sangre Hb :16,7 gr/dl, leucocitos: 11800mm3, glucosa: 60 mg/dl, Cr :0,3 mg/dl, sodio 123 mEq/l, potasio : 7,4 mEq/l, cloro : 88 mEq/l, calcio ionico : 1,3 mmoL7L, osmolaridad : 284mOsm/kg, ácido láctico : 6,7 mmol/l, Ph 7,264, HCO3: 16,8 mmol7l, exceso de bases: -7,1 mmol/l. En el análisis de orina tenemos valores de creatinina : < 5mg/dl, sodio 103 mEq/l, potasio 11 mEq/l, osmolaridad : 305 mOsm/l con nitritos y leucocitos negativos.

Tras realizar diagnóstico diferencial de hiponatremia nos encontraríamos ante una hiponatremia con disminución de volumen extracelular y osmolaridad plasmática normal: diuréticos (no se han administrado), nefritis túbulo intersticial (por edad y por los datos de la analítica es poco probable) e hipoaldosteronismo (hallazgos de deshidratación con hiperpotasemia, hiponatremia y acidosis metabólica con anión gap concuerdan con el diagnóstico).

En neonatos la presencia de hipoaldosteronismo se debe hasta el 90% de los casos a hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 alfa hidroxilasa. En niñas, la presencia de genitales ambiguos permite un diagnóstico precoz antes de que se desencadene una crisis suprarrenal grave sobre la tercera

semana de vida. Nuestra paciente presenta genitales femeninos normales, así que descartamos defectos enzimáticos causantes de hiperplasia suprarrenal congénita que cursan con virilización de genitales.

Existen sólo dos defectos enzimáticos en la esteroidogénesis que cursen con genitales femeninos, y son: déficit de colesterol desmolasa (presentación con curso rápidamente fatal) y déficit de 17 alfa hidroxilasa (afecta a la línea glucocorticoide pero no a la mineralocorticoides) Ampliamos estudio hormonal con niveles de ACTH, cortisol y andrógenos normales. Sin embargo, los valores de aldosterona < 1,8ng/dl están francamente disminuidos y la actividad renina plasmática < 26 ng/ml/h muy elevada, por lo que nuestra sospecha diagnóstica es hipoaldosteronismo hiperrinémico primario ¿Cuál sería el diagnóstico genético más probable? El estudio genético de la secuenciación del **gen CYP11B2** revelan la presencia de la mutación patogénica **c.168G> A (p.Trp56Stop) en homocigosis.**

INTRODUCCIÓN

La síntesis de la aldosterona se produce a nivel de la capa glomerulosa de la corteza adrenal a través de cuatro enzimas: colesterol desmolasa, 21-hidroxilasa, aldosterona sintetasa (que actúan a través del citocromo P450) y 3B-hidroxideshidrogenasa[1].

La aldosterona regula el volumen intravascular, presión sanguínea y los niveles de electrolitos en sangre controlando la absorción y excreción de potasio a nivel de túbulo distal de la nefrona. Los tres primeros pasos para la síntesis de aldosterona son idénticos a los requeridos para la síntesis de cortisol en la zona fasciculada de la corteza adrenal[2] . Las últimas etapas de la biosíntesis de aldosterona se realizan a través de la enzima aldosterona sintasa (P450c11AS) codificada por el gen CYP11B2 en el cromosoma 8 (8q 24.3) (OMIM-124080)[2] Esta enzima tiene tres actividades que permiten el paso de desoxicorticosterona a aldosterona:

-11-B hidroxilación de la desoxicorticoesterona en corticosterona

-18-hidroxilación de la corticosterona (18OHB)

- Modificación del hidroxilo en el C18 de la corticosterona en aldehído (oxidación final a aldosterona)[3]

A su vez , los dos últimas transformaciones están garantizadas por dos enzimas que sólo se expresan en la pars glomerulosa y son denominadas corticosterona-metil-oxidasa tipo I y II (CMO-I y CMO-II) actuando en la hidroxilación de la desoxicorticoesterona y la 1s8 metil oxidación respectivamente[1](Fig 1).

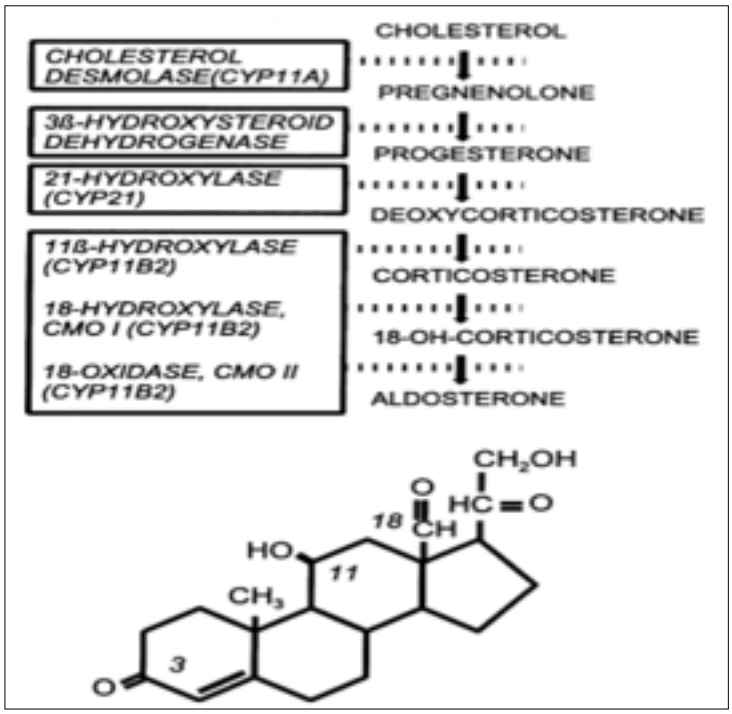


FIGURA 1

CAUSAS DEL DÉFICIT CONGÉNITO DE ALDOSTERONA

Los defectos en la producción de aldosterona de origen congénito son la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit 21 hidroxilasa o 11 B hidroxilasa secundario a mutaciones resultantes en los genes CYP 21 o CYP11B1 (hipoaldosteronismo hiperreninemico), hipoplasia congénita adrenal y el defecto aislado de la producción de aldosterona[3]. El desorden más común en la síntesis de aldosterona es la hiperplasia suprarrenal congénita (90% de los casos) cuando ocurre en su forma más severa (forma clásica) entre 1/15000-1/20000 nacimientos/año por déficit de la 21 hidroxilasa.

La producción insuficiente de aldosterona ocurre en aproximadamente dos tercios de todos los casos que presentan hiperplasia suprarrenal congénita. La variante pierde sal se desarrolla antes de las dos primeras semanas de vida y sin tratamiento progresa a shock hipovolémico pudiendo ocasionar

la muerte del recién nacido. Este déficit es más fácil reconocible en niñas ya que presentan además virilización de genitales al nacimiento por exceso de producción de andrógenos. El diagnóstico se confirma encontrando cifras elevadas en plasma de 17 hidroxyprogesterona (precursor de la producción del cortisol). Los pacientes que presentan la forma pierde sal de la hiperplasia suprarrenal congénita por mutación de la 21 hidroxilasa deben ser tratados con glucocorticoides y mineralocorticoides. Las mutaciones que reducen la actividad enzimática a un 1-2% rara vez van a producir inadecuada actividad de la aldosterona, por lo cual una actividad residual de la aldosterona es suficiente para su adecuado funcionamiento[2]

El déficit aislado de aldosterona por mutación de la aldosterona sintetasa es una identidad rara y de herencia autosómica recesiva cuya manifestación clínica aparece en la infancia manifestándose con hipotensión, hiponatremia e hipopotasemia.

Hay dos formas bioquímicas de déficit de aldosterona sintetasa que son clínicamente indistinguibles. Se han reportado alrededor de 30 casos para cada tipo. El mayor número de casos se ha dado en la población judía iraní proveniente de la ciudad de Isfahan, que portan una de las mutaciones puntuales, R181W en el exon 3 y V386A en el exon 7, que producen un cambio de lectura y, como consecuencia, la alteración de la proteína [4]:

- Aldosterona sintetasa tipo I o COM tipo I donde encontramos una ausencia por completa de actividad 18-hidroxilasa con niveles de aldosterona indetectables en plasma.

- Aldosterona sintetasa tipo II o CMO tipo II está causada por una reducción parcial aislada de la actividad de 18-oxidasa. En esta situación, los niveles séricos de aldosterona pueden ser bajos o normales, a costa de una concentración elevada de 18-OHB. Como consecuencia de ello, la defeciencia de CMO tipo II se caracteriza por un marcado incremento del cociente 18-OHB/aldosterona.

DIAGNÓSTICO DEL DÉFICIT DE ALDOSTERONA SINTETASA

Tras cuadro clínico compatible por presentación de vómitos, deshidratación, hipopotasemia e hipernatremia en los primeros días de vida se necesita la confirmación hormonal con valores indetectables de aldosterona en plasma, altos niveles de corticoesterona, 11 deoxicorticoesterona y de actividad renina plasmática. Además, niveles normales de cortisol, ACTH y andrógenos.

La presencia de un alto ratio de corticoesterona sobre aldosterona permite el diagnóstico de déficit de aldosterona sintetasa. En el déficit de COM tipo I se presenta con ratio de 18OHB sobre la aldosterona bajo o normal, sin embargo, en el déficit de COM tipo II presenta ratio elevado de 18OHB sobre aldosterona.

El hipoaldosteronismo aislado es una enfermedad genéticamente heterogénea y algunos pacientes no presentan mutaciones en el gen CYP11B2 sino en el gen NRB01 (DAX1)3[3][1] .

En el diagnóstico genético en la presencia de homocigosis en la mutación del gen CYP11B2 no es suficiente para la manifestación clínica de la enfermedad. Se evidenció inicialmente la existencia de pacientes homozigotos para R181 W que sintetizan aldosterona normalmente, estos hallazgos sugieren que con una actividad enzimática de 18 oxidasa superior a 0,2 % se mantiene la síntesis de aldosterona[1]. En la mayoría de los pacientes con este déficit, la aldosterona se mantiene disminuida y en niños mayores así como en adultos se mantiene en el límite bajo de la normalidad[5] [6]

TRATAMIENTO DEL DÉFICIT ALDOSTERONA SINTETASA

En escasos casos de manifestación severa en infancia requiere de fluidos intravenosos para corrección de los trastornos iónicos. La mayoría son tratados con sodio oral en suplementación (2 gr por día como NaCl solo o en combinación con NaHCO3) y fludrocortisona (0,1-0,3 mg por día).

Las anormalidades electrolíticas se corrigen rápidamente pero los niveles de renina tardarán meses en normalizarse. El tratamiento podrá discontinuarse en caso de que los niveles de renina en plasma se normalicen. La reducción de la necesidad de mineralocorticoides en adultos es desconocida y una de sus posibles causas son la expansión de la pars glomerulosa como compensación del déficit de aldosterona[7][2].

BIBLIOGRAFÍA

[1] J. P. Lo and E. Garcı, "Aldosterone Synthase Deficiency Type I : Hormonal and Genetic Analyses of Two Cases," pp. 298–300, 2000.

[2] P. C. White, "Aldosterone synthase deficiency and related disorders," vol. 217, pp. 81–87, 2004.

[3] O. Rubio-cabezas, L. Regueras, and M. T. Mun, "Hipoaldosteronismo primario e hipoacusia bilateral moderada en un nin ˜ o con una mutacio ´ n sin sentido en homocigosis (Thr318Met) en el gen CYP11B2," vol. 73, no. 1, pp. 31–34, 2012.

[4] K. Løvås et al., "A Novel CYP11B2 Gene Mutation in an Asian Family with Aldosterone Synthase Deficiency," vol. 94, no. March, pp. 914–919, 2009.

[5] P. A. Insufficiency, "AD R E NAL D ISO R D E R S," vol. 68, no. suppl 2, pp. 55–57, 2007.

[6] E. Leshinsky-silver, C. Hyperreninemic, and M. Peter, "Hypoaldosteronism : Are There Different Forms ?," pp. 79–80, 2006.

[7] K. M. Kayes-wandover et al., "Unlinked to the Aldosterone Synthase (CYP11B2) Gene," vol. 86, no. 11, pp. 5379–5382, 2001.

caso 22

MUCOMIRCOSIS RINOCEREBRAL EN CONTEXTO DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA

AUTORES:
Viyey Kishore Doulatram Gamgaram
Francisco José Sánchez Torralvo
Ignacio Ruíz García
Virginia Morillas Jímenez
José Abuín Fernández
Victoria Contreras Bolívar
Inmaculada González Molero
Montserrat Gonzalo Marín
Gabriel Olveira Fuster

CENTRO DE TRABAJO:
Hospital Regional de Málaga

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por hongos de la familia de los zigomicetos pueden causar diversos tipos de infecciones en el ser humano, en la mayoría de los casos con condiciones subyacentes que predisponen a ellas, como la diabetes mellitus. Se han descrito varias formas clínicas de infección en humanos: pulmonar, gastrointestinal, cutánea, renal, encefálica y rinocerebral. Esta última es la variante más frecuente, causada por Rhizopus oryzae en el 90% de los casos. Se presenta el caso clínico de una infección por mucomircosis rinocerebral en el contexto de cetoacidosis diabética

CASO CLÍNICO

Varón de 46 años, con diabetes mellitus desde los 26 años en tratamiento con metformina 850mg/vildagliptina 50mg cada 12 horas y glicazida 60mg cada 12 horas en seguimiento por su médico de atención primaria. Hace 4 días ingresado en área de Observación por cetoacidosis diabética descompensada por sinusitis, dado de alta con insulina glargina 18UI y moxifloxacino.

Acude hoy a Urgencias por cetoacidosis diabética descompensada por pansinusitis de predominio etmoidal con afectación visual. A la exploración presenta Glasgow 15, fuerza y sensibilidad conservada, con parálisis de músculos oculo-motores izquierdos.

Se le realiza analítica de sangre: leucocitosis (20.500) con desviación izquierda (88% neutrófilos) y elevación de reactantes de fase aguda. En la gasometría venosa:pH:6,99, PCO2:24, HCO3:6,1. En TAC de cráneo se observa ocupación de senos frontales y celdillas etmoidales por material de densidad de partes blandas, y engrosamiento de mucosa de seno esfenoidal y maxilar izquierdo. Se inicia tratamiento con perfusión de insulina, sueroterapia y antibioterapia, posteriormente tras estabilización del paciente se cursa ingreso a cargo de Otorrinolaringología.

Nos interconsultan en planta para valoración de tratamiento insulínico por hipoglucemia y reajuste iónico (hipopotasemia moderada). Disminuimos insulina basal, aumentamos aportes de potasio en sueros y solicitamos analítica para estudio de diabetes mellitus.

A la exploración en planta por parte de Otorrinolaringología presenta infiltración del paladar duro por material negruzco y se realiza cirugía endoscópica nasosinusal con toma de muestras.

Valorado por Neurología que solicita RM craneal en la que se observa:hallazgos sugestivos de rinosinusitis con encefalitis y trombosis del seno cavernoso asocidas, a valorar etiología fúngica.

Ante estos hallazgos se inicia tratamiento con anfotericina B y caspofungina y se realiza intervención quirúrgica (craneotomía frontobasal, cranealización de seno frontal y exéresis de cerebritis)

En AP se observan hifas no septadas con ramificaciones entre 45-90 grados compatible con mucor spp

Por nuestra parte el paciente presenta nutrición parenteral más ajuste insulínico. Al undécimo día de ingreso el paciente presenta en la analítica:natremia de 156, con osmolaridad urinaria disminuida, presentando diuresis en 24 horas de 5600cc, llegándose al diagnóstico de diabetes insípida con componente central (infiltración) y nefrógenico(anfotericina B) Se pauta desmopresina 1mcg condicional a diuresis mayores de 1400cc cada 8 horas, disminuyendo la diuresis a 3700cc.

A los días, el paciente sufre distrés respiratorio del adulto con infiltración pulmonar bilateral, con desaturación,parada cardiorrespiratoria que concluye en exitus.

DISCUSIÓN

La diabetes con mal control metabólico causa predisposición a infecciones (Figura 1), especialmente bacterianas y fúngicas. Se debe al funcionamiento ineficaz de linfocitos, neutrófilos, desequilibro oxidante-antioxidante y fagocitosis deficiente. Existen factores del paciente que favorecen la progresión de la infección como nefropatía, neuropatía, retinopatía...

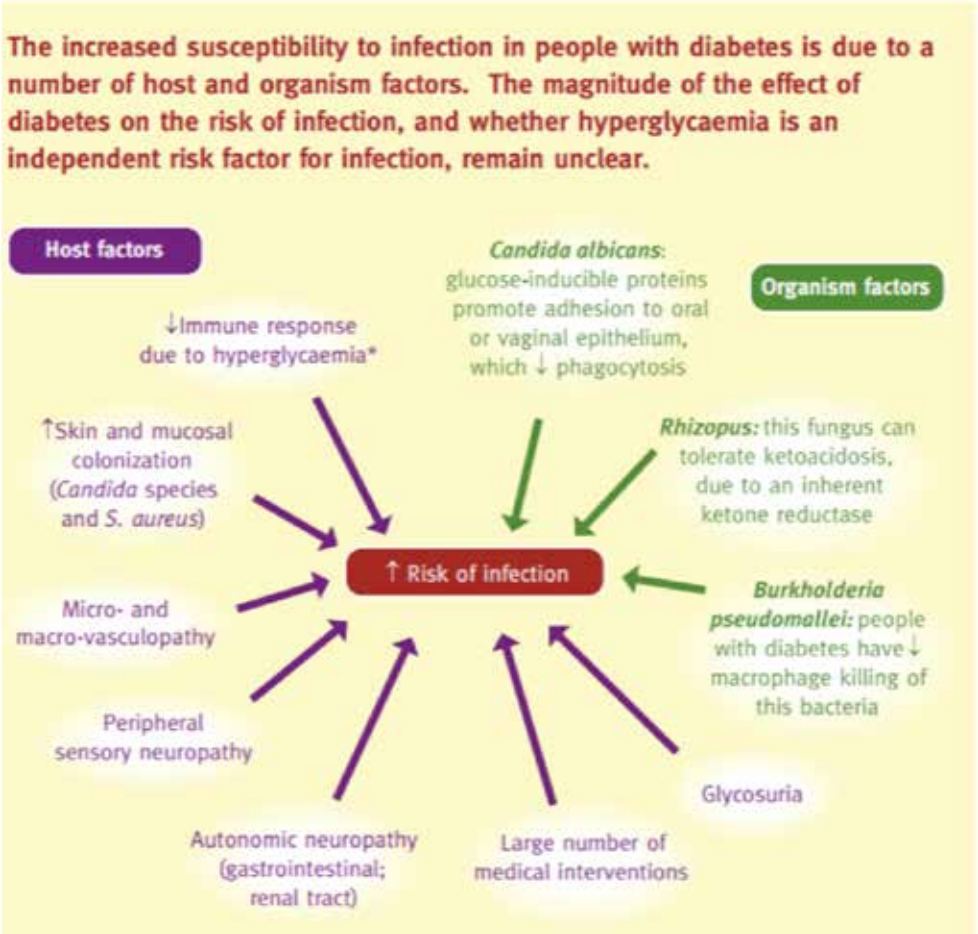


FIGURA 1.

Mucomircosis

Los zigomicetos son una clase de hongos ubicuos en la naturaleza y los seres humanos están ampliamente expuestos a ellos en actividades diarias. Pueden causar diversos tipos de infecciones en el ser humano, en la mayoría de los casos con condiciones subyacentes que predisponen a ellas, tales como la diabetes mellitus, la corticoterapia, la acidosis metabólica, las neoplasias hematológicas, el trasplante de órganos sólidos, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Existe cierta controversia acerca de la terminología aplicada en este tipo de infecciones. Clásicamente, se la ha denominado mucormicosis; sin embargo, algunos especialistas en micología prefieren el termino zigomicosis, ya que otras especies de esta clase de hongos además de Mucor sp. pueden producir infecciones. Los géneros más frecuentemente implicados son Rhizopus, Absidia, Cunninghamella, Rhizomucor, Syncephalastrum y Mucor.

La mucormicosis se caracteriza por infarto y necrosis de los tejidos blandos como resultado de la invasión vascular por las hifas, que generalmente sigue una progresión rápida.

Los organismos del genero Rhizopus poseen una enzima, una cetona reductasa, que les permite desarrollarse en medios de elevada concentración de glucosa y pH ácido, hecho relevante en la fisiopatología de esta infección en pacientes diabéticos. Se han descrito varias formas clínicas de infección en humanos: pulmonar, gastrointestinal, cutánea, renal, encefálica y rinocerebral. Esta última es la variante más frecuente, y la causa Rhizopus oryzae en el 90% de los casos. Se inicia como consecuencia de la inhalación de esporas a los senos paranasales en un huésped susceptible. La hiperglucemia, habitualmente asociada a cetoacidosis, es la condición de predisposición más comúnmente asociada a mucormicosis rinocerebral. La infección usualmente se presenta como una sinusitis aguda con fiebre, secreción nasal purulenta y dolor. Todos los senos paranasales suelen estar comprometidos y la diseminación a estructuras vecinas ocurre con rapidez, y se afectan el paladar, las órbitas y el cerebro. La diseminación hematógena es infrecuente, salvo en pacientes neutropénicos y con neoplasias hematológicas. Con la progresión de la infección se evidencia edema periorbital, proptosis, necrosis del paladar, destrucción de los cornetes y las paredes de los senos, y cianosis

y necrosis de tejidos blandos faciales, y en los casos más graves se llega a ceguera, coma y muerte.

Se debe considerar el diagnóstico de mucormicosis rinocerebral en pacientes con condiciones de alto riesgo que presenten hallazgos clínicos indicativos de sinusitis. La evaluación endoscópica de los senos paranasales debe ser realizada con rapidez para visualizar signos de necrosis y tomar muestras para estudio microbiológico.

Los especímenes deben ser tratados con coloraciones de metenamina-plata y flúor-calcio para evidenciar las características hifas. Sin embargo, la ausencia de hifas no descarta una mucormicosis, especialmente si el cuadro clínico es altamente indicativo de dicha condición.(Figura 2)

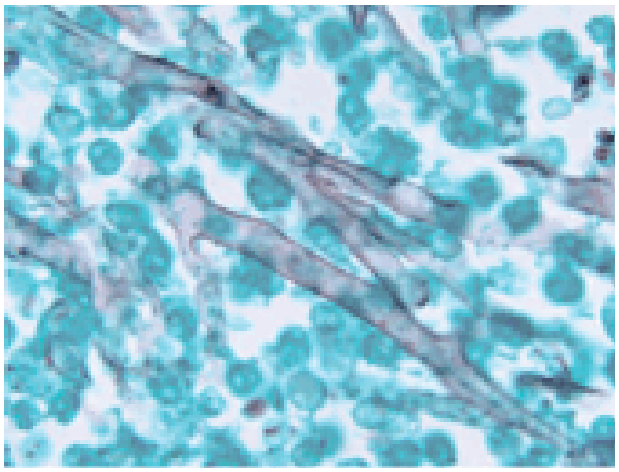


FIGURA 2.

La clave del tratamiento de la mucormicosis es el desbridamiento quirúrgico precoz y agresivo, que debe ser efectuado tan pronto como se considere altamente probable el diagnóstico de mucormicosis rinocerebral. La cirugía es habitualmente amplia y desfigurante y puede requerir la resección del paladar, los cartílagos nasales y parte del contenido orbital e intracraneal. La terapia coadyuvante con anfotericina B intravenosa (1-1,5 mg/kg/día) debe iniciarse precozmente, especialmente en formulación liposomal (menor nefrotoxicidad) A pesar del tratamiento agresivo, el pronóstico de la mucormicosis rinocerebral es desfavorable. La mortalidad varía entre el 25 y el 50%, con un mejor pronóstico en las infecciones limitadas a los senos paranasales15. El curso es especialmente desfavorable en los casos con compromiso cerebral, seno cavernoso o carótidas.

CONCLUSIONES

La mucomircosis rinocerebral es una infección poco frecuente, pero letal. Cobra importancia en el contexto clínico de inmunosupresión como es el caso del paciente diabético con mal control metabólico, y con mayor riesgo en las situaciones de cetoacidosis diabética.Una cercana cooperación entre el ORL, endocrinólogo, oftalmólogo y radiólogo es necesaria para el manejo más adecuado de estos pacientes. Son claves del buen pronóstico y evolución del paciente, el diagnostico precoz, tratamiento de la enfermedad subyacente y la instauración del tratamiento antimicótico y quirúrgico agresivo.

BIBLIOGRAFÍA

Boelaert JR, Fenves AZ, Coburn JW. Deferoxamine therapy and mucormycosis in dialysis patients: Report of an international registry. Am J Kidney Dis. 1991;18:660-5.

Sharma RR, Pawar SJ, Delmendo A, Lad SD, Athale SD. Fatal rhino-orbito-cerebral mucormycosis in an apparently normal host: case report and literature review. J Clin Neurosci. 2001;8:583-6

Strasser MD, Kennedy RJ, Adam RD. Rhinocerebral mucormycosis. Therapy with amphotericin B lipid complex. Arch Intern Med. 1996;156:2262-8.

Pozzilli P, Leslie RD. Infections and diabetes: mechanisms and prospects for prevention. Diabet Med 1994;11:935-41

Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. Diabetes Care 2003;26(2):510-3.

Huang TT, Tseng FY, Liu TC, Hsu CJ, Chen YS. Deep neck infection in diabetic patients: comparison of clinical picture and outcomes with non-diabetic patients. Otolaryngol Head Neck Surg 2005;132(6):943-7

caso 23

DISCORDANCIA FENOTIPO/GENOTIPO EN DOS HERMANAS CON AMENORREA PRIMARIA, AUSENCIA DE DESARROLLO DE CARACTERES SEXUALES SECUNDARIOS E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

AUTORES:
Cózar Dueñas, M
García García, E
Gallego Casado, C
Dueñas Disotuar, S
Remón Ruiz, P
Déniz García, A
Mangas Cruz, MA

CENTRO DE TRABAJO:
Unidad de Gestión Clínica
Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Sevilla

Se trata de dos hermanas de 17 y 15 años respectivamente derivadas a nuestras consultas en 2015 por amenorrea primaria y ausencia de caracteres sexuales secundarios (desarrollo mamario, vello púbico y axilar), siendo originarias de Sevilla. Respecto a antecedentes personales destacar en hermana mayor hipertensión arterial e hipokaliemia en seguimiento por Medicina Interna desde 2013, por lo que realizaba tratamiento con espironolactona 50/ clortalidona 50 mg cada 24 h + diltiazem 120 mg cada 12 h con mal control de cifras diastólicas. La hermana menor sólo presentaba hipertensión ocular en tratamiento tópico.

Su altura y peso respectivos eran 182.4 cm/84 Kg y 153 cm/47 Kg. Aparte de su peso, fenotípicamente diferían respecto al diámetro pélvico, siendo menor en la hermana mayor. Ambas mostraban genitales externos femeninos. Las edades óseas fueron de 13.5 y 11.5 años respectivamente.

Se inicia estudio exhaustivo mediante pruebas complementarias, presentando la mayor cariotipo XY y la menor XX. Se realiza posteriormente estudio morfológico mediante ecografía pélvica, sin identificar tejido gonadal inicialmente, tampoco en RMN.

Respecto a hallazgos bioquímicos (ver tablas 1 y 2), ambas exhibían valores elevados de progesterona, LH/FSH, ACTH, corticosterona y dexosicorticosterona (DOCA), y valores descendidos de cortisol, sulfato dehidroepiandrosterona (DHEA-S), progesterona, 17-OH-progesterona, androstendiona, testosterona, estradiol, ARP y aldosterona. Además, la hermana mayor presentaba hipokaliemia.

TABLA 1.

	HERMANA 1 (46, XY)	HERMANA 2 (46, XX)	VALORES DE REFERENCIA
Sodio (mEq/L)	141	143	135-145
Potasio (mEq/L)	2.7	3.7	3.5-5.1
ACTH (pg/ml)	133	97	7.2-63.3
Cortisol (nmol/L)	69	95	175-536
Corticosterona (nmol/L)	826	1705	3-58
Desoxicorticosterona (DOCA) nmol/L	28	27	0.06-0.45
ARP (ng/ml/h)	indetectable	0.07	0.7-2.7
Renina (uUI/L)	<0.5	0.8	2.8-39.9
Aldosterona (nmol/L)	<0.08	0.12	0.2-0.9

TABLA 2.

	HERMANA 1 (46, XY)	HERMANA 2 (46, XX)	VALORES DE REFERENCIA
DHEA-S (mmol/L)	Indetectable	indetectable	1.1-8.5
Progesterona (nmol/L)	11.9	17	0.6-4.8
17-OH-P (nmol/L)	0.38	0.42	0.8-1.8
Androstendiona (nmol/L)	0.59	0.67	1.2-8.7
Testosterona (nmol/L)	0.1	0.1	0.4-2.1
Estradiol (pmol/L)	18	27	100-451
LH (UI/L)	17.3	27.9	1-12
FSH (UI/L)	56.3	117.1	3.1-7.9
Prolactina (uUI/L)	175	244	127-637

Por tanto, hasta ahora tenemos amenorrea e infantilismo en dos hermanas XX y XY, esta última con hipertensión e hipokaliemia. Procedemos al diagnóstico diferencial con patologías que cumplan dichos criterios:

1. Fallo ovárico precoz/síndrome de ovario poliquístico, en este caso existiría amenorrea secundaria con desarrollo normal de caracteres sexuales secundarios.

2. Insensibilidad completa a andrógenos (síndrome de Morris), podría cuadrar con el cariotipo XY de la hermana mayor pero existiría normotensión.

3. Disgenesia gonadal mixta, en este caso el diagnóstico lo daría el cariotipo con presencia de mosaicismo 45X0/46XY y existiría al menos un testículo normal (inicialmente no detectadas gónadas en nuestras pacientes).

4. Hiperaldosteronismo primario, no cuadra con hallazgos bioquímicos (niveles de aldosterona bajos) y los caracteres sexuales serían normales.

5. Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC):

- Déficit 21-hidroxilasa. La descartamos porque no existe HTA.

- Déficit 11β -hidroxilasa.

- Déficit 17α-hidroxilasa/17,20 liasa.

Teniendo en cuenta los hallazgos bioquímicos previos (elevación de progesterona, corticosterona y dexosicorticosterona), se establece la sospecha de disfunción en la actividad de dos enzimas: 17 alfa hidroxilasa y 17,20 liasa.

Para confirmar el diagnóstico se realizó estudio genético, en el que ambas mostraron mutación heterocigota p.Arg362Cys/p.Trp406Arg tras secuenciación del gen CYP17A1. Tras el análisis genotípico de los progenitores se concluye que la madre era portadora de p.Trp406Arg y el padre de p.Arg362Cys resultando llamativo esto último, pues se ha estudiado este haplotipo en familias brasileñas siendo muy infrecuente en la población española.

Se informó del diagnóstico genético y cariotipo, además de las posibilidades genésicas en la hermana menor, dado que presenta ovarios y útero.

Se inició tratamiento con hidrocortisona en hermana menor 15 mg/día y dexametasona en hermana mayor 0.25 mg/día, además de estrógenos transdérmicos 100 mcg dos veces a la semana, combinados con progesterona (100 mcg) 10 días al mes en la hermana menor.

Respecto a la respuesta clínica ambas hermanas alcanzaron edad ósea adulta, con talla final 185 y 165 cm respectivamente, con menstruaciones cíclicas y adecuado desarrollo mamario en hermana menor y escaso en la hermana mayor.

Actualmente realizan seguimiento anual en consulta, monitorizando niveles hormonales (estrógenos) y cifras tensionales, consiguiendo adecuado control de las mismas la hermana mayor tras inicio de esteroides y pérdida de peso.

DISCUSIÓN

La **hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) engloba todos los trastornos hereditarios de la esteroidogénesis suprarrenal de cortisol** (1) Todos tienen en común el déficit de cortisol, produciendo **incremento de ACTH** por retroalimentación negativa y secundariamente una elevación de los esteroides previos al bloqueo enzimático. Todas las formas se heredan con carácter **autosómico recesivo.**

La **forma más frecuente** es el **déficit de 21-hidroxilasa,** suponiendo el 95% de los casos. Se caracteriza por insuficiencia suprarrenal (forma clásica con pérdida salina grave) e hiperandrogenismo desde el nacimiento. La incidencia de la forma clásica es de 1/15.000 nacidos vivos, si bien las formas no clásicas o parciales alcanzan 1/1.000 con variaciones geográficas.

La segunda forma más frecuente es el déficit de 11-beta-hidroxilasa, que supone el 3-5% de las mismas, pudiendo cursar con hipertensión arterial por acúmulo de 11-desoxicorticosterona.

El déficit combinado de 17-alfa-hidroxilasa/17,20 liasa es una forma muy poco frecuente, suponiendo el 1% de todas las causas de HSC. Es más frecuente en familias con consanguinidad o en poblaciones endogámicas y en ciertas zonas geográficas como Canadá y Brasil, siendo en este último país la segunda causa de HSC, superada sólo por la deficiencia de 21-hidroxilasa. La incidencia aproximada es de 1/50.000 a 1/100.000 nacidos vivos (3). Se describió por primera vez en 1966 por Biglieri y colaboradores en una mujer genotípica y en 1970 se publicó la afección de un hombre con pseudohermafroditismo.

Se han descrito 150 casos aproximadamente.

Se requiere al menos un 25% de actividad enzimática (17,20 liasa) para conseguir masculinización normal de los genitales externos. Las formas parciales son poco frecuentes y presentan en torno al 60% de actividad enzimática.

La enzima 17-alfa-hidroxilasa es necesaria para producir corticosteroides y la 17,20 liasa para la producción de andrógenos suprarrenales.

Está causada por mutaciones en el gen del citocromo P450c17, situado en el cromosoma 10 (10q24-q25) (2), enzima microsomal de gran importancia en la vía esteroidogénica.

Se caracteriza por **hipogonadismo hipergonadotrópico** con **amenorrea primaria** por ausencia de estrógenos y **ausencia de caracteres sexuales secundarios** (adrenarquia y pubarquia) en cariotipo XX y pseudohermafroditismo masculino en cariotipo XY con ambigüedad genital variable; si la afectación es completa se produce ausencia de virilización con fenotipo femenino. Produce por tanto infantilismo sexual por ausencia de andrógenos ováricos y adrenales.

En el caso de cariotipo XX presentan ovarios con alta proporción de folículos atrésicos y aumento en el número de quistes foliculares. El cariotipo XY presenta genitales externos femeninos y bolsa vaginal ciega con ausencia de desarrollo de derivados de conductos müllerianos (trompas de Falopio, útero, cérvix y 2/3 superiores de vagina). Generalmente se encuentran testículos intraabdominales o en el canal inguinal y las hernias inguinales son comunes. Las gónadas disgenésicas presentan alto potencial de malignización, ya que hasta 1/3 de los pacientes desarrollan gonadoblastoma entre la 1ª y 4ª décadas de la vida.

La elevación de dexosicorticosterona (DOCA), es decir de precursores con acción mineralocorticoide, se produce en el 80% de casos, causando hipertensión con hipokaliemia en la segunda década de la vida con inhibición del eje renina-angiotensina evitando la crisis de pérdida salina. Existe hasta un 10-15% de casos con normotensión, en relación con actividad residual de la enzima; además debemos tener en cuenta que la hipertensión arterial es

infradiagnosticada en la infancia y los pacientes tienen mayor elasticidad vascular que les permite mejor control de cifras tensionales.

El diagnóstico se realiza mediante **hallazgos bioquímicos,** al observar cifras bajas de todos los esteroides 17-hidroxilados y ausencia de elevación tras estímulo con ACTH. Paralelamente, las tasas plasmáticas de corticosterona y DOCA están elevadas, presentan respuesta excesiva a ACTH y son frenadas mediante dexametasona u otro tipo de esteroide con función glucocorticoide. Existen concentraciones elevadas de progesterona y pregnelelona y una respuesta insuficiente de testosterona tras estimulación con bHCG.

En caso de déficit aislado de 17,20 liasa sólo existe ambigüedad genital al nacimiento, manifestada generalmente como hipospadia.

El diagnóstico definitivo se lleva a cabo mediante **estudio genético** molecular, extrayendo ADN de leucocitos periféricos con secuenciación automatizada del gen (exones y región intrón-exón) para documentar la mutación o mutaciones específicas.

Se han descrito más de 50 mutaciones diferentes del gen CYP17, la mayor serie reportada es de 24 pacientes pertenecientes a 19 familias en Brasil, de las que 6 (32%) presentaron antecedente de consanguinidad (4).

Repasando de nuevo el **diagnóstico diferencial,** la presencia de hipokaliemia e hipertensión arterial en el paciente joven hace relevante descartar hiperaldosteronismo primario, pero en nuestro caso además de presentar valores descendidos de aldosterona por inhibición del eje, se añade la presencia de amenorrea primaria y ausencia de caracteres sexuales secundarios.

La insensibilidad completa a andrógenos o síndrome de Morris podría ser confundida en pacientes con cariotipo XY, si no se descubre la HTA o en ausencia de estudio hormonal orientado.

En el caso de síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) o disgenesia gonadal mixta por desorden en sexo cromosómico con monosomía en mosaico (60% presenta cariotipo 45X-46XX, 30% cariotipo 46XY) la concentración elevada de testosterona ofrece un valor clave, además de la presencia de amenorrea secundaria en SOPQ.

Respecto al **manejo terapéutico** se basa en **cuatro pilares:**

1. El primero consiste en la **sustitución esteroidea** para reducir niveles de ACTH que estimula mineralocorticoides previos al bloqueo, controlando así la hipertensión arterial, por lo que es necesario mantener tratamiento esteroideo a largo plazo. No se ha documentado cómo monitorizar la respuesta al tratamiento (eficacia), a diferencia de otras HSC como la deficiencia de 21-hidroxilasa en el que la eficiencia del tratamiento se monitoriza mediante concentraciones de 17OHprogesterona. Se ha propuesto considerar la disminución sérica de desoxicorticosterona como respuesta eficaz al tratamiento, sin embargo, no existen estudios clínicos al respecto.

La dosis recomendada en adolescentes y adultos es de 5 a 7.5 mg de prednisona al día dividida en dos dosis o dexametasona 0.25-0.5 mg una vez al día. En caso de mal control tensional se puede considerar empleo de fármacos antagonistas de aldosterona que también ayuda a controlar la hipokaliemia y como siguiente escalón antagonistas del calcio. Debemos tener en cuenta la necesidad de administración de hidrocortisona extra en caso de estrés (cirugía, infecciones), por ejemplo 25 mg vía intravenosa en el preoperatorio, durante la intervención 25-50 mg y luego reducción paulatina hasta 3 días después de la cirugía.

2. Como segundo pilar tenemos la **sustitución hormonal,** con estrógenos fundamentalmente, para conseguir desarrollo de caracteres sexuales secundarios y combinado con progesterona en hermana menor para conseguir menstruación.

Debe considerarse tratamiento sustitutivo con estrógenos a partir de los 10-11 años para inducir el desarrollo de caracteres sexuales secundarios y rasgos físicos puberales. Se recomiendan estrógenos conjugados a dosis inicial de 0.325 mg diarios.

3. En la hermana mayor se procedió a laparoscopia exploradora con **extirpación de remanentes gonadales masculinos** para evitar riesgo de malignización hacia gonadoblastoma, tal como hemos comentado previamente.

4. Por último, resulta fundamental el **acompañamiento psicológico** a partir del diagnóstico. Todos los pacientes, independientemente del cariotipo, presentan fenotipo femenino y dado que nunca han estado expuestos a andrógenos -ni en la vida uterina- siempre asumen una identidad de género femenina. Se debe ofrecer apoyo psicológico o psiquiátrico en algunos casos para conseguir la aceptación de la patología y algunas de sus complicaciones.

Todos los pacientes deben ser **seguidos a largo plazo por un equipo multidisciplinar** y con experiencia.

El déficit aislado de 17,20 liasa no requiere tratamiento particular.

Un problema asociado en estos casos es el **escaso desarrollo mamario a pesar de tratamiento hormonal adecuado.** Este fenómeno se ha atribuido a los elevados valores de progesterona previos al diagnóstico, los cuales podrían tener un efecto irreversible sobre el tejido mamario (5). Dicho esto, es un efecto que puede observarse en los déficits enzimáticos completos, con diferencias interindividuales a pesar de presentar la misma mutación genética.

Otro aspecto a destacar es que al tratarse de una patología que **no compromete la vida** incluso aunque afecte a la síntesis de cortisol, ya que es suplido por actividad glucocorticoide débil de la corticosterona, no cumple los criterios clásicos de inclusión en un programa de screening neonatal establecidos por la Academia Nacional de Ciencias, establecidos en 1979.

CONCLUSIONES

- Cuando se detecte hipertensión en niños y adolescentes debe descartarse HSC, sobre todo en casos de varios familiares afectos y/o consanguinidad.

- El déficit combinado de 17-hidroxilasa/17,20 liasa podría estar infradiagnosticado, teniendo en cuenta la aparición reciente de nuevas mutaciones.

- Debe medirse la tensión arterial en todas las mujeres que presenten hipogonadismo, ya que existen casos reportados tratados durante más de 10 años con antihipertensivos hasta llegar al diagnóstico definitivo, que pueden agravar la hipokaliemia.

- Puede requerirse tratamiento antihipertensivo a pesar de reemplazo esteroideo.

- La presentación clínica inicial puede variar incluso en los miembros afectos de la misma familia.

BIBLIOGRAFÍA

1. LABARTA JI, DE ARRIBA A, FERRÁNDEZ A. "Hiperplasia suprarrenal congénita". Protoc diagn ter pediatr. 2011; 1: 117-28.

2. MUSSIG Karsten, et al. "17α-Hydroxylase/17-20-lyase deficiency caused by a novel homozygous mutation (Y27Stop) in the cytochrome CYP17 gene". JCEM. 2005; 90 (7): 4362-4365.

3. DURÁN-PÉREZ Edgar Gerardo, et al. "Desórdenes de la diferenciación sexual por mutaciones en CYP17". Revista de Endocrinología y Nutrición. 2009; 17 (4): 153-160.

4. VAN DEN AKKER Erica, et al. "Differential Inhibition of 17α-Hydroxylase and 17,20-Lyase Activities by Three Novel Missense CYP17 Mutations Identified in Patients with P450c17 Deficiency". JCEM. 2002; 87 (12): 5714–5721.

5. ATHANASOULIA AP, et al. "Rare Missense P450c17 (CYP17A1) Mutation in Exon 1 as a Cause of 46,XY Disorder of Sexual Development: Implications of Breast Tissue 'Unresponsiveness' despite Adequate Estradiol Substitution". Sexual Development. 2013; 7: 212-215.

6. DEEB Asma, AL SUWAIDI Hana, ATTIA Salima, AL AMERI Ahlam. "17-hydroxylase/17,20-lyase deficiency due to a R96Q mutation causing hypertension and poor breast development". Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2015; 15-0069.

caso 24

UNA ASOCIACIÓN POCO FRECUENTE DE UN PARAGANGLIOMA

AUTORES:

Dueñas Disotuar Suset[1]
Romero Lluch Ana[1]
Gallego Casado Cecilia[1]
Cuenca Cuenca Ignacio[2]
Remón Ruiz Pablo[1]
Cózar Dueñas Miriam[1]
Déniz García Alejandro[1]
Navarro González Elena[1]

CENTRO DE TRABAJO:

[1] Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Sevilla
[2] Unidad de Medicina Nuclear
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Sevilla

INTRODUCCIÓN

Los síndromes paraganglioma-feocromocitoma son enfermedades hereditarias caracterizadas por el desarrollo de paragangliomas, feocromocitomas y otros tumores menos frecuentes debido a mutaciones que afectan a los genes del complejo de la succinato deshidrogenasa. Entre los tumores relacionados se encuentran los tumores gastrointestinales (GIST) en menos del 2% de los casos. A continuación describimos el caso de un paciente con un síndrome paraganglioma-feocromocitoma tipo 4 (mutación en SDHB), que desarrolló un GIST, asociación que se denomina síndrome de Carney Stratakis.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 22 años, sin antecedentes personales ni familiares relevantes, que consultó inicialmente por dolor en ambas fosas ilíacas y sensación de empastamiento de largo tiempo de evolución. Dentro de los estudios iniciales, la bioquímica, el hemograma, la radiografía de abdomen simple, el tránsito intestinal y la ecografía abdominal fueron normales. Sin embargo, en el TAC de abdomen se identificó una formación polilobulada lateroaórtica, parcialmente calcificada de 33 mm de diámetro, que no mostraba compresión vascular ni hipercaptación, sugestiva de tumor de naturaleza urogenital o neuroectodérmico, planteándose como posibilidades diagnósticas: teratoma, paraganglioma o testes no descendidos (Figura 1).

FIGURA 1.
Formación sólida lateroaórtica izquierda, polilobulada parcialmente calcificada de 33 mm de diámetro.

Por este motivo fue estudiado en Urología realizándose una ecografía inguinoescrotal que fue normal y se decidió intervención practicándose resección completa del tumor sin presentar complicaciones durante la cirugía. Cabe señalar que a pesar de ser el paraganglioma una de las opciones diagnósticas, no se determinaron metanefrinas preoperatorias ni se realizó preparación prequirúrgica. La anatomía patológica (AP) reveló un paraganglioma de 4,5 cm, que respetaba los márgenes de resección sin características histológicas de comportamiento maligno, con un Ki-67 < 2% y una inmunohistoquímica en las que la sinaptofisina y la cromogranina eran positivas. Dado que no se determinaron las catecolaminas prequirúrgicas desconocemos si se trataba de un tumor productor y el estudio postquirúrgico con catecolaminas y TAC de cuello, tórax y abdomen seriados descartó persistencia de enfermedad. Se solicitó el estudio genético correspondiente que identificó una mutación en el gen SDHB (Síndrome de Paraganglioma-Feocromocitoma tipo 4) y en ese momento fue remitido a endocrinología para seguimiento.

Dada la alta frecuencia de metástasis en pacientes con mutación SDHB se solicitó un PET/TC con 18FDG como estudio de extensión donde se apreció una lesión hipermetabólica (SUV 6,2) de 12 mm sospechosa de malignidad localizada a nivel del fundus gástrico/curvatura menor (Figura 2). Se contactó con digestivo para filiar dicha lesión, realizándose endoscopia y biopsias de la mucosa gástrica, siendo ambas normales.

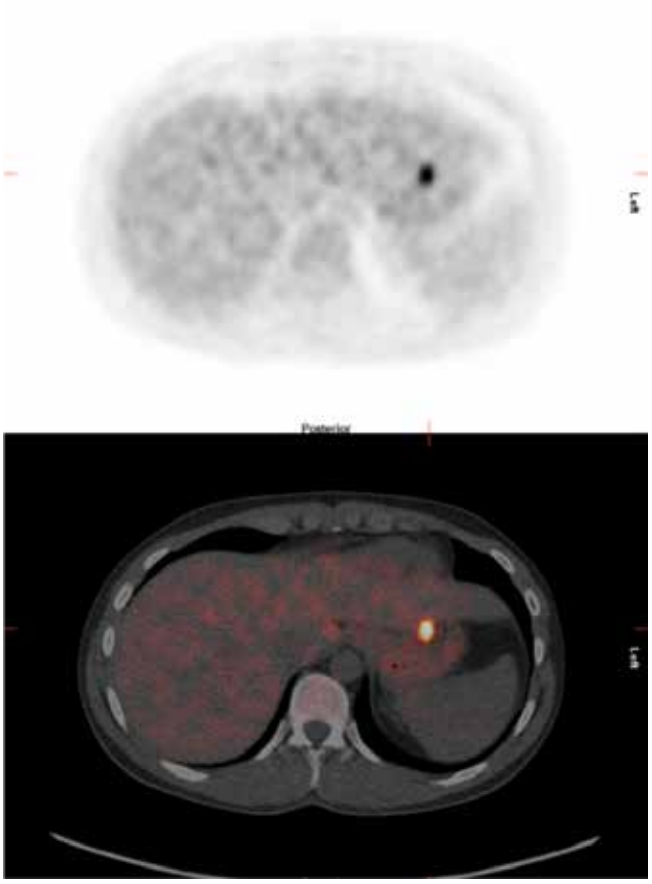


FIGURA 2.
Acúmulo focal del trazador de 12 mm de diámetro y SUV máximo de 6,2, en fundus gástrico/ curvatura menor posiblemente maligno por su carácter hipermetabólico.

Ante la posibilidad de un falso positivo del PET vs una lesión maligna no detectada mediante endoscopia (metástasis del paraganglioma o tumor primario desconocido), se repitió el PET con 18 FDG a los 6 meses, donde persistía la lesión focal en fundus gástrico de similar tamaño pero con mayor grado de captación del trazador (SUV de 8,5). Se realizó ecoendoscopia identificando ahora sí un tumor submucoso de 15 mm de diámetro en cuerpo gástrico alto compatible con un tumor mesenquimal. Dada la alta probabilidad de GIST asociado a este síndrome, la escasa probabilidad de metástasis en relación al paraganglioma en esta localización y la ausencia de indicación de PAAF en los GIST, se decidió intervención quirúrgica (resección en cuña del tumor, localizándolo con ecografía intraoperatoria) y la AP mostró que se trataba de un GIST de muy bajo potencial maligno sin mutación en KIT ni PDGFRA, demostrando que se trataba de un síndrome de Carney Stratakis que comprende la asociación de un paraganglioma con un GIST ocasionada por mutación en el complejo SDH. En las revisiones postquirúrgicas las catecolaminas y los estudios morfológicos han resultado negativos.

DISCUSIÓN

Los síndromes paraganglioma-feocromocitoma (PGL) son desórdenes con herencia autosómica dominante, caracterizados por la predisposición familiar al desarrollo de paragangliomas, feocromocitomas, cáncer renal, tumores gastrointestinales y raramente adenomas hipofisarios. Son 5 tipos en total y cada síndrome está asociado con una mutación en un gen que codifica una subunidad en particular del complejo de la succinato deshidrogenasa (SDHx): PGL 1 (SDHD), PGL2 (SDHAF2), PGL3 (SDHC), PGL4 (SHDB) y PGL5 (SDHA) (Figura 3).

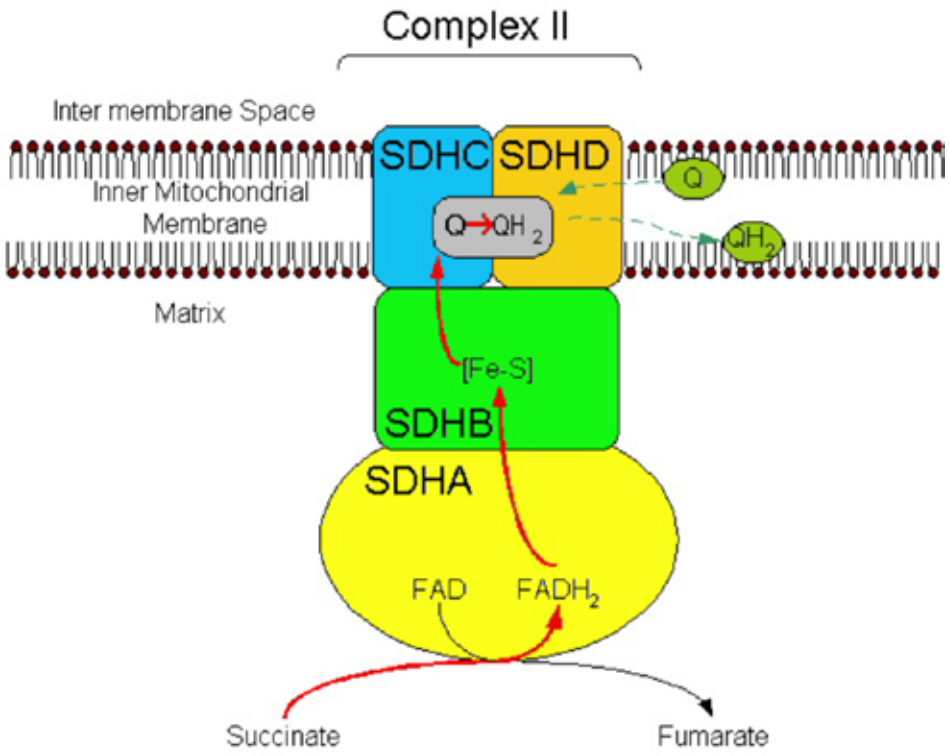


FIGURA 3.
Complejo SDH.

Las manifestaciones clínicas de estos síndromes son variables: los pacientes pueden presentarse con síntomas asociados a un exceso de catecolaminas (cefalea, sudoración y palpitaciones), con síntomas locales por el tamaño tumoral del PGL-FEO o de los tumores relacionados (renales, GIST, adenomas hipofisarios) o puede ser un hallazgo incidental en una prueba de imagen realizada por otro motivo. A medida que las pruebas genéticas para estos síndromes se encuentran más disponibles, el diagnóstico en una etapa presintomática es posible, aunque hay que considerar que la penetrancia de la enfermedad es altamente variable y el desarrollo de los tumores no

sigue claramente un patrón predeterminado. El síndrome PGL1 (SDHD) y PGL2 (SDHAF2) se caracterizan por su alta frecuencia de tumores multifocales y por el imprinting materno en el aspecto genético, el síndrome PGL4 (SDHB) es notable por su riesgo incrementado de paraganglioma y feocromocitoma malignos, mientras que los síndromes PGL3 (SDHC) y PGL5 (SDHA) son menos frecuentes y parecen tener una menor penetrancia [1].

Las mutaciones en SDHB (PGL4) fueron asociadas por primera vez al desarrollo de paragangliomas en el 2001[2]. El síndrome PGL4 tiene una menor penetrancia en comparación con el PGL1, manifestando la enfermedad a los 40 años solo el 40% de los portadores. Sin embargo, este tipo se asocia con mayor frecuencia a paragangliomas toracoabdominales y/o feocromocitomas, los pacientes suelen tener síntomas locales por el tamaño tumoral y tienen un alto riesgo de malignidad (aproximadamente del 30%) [3]. Los paragangliomas de cabeza y cuello ocurren en un 20-30% de los casos, el cáncer renal en un 14% y el desarrollo de GIST solo se observa en el 2% de los portadores de la mutación SDHB [3,4].

Los tumores gastrointestinales (GIST) son los tumores mesenquimales más frecuentes del tracto gastrointestinal. Habitualmente aparecen en personas > 55 años y se localizan en el estómago (50-60%) e intestino delgado (30-35%). Son tumores grandes con elevada tasa mitótica y pobre pronóstico, pero no suelen tener invasión linfática ni ser multifocales. El 95% expresan receptores de tirosinkinasa [5,6]. En la mayoría de los GIST se observa mutaciones en KIT o en el factor de crecimiento alfa derivado de plaquetas (PDGFRA), sin embargo un 10-15% de estos tumores son negativos para estos tipos de mutación, adquiriendo la denominación de GIST salvaje. En los últimos años se ha descrito que los GISTs salvajes suelen estar relacionados con mutaciones en el complejo SDH (GISTs SDH deficientes) o mutaciones en el gen de la neurofibromatosis 1, HRAS, NRAS, KRAS y BRAF (GISTs sin deficiencia de SDH) [7,8,9].

Cuando se asocian un paraganglioma y un GIST SDH deficiente podemos tener 2 entidades bien diferenciadas entre sí: la primera es la conocida como triada de Carney, que es la asociación no hereditaria de GISTs gástricos, condromas pulmonares y paragangliomas y la segunda es el síndrome de Carney Stratakis, que consiste en la asociación de GISTs con uno o varios paragangliomas en el contexto de una mutación en el complejo de SDH

(habitualmente SDHA o B) y patrón de herencia autosómica dominante. Este síndrome fue descrito por primera vez en 2006 y todavía no se conoce su prevalencia real, aunque se han descrito 20 familias afectas [5,10].

En el síndrome de Carney Stratakis, los GISTs a diferencia de los GISTs convencionales, tienden a aparecer en niños y adultos jóvenes, están localizados de forma exclusiva en el estómago y suelen ser multlifocales.

En general tienen un curso indolente pero en ocasiones se pueden presentar directamente con diseminación metastásica en el abdomen e hígado empeorando el pronóstico. Otra diferencia importante es la ausencia de mutación activadora en KIT, lo cual hace que estos tumores muestren resistencia primaria al tratamiento con imatinib [7].

En cuanto al diagnóstico es imprescindible realizar una adecuada historia familiar. El diagnóstico clínico mediante endoscopia o pruebas de imagen tipo TC/RM o PET/TC suele ser tardío dado que los síntomas son inespecíficos o provocados por el efecto masa del tumor. La expresión de KIT en la inmunohistoquímica es esencial para el diagnóstico de GIST salvaje, este tipo de tumores expresarán KIT pero serán negativos para SDHB, a diferencia de los GISTs convencionales que serán negativos para KIT. [11]. Por último, si ya se ha comprobado la ausencia de expresión de SDHB en la muestra del tumor, el siguiente paso es solicitar el estudio genético, donde deberán evaluarse mutaciones en: KIT, PDGFRA, SDHB y NF1 dependiendo del contexto y los datos clínicos del paciente para orientar que mutación será más probable. Es importante identificar adecuadamente de qué tipo de GIST se trata mediante inmunohistoquímica y el correspondiente estudio genético para poder dar consejo genético al paciente y a sus familiares.

El tratamiento de elección es la cirugía, siempre considerando la presencia o no de metástasis tanto del GIST como del paraganglioma asociado. Este tipo de tumores suele tener resistencia intrínseca al imatinib como hemos mencionado antes, por lo que es de gran importancia desarrollar y demostrar la eficacia de nuevos fármacos contra dianas terapéuticas diferentes a la tirosinquinasa, como por ej: anticuerpos e inhibidores del receptor de IGF-1, BRAF, perifosina, everolimus, etc. [12].

El seguimiento en los pacientes con síndrome de Carney Stratakis será de por vida, con evaluación clínica y boquímica de los paragangliomas (determinación de catecolaminas y metoxitiramina anuales), además de en el caso de una mutación positiva para SDHB, dada su alta tasa de PGL-FEO malignos, la realización de pruebas de imagen de cabeza a pelvis (ej: RM) cada 1-3 años para la detección de nuevos GISTs, cánceres renales y otro paragangliomas o sus metástasis y el PET con 18 FDG cobran vital importancia.

Finalmente este caso nos aporta una descripción de un síndrome tan poco frecuente como es la Díada de Carney-Stratakis, que hasta hoy, se ha detectado en menos de 20 familias, con una prevalencia <1/1000000. Como hemos visto antes, habitualmente los tumores GIST se diagnostican en fases avanzadas, cuando comienzan a dar clínica derivada del tamaño tumoral, lo cual condiciona su pronóstico. En este caso el PET/TC con 18 FDG tuvo un papel muy relevante, pues permitió realizar el diagnóstico en un estadío presintomático, posibilitando la resección completa del tumor.

BIBLIOGRAFÍA

1. BENN D, ROBINSON B, CLIFTON-BLIGH R. 15 YEARS OF PARAGANGLIOMA. Clinical manifestations of paraganglioma syndromes types 1–5. Endocrine-Related Cancer (2015) 22, T91–T103.

2. ASTUTI D, LATIF F, DALLOL A, et al. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. American Journal of Human Genetics. 69 49–54.

3. TIMMERS HJ, KOZUPA A, EISENHOFER G, et al. Clinical presentations, biochemical phenotypes, and genotype–phenotype correlations in patients with succinate dehydrogenase subunit B-associated pheochromocytomas and paragangliomas. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 92 779–786.

4. RICKETTS CJ, FORMAN JR, RATTENBERRY E, et al. Tumor risks and genotype–phenotype–proteotype analysis in 358 patients withgermline mutations in SDHB and SDHD. Human Mutation 2010. 31. 41–51.

5. C.A. STRATAKIS AND J.A. CARNEY. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney– Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical Implications. Intern Med. 2009 July ; 266(1): 43–52

6. RYUICHI W, HIROKI A, SHOKO K, et al. Review Article "Wild type" GIST: Clinicopathological features and clinical practice. Pathology International 2016.

7. WANG Y, MENG-LI G, FENG J. Succinate dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumors. World J Gastroenterol 2015 February 28; 21(8): 2303-2314.

8. YANTISS RK, ROSENBERG AE, SARRAN L, et al. Multiple gastrointestinal stromal tumors in type I neurofibromatosis: a pathologic and molecular study. Mod Pathol 2005; 18: 475-484.

BIBLIOGRAFÍA

9. MIRANDA C, NUCIFORA M, MOLINARI F, et al. KRAS and BRAF mutations predict primary resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumors. Clin Cancer Res 2012; 18: 1769-1776.

10. BOLLAND M, BENN D, CROXSON M, et al. Gastrointestinal stromal tumour in succinate dehydrogenase subunit B mutation-associated familial phaeochromocytoma/ paraganglioma. ANZ J Surg 2006; 76: 763-764.

11. GILL AJ, CHOU A, VILAIN R, CLARKSON A, et al. Immunohistochemistry for SDHB divides gastrointestinal stromal tumors (GISTs) into 2 distinct types. Am J Surg Pathol 2010; 34: 636-644.

12. GUALBERTO A, POLLAK M. Emerging role of insulin-like growth factor receptor inhibitors in oncology: early clinical trial results and future directions. Oncogene 2009; 28: 3009-3021.

caso 25

TIROIDITIS SUBAGUDA DE PRESENTACIÓN ATÍPICA

AUTORES:
Tomé Fernández-Ladreda M[1]
Alarcón Manoja E[2]
Bautista Recio C[1]
González Duarte D[1]

CENTRO DE TRABAJO:
[1] UGC Provincial Endocrinología y Nutrición de Cádiz
Hospital Punta de Europa. Algeciras
[2] Servicio de Medicina Interna
Hospital Punta de Europa
Área de Gestión Sanitaria Campo de Gibraltar

INTRODUCCIÓN

La tiroiditis subaguda, también conocida como tiroiditis de Quervain, tiroiditis granulomatosa o de células gigantes es una enfermedad inflamatoria de la glándula tiroidea generalmente ocasionada por una infección viral siendo la causa más frecuente de tiroiditis dolorosa1.

Se caracteriza por dolor cervical, bocio difuso y alteración de la función tiroidea. La tirotoxicosis es típica en el inicio del cuadro, seguido de eutiroidismo, hipotiroidismo y restauración de la función tiroidea normal. Afecta con mayor frecuencia a mujeres que a varones y su incidencia es más alta en adultos jóvenes y de mediana edad, disminuyendo según avanza la edad2.

A continuación presentamos el caso de una paciente que acude a nuestras consultas por tiroiditis subaguda de presentación atípica.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de 44 años que es remitida a nuestras consultas por dolor cervical anterior derecho e hipertiroidismo primario leve en analítica.

La paciente no presentaba antecedentes médico-quirúrgicos de interés. Entre sus antecedentes familiares destacaba una hermana y dos primas de rama materna con patología tiroidea autoinmune.

A la anamnesis refería dolor en región anterior derecha del cuello irradiado a oído derecho de unas 2-3 semanas de evolución no acompañada de fiebre. Negaba cuadros infecciosos previos al cuadro actual. Presentaba clínica de hiperfunción tiroidea destacando la presencia de palpitaciones, nerviosismo, temblor de manos, insomnio y sudoración. No refería pérdida de peso ni alteración del hábito intestinal. Se había iniciado por parte de su médico de cabecera Tiamazol 5 mg, 3 comprimidos al día.

A la exploración no se observaban signos de oftalmopatía tiroidea, no presentaba fiebre. Se observaba discreto temblor distal de manos y frecuencia cardiaca de 90 latidos por minuto. A la palpación del cuello se observaba un aumento del lóbulo tiroideo derecho (LTD) con respecto al contralateral y dolor leve a dicho nivel a la palpación.

Aportaba una analítica en la que se observaba hipertiroidismo leve (Tabla 1) y una ecografía de tiroides en la que se observaba aumento de tamaño a expensas de lóbulo tiroideo derecho donde se apreciaba un área hipoecogénica extensa de hasta 3 cm (Imagen 1).

A la espera de la determinación de la autoinmunidad tiroidea para descartar origen autoinmune del hipertiroidismo se decide mantener el tratamiento con antitiroideos.

La paciente acude a revisión tras 1 mes. En esta ocasión presentaba dolor y tumoración a nivel de lóbulo tiroideo izquierdo (LTI). La palpación cervical era dolorosa a nivel de LTI y se apreciaba aumento de dicho lóbulo con respecto al derecho. Se solicita nuevo control analítico que muestra normalización de la función tiroidea. La autoinmunidad tiroidea, incluyendo los anticuerpos anti-receptor de TSH, era negativa, los niveles de tiroglobulina estaban elevados así como la velocidad de sedimentación (tabla 1). La gammagrafía tiroidea, realizada coincidiendo con la presencia de dolor a nivel de LTI mostraba hipocaptación a nivel de LTD e inhibición funcional del LTI (Imagen 2). Un nuevo control ecográfico observaba un aumento de LTI donde se apreciaba una imagen hipoecogénica mal delimitada de 31 mm (Imagen 3).

Ante la sospecha de tiroiditis subaguda de presentación atípica se decide suspender de forma progresiva el tratamiento con Tiamazol. Se revisa nuevamente a la paciente al mes refiriendo encontrarse asintomática no objetivándose alteraciones a la exploración del cuello.

La determinación de hormonas tiroideas mostraba hipotiroidismo subclínico leve que se normaliza en el siguiente control analítico sin precisar tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea (Tabla 1). Se realiza control ecográfico a los 2 meses que muestra un tiroides con patrón ecográfico homogéneo y desaparición de las áreas hipoecogénicas (Imagen 4). La gamagrafía tiroidea muestra un tiroides de situación normal y morfología y tamaño conservados con normocaptación del radiotrazador de forma homogénea (Imagen 5).

Se revisa finalmente a la paciente a los 6 meses (1 año tras el inicio de la clínica) que continúa asintomática, no presentando bocio a la exploración cervical y observándose persistencia de eutiroidismo con normalización de los niveles de tiroglobulina.

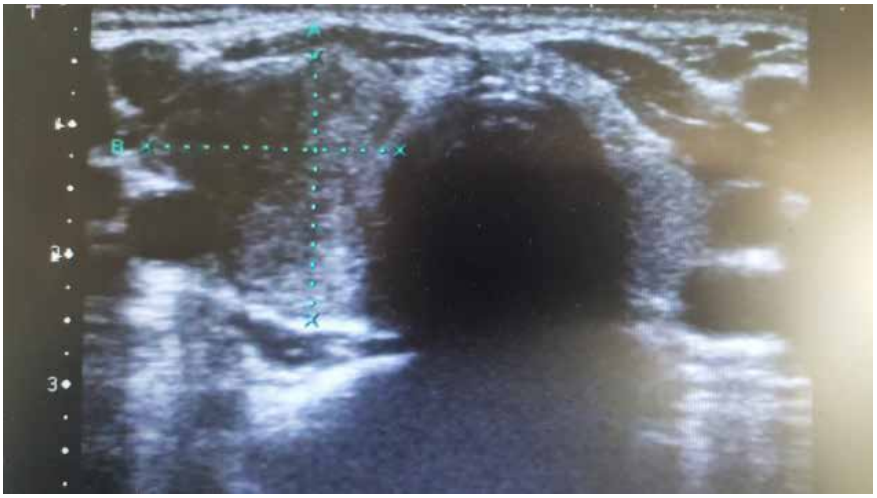


IMAGEN 1.
Ecografía tiroidea: área hipoecogénico LTD.

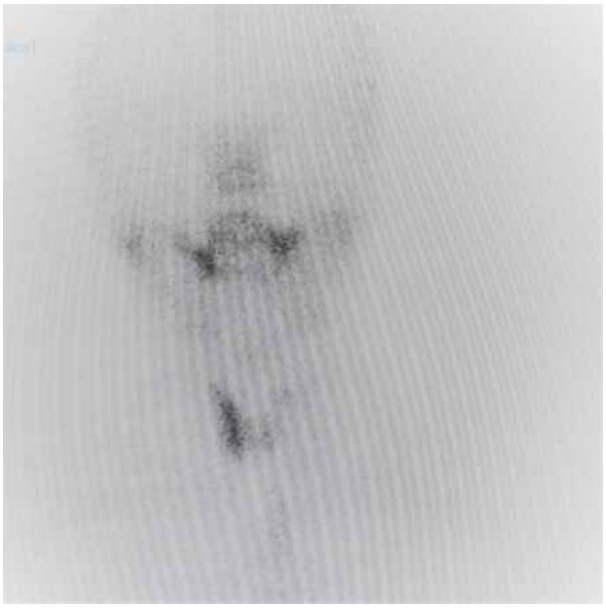


IMAGEN 2.
Gammagrafía tiroidea inicial.

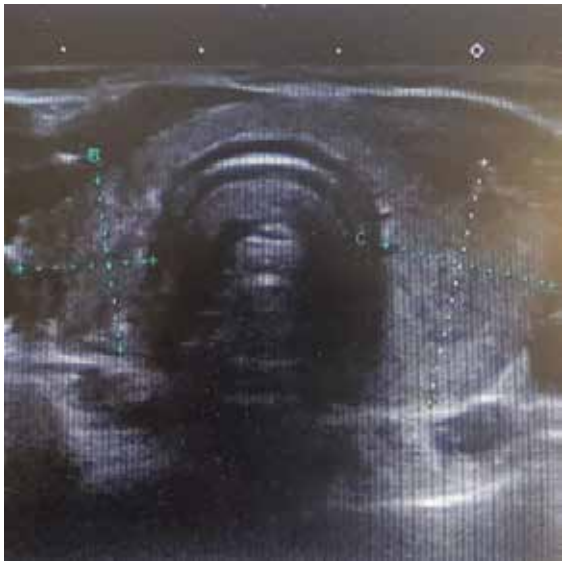


IMAGEN 3.
Ecografía tiroidea: área hipoecogénica LTI.

IMAGEN 4.
Ecografía cervical tras resolución del cuadro.

IMAGEN 5.
Gammagrafía tiroidea tras resolución del cuadro.

	Septiembre 2015	Noviembre 2015	Enero 2016	Marzo 2016	Septiembre 2016
TSH (µU/ml) (VN: 0,37-6,3)	**0,15**	1,15	**12,2**	4,33	2,64
T4L(ng/dl) (VN: 0,61-1,12)	**1,33**	0,93	0,64	0,69	0,89
T3L (pg/ml) (VN: 2,5-3,9)	**4,4**	2,9		3,5	3,5
Ac antiperoxidasa (UI/ml) (Normal<31.5)	1,1	1,4			
Ac anti-tiroglobulina (UI/ml) (Normal<4)	<0,9	<0,9			
TSI (U/L) (VN<1,75)		0,41		0,53	
Tiroglobulina (ng/ml) (VN<35)		**58,8**	25,8	6,8	5,3
Velocidad de sedimentación (mm) (VN: 1-20)		**37**			

TABLA 1.
Datos analíticos.

DISCUSIÓN

La tiroiditis subaguda es la causa más frecuente de tiroiditis no autoinmune3. Es un proceso inflamatorio de probable origen vírico y constituye la causa más frecuente de dolor tiroideo. La mayoría de los pacientes presentan una infección respiratoria de vías altas entre 2 y 8 semanas antes de la aparición del cuadro clínico. Se ha relacionado con infecciones virales por enterovirus, Coxsackie, adenovirus, virus del sarampión y parotiditis, aunque no se han observado cuerpos de inclusión virales en el tejido tiroideo4.

La inflamación tiroidea daña los folículos tiroideos, activándose la proteólisis de la tiroglobulina almacenada en los folículos. El resultado es la liberación de grandes cantidades de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) a la sangre, lo que da lugar a una tirotoxicosis clínica y bioquímica. Este estado dura sólo hasta que las reservas de tiroglobulina se agotan, ya que la síntesis de hormonas tiroideas cesa no sólo por el daño causado a las células foliculares, sino también por la inhibición de la secreción de TSH causada por el aumento sérico de los niveles de T4 y T3.

A medida que la inflamación remite, los folículos tiroideos se regeneran y la síntesis y secreción de hormonas tiroideas se reinicia. La fase de hipotiroidismo persiste hasta que la glándula tiroidea puede generar suficiente cantidad de hormonas tiroideas para conseguir la homeostasis normal. Cada fase suele durar entre 2 y 8 semanas. Aunque la función tiroidea se normaliza espontáneamente en el 95% de los pacientes entre los 6 y 12 meses, un 5% de los pacientes pueden presentar un hipotiroidismo permanente. La tasa de recurrencia es alrededor del 2%2.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. En la mayoría de los pacientes la presencia de dolor en la cara anterior del cuello, con frecuencia irradiado a la mandíbula, y un bocio difuso son suficientes para ayudar a establecer el diagnóstico. Los signos o síntomas de tirotoxicosis pueden no estar presentes, pero la T4 y T3 suelen estar elevadas y la TSH suprimida. La elevación de la VSG es un signo sugestivo para el diagnóstico.

La ecografía cervical resulta útil, fácil de realizar y puede confirmar la sospecha. Puede observarse un aumento difuso de la glándula tiroidea y áreas de hipoecogenicidad focal distribuidas por toda la glándula5.

En la gammagrafía, la baja captación del radioisótopo puede ayudar a confirmar el diagnóstico durante la fase de hipertiroidismo, ya que en los pacientes con Enfermedad de Graves-Basedow esta se encuentra aumentada.

El tratamiento debe ser sintomático, enfocado a disminuir el dolor, la inflamación y los síntomas de tirotoxicosis si están presentes. En los casos leves, el tratamiento con ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos suele ser suficiente. En los casos con dolor importante, o si no se observa una rápida respuesta, debe instaurarse tratamiento con cortico-esteroides. La mejoría de los síntomas suele ser evidente en las primeras 24 horas, por tanto si en 2 o 3 días no se observa una mejoría del cuadro debe dudarse del diagnóstico. En la fase de hipotiroidismo podría iniciarse tratamiento con hormona tiroidea en función de la sintomatología.

Hemos presentado un caso atípico de tiroiditis de Quervain en el que el diagnóstico clínico era dificultoso. Nuestra paciente negaba haber presentado fiebre o cuadro infeccioso previo. No se observaba un aumento

global de la glándula tiroidea y una palpación dolorosa de forma difusa sino que la paciente presentó dolor y tumoración y alteraciones ecográficas en ambos lóbulos tiroideos de forma secuencial en lugar de simultánea.

Se han descrito en la literatura algunos casos de tiroiditis granulomatosa de presentación atípica en los que el dolor, inflamación y las alteraciones ecográficas pueden iniciarse en un lóbulo y extenderse rápidamente al contralateral hasta observarse una afectación tiroidea difusa o incluso una afectación aislada de un solo lóbulo de forma difusa o nodular6. Sin embargo es infrecuente la forma de presentación observada en nuestra paciente en la que se apreció una afectación no sincrónica de ambos lóbulos tiroideos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE: Thyroiditis. N Engl J Med 2003, 348:2646–2655.

2. Burman KD. Overwiew of thyroiditis. Painless thyroiditis. Postpartum thyroiditis. Up to date®

3. Bianda T, Schmid C: De Quervain's subacute thyroiditis presenting as a painless solitary thyroid nodule. Postgrad Med J 1998, 74:602–603

4. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee CM, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists Thyroid. 2011;21:593-641.

5. Park SY, Kim EK, Kim MJ, et al: Ultrasonographic characteristics of subacute granulomatous thyroiditis. Korean J Radiol 2006, 7:229–234.

6. Hennessey, JV, Lazarus, JH 2011 Chapter 19. Acute and Subacute, and Riedel's Thyroiditis, in Thyroid Manager, LJDeGroot, Editor. Endocrine Education Inc.: South Darmouth MA. http://www.thyroidmanager.org/

caso 26

PACIENTE CON DISTROFIA MIOTÓNICA Y ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS ¿PATOLÓGICAS?

AUTORES:
Ávila Rubio V.
Novo Rodríguez C.
Hayón Ponce M.
Herrera Montes I.
Torres Vela E.

CENTRO DE TRABAJO:
Hospital Universitario Campus de la Salud
Granada

INTRODUCCIÓN

La Distrofia Miotónica o Enfermedad de Steinert (designada DM1 por el Consorcio Internacional de Distrofia Miotónica) es una enfermedad autosómica dominante cuyo defecto genético consiste en una expansión por repeticiones del triplete CTG en un gen localizado en el cromosoma 19q13.3 que codifica una proteín-kinasa serina-treonina AMPc dependiente llamada DMPK (Proteín-Kinasa de la Distrofia Miotónica). Se trata de una enfermedad multisistémica de gran variabilidad clínica y con conocida repercusión endocrinológica (1). En cuanto a la función suprarrenal y la secreción de hormona de crecimiento, la bibliografía es escasa y los datos descritos muy variables.

CASO CLÍNICO

Mujer de 53 años diagnosticada de DM1 remitida desde Medicina Interna para estudio ante hallazgo analítico de niveles de ACTH y GH elevados.

Antecedentes familiares: Tres hermanas con DM1; tres hijos, dos de ellos con DM1.

Antecedentes personales: Amaurosis fugax, retinopatía multifactorial, cataratas y miopía intervenidas, osteoporosis postmenopáusica (menopausia a los 48 años), hipertransaminasemia en estudio. No hábitos tóxicos. Alérgica a sales de cromo y cloruro de cobalto (presentes en productos de limpieza).

Tratamiento habitual: AAS 100 mg/día, suplementos de calcio y colecalciferol, alendronato semanal, timolol oftálmico.

Anamnesis: Se trata de una paciente de 53 años con Distrofia Muscular de Steinert, con afectación leve únicamente facial, en la que se detectan casualmente niveles de ACTH y GH elevados en analítica completa solicitada por Medicina Interna durante estudio de hipertransaminasemia. Clínicamente asintomática y sin semiología sugerente de disfunción de ejes suprarrenal y somatotropo en la anamnesis dirigida, ni cambios fenotípicos sugerentes.

Exploración física: TA 131/75 mmHg; Peso 67.5 kg; Talla 160 cm; IMC 26.4 kg/m2. No alopecia. Rasgos faciales algo "toscos" (nariz y mandíbula prominente). No bocio ni nódulos tiroideos palpables. No hiperpigmentación. No signos de hipercortisolismo. Resto de exploración anodina.

Pruebas complementarias: En el momento de la valoración inicial los datos analíticos a destacar eran: Glucemia basal 92 mg/dl; Sodio 142 mEq/l; Potasio 4.5 mEq/l; TSH 6.88* µUI/ml (VN: 0.38-5.33) con T4L 0.76 ng/dl (VN: 0.38-1.5); ACTH basal 148* pg/ml y 79.6* pg/ml (VN: 10-60) con cortisol basal 22.6 µg/dl y 17.5 µg/dl (VN: 6.7-22.6), respectivamente; GH 7.85* ng/ml (VN: 0-7 ng/ml). También disponíamos de imágenes de RM de cráneo (2016) sin datos patológicos.

Solicitamos estudio funcional hormonal complementario a fin de descartar/confirmar la significación patológica de los hallazgos:

1º Estudio bioquímico y hormonal basal: Función renal y electrolitos normales; Metabolismo Calcio-Fósforo sin alteraciones (marcadores de remodelado óseo suprimidos en respuesta al tratamiento antirresortivo); Función Tiroidea normal con TSH 3.84 µUI/ml y autoinmunidad positiva (anticuerpos anti-tiroglobulina); se confirma ACTH elevada (91.5* pg/ml) con Cortisol Basal (17 mcg/dl), Cortisol Libre Urinario (20 mcg/24h) y Cortisol Salival Nocturno (0.1 mcg/dl) normales; IGF-1 normal para su rango de edad (114 ng/ml); Prolactina normal y Eje Gonadal en rango de menopausia.

2º Test de supresión tras 1 mg de Dexametasona (Test de Nuggent): 1 mcg/dl (normal <1.8 mcg/dl); junto con los datos de CLU y cortisol salival nocturno, descarta Hipercortisolismo.

3º Test de Synacthen: A pesar de que los niveles basales de cortisol (>18 mcg/dl en algunas determinaciones) prácticamente podrían excluir el Hipocortisolismo, quisimos evaluar la respuesta de cortisol tras estímulo con 250 mcg de 1-24 ACTH iv, con resultado normal que descarta Insuficiencia Suprarrenal:

Tiempo / Parámetro	Basal	30 min	60 min
Cortisol (mcg/dl)	**10**	**19.1**	**21.3**
ACTH (pg/ml)	**82.5***	-	-

4º Test de supresión de GH tras SOG 75 g: Los niveles circulantes de IGF-1 normales, en ausencia de ciertas circunstancias que pueden disminuirlos falsamente (como en caso de enfermedades sistémicas, insuficiencia renal o hepática, malnutrición o diabetes mal controlada) descartarían la Hipersecreción de GH, sin embargo quisimos completar el estudio con la determinación de GH tras sobrecarga oral del glucosa, y acompañamos con estudio de metabolismo hidrocarbonado:

Tiempo / Parámetro	Basal	60 min	120 min
GH (ng/ml)	**8.45***	**0.72**	**0.19**
Glucosa (mg/dl)	80	-	83
Insulina (µUI/ml)	2.08	28.45	23.92

Los resultados muestran una adecuada supresión de GH (<1 ng/ml) que descarta definitivamente la Hipersecreción de GH. Observamos además cierto grado de hiperinsulinismo en respuesta a la SOG.

JUICIO CLÍNICO

Hallazgos sin significación patológica. Se descarta disfunción de los ejes hipotálamo-hipofisario-adrenal y somatotropo.

DISCUSIÓN

La Distrofia Miotónica (DM) es la enfermedad neuromuscular hereditaria más común en adultos, con una incidencia de 1/8000 individuos (2). Existen dos tipos de DM (Tabla 1): la DM1 resulta de una expansión inestable del triplete CTG del gen de la DMPK localizado en el cromosoma 19q13.3; la DM2 es causada por una expansión inestable de la secuencia CCTG en el intrón 1 del gen ZFN9 localizado en el cromosoma 3q21.3.

El mecanismo por el cual la repetición expandida del DNA se traduce en las manifestaciones clínicas y analíticas de la DM1 no se conoce. El número de repeticiones CTG se ha asociado con algunos datos clínicos y analíticos, especialmente disfunción cognitiva e hipogonadismo hipergonadotropo en el varón. También están presentes en la DM1 características del síndrome metabólico, incluyendo la resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia, junto con la hiperinsulinemia y aumento de la masa grasa (2,3). (Figura 1). Se ha sugerido que estas anomalías metabólicas se asocian con la regulación anormal del sistema hipotálamo-hipofisario-adrenal (3).

Las últimas publicaciones sobre la función glucocorticoide en la DM1, apuntan a una hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. La causa radicaría en una mayor sensibilidad al estímulo por parte de la corteza adrenal, a un metabolismo anormal de los glucocorticoides (aumento de la actividad de la 11ßHSD1) o al efecto de la resistencia insulínica a través de sus mediadores (3). Sin embargo, los datos del grupo de L. Forga del Hospital de Navarra (1) orientan en sentido contrario. Presentan una serie de 25 pacientes afectos de DM1, a los que se les practica un estudio de función suprarrenal glucocorticoide, obteniendo unos menores niveles de cortisol tanto basales como en respuesta a CRH a pesar de mediar cifras más elevadas de ACTH, lo que indicaría una menor eficacia de la ACTH tras interactuar con su receptor a nivel de la corteza suprarrenal (defecto a nivel de receptor o post-receptor).

Se trata de un receptor de superficie que presenta 7 dominios transmembrana y está ligado a la proteína Gs, activando a la adenilato ciclasa que da lugar al aumento del segundo mensajero AMPc, cuyo efector final es una proteín-kinasa A. El defecto subyacente en el gen que codifica la DMPK dependiente de AMPc podría ser la causa de la hiporrespuesta adrenal. Otra posible explicación sería una alteración del RNA del receptor de ACTH a nivel de la corteza suprarrenal ya que parece existir una alteración general del RNA nuclear en la DM1. Sin embargo, las diferencias halladas entre pacientes y controles, no necesariamente entrañan significado patológico (1).

En cuanto a la hormona de crecimiento, la bibliografía disponible es escasa y poco reciente. A diferencia y en sentido contrario a nuestro caso, los estudios realizados muestran unos niveles basales de GH similares en pacientes con DM y en controles (4), pero observan una hiporrespuesta de GH a diferentes test de estímulo (con GHRH, arginina y L-dopa) que no parece debida a un defecto del eje somatotropo puesto que la respuesta de GH a la hipoglucemia está bien preservada (5). El grupo de J.M. Gómez Sáez del Hospital de Bellvitge evaluó la respuesta de GH a GHRH y la respuesta de insulina a una sobrecarga oral a la glucosa (75 g) en 12 pacientes con DM (6); sugieren que el fracaso en la liberación de GH y la acción de la insulina periférica se debe a un defecto generalizado en la función de la membrana celular en pacientes con DM (6). En otro estudio realizado por el mismo grupo, observan niveles normales de IGF-1 en todos los pacientes (7).

CONCLUSIÓN

Se ha descrito que pacientes con DM1 pueden presentar una hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal como consecuencia de un defecto a nivel del receptor y/o post-receptor de la ACTH secundario a la alteración genética del gen de la DMPK. Esto condiciona unos niveles basales de ACTH más elevados por falta de eficacia de la ACTH sobre su receptor, sin relevancia clínica. Lo misma explicación podría darse para la GH en este caso, si bien no está descrito en la literatura.

		Age of onset	*Clinical characteristics*	*Metabolic issues*	*Endocrine issues*	*Clinical complications*	*Life span*
Adult Muscular Dystrophy	*MD1*	20–60 years old	Myotonia Muscle weakness	Obesity Insulin resistance Hyperinsulinemia Hypertriglyc-eridemia Glucose intolerance	Hypogonadism Oligospermia Low testosterone levels Reduced fertility Erectile dysfunction Testicular atrophy	Hypogammaglobulinemia Pneumonia Cardiac arrhythmias	Variable: 5th or 6th decade of life
	MD2	~48 years old					

TABLA 1.
Clinical aspects, metabolic and endocrine issues on adult muscular dystrophies (2).

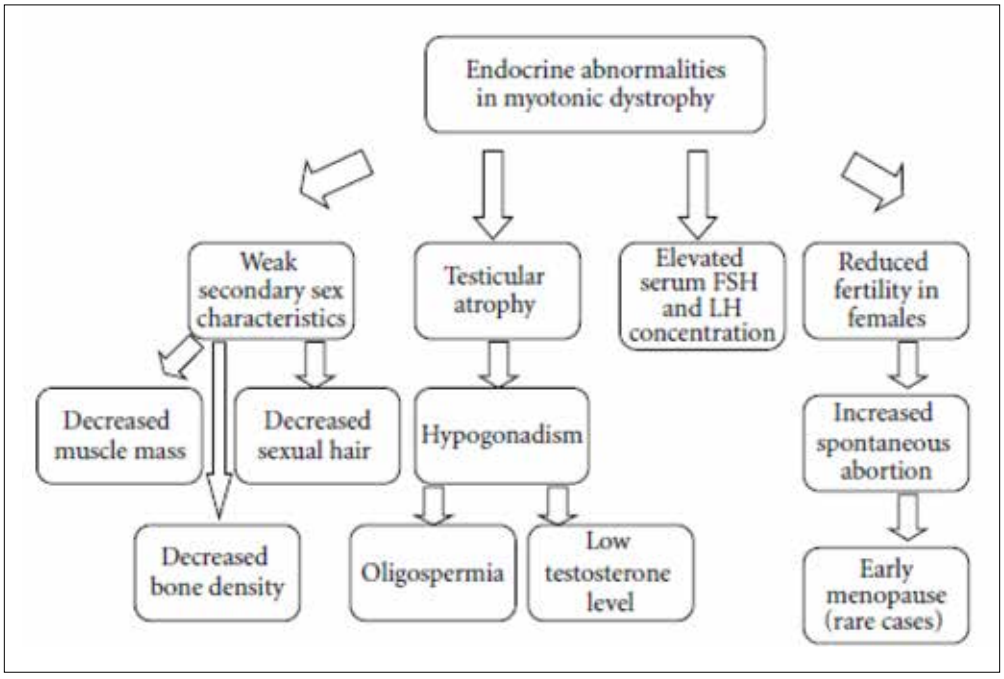


FIGURA 1.
Endocrine abnormalities described in Myotonic Dystrophy (2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Forga L, Anda E, Basterra FJ, Goñi MJ, Pineda FJ. Hipofunción glucocorticoide en la distrofia miotónica. An Sist Sanit Navar. 2007;30:199-205.

2. Cruz Guzmán ODR, Chávez García AL, Rodríguez-Cruz M. Muscular dystrophies at different ages: metabolic and endocrine alterations. Int J Endocrinol. 2012;2012:485376.

3. Johansson A null, Andrew R, Forsberg H, Cederquist K, Walker BR, Olsson T. Glucocorticoid metabolism and adrenocortical reactivity to ACTH in myotonic dystrophy. J Clin Endocrinol Metab. Septiembre de 2001;86(9):4276-83.

4. Sakuma H, Takase S, Mizuno Y, Teramura K, Hanew K. Hypothalamo-pituitary dopaminergic system in patients with myotonic dystrophy. Tohoku J Exp Med. Noviembre de 1988;156(3):291-8.

5. Okimura Y, Chihara K, Kita T, Kashio Y, Sato M, Kitajima N, et al. Discordance between growth hormone (GH) responses after GH-releasing hormone and insulin hypoglycemia in myotonic dystrophy. J Clin Endocrinol Metab. Noviembre de 1988;67(5):1074-9.

6. Gómez Sáez JM, Fernández Real JM, Fernández Castañer M, Navarro Moreno MA, Martínez Matos JA, Soler Ramón J. Study on growth hormone and insulin secretion in myotonic dystrophy. Clin Investig. Julio de 1994;72(7):508-11.

7. Gómez-Sáez JM, Fernández-Real JM, Navarro MA, Martínez-Matos JA, Soler J. GH secretion status in myotonic dystrophy. Psychoneuroendocrinology. 1993;18(3):183-90.

caso 27

DIABETES MELLITUS TIPO MODY 5. SÍNDROMES CLÍNICOS A ESTUDIAR

AUTORES:
Romero Porcel J A
Cózar León M V
García Pérez F
Fernández Peña J I
Carretero Marín C
García de Quirós J M
Fernández López I D
Martínez de Pinillos Gordillo G

CENTRO DE TRABAJO:
Hospital Universitario de Valme
Sevilla

INTRODUCCIÓN

La diabetes monogénica constituye una entidad por sí misma de una complejidad tal, que la repercusión de la alteración de diferentes genes, según el tipo a tratar, conllevará la expresión fenotípica, además de la diabetes, de un conjunto de características patológicas. Resulta de suma importancia la identificación correcta de la alteración genética con las características clínicas y posibilidades terapéuticas.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente mujer de 18 años de edad con control analítico ambulatorio, donde se detecta glucemia de 189 mg/dL, sin otra alteración bioquímica. La paciente no refiere antecedente personal de Diabetes Mellitus, así como de ninguna otra enfermedad autoinmune o endocrinopatía conocida. A destacar crecimiento intrauterino retardado, baja talla que requirió seguimiento por parte de Pediatría con tratamiento por su parte con hormona del crecimiento hasta los 16 años de edad, y detección de quistes renales y hepáticos a los 4 años de edad, siendo diagnosticada de poliquistosis renal autosómica recesiva.

A la exploración IMC de 21 kg/m2, sin datos somáticos de interés.

Tras hallazgo analítico se completa estudio con resultado de HbA1c de 6.20% y Sobrecarga Oral de Glucosa con 75 g con resultado patológico a las 2 horas (209 mg/dL). Autoinmunidad pancreática negativa (ac antiIA2 y antiGAD < 1 U/mL), HOMA 1.90, Insulina 8.2 uUI/mL y Péptido C 2.15 ng/mL

A la entrevista dirigida, la paciente nos refiere historia familiar materna de diabetes (bisabuela, abuela y hermana de madre) todas ellas tratadas con antidiabéticos orales. Existencia de varones en dicha rama familiar de múltiples quistes, sin haber sido sometidos a estudio, localizados en cabeza y cuello y síndrome de ovario poliquístico en hermana materna. No antecedente de enfermedad cardiovascular por rama paterna.

Ante las anomalías renales descritas, consideramos adecuado descartar diabetes monogénica, específicamente mutación del factor de transcripción nuclear hepático 1β (HNF 1beta): tipo MODY 5.

DISCUSIÓN: DIABETES MODY

Las diabetes monogénicas se caracterizan por la alteración en genes que sintetizan insulina (diferenciación de las células beta pancreáticas) o la secretan, y se denominan MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) por su diagnóstico tardío, existiendo por lo general miembros de la familia afectos (herencia autosómica dominante no autoinmune) o pudiendo esta mutación de novo.

Su clasificación se lleva a cabo valorando el gen alterado, existiendo más de 20 mutaciones específicas. Entre las más frecuentes se encuentran la mutación en el gen de la glucoquinasa, que corresponde a la MODY 2 y la del gen de transcripción 1 (HNF1A), siendo esta segunda del tipo MODY 3 (entre ambas dos constituyen más del 60% de casos de diabetes tipo MODY).

En nuestro caso la orientación clínica viene determinada por el fenotipo asociado. El tipo MODY 5 es una alteración del gen HNF-1B del cromosoma 17q12, con elevada penetrancia (> 80% a los 40 años de edad), baja frecuencia (del 1-2%) afectándose entre los órganos descritos: páncreas, hígado, riñón (quistes, displasia renal, etc) y genitales (quistes epididimales, útero bicorne, agenesia de vasos deferentes, etc). La alteración de la

glucemia presente es progresiva, con historia familiar frecuentemente descrita y siendo en un primer momento el tratamiento de elección antidiabéticos orales (buenos respondedores a tratamiento con sulfonilureas), llegando a precisar insulinoterapia con la progresión de la enfermedad. Son habituales las complicaciones microvasculares en estos pacientes. Por estas características supone una diabetes presumiblemente mal diagnósticada como no monogénica, si no atendemos a resto de órganos afectos, siendo mal catalogadas como tipo 1 ó 2.

En resumen, cada tipo de diabetes tipo MODY asocia fenotipo con características propias, así como tratamiento diferenciado de acuerdo a fisiopatología responsable.

CONCLUSIÓN

Desde nuestra experiencia clínica creemos necesario la realización de estudios genéticos para el despistaje de estos síndromes en paciente con antecedentes familiares y síndrome concordante para el correcto abordaje terapeútico tanto de la diabetes como de sus complicaciones, así como despistaje del resto de familiares del caso índice.

BIBLIOGRAFÍA

Diabetes Monogénica. Castaño L, Martínez RM. Tratado de Diabetes Mellitus, Sociedad Española de Diabetes; 2017. p. 55-64

Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? B. M. Shields, S. Hicks et al. Diabetologia 2010 Dec, Volume 53, Issue 12, pp 2504–2508

Estalella I, Rica I, Perez de Nanclares G et al (2007) Mutations in GCK and HNF-1alpha explain the majority of cases with clinical diagnosis of MODY in Spain. Clin Endocrinol (Oxf) 67:538–546

Identification and Functional Characterization of P159L Mutation in HNF1B in a Family with Madurity-Onset Diabetes of the Young 5 (MODY5). Eun Ky Kim, Ji Seon Lee, Hae Il Cheong. Genomics Inform. 2014 Dec;12(4):240-246.

caso 28

¿ESTAMOS ANTE UN NUEVO SÍNDROME PARANEOPLÁSICO DEL CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES?

AUTORES:
Serrano Laguna MC
Hayón Ponce M
Novo Rodríguez C
Torres Vela E

CENTRO DE TRABAJO:
UGC Endocrinología y Nutrición Hospital Universitario San Cecilio
Granada

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente. Dentro de este grupo, solo el 5% corresponde al carcinoma medular derivado de las células C de la glándula tiroidea. La edad de presentación puede ser arbitraria, aunque en su forma esporádica (casi 80% de los casos) la quinta década de la vida es la más frecuente, disminuyendo esta edad en las formas familiares como el MEN-2. En cuanto al sexo, el femenino es ligeramente más frecuente en el diagnóstico de esta enfermedad.

Las células parafoliculares son las encargadas de secretar la calcitonina, característica de este tumor. No solo ésta sustancia, ya que si tenemos en cuenta el origen de las células de esta neoplasia, tanto clínica como histológicamente se comporta como un tumor neuroendocrino.

La forma de presentación más frecuente es la de uno o varios nódulos indoloros, duros y de crecimiento lento acompañado o no de adenopatías cervicales. Menos frecuente es la aparición de metástasis a distancia, a pesar de ser el segundo más agresivo, por detrás del carcinoma anaplásico.

La detección de un nódulo tiroideo mediante palpación cervical junto al aumento de calcitonina en sangre orientan al diagnóstico clínico, aunque sólo el diagnóstico citopatológico es el que confirma la sospecha.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 69 años ingresada en el servicio de Neurología para estudio de tetraparesia arrefléxica de predominio distal en miembros superiores e inferiores con alteración sensitiva sugerente de Síndrome de Guillain- Barré (SGB).

Como antecedentes personales, la paciente presenta hipertensión arterial controlada farmacológicamente mediante enalapril. Niega otros factores de riesgo cardiovascular e intervenciones quirúrgicas.

En la anamnesis dirigida, afirma que desde hace dos semanas presenta acorchamiento en las yemas de los dedos de ambas manos y días después comienza a nivel de los pies. El cuadro fue evolucionando, presentando debilidad distal de ambos miembros inferiores y torpeza manipulativa. No presentó alteración en la marcha, diplopía, dificultad para hablar ni tragar. No objetivó fiebre ni otros síntomas

infectivos. Niega cuadro respiratorio o gastrointestinal durante las semanas previas al inicio de la clínica.

A la exploración se objetiva, estabilidad hemodinámica con auscultación cardiopulmonar sin hallazgos significativos. En la exploración neurológica se objetiva alerta, orientada y colaboradora, sin alteración del lenguaje ni disartria y sin afectación del resto de pares craneales. Balance muscular en miembros superiores e inferiores conservado con afectación de 3/5 a nivel distal. Abolición de reflejos osteotendinosos bicipital y estilorradial bilateral y aquíleos y rotulianos de ambos miembros inferiores. RCP flexor bilateral. Hipoestesia termoalgésica en guante y calcetín. No dismetría.

En las pruebas complementarias realizadas antes de su ingreso, destaca un ensanchamiento mediastínico en la radiografía PA de tórax, una leucocitosis con desviación a la izquierda junto a hiponatremia de 126. El TAC de cráneo descarta hipertensión craneal y en la RM craneal se elimina la posibilidad de sección medular.

Durante los cinco meses que estuvo ingresada, destacamos como acontecimientos importantes la necesidad de dos sesiones de tratamiento con inmunoglobulinas junto con corticoterapia en pauta descendente dado

a la recaida en la recuperación de la movilidad. Dolor de tipo neuropático resistente a tratamiento analgésico que precisó del comienzo de opiodes mayores a altas dosis. Por último, descatar un cuadro de dolor abdominal localizado en hipocondrio derecho junto con elevación de enzimas de colestasis (GGT 554 U/L y FA 145 U/L) con ecografía abdominal diagnóstica de colelitiasis.

En el estudio etiológico del SGB, los especialistas a su cargo realizan una batería de pruebas complementarias buscando la causa que justifique el comienzo de la clínica de la paciente, destacando los siguientes hallazgos:

- Hemograma con normalización de cifras de leucocitos.

- Bioquímica general: hiponatremia en resolución con hallazgos de colestasis disociada (GGT 554 U/L con FA 145 U/L), resto sin hallazgos significativos.

- Serología para Brucella, Lúes, Borrelia, VIH, VHC, VVZ negativo.

Inmunidad con HBsAc (+) e IgG VEB +.

- Marcadores tumorales: Ag carcinoembrionario 586 ng/mL (VN <5), resto negativos

- Inmunoglobulinas: IgG 3192 mg/dL, resto normal.

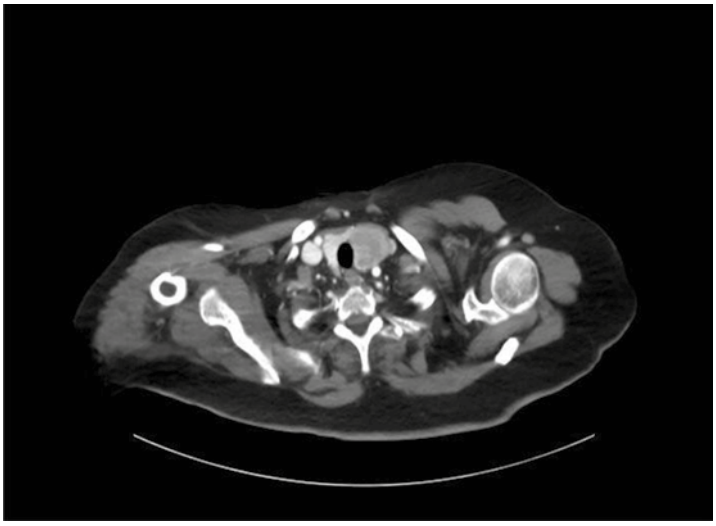
- Autoinmunidad negativa y Ac antineuronales negativos.

- Proteinograma con mínina elevación de alfaglobulinas no significativas y gammaglobulinas con componente M policlonal.

- Estudio de LCR: Ht 129/mm3, L 3/mm3, glucosa 114 mg/dL(glucemia 154 mg/dL), PT 66 mg/dL. Tinción de Gram, PCR de virus y cultivo negativos.

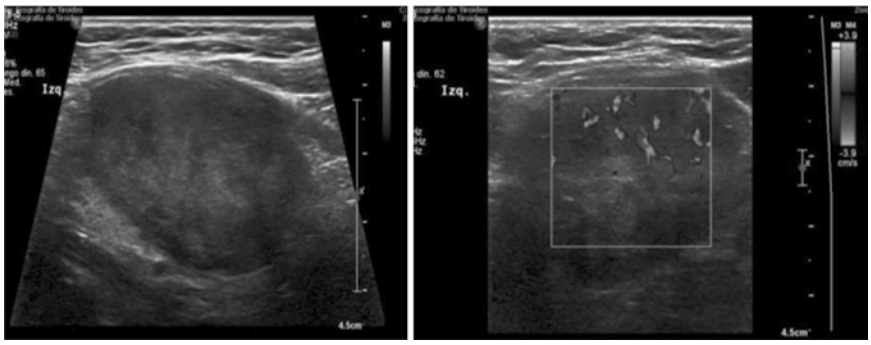
- TAC toraco-abdomino-pélvico: "...lóbulo tiroideo izquierdo sustituido por nódulo de 3 x 3.3 x 4.5 cm sin objetivarse ganglios linfátivos hiliomediastínicos ni axilares de tamaño significativo...".

Resto sin hallazgos significativos. - Estudio neurofisiológico: multineuropatía de características desmielinizantes con afectación de conducción proximal a nivel de raíz anterior compatible con polirradiculoneuropatía desmielinizante.

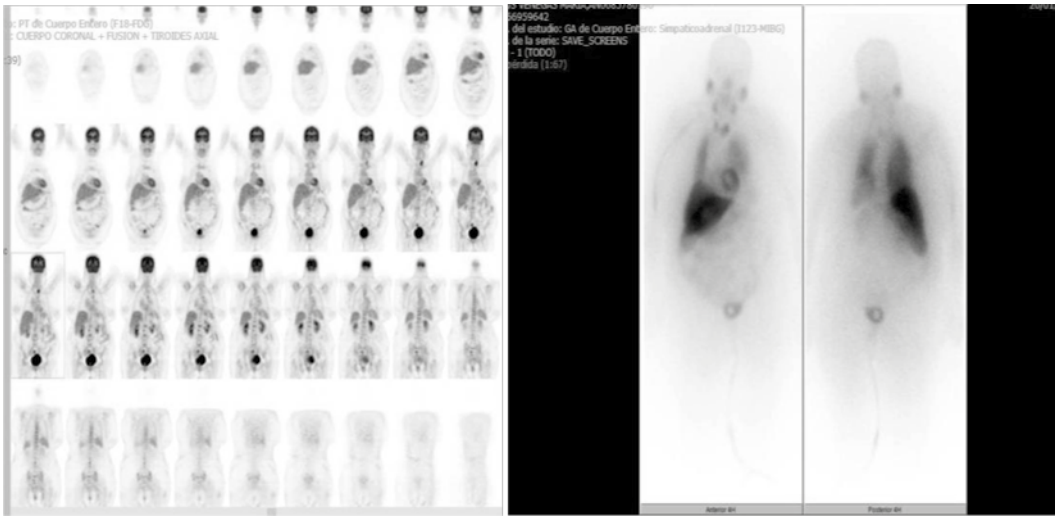


Con estos hallazgos, interconsultan al servicio de Endocrinología para valorar a la paciente. Negaba antecedentes de enfermedad tiroidea ni antecedentes familiares. No presentaba clínica de compresión cervical ni de disfunción tiroidea.

La ecografía tiroidea reafirmaba lo dicho en TAC y caracterizaba al nódulo como marcadamente hipoecogénico, heterogéneo, con bordes lobulados, y marcada vascularización de predominio interno, sin focos de calcificación (concordante con TIRADS 4B-C).



Al realizarse PAAF tiroidea se diagnostica de carcinoma medular de tiroides. El estudio de extensión con PET-TAC fue negativo, aunque se objetivó aumento de metanefrinas en orina (falso positivo por la toma de suplementos dietéticos de vainilla), que al realizar el MIBG no se apreciaron focos de captación del trazador sugerentes de presencia de tumor con expresión positiva para MIBG. La determinación de los protooncogenes RET y VHL fueron negativos.



La paciente recibió una tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar del compartimento cervical central y lateral izquierdo al objetivarse en muestra mandada intraoperatoriamente afectación parcial de los ganglios enviados.

El estudio anatomopatológico confirmó el diagnóstico: Carcinoma medular de tiroides con metástasis ganglionares, estadío IVa

Actualmente, la paciente se encuentra estable clínicamente con recuperación casi total de la fuerza y la sensibilidad. En el último control analítico, la calcitonina < 1 pg/mL, CEA 1.8 ng/mL. En espera de determinación de catecolaminas en orina y pruebas de imagen.

DISCUSIÓN

EL CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES (CMT)

Epidemiología.

El CMT representa el 5% del total de los carcinomas de tiroides. Del total, 75% se presenta de forma esporádica, con una incidencia de 80 casos nuevos/ año. Por otra parte, la prevalencia del carcinoma medular es de 30-40 casos/ año.

Etiología.

El protooncogen RET se localiza en el brazo largo del cromosoma 10, codifica un receptor transmembrana de la familia de los tirosin kinasa. RET se expresa en las células que derivan de la cresta neural, los arcos branquiales y el aparato urogenital. Este protooncogen se encuentra en el 100% de los pacientes con MEN2A, MEN2B y FMTC en células germinales (se transmiten a través de los gametos a todas las células); aproximadamente el 50% de los CMT esporádicos tiene mutaciones somáticas (solo en las células del tumor tiroideo) del gen RET.

Recientemente se ha descubierto que 18%–80% de los CMT esporádicos en los que no hay mutación somática del RET, tienen mutación somática de HRAS, KRAS y más rara NRAS.

Puede haber otras alteraciones moleculares condicionadas por el microambiente como el aumento de los niveles séricos de VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), factor de crecimiento fibroblástico (FGF), factor de crecimiento hepatocitario (c-MET) factor de crecimiento plaquetario (PDGF). Todo ello condiciona una mayor densidad microcapilar, permitiendo la invasión vascular y por tanto las metástasis a distancia.

Forma de presentación.

La forma de presentación más frecuente es en forma de un nódulo tiroideo palpable en la cuarta a la sexta década de la vida. En estos casos, en un 70% ya existe afectación ganglionar y en el 10% afectación a distancia.

La aparición de síntomas sistémicos secundarios por su perfil productor de péptidos activos y hormonas, es indicativo de enfermedad avanzada, pudiendo originar síndromes paraneoplásicos como síndrome de Cushing ectópico o el Sindrome Verner-Morrison (diarrea acuosa, hipocaliemia y aclorhidria).

Con estos datos de afectación tiroidea sería necesario la realización de estudios de imagen tipo ecografía, estudio citológico mediante PAAF o BAG y empleo de marcadores tumorales si existe sospecha diagnóstica.

El papel de los biomarcadores en este caso tiene un papel bien definido. La calcitonina se emplea a la hora de decidir la actitud terapéutica así como durante el seguimiento pre y postcirugía. Suele estar elevado en niños menores de 3 años y en el sexo masculino y existen enfermedades que pueden producir falsos positivos o negativos. El carcinoma carcinoembrionario (CEA) es útil en el seguimiento aunque con respecto al anterior, es más inespecífico. Debemos tener en cuenta que una elevación a expensas de CEA con calcitonina en rangos de la normalidad, es indicativo de desdiferenciación del tumor.

Actitud terapéutica.

Basándonos en el algoritmo de "Evaluación y manejo del paciente con carcinoma medular de tiroides basándonos en los resultados de PAAF", la paciente fue sometida a una tiroidectomía total con vaciamiento del compartimento central y cervical izquierdo dado los niveles de calcitonina preoperatoria y los hallazgos intraoperatorios.

De forma general, se realiza tiroidectomía total y vaciamiento del compartimento central si en la ecografía no hay evidencia de metástasis ganglionares (grado de recomendación B). En este caso, se hará vaciamiento del compartimento lateral según los niveles de calcitonina. Si ecográficamente hay evidencia de metástasis cervicales, se ampliará al compartimento ipsilateral al tumor; se hará el contralateral si los niveles de calcitonina > 200 pg/mL (grado de recomendación C). Si existe extensión local o a distancia al diagnóstico, la cirugía será más conservadora, y se recurrirá a tratamientos radioterápicos o terapias sistémica (grado de recomendación C).

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ (SGB)

El síndrome de Guillain Barre presenta una incidencia de Incidencia de 1-2casos/100000habitantes/año, con mayor indicencia para los grupos de edad más avanzada.

Etiología y patogenia.

La etiología del SGB es muy diversa y en cuadros de este tipo hay que realizar un estudio muy amplio para filiar cuál es exactamente. Las causas

más frecuentes son las infecciones digestivas o respiratorias producidas principalmente por el patógeno Campilobacter jejuni, lo que le confiere al cuadro neuropático un peor pronóstico, una recuperación más lenta y mayor probabilidad de secuelas neurológicas. Otros patógenos relacionados son el VIH, CMV y VEB y se encuentra en discusión el papel del virus Zika.

Es muy controvertida la relación de la vacunación contra el virus Influenza y del meningococo con el SGB, aunque existen casos reportados en donde la relación temporal deja lugar a dudas. Bien establecido se encuentran los antecedentes de cirugía, traumatismos o trasplantes de médula ósea como precursor de este cuadro.

El papel del síndrome de Guillain Barré como paraneoplásico cobra cada vez más relevancia tanto a nivel bibliográfico como clínico. Algunos de los tumores relacionados son el linfoma de Hodgkin y otros sólicos como el cáncer de pulmón, el gástrico o el melanoma.

La patogenia está bien establecida al producirse una respuesta inmunológica de origen tanto humoral como celular por reacción cruzada contra el componente ganglióside de la superficie de las células de Shwann que forman la mielina de los nervios periféricos, originando una neuropatía desmielinizante inflamatoria aguda.

Cuadro clínico y diagnóstico.

Este cuadro se presenta como una sensación de adormecimiento de dedos de manos y pies que puede acompañarse de dolor de tipo neuropático en miembros inferiores seguido de debilidad progresiva en sentido ascendente (parálisis fláccida) + arreflexia global. Existe afectación de pares craneales en el 25%, afectándose de forma más frecuente el V par craneal, siendo mucho menos frecuente la disfunción autonómica.

Es muy importante vigilar las manifestaciones de la debilidad de la musculatura respiratoria, que podemos intuirlo como reducción del volumen tidal en menos de 4mL/kg, aparición de movimientos paradójicos abdominales o alternancia respiratoria (alterna movimientos predominantemente abdominales y los de la caja torácica durante la inspiración.

Este cuadro tan característico, proporciona a la clínica un papel fundamental para el diagnóstico, como se observan en los criterios diagnósticos propuestos por Asbury y Cornblath. Existen una serie de pruebas complementarias que ayudan a apoyar este diagnóstico como la existencia de una disociación albuminocitológica en el líquido cefalorraquídeo, la aparición de anticuerpos antigangliódios y un estudio electrofisiológico compatible con le desmielinización axonal, aunque los hallazgos de esta prueba son muy variables.

Actitud terapéutica.

Es fundamental el soporte vital cardiorrespiratorio en la Unidad de Cuidados Intensivos si aparecen los hallazgos anteriormente comentados como resultado de la afectación ventilatoria o de la disautonomía, ya que el 30% progresa a fallo neuromuscular.

Como tratamiento modificador de la enfermedad tenemos la plasmaféresis o la administración intravenosa de inmunoglobulinas en una dosis de 0.4gr/kg/5días. Ambos son igual de efectivos, de modo que los efectos secundarios son lo que lo caracterizan fundamentalmente. Este tratamiento es más efectivo cuando antes se aplique, por lo que es de elección en las primeras cuadro semanas tras el inicio de la inicio de la enfermedad o en aquellos pacientes que no han recuperado sensibilidad tras las primeras cuatro semanas El uso de la corticoterapia es controvertida.

Por lo general, el SGB presenta una evolución en tres fases: progresión, estabilización y regresión. El 80% de los casos presenta recuperación ad integrum, el 10% quedará con secuelas permanentes y solo el 5-10% morirán a pesar de cuidados intensivos por distrés respiratorio aguda, neumonía nosocomial, broncoaspiración o tromboembolismo pulmonar.

CONCLUSIONES

En general, no solo en este caso, el sindrome paraneoplásico supone un reto diagnóstico. Para ello debemos valernos de una buena anamnesis dirigida y un estudio de extensión correcto. Esto es así ya que las manifestaciones neurológicas anteceden el diagnóstico del tumor y esta sintomatología

evoluciona de forma rápida y progresiva produciendo un gran déficit motor. No tenemos armas radiográficas ni electrofisiológicas que nos permitan identificar el síndrome. Además, la presencia de anticuerpos onconeuronales solo está presente en el 60% de los casos.

Proponemos que la malignidad subyacente debe considerarse en los casos que se presentan con SGB, especialmente cuando no hay infección previa aparente, y por el contrario considerar este síndrome en cualquier paciente con cáncer con hallazgos neurológicos. Por otra parte, proponemos que estudios adicionales en este sentido pueden ser de valor en destacar el vínculo, y elucidar los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad grave.

caso 29

APOPLEJÍA HIPOFISARIA SOBRE MACROADENOMA HIPOFISARIO: CUANDO NO TODO ES LO QUE PARECE

AUTORES:
Lara Barea A
Vílchez López FJ
Gavilán Villarejo I
Mateo Gavira IM
Roca Rodríguez MM
Aguilar Diosdado M

CENTRO DE TRABAJO:
UGC de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Puerta del Mar
Cádiz

INTRODUCCIÓN

La apoplejía hipofisaria es un síndrome clínico caracterizado por la aparición repentina de cefalea intensa y alteraciones visuales, que generalmente se acompañan de vómitos, disminución del nivel de conciencia e hipofunción hipofisaria, y que es provocada por la rápida expansión de la hipófisis.

Suele ser consecuencia de una hemorragia o una isquemia que se produce generalmente en un adenoma preexistente, y tiene una progresión clínica rápida. En el 70% de los casos el adenoma es desconocido y la apoplejía es la primera manifestación de la enfermedad1. La apoplejía hipofisaria puede ser una condición clínica grave y debe ser tratada inmediatamente.

El diagnóstico de la apoplejía hipofisaria es a menudo difícil, debido a que puede mimetizar otras situaciones. Se trata especialmente de un diagnóstico clínico basado en la presencia de síntomas típicos en el contexto de un tumor hipofisario1, y dada la presentación repentina y grave, en ocasiones se erra en el diagnóstico de presunción.

Presentamos el caso de un paciente con metástasis hipofisaria, en el que la presentación clínica y la ausencia de antecedentes oncológicos confundieron el diagnóstico inicial. Revisamos esta entidad centrándonos en la clínica, diagnóstico y diagnóstico diferencial.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 57 años, ex-bebedor y fumador activo de un paquete diario, que como único antecedente clínico presentaba una posible polimialgia reumática de unos 3 meses de evolución, en tratamiento con prednisona a dosis de 12,5 mg/día; completaba tratamiento con omeprazol 20 mg/día. No presentaba otras enfermedades, tratamientos ni reacciones alérgicas medicamentosas conocidas.

Acude a Urgencias por clínica de cefalea frontal y retroocular izquierda de un mes de evolución, con empeoramiento progresivo y que en la última semana se añaden alteraciones visuales con diplopia y deterioro de la agudeza visual, junto con náuseas y vómitos. No refería clínica de disfunción hormonal. A la exploración, destacaba parálisis del III par craneal y ptosis palpebral en el ojo izquierdo, siendo el resto de la exploración física anodina.

Entre las pruebas complementarias realizadas de forma urgente, se encuentran una radiografía de tórax sin alteraciones significativas y una TC craneal en el que se observa una lesión selar sugestiva de macroadenoma hipofisario con componente intra y supraselar, de 2.5 x 1.6 x 2.5 cm de diámetro, con erosión de la clinoides posterior, obliteración de la cisterna supraselar y compresión del quiasma óptico.

El paciente ingresa en planta de Endocrinología para completar estudio, hallándose en las pruebas analíticas: PRL 1.36 ng/mL, Cortisol basal 0.55 mcg/dL, TSH 0.35 mcUI/mL, FT4 0.48 ng/dL, FSH 0.2 mUI/mL, LH 0.1 mUI/mL, Testosterona 2.50 ng/dl, GH 0.17 ng/ml, IGF-1 36 ng/ml; datos compatible con panhipopituitarismo.

Ante la clínica compatible con apoplejía hipofisaria se instaura tratamiento con dexametasona a dosis de 16 mg diarios, con mejoría parcial de la sintomatología. Pasados 2 días inició tratamiento con 25 mcg de levotiroxina con incremento progresivo de dosis hasta 75 mcg/día. La RNM hipofisaria describía hallazgos compatibles con macroadenoma que adopta una morfología en "muñeco de nieve" por la presencia de un gran componente intra y supraselar extendiéndose hacia el tercer ventrículo. Se trata probablemente de un macroadenoma invasivo dado que se observa destrucción de la silla turca y región superior del clivus con reemplazamiento

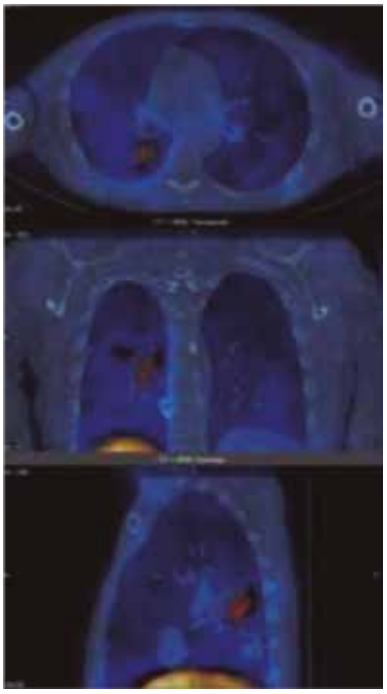
de la señal de la médula ósea en el tercio superior del mismo. Las medidas de la tumoración son de 3.42 x 3.45 x 2.60 cm. La campimetría mostraba pérdida de visión en ambos campos temporales.

Tras siete días de tratamiento médico con esteroides, se interviene mediante abordaje transesfenoidal: al introducir el disector se observa macroscópicamente salida de material de aspecto necrótico y posteriormente una lesión de consistencia fibrosa y adherida a plano dural. Se diseca una porción de la lesión cuya biopsia intraoperatoria se informa como celularidad anaplásica sugestiva de malignidad, siendo imposible su resección completa.

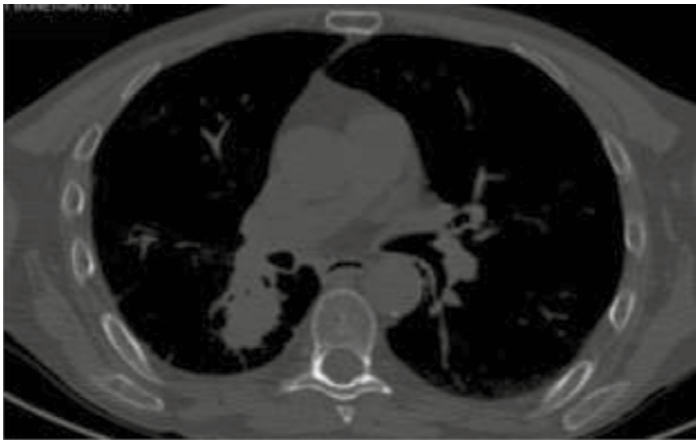
La anatomía patológica de las muestras obtenidas objetiva una proliferación neoplásica infiltrante constituida por células de talla grande que exhiben citoplasma amplio eosinófilo y núcleo hipercromático y variables en tamaño y forma con una mitosis por campo, indice proliferativo (Ki67) del 20% y frecuentes figuras apoptóticas; se acompaña de frecuentes áreas de necrosis. El estudio inmunohistoquímico resultó positivo para CK7, TTf1 y sinaptofisina en las células neoplásicas.

Este resultado de proliferación neoplásica maligna epitelial neuroendocrina sería compatible con las siguientes posibilidades diagnósticas: a) adenoma hipofisario atípico invasivo, b) carcinoma hipofisario, y c) metástasis hipofisaria de carcinoma neuroendocrino.

Nueve días después de la intervención y ante los resultados de la anatomía patológica, se realiza estudio de extensión con Octreoscan en el que se visualiza una captación patológica para somatostatina en parénquima pulmonar, y el TC de tórax realizado dos días más tarde confirma la presencia de una masa localizada en el segmento VI del pulmón derecho sugestivo de tumor primario. Se contactó con Neumología, realizándose a los tres días fibrobroncoscopia para biopsia que resultó no diagnóstica al no visualizarse lesiones en la misma; las muestras obtenidas mediante cepillado endobronquial fueron negativas.



OCTREOSCAN PARA RECEPTORES DE SOMATOSTATINA:
Captación patológica en pulmón derecho.



TC TÓRAX:
Masa en el segmento VI del pulmón derecho; probable tumor primario.

Clínicamente, durante el proceso diagnóstico el paciente permaneció con buen nivel de conciencia, aunque con cefalea intensa de difícil control con analgesia, así como progresión de las alteraciones visuales, con amaurosis del ojo derecho y paresia del III par craneal bilateral.

La resonancia craneal e hipofisaria realizada 15 días después de la cirugía mostraba destrucción de la cortical tanto selar como osteólisis de la región superior del clivus del hueso esfenoidal, correlacionándose con el diagnóstico patológico de tumoración selar maligna: carcinoma vs metástasis; se objetivaba también un realce anómalo leptomeníngeo rodeando al bulbo, protuberancia y folias del cerebelo, y en región parietal izquierda adyacente al seno venoso, en relación con muy probable carcinomatosis leptomeníngea.

El resto de pruebas de imagen no evidenciaban otras lesiones metastásicas.

RNM HIPOFISARIA:
tumoración selar de características invasivas (carcinoma vs metástasis)

Ante estos hallazgos, se planteó el caso en sesión oncológica multidisciplinar, decidiéndose iniciar tratamiento con radioterapia craneal paliativa y plantear nueva fibrobroncoscopia con toma de biopsia para dirigir el tratamiento sistémico. Sin embargo, el paciente no llegó a iniciar el tratamiento pues comenzó al día siguiente con deterioro clínico y disminución del nivel de conciencia, que fueron rápidamente progresivos, falleciendo a los 3 días.

DISCUSIÓN

Los tumores metastásicos de la glándula pituitaria son una complicación inusual del cáncer sistémico, que generalmente se da en pacientes de edad avanzada y con una diseminación metastásica generalizada2-4. Sin embargo, una metástasis hipofisaria puede ser la primera manifestación de una neoplasia maligna oculta y de origen desconocido3, y la única localización de la metástasis4.

Las neoplasias de casi todos los tipos de tejido pueden dar metástasis en la hipófisis: mama, pulmón, próstata, colon, estómago, riñón, melanoma, tiroides,... Dos tercios de todos los casos son debidos a un tumor primario de mama (39,7%) y de pulmón (23,7%), y en aproximadamente un 3% de los casos el tumor primario no se llega a identificar2-4.

La mayoría de las metástasis hipofisarias son silentes; sólo el 7% son sintomáticas4. El síntoma de presentación más frecuente parece ser la diabetes insípida (45,2%)2-4. Otros síntomas frecuentes son la parálisis del nervio craneal II (27,9%), insuficiencia hipofisaria anterior (23,6%), parálisis de nervios oculomotores (21,6%), cefalea o dolor retroocular (15,8%), fatiga o malestar general (7,9%) y otros menos frecuentes, como hiperprolactinemia, apoplejía hipofisaria, náuseas, vómitos, anorexia, pérdida de peso, alteración de la conciencia, déficit cognitivo o psiquiátrico. El defecto del campo visual más frecuente suele ser la hemianopsia bitemporal3.

Clínicamente, el diagnóstico preoperatorio de una metástasis hipofisaria es difícil. Aunque la coexistencia de patología tumoral maligna generalmente orienta a la sospecha de metástasis, no es categórico, pues entre un 1,8-16% de los pacientes con una neoplasia conocida y un tumor hipofisario pueden llegar a presentar un adenoma a dicho nivel2. Además, la ausencia de enfermedad tumoral tampoco excluye el diagnóstico de metástasis hipofisaria2,4.

El diagnóstico diferencial entre adenomas (que son el 90% de los tumores en la región selar) y metástasis hipofisarias es difícil4. Su escasa frecuencia y su curso generalmente indolente, así como la carencia de características clínicas y radiológicas específicas, impiden su diferenciación de otras lesiones de área hipofisaria más comunes de forma fiable. De hecho, las metástasis hipofisarias pueden imitar a un adenoma pituitario o a otras lesiones de la región selar benignas o malignas (absceso, aneurisma, apoplejía...)2, confundiendo el diagnóstico, especialmente en ausencia de historia oncológica previa.

Aunque la presentación clínica de las metástasis hipofisarias puede parecerse a la de los adenomas hipofisarios, la diabetes insípida solo se da en el 1% de los adenomas, por lo que algunos autores sugieren la presencia de diabetes insípida como un criterio importante para diferenciar entre metástasis hipofisaria y adenoma2. El resto de síntomas (hipopituitarismo, cefalea o trastornos visuales) es menos útil en el diagnóstico diferencial pues están presentes en ambas entidades.

La oftalmoplejía puede ser más sugestiva, aunque sin ser patognomónica de metástasis. La rapidez del desarrollo de los síntomas también puede contribuir al diagnóstico.

En consecuencia, en el estudio de toda masa hipofisaria (sobre todo si es de rápido crecimiento con destrucción ósea) debe plantearse el diagnóstico diferencial de metástasis, especialmente en pacientes mayores de 50 años con un inicio brusco de clínica de diabetes insípida, oftalmoplejía, panhipopitutarismo de rápida instauración y cefalea, independientemente de si hay o no historia previa de enfermedad oncológica2, 4.

Las técnicas de imagen generalmente no son útiles para distinguir entre adenomas y lesiones metastásicas a menos que coexistan otras lesiones cerebrales metastásicas, lo cual es relativamente poco frecuente2, 4.

En la mayoría de los casos, la sospecha inicial de metástasis ocurre durante la cirugía2 debido a la aparición atípica del tumor, mientras que la confirmación del diagnóstico se basa en la histología. Por lo tanto, el análisis inmunohistoquímico del tumor es clave para llegar al diagnóstico definitivo2, 3.

El tratamiento básicamente es paliativo mediante radioterapia local y/o quimioterapia, dependiendo de los síntomas y de la extensión de la enfermedad sistémica. La resección quirúrgica completa es difícil por la adherencia al tejido, y si bien están asociados a un alivio sintomático, no afecta a la supervivencia2-5.

El pronóstico de los pacientes con metástasis hipofisarias es pobre, no por la localización per se, sino por la agresividad de la neoplasia primaria. Como en el presente caso, la mayoría de los pacientes mueren al poco tiempo del diagnóstico. La duración media de la supervivencia en series clínicas es de 6-7 meses2-5.

CONCLUSIÓN

En el caso de nuestro paciente, que presentaba una lesión hipofisaria, oftalmoplejía, cefalea e hipopituitarismo, el diagnóstico de presunción inicial fue de macroadenoma invasivo, pero el hallazgo quirúrgico y el análisis histológico del tumor parcialmente resecado demostró ser una metástasis de un tumor neuroendocrino de origen pulmonar no conocido. La ausencia de diabetes insípida y de historia oncológica retrasaron el diagnóstico.

Es importante sospechar, ante la aparición repentina de diabetes insípida, oftalmoplejía y cefalea, la posibilidad de metástasis a nivel hipofisario independientemente de la existencia de antecedente de enfermedad maligna o no2, 4.

BIBLIOGRAFÍA

1. Català M, Picó A, Tortosa F, Varela C, Gilsanz A, Lucas T, Moreno B et al. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de la apoplejía hipofisaria. Endocrinol Nutr. 2006; 53 (1): 19- 24.

2. Komninos J, Vlassopoulou V, Protopapa D, Korfias S, Kontogeorgos G, Sakas DE, Thalassinos NC. Tumors metastatic to the pituitary gland: case report and literature review. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89 (2): 574-80.

3. Melmed S, Kleinberg D. Masas hipofisarias. En: Williams Tratado de Endocrinología. 11 Ed 2009. p: 173.

4. Frago Marquínez I, Fuentes Gómez C, Maldonado Castro G, Puelles Emaldibarra N, San Miguel López de Uralde S, Echeveste Aizpurua J, Arroita González G. Metástasis hipofisarias en pacientes con antecedentes neoplásicos. Endocrinol Nutr. 2009; 56: 265-9.

5. Aller J, Campderá M, Palacios N. Manejo de los tumores hipofisarios agresivos. Manual de Endocrinología y Nutrición. SEEN (2015).

caso 30

SÍNDROME DE DELECIÓN 22q11.2: UNA CAUSA DE HIPOCALCEMIA POCO RECONOCIDA

AUTORES:
Herrera Montes I
García Martín A
Ávila Rubio V
Torres Vela E

CENTRO DE TRABAJO:
Hospital Campus de la Salud
Granada

INTRODUCCIÓN

El síndrome de DiGeorge, síndrome velo-cardio-facial, o síndrome de deleción del cromosoma 22q11.2, es el síndrome de microdeleción más frecuente en la especie humana, con una incidencia estimada de 1/2000-4000 nacidos vivos, y sus principales características incluyen: cardiopatía congénita, hipocalcemia debido a hipoparatiroidismo primario, hipoplasia tímica, defectos palatinos, trastornos mentales y del desarrollo, y discapacidad intelectual variable, aunque la amplia variabilidad de sus presentaciones clínicas hace que la caracterización fenotípica de esta entidad genética sea muy compleja (1).

Se presenta el caso de una paciente remitida para estudio de hipocalcemia a los 34 años de edad, a la que se diagnosticó de síndrome de deleción 22q11.2, y se destaca la importancia del diagnóstico genético para sospechar las posibles malformaciones asociadas y el tratamiento precoz de las mismas cara a lograr un mejor pronóstico.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso clínico de una paciente de 34 años de edad, sin antecedentes familiares de interés, remitida desde Atención Primaria por hipocalcemia crónica idiopática.

En cuanto a sus antecedentes personales, la paciente fue intervenida a los ocho meses de edad por presentar una comunicación interventricular, y fue reintervenida por dehiscencia esternal postoperatoria. La evolución cardiovascular posterior no presentó incidencias. También tenía antecedentes de convulsiones generalizadas del lactante, y posteriormente crisis de ausencias, por lo que se instauró tratamiento anticonvulsivante. El electroencefalograma mostraba actividad paroxística focal, y la RMN evidenciaba lesiones inespecíficas en sustancia blanca. La paciente había presentado retraso del desarrollo psicomotor con dificultad en el aprendizaje escolar. El desarrollo puberal fue normal.

Durante la edad adulta fue diagnosticada de hipotiroidismo primario autoinmune e hipoparatirodismo idiopático, por lo que estaba en tratamiento sustitutivo, con buen control de ambas patologías.

Entre otros antecedentes clínicos a destacar, presentaba infecciones respiratorias de repetición, escoliosis y hernias discales en seguimiento por Traumatología, con una minusvalía reconocida del 76%, y obstrucción tubárica, diagnosticada en consulta de Fertilidad.

En la exploración destacaba dismorfia facial leve, con hipertelorismo y barbilla afilada, paladar estrecho y deformidad articular en flexión, así como engrosamiento de la primera falange de los dedos.

Ante los antecedentes de malformación cardiaca, el aspecto facial levemente dismórfico y el hipoparatiroidismo, se solicitó estudio genético de síndrome de DiGeorge, detectándose microdeleción en heterocigosis de 22q11.2. El estudio genético de los padres fue negativo.

DISCUSIÓN

El síndrome de microdeleción 22q11.2, o síndrome de DiGeorge, comprende una serie de alteraciones de causa genética, en función de la localización y amplitud de la microdeleción en el brazo largo del cromosoma 22. Aproximadamente el 85-90% de pacientes con síndrome de DiGeorge tienen una deleción de ≈ 3 Mb que incluye aproximadamente 30 genes, 8-10% tienen una deleción anidada de ≈ 1,5 Mb que incluye aproximadamente 24 genes, y también se han descrito deleciones atípicas. Los genes candidatos

típicos del síndrome de DiGeorge incluyen HIRA, TBX1 y COMT, con aparente contribución de microRNA. La haploinsuficiencia de genes localizados en 22q11.2 puede alterar la morfogénesis precoz de muchos órganos originados en los arcos y bolsas branquiales, incluyendo las glándulas paratiroides y el timo, y estructuras de la línea media, cardiacas y faciales (2).

La deleción surge de novo en el 90% de los casos, como en el presente. En el 10% de los casos es heredado, en la mayor parte de los casos por herencia materna. Se trata de una entidad con patrón autosómico dominante, de expresividad variable, por lo que quien la padece sufre un riesgo de transmisión a su descendencia del 50% en cada embarazo, con independencia del sexo. Existe la posibilidad de hacer diagnóstico genético tanto prenatal como preimplantacional (2).

Presenta una incidencia de 1/2000-4000 nacidos vivos, y puede pasar desapercibido, o presentar un cuadro clínico de expresividad variable incluso entre miembros de la misma familia, e incluso entre gemelos homocigóticos, por lo que no se pueden predecir con precisión las expresiones fenotípicas del genotipo, y dependiendo de las manifestaciones clínicas puede hacerse evidente a cualquier edad, no sólo en la infancia. Muchos de los adultos descritos en la literatura se han diagnosticado tras el nacimiento de un hijo afectado, y se estima que muchos pacientes adultos afectados con una deleción 22q11.2 permanecen sin diagnosticar (3).

El espectro del fenotipo del síndrome de deleción 22q11.2 es muy amplio, con más de 190 características publicadas, que incluye defectos cardiacos, insuficiencia velo-faríngea, déficit inmunitario por hipo/aplasia tímica, e hipocalcemia por hipoplasia de las glándulas paratiroides. En la actualidad, lo habitual es la supervivencia de los pacientes hasta la edad adulta, por lo que se están identificando características "nuevas" del síndrome que se manifiestan en etapas tardías de la vida (3).

Se presentan defectos cardiacos congénitos en un 77% de los casos, principalmente malformaciones conotruncales como tronco arterioso, tetralogía de Fallot, interrupción del arco aórtico, y otras malformaciones como atresia pulmonar, estenosis pulmonar, conducto arterioso persistente, anillos vasculares, y defectos septales. La realización de ecocardiografía en la adolescencia puede revelar dilatación de la raíz aórtica u otras anomalías cardiacas menores (4).

Más del 75% de los pacientes presentan anomalías en el paladar como insuficiencia velopalatina, o fisuras en labio o paladar, que pueden provocar una voz hipernasal y dificultad para la alimentación (4).

Muchos pacientes presentan rasgos faciales de características levemente dismórficas (aplanamiento nasal, ptosis, hipertelorismo, pliegues epicánticos, raíz nasal prominente, anomalías auriculares menores, etc.), y anomalías vertebrales (vértebras en mariposa, hemivértebras…) (1).

El 75% de los pacientes presenta una alteración inmunológica por hipoplasia tímica, aunque la aplasia tímica completa es rara. El compromiso inmunitario que se encuentra en niños en ocasiones persiste hasta la edad adulta, con infecciones respiratorias recurrentes, y en ocasiones presentan antecedentes de sepsis e imposibilidad para crear una respuesta inmunitaria a las vacunaciones. Se encuentran alteraciones en el contaje de células T y, en más del 30% de los pacientes, un defecto en la producción de anticuerpos. En general, destaca el mayor riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes (23% de los pacientes), probablemente en relación con defectos en las células T reguladoras y en la tolerancia central. Entre estas enfermedades destacan en frecuencia la trombocitopenia autoinmune, la anemia hemolítica autoinmune, el hipotiroidismo autoinmune en 1 de cada 4 adultos afectados, o el hipertiroidismo en 1 de cada 20 (4).

Entre las manifestaciones psiquiátricas en pacientes jóvenes hasta la mediana edad destaca la esquizofrenia, en uno de cada 4 a 5 adultos con deleción 22q11.2, así como los trastornos de ansiedad. Existe discapacidad intelectual variable, de leve a moderada, en la mayor parte de los pacientes, dificultades de aprendizaje, déficits en la comprensión del lenguaje, dificultades en la comunicación, déficit cognitivo, en la socialización, y en las funciones ejecutivas. La epilepsia aparece en 5-7% de los pacientes a lo largo de la vida, en algunos casos en relación con malformaciones corticales como polimicrogiria, heterotropía nodular periventricular, o displasia cortical. Los pacientes con deleción 22q11.2 también presentan mayor riesgo de enfermedad de Parkinson de aparición precoz (edad menor de 50 años), en un 5,9% de los pacientes (3).

Otras malformaciones que pueden asociarse son las gastrointestinales (dificultad para la alimentación, malrotación, ano imperforado…) (5), retraso del crecimiento y del desarrollo, microcefalia, hipotonía, pérdida de

audición, anomalías renales, urogenitales, dentales, y obesidad en el 35% de los individuos desde la infancia o adolescencia, con una rápida ganancia ponderal. También presentan mayor riesgo de mortalidad prematura por muerte súbita (es la causa conocida más frecuente), fallo cardiaco, ictus, suicidio, y complicaciones postoperatorias (3).

El pronóstico es variable según la gravedad de las manifestaciones clínicas. El tratamiento depende de las anomalías asociadas.

Se observa hipocalcemia neonatal en el 50% de los afectados, que puede manifestarse como estridor laríngeo, temblores, tetania o convulsiones neonatales. Con frecuencia la hipocalcemia neonatal es transitoria, y puede reaparecer a cualquier edad, especialmente a partir de la pubertad. La hipocalcemia en etapas posteriores de la vida con frecuencia puede pasar desapercibida o puede asociarse con cansancio, irritabilidad emocional, movimientos anormales involuntarios, convulsiones, y arritmias cardiacas (cambios electrocardiográficos, incluyendo prolongación del intervalo QT), o puede predisponer a osteopenia/osteoporosis. La hipocalcemia puede empeorar con el consumo de alcohol y el de bebidas carbonatadas. En muchos casos los pacientes presentan un hipoparatiroidismo latente, que puede manifestarse en situaciones de aumento de las necesidades de calcio, como en infecciones, cirugía o embarazo, y transformarse en un hipoparatiroidismo hipocalcémico clínico definitivo. Los niveles de PTH suelen ser bajos o relativamente normales respecto a los valores de calcio, según el tejido paratiroideo funcionante. La incapacidad para aumentar la secreción de PTH de forma apropiada ante un estímulo hipocalcémico se puede demostrar mediante un test de provocación usando una infusión de edetato disódico (6).

El síndrome de DiGeorge debe formar parte del diagnóstico diferencial de la hipocalcemia con hipoparatiroidismo idiopático, y es crítico realizar un diagnóstico genético de los pacientes (mediante hibridación in situ fluorescente –FISH-, o mediante técnicas moleculares, ya sea sondas de amplificación múltiples dependientes de ligando –MLPA- o hibridación genómica comparativa –CGH- por microarrays), que permita una detección lo más precoz posible de las malformaciones asociadas, y proporcionar consejo genético, así como para diagnóstico prenatal de la descendencia, que ayude a prevenir posibles complicaciones futuras.

BIBLIOGRAFÍA

(1) Fomin ABF, Pastorino AC, Kim CA, et al. DiGeorge syndrome: a not so rare disease. Clinics (Sao Paulo) 2010; 65: 865-869.

(2) Burnside RD. 22q11.21 Deletion syndromes: A review of proximal, central, and distal deletions and their associated features. Cytogenet Genome Res 2015; 146: 89-99.

(3) Fung WLA, Butcher NJ, Costain G et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. Genet Med 2015; 17: 599-609.

(4) Cancrini C, Puliafito P, Digilio MC, et al. Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome. J Pediatr 2014; 164: 1475-1480.

(5) Yoo DY, Kim HJ, Cho KH, et al. Delayed diagnosis of 22q11 deletion syndrome due to late onset hypocalcemia in a 11-year-old girl with imperforated anus. Ann Pediatr Endocrinol Metabol 2017; 22: 133-138.

(6) Hiéronimus S, Bec-Roche M, Pedeutour F, et al. The spectrum of parathyroid gland dysfunction associated with the microdeletion 22q11. Eur J Endocrinol 2006; 155: 47-52.

caso 31

DIARREA E HIPOPOTASEMIA GRAVE EN PACIENTE CON TUMORACIÓN PANCREÁTICA

AUTORES:
Carretero Marín C
García de Quirós Muñoz JM
García Pérez F
Romero Porcel JA
Martínez de Pinillos Gordillo G
Fernández Peña I
Cózar León MV

CENTRO DE TRABAJO:
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Virgen de Valme
Sevilla

Varón de 79 años de edad que acude a urgencias por cuadro de diarreas acuosas de más de 9 meses de evolución, acompañado de cuadro constitucional con pérdida de más de 12 kg de peso desde el inicio de la diarrea. En las 24 horas previas a su ingreso comenzó con vómitos fecaloideos.

El paciente refería unas 10-12 deposiciones diarias de consistencia acuosa, sin restos de mucosidad o sangre, con aumento progresivo del volumen hasta unos 2-3 litros diarios. Había realizado por su cuenta medidas higiénico dietéticas sin mejoría de la misma.

No presentaba antecedentes personales de interés, más allá de una hiperplasia benigna de próstata y diabetes tipo 2 en tratamiento dietético del mismo tiempo de evolución del cuadro de diarrea.

A la exploración física del paciente destacaba la tendencia a la hipotensión y el aspecto caquéctico, así como signos evidentes de deshidratación severa (signo del pliegue positivo, marcada sequedad de mucosa oral, relleno capilar enlentecido).

Se solicitó una radiografía de abdomen, que mostraba imagen compatible con oclusión intestinal, y se realizó una determinación analítica, cuyo resultado reflejaba una hipokalemia e hipofosforemia severas (K+ 1,3 mEq/L, fósforo 0,68 mg/dl), corroborada con una segunda muestra. También tenía hiperglucemia (glucosa 190 mg/dl), acidosis metabólica (pH 7,15) y deterioro de la función renal.

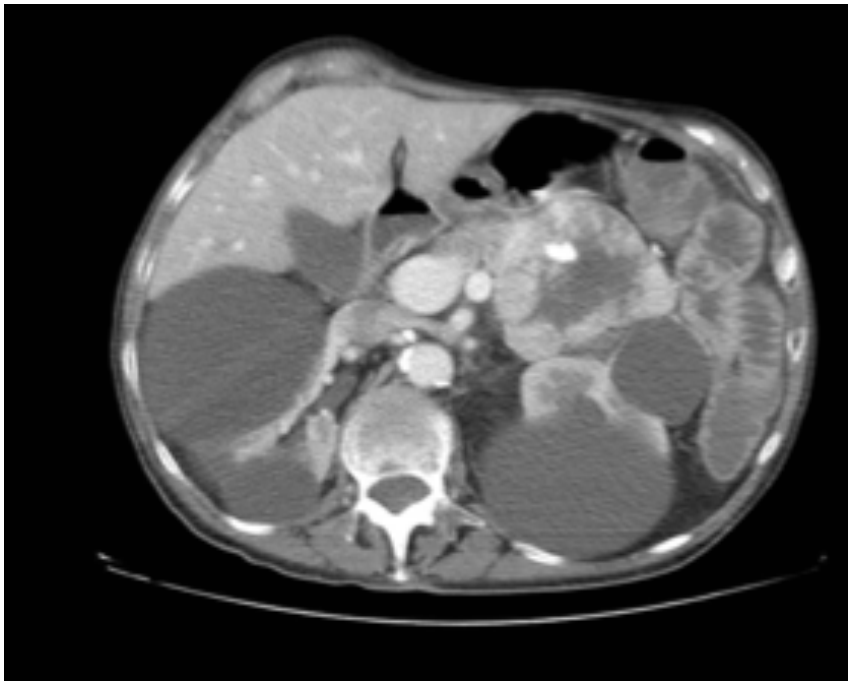


IMAGEN 1.

Por este motivo, ante la elevada sospecha de neoplasia se solicitó un TAC abdominal en el que se evidenció la presencia de una masa en cola pancreática de 8 centímetro de diámetro máximo de aspecto quístico necrótico sin signos de invasión locorregional, compatible con tumor neuroendocrino (imagen 1); la dilatación de asas intestinales, sin datos de oclusión abdominal mecánica, probablemente secundaria a las alteraciones hidroelectrolíticas.

Para corregir la hipokalemia se iniciaron medidas de reposición de potasio, tras lo cual no se consiguió remontar las cifras de potasio por lo que se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos, para una monitorización estricta e iniciar medidas de reposición hidroelectrolíticas más agresivas, llegando a requerir perfusión continua de potasio. Se añadió al tratamiento octreótide subcutáneo, con aumento progresivo de dosis para frenar los síntomas del paciente, consiguiéndose el control parcial de las deposiciones con la administración de 100 mg cada 8 horas.

Se realizaron extracciones analíticas para distintas hormonas pancreáticas, dada la elevada sospecha de VIPoma como primera causa del cuadro y se trasladó a planta con vistas a una intervención con la menor brevedad posible, para realizar exéresis tumoral con vistas a control completo de los síntomas.

Una vez en planta, el paciente continuó con aportes tanto orales como intravenosos de potasio y fosfato. Se observó clínica sugestiva de trombosis venosa profunda en la pierna derecha del paciente, que tras ser evaluada con Cirugía Vascular se confirmó, por lo que se solicitó un angioTC pulmonar en el que se evidenció signos compatibles con tromboembolismo pulmonar agudo. Ante estos hallazgos, se inició anticoagulación se retrasó la intervención quirúrgica para colocar un filtro de vena cava inferior.

Se realizó una pancreatectomía distal junto con esplenectomía, que transcurrió sin incidencias, con la excelente recuperación por parte del paciente. Se normalizaron las alteraciones hidroelectrolíticas sin requerir más suplementación y cedió de manera brusca el cuadro diarreico, restaurándose el ritmo intestinal normal tras la operación.

Las determinaciones de hormonas pancreáticas no estuvieron disponibles hasta después de la intervención, siendo el VIP >405 ng/L (valor normal < 100 ng/L), y glugagón > 1884 pg/ml (valor normal: 25-250 pg/dl). Los valores de cromogranina A fueron de 154 ng/mL.

Por su parte, el estudio anatomopatológico mostró lesión compatible con tumor neuroendocrino con diferentes patrones histológicos, un índice mitósico de 12 mitosis /10 CGA y un índice de proliferación Ki67 del 15%. Las tinciones inmunohistoquímicas resultaron positivas para glucagón pero negativas para VIP, si bien no es infrecuente la existencia de TNE con negatividad en la inmunohistoquímica.

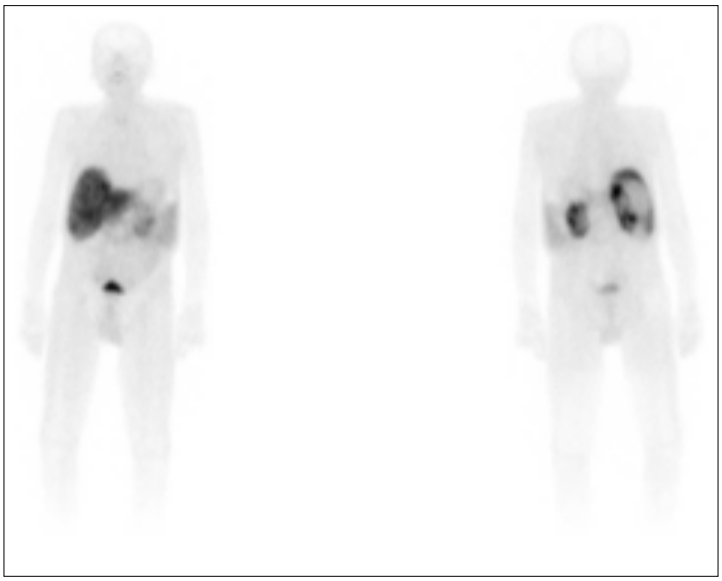


IMAGEN 2.

El post- operatorio transcurrió sin incidencias, tan solo requiriendo tratamiento con insulina basal por discreta tendencia a la hiperglucemia que se normalizó a los 3 meses de la intervención, estando actualmente sin tratamiento.

Ante la posibilidad de que existieran lesiones metastásicas se solicitó un Octreoscan, en el que no se encontraron hallazgos patológicos. Las determinaciones tanto de VIP como de glucagón realizadas 6 meses tras la intervención fueron normales. Actualmente, no existe evidencia de enfermedad residual en el paciente.

DISCUSIÓN

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) son lesiones consideradas relativamente poco frecuentes, con una incidencia estimada global de 3-5 casos por cada 100.000 habitantes. Se considera que estos tumores se originan de las células pluripotenciales distribuidas a lo largo del aparato gastrointestinal, y tienen la capacidad de sintetizar y secretar péptidos y aminas, siendo algunos de ellos funcionales. En este caso nos encontramos con una lesión con una secreción simultánea de dos hormonas distintas, VIP y glucagón, con clínica compatible con ambas (1).

Los VIPomas son una entidad rara entre los TNE funcionantes, con una incidencia de 1 por millón al año. Estos tumores suelen ser lesiones esporádicas y solitarias, con un tamaño al diagnóstico mayor a de 3 cm. Entre el 85-95% se localizan en páncreas, estando el 75% de ellos en cola pancreática, aunque se han descrito estos tumores en otra localizaciones (bronquios, colon, suprarrenales e hígado). Entre el 70-90% son malignos y del 80 al 60% tienen metástasis al diagnóstico (2).

Estos tumores producen el síndrome clínico conocido como síndrome de Verner Morrison o cólera pancreático. El exceso de VIP provoca diarrea acuosa de gran cuantía con un volumen de heces es mayor a 3 litros diarios, que continúa a pesar del ayuno, dado que es de naturaleza secretora. Esta diarrea secretora conduce a una deshidratación (45-95%), hipokaliemia (70-100 %) y aclorhidria (35-76%), junto con otras alteraciones hidroelectrolíticas como acidosis metabólica, hipercalcemia e hiperglucemia.

El resto de síntomas que se suelen asociar se derivan de la vasodilatación (flushing e hipotensión) y de la deshidratación e hipokaliemia (letargia, nausea, vómitos, calambres musculares y debilidad).

El diagnóstico se establece por un gran volumen de diarrea acuosa (>700 ml/día) junto con niveles plasmáticos mayores a 500 pg/ml. En la mayoría de los pacientes también se evidencia una lesión radiológica.

En estos pacientes el primera instancia es necesaria la reposición de fluidos y electrolitos y para el control de la diarrea está indicado el uso de análogos de somatostatina de vida media larga (octeotride-LAR, lantreotide autogel), que consiguen controlar la diarrea en el 90% de los pacientes. En casos en los que la exéresis quirúrgica completa no sea posible, el debulking de la lesión ha demostrado facilitar el manejo médico (3).

Por su parte, los glucagonomas también son tumores poco frecuentes, con una incidencia de 0.04-0.12 casos por millón de habitantes al año. Todos los glucagonomas se localizan en el páncreas, preferentemente en cola pancreática. Son tumores de gran tamaño (>5 cm), siendo el 60% malignos y en el 50-80% de los casos presentan metástasis al diagnóstico, principalmente en hígado (4)

El síndrome acompañante a este tipo de tumor se caracteriza por pérdida de peso (60-90%), diabetes mellitus (40-95%), y síntomas gastrointestinales (10-25%). Si bien los pacientes también pueden presentar síntomas neurológicos como ataxia, demencia, depresión, atrofia óptica y debilidad muscular proximal. Se han descrito tromboembolismos hasta en el 50% de los pacientes.

La lesión características que se asocia a los glucagonomas es el eritema migratorio necrolítico, presente en el 70-90% de los paciente y que se caracteriza por pápulas o placas que progresivamente van creciendo y necrosándose, dejando grandes cicatrices pigmentadas (5). Esta lesión cutánea es muy característica, pero no exclusiva de este síndrome. Las mucosas también pueden verse afectadas por glositis, queilitis, estomatits y blefaritis.

El diagnóstico se realiza con niveles de glucagón mayores a 500 pg/ml en combinación con hallazgos radiológicos y clínica compatible con esta entidad.

La sintomatología de los glucagonomas también puede ser tratada con el uso de análogos de somatostatina de vida media larga. Su uso controla el rash cutáneo en el 50-90% de los pacientes y mejora la pérdida de peso, el dolor abdominal y diarrea, sin embargo la diabetes no suele responder a este tratamiento. Al igual que los pacientes con VIPomas, suelen tener lesiones metastásicas al diagnóstico, por lo que la cirugía citorreductora facilita el control de síntomas con el tratamiento aunque no resulte curativa.

La clínica inicial del paciente era muy sugestiva de VIPoma, dado que presentaba los síntomas clásicos descritos en el Síndrome de Verner- Morrison (diarrea acuosa, hipokaliemia severa). En un principio se atribuyó el síndrome constitucional y la caquexia al propio tumor, pero a la luz de los resultados analíticos, vemos que el paciente realmente presentaba sintomatología compatible con glucagonoma (síndrome constitucional, diabetes), si bien no presentaba las lesiones cutáneas características.

CONCLUSIÓN

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos funcionantes son entidades muy poco frecuentes y nos encontramos ante un caso en el que se han presentado dos lesiones de manera combinada, con la particularidad que se la lesión ha tenido un comportamiento relativamente benigno ya que a pesar de lo evolucionado del cuadro y el tamaño del tumor no hay evidencia de enfermedad residual tras la intervención quirúrgica, habiendo sido la cirugía curativa para este paciente.

Tras una exhaustiva búsqueda bibliográfica tan solo hemos encontrado otro caso descrito en la literatura de un tumor con características combinadas de VIPoma y glucagonoma (6).

BIBLIOGRAFÍA

1. Dimitriadis, G., Weickert, M., Randeva, H., Kaltsas, G. and Grossman, A. (2016). Medical management of secretory syndromes related to gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Endocrine-Related Cancer, 23(9), pp.R423-R436.

2. Anderson, C. and Bennett, J. (2016). Clinical Presentation and Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Surgical Oncology Clinics of North America, 25(2), pp.363-374.

3. Jensen, R., Cadiot, G., Brandi, M., de Herder, W., Kaltsas, G., Komminoth, P., Scoazec, J., Salazar, R., Sauvanet, A. and Kianmanesh, R. (2012). ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes. Neuroendocrinology, 95(2), pp.98-119.

4. Ito, T., Igarashi, H. and Jensen, R. (2012). Pancreatic neuroendocrine tumors: Clinical features, diagnosis and medical treatment: Advances. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 26(6), pp.737-753.

5. John, A. and Schwartz, R. (2016). Glucagonoma syndrome: a review and update on treatment. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 30(12), pp.2016-2022.

6. Cavallo-Perin, P., de Paoli, M., Guiso, G., Sapino, A., Papotti, M., Coda, R. and Pagano, G. (1988), A combined glucagonoma and VIPoma syndrome: First pathologic and clinical report. Cancer, 62: 2576–2579.

caso 32

INSUFICIENCIA RENAL POR CÁLCULOS DE OXALATO CÁLCICO COMO COMPLICACIÓN DEL SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

AUTORES:
Ruiz García I
Abuín Fernández J
Kishore Doulatram Gamgaram VK

CENTRO DE TRABAJO:
UCG de Endocrinología y Nutrición del
Hospital Regional Universitario
Málaga

INTRODUCCIÓN

Presentamos el caso de un paciente de 17 años con síndrome de intestino corto en el que se desarrolló un estado de hiperoxaluria que derivó en el desarrollo de litiasis de oxalato cálcico que provocó pielonefritis e insuficiencia renal. Asimismo, revisamos la literatura científica acerca de la hiperoxaluria por enteropatía.

CASO CLÍNICO

Nos encontramos ante un varón 17 años nacido en el año 2000 al que se le realizó nefrectomía izquierda por tumor de Wilms a los 2 años. En 2012, padeció una obstrucción intestinal secundaria a vólvulo de intestino delgado que requirió resección de 90 cm de intestino delgado, desde 180 cm del ángulo de Treitz hasta la válvula ileocecal, con ileostomía inicialmente. Como complicación, tuvo una fístula enterocutánea espontánea. Debido a la fístula, en octubre de 2012 es reintervenido, con resección de 100 cm de intestino delgado, por lo que queda solo con 63 cm desde el ángulo de Treitz, con anastomosis yeyuno-ciego. Fue valorado para trasplante intestinal y se desestimó por considerarse que tenía autonomía digestiva. No ha requerido nutrición parenteral desde entonces. El paciente estuvo recibiendo desde entonces dieta semielemental, rifaximina y suplementación vitamínica. La alimentación se fue ampliando progresivamente, con buena tolerancia clínica. En 2015 se detectó hipovitaminosis grave. Se instauró tratamiento con corrección oral e intramuscular, con lo que se empezó a recuperar sin llegar

a la normalidad en los valores analíticos. En octubre de 2016 abandonó el tratamiento y el seguimiento médico. En febrero de 2017 ingresa en el Hospital Materno-Infantil de Málaga desde la consulta de gastroenterología por desnutrición grave. Durante el ingreso presenta disuria, dolor en fosa renal derecha y hematuria, clínica compatible con pielonefritis. El valor de creatinina sérica ascendió hasta 4 mg/dl, con valores previos dentro de la normalidad. Se realizaron hemo y urocultivos y se aisló E. coli; el cuadro se trató con ciprofloxacino durante 14 días, así como hidratación abundante. Al alta, el 2 de marzo, el valor de creatinina era de 2,6 mg/dl.

El 17 de marzo de 2017 acude a urgencias por cuadro de dos semanas de evolución de poliartralgias en muñecas, codos, hombros y rodillas. Presentaba episodios similares desde hacía 2 años, aunque con menor intensidad. Se realizó artrocentesis de rodilla derecha y se obtuvo líquido de características inflamatorias. Se pautó tratamiento con cefuroxima. El resultado que se obtuvo del líquido sinovial a los días fue negativo. Se emitió diagnóstico de sospecha en ese momento de artritis idiopática juvenil. En este segundo ingreso, presenta nuevamente clínica de pielonefritis y la función renal se deterior, con creatinina de 3,2 mg/dl. Dada la reagudización del fracaso renal, se decide traslado de cargo a nefrología, donde se trató con antibioterapia e hidratación. Fue dado de alta el 2 de abril.

Una vez más, el 18 de abril acudió al hospital por poliartralgias y clínica de pielonefritis. En hemo y urocultivos volvió a aparecer E. coli multisensible, que se negativizó tras antibioterapia. Recibió tratamiento para corrección de la acidosis y la diarrea, con lo que la evolución articular y urológica fueron positivas. Durante su estancia se realizaron varias ecografías abdominales, con informes muy parecidos en todas y similares a una ecografía que ya se realizó en febrero de 2017: "Ausencia de riñón izquierdo. Riñón derecho hipertrófico compensador con aumento de la ecogenicidad cortical y múltiples imágenes ecogénicas puntiformes en las pirámides renales y en papilas". Se sospechó en este ingreso que la clínica se debiera a hiperoxaluria motivada por el síndrome de intestino corto y depósito de cristales de oxalato cálcico en articulaciones y orina. En análisis microscópico de líquido sinovial, no se observaron cristales. Sin embargo, en analítica de orina realizada el 19/04, el resultado fue: excreción de oxalato 54,8 mg/24 horas (7-44 mg/24 es el valor de referencia); excreción de citrato en orina de 24 horas: 24 mg/24 horas (140-940 mg/24 horas es el valor de referencia).

Al alta el 24 de abril, se pautan suplementos nutricionales estándar que toleró bien, ingesta de 3 litros de agua al día, prednisona, bicarbonato, vitamina D, magnesio, potasio, darbepoetina alfa, carbonato cálcico, vitamina B12, vitamina K, tocoferol, ácido ursodesoxicólico y citrato potásico (alcalinizante urinario e hipocalciúrico). Se emitieron citas de control en consultas de nefrología, reumatología (donde el diagnóstico del cuadro articular siguió siendo de probable artritis idiopática juvenil) y nutrición (donde se ajustó el tratamiento nutricional intensificando la suplementación con vitaminas por niveles un poco por debajo de la normalidad).

Desde el alta, las cifras de creatinina se mantienen por debajo de 1,6 mg/dl, no ha vuelto a presentar clínica de pielonefritis y ha experimentado disminución franca del dolor articular.

DISCUSIÓN

Hay tres grupos de patologías que conducen a la formación de cálculos de oxalato cálcico por hiperoxaluria:

1. Síndrome de litiasis idiopática de oxalato cálcico

Se engloban aquí un grupo de alteraciones que afectan a la composición de la orina y que derivan en la formación de cálculos

2. Hiperoxaluria primaria

Es una alteración hereditaria metabólica en la que existen defectos de las enzimas PH1 y PH2. Si no se trata, es la condición más grave.

3. Hiperoxauluria secundaria

Puede ocurrir por deficiencia de piridoxina, exceso de ingesta de precursores de oxalato o malabsorción intestinal de oxalato (hiperoxaluria intestinal o entérica). Esta última ocurre en estados malabsortivos.

Fue descrita por primera vez en un grupo de pacientes a los que se había resecado una importante porción de intestino delgado y comenzaron a desarrollar litiasis recurrentes. Desde que se describió por primera vez, el

desarrollo de cálculos renales por hiperoxaluria en pacientes con síndrome de intestino corto (en adelante SIC) ha sido bien documentado. Hasta el 30% de los adultos con SIC desarrollan cálculos renales.

La hiperoxaluria entérica puede deberse a múltiples patologías que conducen a la diarrea crónica: resecciones extensas de yeyuno e íleon, enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia pancreática exocrina, cirrosis biliar… Nos centraremos en adelante en el proceso que ocurre en el SIC. En nuestro paciente, que tiene una importante pérdida de longitud del tubo digestivo, la fisiopatología que aquí se describe explica el empeoramiento de la función renal y el cuadro de pielonefritis.

En estado de salud, menos del 10% del oxalato ingerido es absorbido, debido a que en la luz intestinal, se une al calcio y se elimina con las heces. En pacientes con SIC, existen varios procesos que conducen a una mayor absorción intestinal de oxalato. El exceso de oxalato absorbido es eliminado en orina. En la orina, el oxalato se une al calcio y se forman cálculos de oxalato, que precipitan en los túbulos renales y lesionan las células del epitelio tubular, lo que conduce a atrofia tubular progresiva. Además los cristales de oxalato cálcico precipitados en los túbulos renales pueden migrar al intersticio y provocar inflamación y fibrosis.

A continuación se describen las alteraciones que aumentan la absorción intestinal de oxalato:

• La malabsorción grasa promueve la unión del calcio a los ácidos grasos libres en la luz intestinal, por lo que aquel no puede unirse al oxalato. El oxalato libre es absorbido en el colon.

• La permeabilidad colónica para pequeñas moléculas como el oxalato está aumentada por el efecto de los ácidos biliares y los ácidos grasos no absorbidos sobre los colonocitos.

• Oxalobacter formigenes es un microorganismo que forma parte de la microbiota normal de muchos individuos. Es una bacteria que degrada el oxalato en la luz intestinal. En muchos pacientes con SIC, la población de O. formigenes está disminuida, por lo que hay menos degradación de oxalato.

Favorecen la formación y precipitación de cristales de oxalato cálcico en la orina en pacientes con SIC los siguientes procesos:

• La pérdida de líquidos con la diarrea conduce a una disminución en el volumen de la orina y, en pacientes con acidosis metabólica, a una reducción del pH de la orina y de la excreción urinaria de citrato. Estos cambios pueden promover la formación de piedras de oxalato cálcico o ácido úrico.

• La hipomagnesemia que puede desencadenarse por la diarrea favorece la precipitación de las sales de oxalato cálcico.

El tratamiento de la hiperoxaluria se basa en las siguientes medidas:

• Dieta baja en grasas y oxalatos. En pacientes con SIC, a menudo es inapropiado realizar una dieta baja en grasa.

• Suplementos de carbonato cálcico en dosis de 1-4 g/día. El objetivo en promover la unión del calcio al oxalato en la luz intestinal. El exceso de dosis de estos suplementos podría aumentar el riesgo de formación de oxalato cálcico en la orina.

• Incremento de la ingesta de fluidos, para asegurar la dilución urinaria

• Administración de Oxalobacter formigenes para aumentar la degradación intestinal de oxalato

• Citrato potásico en caso de que exista acidosis metabólica

• La colestiramina se une al oxalato y a las sales biliares, pero debe evitarse porque puede empeorar la malabsorción grasa en pacientes son SIC

• En casos extremos, se ha descrito la hemodiálisis y el trasplante intestinal

Respecto al cuadro de artritis que presentó el paciente de nuestro caso, hay que mencionar que en la literatura científica no están descritos hasta ahora casos de artritis por cristales de oxalato cálcico en SIC. Además el análisis del líquido articular que se extrajo no mostró presencia de cristales.

Sí hay descritos en el SIC casos de artritis por cristales de pirofosfato cálcico debidas a hipomagnesemia extrema. En nuestro paciente, los niveles de magnesio en el momento del cuadro articular fueron superiores a 1,1 mEq/l, lo que hace muy improbable esta causa como origen de dicha clínica.

CONCLUSIÓN

El síndrome de intestino corto predispone al desarrollo de hiperoxaluria, que promueve la aparición de cálculos renales de oxalato cálcico que pueden provocar insuficiencia renal. Hemos presentado el caso de un niño con síndrome de intestino corto en el que se desarrolló este proceso. Para el manejo de pacientes con condiciones que promueven la hiperoxaluria, es crucial el conocimiento sobre esta posible complicación, y podría sugerirse el estudio de la conveniencia de la monitorización del oxalato urinario.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor no tiene conflictos de intereses que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1: Kistler H, Peter J, Thiel G, Brunner FP. Seven-year survival of renal transplant for oxalate nephropathy due to short-bowel syndrome. Nephrol Dial Transplant. 1995;10(8):1466-9.

2: Ceulemans LJ, Nijs Y, Nuytens F, De Hertogh G, Claes K, Bammens B, Naesens M, Evenepoel P, Kuypers D, Vanrenterghem Y, Monbaliu D, Pirenne J. Combined kidney and intestinal transplantation in patients with enteric hyperoxaluria secondary to short bowel syndrome. Am J Transplant. 2013 Jul;13(7):1910-4.

3: Sentís A, Quintana LF, Massó E, Peréz NS, Botey Puig A, Campistol Plana JM. Acute renal failure due to oxalate crystal deposition and enteric hyperoxaluria. Nefrologia. 2011;31(1):121-3. doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Oct.10644.

4: Rahman N, Hitchcock R. Case report of paediatric oxalate urolithiasis and a review of enteric hyperoxaluria. J Pediatr Urol. 2010 Apr;6(2):112-6. doi: 10.1016/j.jpurol.2009.06.013. Epub 2009 Aug 6. Review.

5: Tabernero G, Teruel JL, Fernández Lucas M, López Mateos M, Gallego N, Ortuño J. [Chronic renal failure secondary to hyperoxaluria following small bowel syndrome]. Nefrologia. 2006;26(4):489-92. Spanish.

6: Emmett M, Guirl MJ, Santa Ana CA, Porter JL, Neimark S, Hofmann AF, Fordtran JS. Conjugated bile acid replacement therapy reduces urinary oxalate excretion in short bowel syndrome. Am J Kidney Dis. 2003 Jan;41(1):230-7. PubMed PMID: 12500242.

7. Dobbins JW, Binder HJ. Effect of bile salts and fatty acids on the colonic absorption of oxalate. Gastroenterology 1976; 70: 1096–1100.10. S

8. Sidhu H, Schmidt ME, Cornelius JG et al. Direct correlation between hyperoxaluria/oxalate stone disease and the absence of the gastrointestinal tract-dwelling bacterium Oxalobacter formigenes: Possible prevention by gut recolonization or enzyme replacement therapy. J Am Soc Nephrol 1999; 10(Suppl 14): S334–340.

9. De Water R, Noordermeer C, Van Der Kwast TH et al. Calcium oxalate nephrolithiasis: Effect of renal crystal deposition on the cellular composition of the renal interstitium. Am J Kidney Dis 1999; 33: 761–771.

caso 33

VIRILIZACIÓN EN PACIENTE POSTMENOPÁUSICA CON PRUEBAS DE IMAGEN NEGATIVAS

AUTORES:
Molina-Vega M
Damas Fuentes M
Muñoz-Garach A
Tinahones-Madueño F
Mancha-Doblas I

CENTRO DE TRABAJO:
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria
Málaga

INTRODUCCIÓN

Con la menopausia, se produce un descenso brusco del nivel de estrógenos, mientras que la secreción de andrógenos se reduce más gradualmente durante el envejecimiento, creándose un disbalance entre estrógenos y andrógenos que puede dar lugar a la aparición de signos leves de hiperandrogenismo. Sin embargo, la presencia de hirsutismo grave y/o signos o síntomas de virilización nos obliga a descartar la presencia de tumor ovárico o adrenal productor de andrógenos.

CASO CLÍNICO

Paciente de 58 años con aumento de vello con distribución androgénica, voz ronca y caída de cabello, progresivos desde los 53 años, con empeoramiento en el último año. No es alérgica a medicamentos y es fumadora No toma ningún tratamiento farmacológico de forma habitual ya que no tiene ninguna patología crónica. Tuvo menarquia a los 13 años con ciclos regulares desde entonces. 4 gestaciones con 1 aborto y 3 hijos sanos. Se le realizó una histerectomía simple a los 44 años por miomas.

En la exploración física presenta IMC 24,9 kg/m2 y presión arterial de 140/80 mmHg. Hirsutismo franco (Ferriman-Gallwey 32), con alopecia frontotemporal, cliteromegalia y distribución abdominal de la grasa, si otros signos de hipercortisolismo.

En la analítica presenta: hematocrito 48.5% Hb 16.8 g/dl, bioquímica con normoglucemia y dislipemia mixta, TSH 2,7 µUI/ml (0,35-3,7), FSH 64 µUI/ml (>30), LH 22 µUI/ml (>14), prolactina 5,5 (<25), estradiol 26 pg/ml (0-32,2), progesterona 0,7 ng/ml (<1), testosterona total 6,54 ng/ml (0,14-0,76).

Ante los datos clínico-analíticos, se solicitaron pruebas de imagen para descartar masas a nivel ovárico y adrenal. También se amplió la analítica hormonal, encontrando: 17-hidroxiprogesterona 0,89 ng/ml (0,23-1,36), DHEA-S 57,9 µg/dl (80-560), androstendiona 0,83 ng/ml (0,6-3,5), testosterona total 3,3 ng/ml, cortisol tras 1 mg de dexametasona 1,07 µg/dl. En el TAC de abdomen (sin contraste), la resonancia magnética de pelvis y la ecografía ginecológica no se observaron tumoraciones radiológicamente evidentes en glándulas suprarrenales ni ovarios. Tras descartar origen suprarrenal y ante el perfil analítico, se decide iniciar tratamiento con análogos de GnRH por la sospecha virilización de origen ovárico (posible tumor del hilio ovárico) y se deriva a Ginecología para valorar anexectomía bilateral. Tras la primera dosis de Triptorelina (Decapeptyl) 11,25 mg trimestral evidenciamos mejoría sintomática y reducción de niveles de testosterona. Finalmente se realiza anexectomía derecha por laparoscopia, ya que no se visualizó el anejo izquierdo, con anatomía patológica sin alteraciones relevantes. Tras la cirugía y un mes y medio después de la segunda dosis de Decapeptyl en la analítica se observa FSH 9,33 µUI/ml, LH <0,07 µUI/ml y testosterona total 0,14 ng/ml. Sin embargo, la mejoría analítica que se evidencia está en relación con el tratamiento con Decapeptyl, por lo que se suspende el mismo para poder evaluar el resultado real tras la cirugía y está pendiente de analítica. Por otro lado, tras volver a tallar y repasar la pieza quirúrgica, Anatomía Patológica encuentra restos primitivos de 4 mm en el hilio ovárico y están pendientes de determinarse los receptores androgénicos en la pieza.

La evolución analítica de la paciente se visualiza en la tabla 1.

	1ª visita (9/12/15)	2ª visita (11/8/16)	Pretratamiento (10/01/17)	Decapeptyl+Cirugía (29/05/17)	Rango normalidad
FSH (µUI/ml)	64,09	65,16	62,44	9,33	>30
LH (µUI/ml)	21,98	16,43	11,63	<0,07	>14
Prolactina (ng/ml)	5,56	4,1			<25
Estradiol (pg/ml)	26,41	28,64	23,2		0-32,2
Progesterona (ng/ml)	0,72	0,20			<1
Testosterona total (ng/ml)	6,54	3,31	3,66	0,14	0,14-0,76
17-OH-progesterona (ng/ml)		0,89		0,38	0,23-1,36
DHEA-S (µg/dl)		57,9		56,5	80-560
Androstendiona (ng/ml)		0,83		0,54	0,6-3,5
Cortisol tras 1 mg DXM		1,07			<1,8

TABLA 1.
Evolución analítica.

DISCUSIÓN

El ovario postmenopáusico permanece hormonalmente activo, secretando cantidades significativas de andrógenos y relativamente bajas cantidades de estrógenos años después de la menopausia (1). La secreción de andrógenos se ve estimulada por el aumento de las gonadotropinas tras la menopausia (la secreción de andrógenos en las mujeres pre y postmenopáusicas viene determinada por la LH), por el descenso de la SHBG (aumenta el índice de andrógenos libres) y por la presencia de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensadora (la insulina actúa como co-gonadotropina) (2-4). De esta manera, se produce un hiperandrogenismo relativo y, aunque los niveles de testosterona raramente superan a los encontrados antes de la menopausia, son suficientes para que se desarrollen síntomas de

hiperandrogenismo clínicamente evidentes, principalmente en la piel, con la aparición de vello terminal facial y el descenso del vello corporal y en cuero cabelludo. Sin embargo, el desarrollo de verdadero hirsutismo, alopecia y/o acné no debería considerarse normal y se debe buscar la presencia de causas de hiperandrogenismo preexistentes o no diagnosticadas en la menopausia. Cuando el hirsutismo es más grave y/o se acompaña de síntomas y signos de virilización como alopecia con patrón masculino, voz grave o clitoromegalia, se debe excluir la presencia de tumor ovárico o adrenal productor de andrógenos (5-6).

Las posibles causas de hiperandrogenismo en la menopausia se muestran en la tabla 2.

Hiperandrogenismo no tumoral (funcional)	**Hiperandrogenismo tumoral**
Síndrome de ovario poliquístico (SOP) Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) Hipertecosis ovárica Obesidad Resistencia a la insulina Endocrinopatías • Síndrome de Cushing • Acromegalia Iatrogénico • Suplementación testosterona/DHEA-S • Antiepilépticos (ácido valproico y oxcarbazepina) • Danazol	Tumores suprarrenales • Carcinoma secretor de andrógenos • Adenomas secretores de andrógenos Tumores ováricos • Tumores de células de Sertoli-Leydig (androblastomas) • Tumores del hilio ovárico • Tumores de teca-granulosa • Metástasis de tumores neuroendocrinos gastrointestinales • Cistoadenomas

TABLA 2.
Causas de hiperandrogenismo en las mujeres tras la menopausia (7).

En el caso de nuestra paciente, tanto el síndrome de ovario poliquístico como la hiperplasia suprarrenal congénita se descartaron ya que estas patologías están presentes antes de la menopausia y lo que pueden sufrir es un agravamiento (7), pero nuestra paciente nunca las había presentado. Además, los niveles de 17-OH progesterona fueron normales.

Se descartaron también la obesidad (paciente normopeso) y la resistencia a la insulina (no hay datos clínico-analíticos de la misma). La paciente no presenta datos clínicos de acromegalia y el hipercortisolismo se descartó al tener el test de 1 mg de dexametasona normal, al igual que la causa iatrógena, ya que la paciente no recibía ni había recibido tratamientos compatibles con los síntomas.

Ante la ausencia de lesiones en suprarrenales y ovarios en las pruebas de imagen, algunos algoritmos plantean la realización de un cateterismo de venas suprarrenales y ováricas (figura 1). Sin embargo, en nuestro caso, la normalidad de las glándulas suprarrenales en las pruebas de imagen y la elevación de la testosterona, andrógeno principalmente de origen suprarrenal en la menopausia (8), sin elevación de los andrógenos de origen suprarrenal, nos llevó a sospechar un origen ovárico del hiperandrogenismo, bien tumor ovárico no visualizado en pruebas de imagen o bien hipertecosis ovárica.

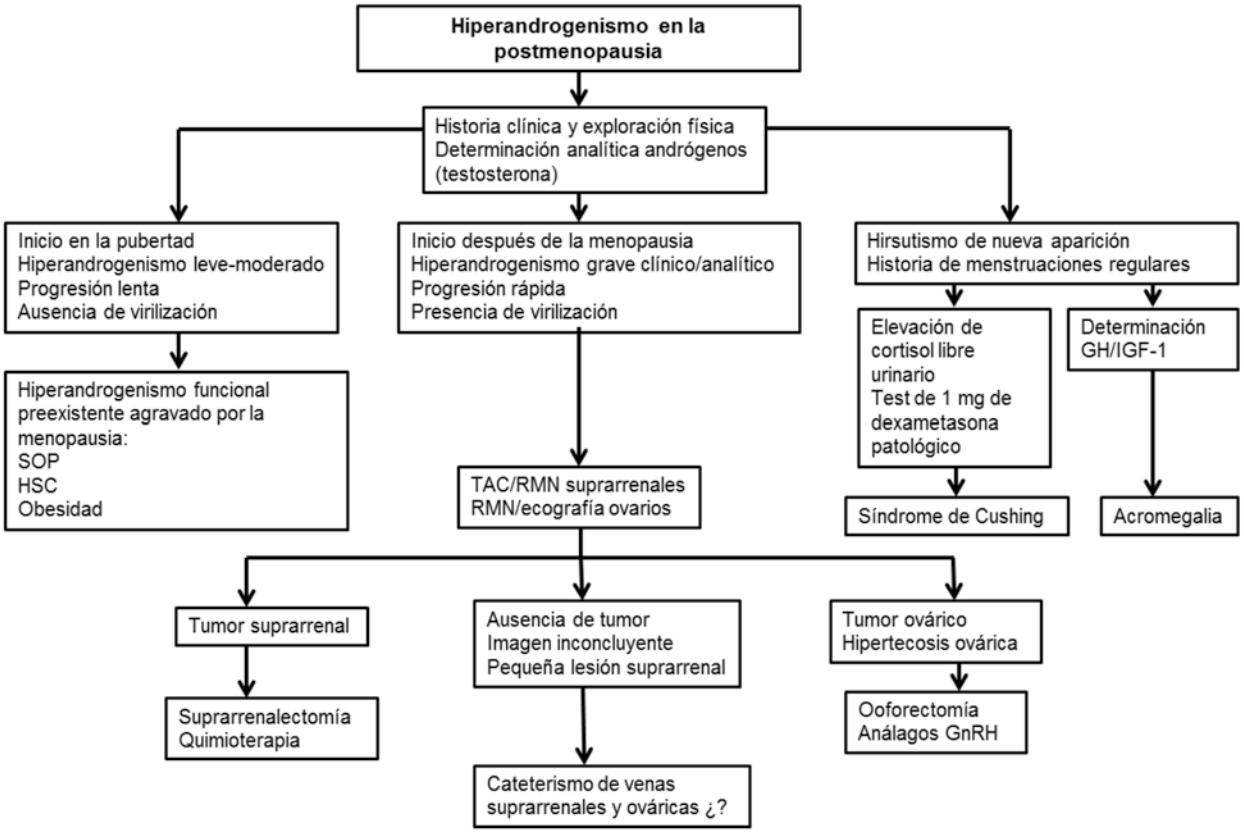


FIGURA 1.
Algoritmo diagnóstico-terapéutico del hiperandrogenismo en la mujer postmenopáusica (7)

Basándonos en otros casos similares (9,10), en los que se utilizaron los análogos de GnRH para pacientes postmenopáusicas con hiperandrogenismo de origen ovárico no candidatas a cirugía o sin tumor visible, se indicó este tratamiento en nuestra paciente con buenos resultados. No obstante, aunque se ha demostrado que la administración de la administración de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) normaliza los niveles elevados de testosterona en pacientes con hiperandrogenismo de origen ovárico (10), esta prueba no puede distinguir entre tumores secretores de andrógenos e hipertecosis ovárica.

La hipertecosis ovárica (HO) es un trastorno no neoplásico principalmente diagnosticado en mujeres postmenopáusicas y que imita las manifestaciones clínicas y alteraciones metabólicas del SOP. Aunque su etiología no se conoce exactamente, se piensa que tiene relación con la elevación de las gonadotropinas que ocurre en la menopausia. Las mujeres con HO típicamente persentan una larga historia de hiperandrogenismo lentamente progresivo que resulta, a menudo, en virilización. Su perfil hormonal se caracteriza por marcada elevación de testosterona (>1,5 ng/ml) en ausencia de elevación de otros andrógenos, acompañados con niveles elevados de gonadotropinas. La ecografía generalmente revela un agrandamiento bilateral de los ovarios. El diagnóstico se confirma histológicamente demostrando los característicos nidos de células diferenciadas del intersticio ovárico rodeadas de células estromales luteinizadas y esteroidogénicamente activas a lo largo de todo el estroma ovárico. En la mayoría de los casos existe insulinorresistencia e hiperinsulinemia severas, aumentando la producción de andrógenos ováricos y llevando a manifestaciones clínicas tales como obesidad central, marcas de piel y acantosis nigricans. Las alteraciones hormonales y metabólicas relacionadas con la HO contribuyen a un aumento significativo del riesgo de DM2 y enfermedad cardiovascular, mientras que la aromatización periférica de los andrógenos aumenta el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometrial (7).

En cuanto a los tumores ováricos secretores de andrógenos, derivan de los cordones sexuales y el estroma ovárico y suponen el 5-8% de las neoplasias ováricas, siendo menos de la mitad son productores de andrógenos. Dentro de ellos, encontramos varios tipos. Los tumores de las células de Sertoli-Leydig (androblastomas) suponen el 0,5% de los tumores ováricos y, aunque pueden ocurrir a cualquier edad, aproximadamente una cuarta parte se presentan tras la menopausia y al menos la tercera parte de las pacientes presenta

virilización. Tienen un tamaño relativamente grande, generalmente son unilaterales y suelen estar limitados al ovario en el momento del diagnóstico. Los tumores puros de células de Leydig son principalmente productores de andrógenos, mientras que los de células de Sertoli producen generalmente estrógenos. Los tumores del hilio ovárico son extremadamente raros (0,02%) y se presentan alrededor de los 58 años. Se componen de células de Leydig procedentes del hilio ovárico que ejercen una actividad esteroidogénica significativa que conduce a niveles de testosterona muy elevados. El sangrado en la postmenopausia, el hirsutismo y a menudo la virilización son las principales manifestaciones clínicas, mientras que la trasformación maligna se ha reportado en algunos casos. Los tumores primarios de las células de la granulosa suponen el 2-3% de los tumores ováricos y generalmente se presentan en la sexta década de la vida. Los tumores de células de la granulosa principalmente secretan estrógenos dando lugar a sangrado en la postmenopausia, hiperplasia endometrial y carcinoma de endometrio. Sin embargo alrededor del 10% pueden secretar andrógenos y causar virilización. Hay que tener en cuenta que la mayoría de tumores ováricos secretores de andrógenos tienen un tamaño relativamente grande y solo una pequeña minoría podría eludir la detección por las pruebas de imagen. Además de los tumores derivados de los cordones sexuales, la secreción de andrógenos puede ser el resultado de metástasis ováricas de tumores neuroendocrinos, otras neoplasias malignas y cistoadenomas (7).

En nuestro caso, aunque la ausencia de elevación de otros andrógenos y la no observación de lesiones ováricas en las pruebas de imagen irían a favor de hipertecosis ovárica, los niveles de testosterona tan elevados y la intensa virilización apoyan el origen tumoral del cuadro que, en espera de más pruebas anatomopatológicas, sería la opción más plausible dado el hallazgo, tras la revisión de la pieza, de unos restos primitivos en el hilio ovárico.

CONCLUSIONES

Con frecuencia encontramos signos de hiperandrogenismo leve en la menopausia pero, si tenemos datos de hiperandrogenismo más grave, debemos descartar causa orgánica subyacente, incluido el origen tumoral. Ante la ausencia de lesiones en las pruebas de imagen, los análogos de GnRH se presentan como un tratamiento eficaz para la virilización de origen ovárico en la postmenopausia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fogle RH, Stanczyk FZ, Zhang X & Paulson RJ. Ovarian androgen production in postmenopausal women. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2007 92 3040–3043. (doi:10.1210/jc.2007-0581)

2. Sluijmer AV, Heineman MJ, De Jong FH & Evers JL. Endocrine activity of the postmenopausal ovary: the effects of pituitary down-regulation and oophorectomy. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1995 80 2163–2167. (doi:10.1210/jcem.80.7.7608272)

3. Adashi EY. The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen-producing gland. Fertility and Sterility 1994. 62:20–27.

4. Gershagen S, Doeberl A, Jeppsson S & Rannevik G. Decreasing serum levels of sex hormone-binding globulin around the menopause and temporary relation to changing levels of ovarian steroids, as demonstrated in a longitudinal study. Fertility and Sterility 1989. 1: 616–621.

5. Rothman MS & Wierman ME. How should postmenopausal androgen excess be evaluated? Clinical Endocrinology 2011 75 160–164. (doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04040.x)

6. Alpanes M, Gonzalez-Casbas JM, Sanchez J, Pian H & Escobar-Morreale HF. Management of postmenopausal virilization. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2012 97 2584–2588. (doi:10.1210/jc.2012-1683)

7. Markopoulos MC, Kassi E, Alexandraki KI, Mastorakos G, Kaltsas G. Hyperandrogenism after menopause. Eur J Endocrinol. 2015 Feb;172(2):R79-91. (doi: 10.1530/EJE-14-0468).

8. Buster JE et al. In: Lobo RA, ed. Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects. 2nd edition. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams&Wilkins,1999:142.

9. Picón MJ, Lara JI, Sarasa JL et al. Use of a long-acting gonadotrophin-releasing hormone analogue in a postmenopausal woman with hyperandrogenism due to a hilus cell tumour. Eur J Endocrinol. 2000 Jun;142(6):619.

10. Vollaard ES, van Beek AP, Verburg FA, Roos A & Land JA. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in postmenopausal women with hyperandrogenism of ovarian origin. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2011 96 1197–1201 (doi:10.1210/jc.2010-1991)

caso 34

PUBERTAD RETRASADA VS HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO; ¿HASTA CUÁNDO ESPERAR?

AUTORES:
Muñoz-Garach A
Cornejo-Pareja I
Damas-Fuentes M
Molina-Vega M
Díaz-Perdigones C
Hernández-García C
Mancha-Doblas I
Tinahones Madueño FJ

CENTRO DE TRABAJO:
Hospital Universitario
Virgen de la Victoria
Málaga

INTRODUCCIÓN

La valoración de la pubertad retrasada supone un reto diagnóstico para los endocrinólogos dado que su diagnóstico diferencial requiere de tiempo para poder esclarecer su causa, como retraso constitucional u otra patología asociada.

El desarrollo puberal normal requiere una serie de circunstancias, la integridad de diversas estructuras hipofisarias y gonadales con diversas funciones para este proceso. Cualquier afectación congénita o adquirida de alguno de estos elementos puede ser causa de pubertad retrasada, transitoria o permanente.

Se considera pubertad retrasada al retraso en el inicio de la maduración del eje gonadal. Se define, en niños, por un volumen testicular inferior a los 3 cc con 14 años; y en las niñas, por ausencia de brote mamario a los 13 años.

La pubertad normal se inicia en las niñas por la Telarquia, que corresponde al estadio M2 de Tanner (normal entre los 8-13 años, edad media de 11,2), aunque puede adelantarse en mujeres obesas y de raza negra. La menarquia se produce de media a los 12.9 años en caucásicas y a los 12.2 años en afroamericanas. En los niños se caracteriza por el crecimiento testicular hasta los 2.5 cm diámetro, correspondiente al estadio T2 de Tanner. La gonadarquia masculina aparece entre los 9 a 14 años. Llegando al finalizar el desarrollo los testes hasta 15-30 cc, pene 12-15 cm. El vello pubiano aparece de media a los 11.2 años, y la pilosidad adulta se alcanza con 15. La espermatogenesis se inicia entre los 11 a 15 años (media a los 13.3 años).

El pico de velocidad de crecimiento ocurre 2 años antes en niñas (11,6 ± 1,0 años, estadio puberal 3-4) que en niños (13,8 ± 1,0 años, estadio puberal 4-5) a pesar de que el desarrollo mamario sólo se inicia de media 6 meses antes que el desarrollo testicular.

CASO CLÍNICO

Paciente de 21 años derivado desde Atención Primaria para valoración por niveles de testosterona baja. Como antecedentes familiares destaca padre con desarrollo puberal tardío y madre con menarquia a los 11 años. Sin antecedentes personales de interés. No estudia ni trabaja.

En chequeo analítico rutinario realizado por su médico de familia aparece testosterona inapropiadamente baja (Testosterona Total (TT) 0.44 ng/ml).

En la anamnesis destaca buen desarrollo infantil y adecuada vacunación. No ha sufrido parotiditis. En ese momento refiere algunas erecciones matutinas. En su exploración física destaca: peso 59 kg, talla 171 cm, IMC 20.17. Exploración genital con testes de 4-5 cc y escaso vello púbico. Tanner 1-2. No aparentes rasgos dismórficos.

Ante esta situación se repite analítica y solicitan demás estudios complementarios.

En la 2ª visita, los resultados de la analítica muestran TT 0.20 ng/ml, SHBG 89.8 nmol/L, FSH y LH inapropiadamente bajas. Edad ósea: acorde. Eco testicular: normal.

En la 3ª visita con resto de basales hipofisarias normales persiste testosterona muy baja: TT 0.28 ng/ml, SHBG 100.9 nmol/L. Se añaden más pruebas de imagen con Resonancia Magnética de hipófisis con contraste y ECO abdomen: normales. El cariotipo es normal, 46XY. Se realiza exploración del olfato: sin alteraciones aparentes.

Ante dicha situación planteamos diagnóstico diferencial entre Pubertad retrasada e Hipogonadismo hipogonadotropo. La inducción puberal masculina con gonadotropinas se nos plantea como una alternativa para

el tratamiento de este paciente al aparecer en consulta a una edad adulta (> 18 años). Se decide iniciar tratamiento con Gonadotropina coriónica humana (HCG) a dosis bajas: 1000 ui 3 días en semana.

Tras 3 meses de tratamiento, a la exploración, destacan testes 8-10 cc, con mayor desarrollo de caracteres sexuales secundarios. TT 8.57 ng/ml, SHBG 52.7 nmol/L. Se mantiene tratamiento y se cita en otros tres meses.

A los 6 meses de inicio de medicación ya se evidencian testes de 10-12 cc así como un mayor desarrollo de la masa muscular total. La TT es de 4.19 ng/ml, con SHBG 39.1 nmol/L. Se solicita espermiograma que persiste en hipospermia criptoastenozoospermia.

Dados los buenos resultados en cuanto a niveles de testosterona se decide suspender tratamiento con HCG y vigilar con analítica para valorar niveles de testosterona sin estímulo.

Tras 3 meses sin ninguna medicación, los niveles de testosterona han descendido de nuevo por debajo de la normalidad (TT 1.25 ng/ml). Ante esta situación, nos orienta hacia la necesidad de tratamiento definitivo con testosterona. Iniciamos sustitución con testosterona cipionato a dosis bajas de 250 mcg cada 28 días y ascenso progresivo según analíticas posteriores. Actualmente buenos niveles de testosterona con el tratamiento sustitutivo. Estudio genético para mutaciones posibles confirma variante genética c.566G>A (p.Arg189His), en el exón 6 del gen FGFR1. Ante dicha variante se ha realizado estudio genético al padre cuyo resultado es compatible con normalidad.

ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

Se considera desarrollo puberal interrumpido, parcial o incompleto al inicio de la pubertad a edad normal, pero con posterior progresión interrumpida en algunas de sus etapas (testes 3-15 cc o mamas en estadios 2-4 de Tanner y/o ausencia de menarquia).

Para el desarrollo puberal normal se requiere la integridad de las neuronas hipotalámicas productoras de (GnRH) (ubicación, circuitos y

señales apropiadas), de la célula gonadotropa y de las subunidades de gonadotropinas, FSH y LH y por ultimo las gónadas (diferenciación apropiada, descenso testicular a bolsas escrotales). Además, la secreción de GnRH en pulsos de intensidad y amplitud apropiados y la presencia de receptores apropiados para estas moléculas en los órganos diana con un buen funcionamiento del complejo enzimático esteroidogénico.

Es necesario asegurar la normofunción tiroidea y la ausencia de inhibidores del eje gonadal como la hiperprolactinemia o el hipercortisolismo.

Cualquier afectación congénita o adquirida de alguno de estos elementos puede ser causa de pubertad retrasada, transitoria o permanente. Además, dada la finura de la regulación del eje, cualquier proceso que afecte crónicamente y de manera significativa la salud general (como una enfermedad sistémica crónica) o la disponibilidad energética (en situación de anorexia, malabsorción, gasto energético intenso con pérdida brusca de peso) puede alterar la pulsatilidad de gonadotropinas y su respuesta gonadal.

La hormona de crecimiento (GH), el factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y las hormonas sexuales son responsables del estirón puberal. Las tasas de producción de GH e IGF-1 se duplican en la pubertad, aumentando la amplitud de los picos de GH. Tanto en niñas como en niños, los estrógenos son los principales responsables de la activación del eje somatotropo, a través de la aromatización de andrógenos. Los estrógenos también son los responsables del crecimiento, la maduración y el cierre epifisario en ambos sexos. El efecto de los estrógenos sobre el crecimiento epifisario es bifásico, dosis altas lo inhiben y dosis bajas, que proporcionan niveles séricos de 4 pg/ml, lo estimulan.

Enfoque clínico

Para llegar al diagnóstico, se requiere una analítica que incluya: Bioquímica, Hemograma (incluyendo ferritina y Anticuerpos marcadores de enfermedad celíaca - IgA antitransglutaminasa tisular y antiendomisio).

Unos niveles de estradiol inferiores a 10-20 pg/ml (184 pmol/l) definen la ausencia de inicio de pubertad; al igual que una testosterona total por debajo

de 40-50 ng/dl (1,38 nmol/l). Ambos valores son más fiables si se determinan en 2-3 muestras basales de diferentes días.

Se debe determinar también FSH y LH basales, para clasificarlo como hipogonadotropo (estando estas indetectables o en límite de detección) o hipergonadotropo (considerándose elevadas para hipogonadismo en general niveles de FSH mayores de 7-10 mUI/ml). Debido a las variaciones de pulsatilidad, son más fiables si se cuantifican en 2-3 muestras separadas de días diferentes. Ademas se medirá S-DHEA como marcador de adrenarquia (un valor mayor a 60 µg/dl definen su inicio).

Otras determinaciones que deben solicitarse para descartar procesos asociados serán: prolactina, IGF-1 y TSH/T4 libre. CLU 24 horas y/o supresión con 1 mg dexametasona.

A nivel de exploraciones de imagen; son imprescindibles: la edad ósea, una ecografía pélvica en niñas para definir presencia de útero, ovarios y sus tamaños. En niños, ecografía testicular ante la sospecha de masas o testes no palpables o posible varicocele.

La RMN selar es esencial para detectar alteración estructural (RMN positiva) que la distinga del mecanismo molecular/funcional conocido o idiopático, subyacente al retraso constitucional y al hipogonadismo hipogonadotropo idiopático (RMN negativa).

Al realizar la exploración física debemos recoger los datos auxológicos: talla, peso, IMC, braza, talla y peso neonatales, talla genética, velocidad de crecimiento y pronóstico de talla. El estadio puberal (Tanner): mamario y vello pubiano (presencia de adrenarquia), volumen testicular y tamaño del pene. Y aparición de menarquia.

Algunas características de la exploración nos pueden orientar hacia algunos síndromes asociados; la ginecomastia puede asociarse a un Síndrome de Klinefelter. El varicocele o genitales ambiguos/Criptorquidia y micropene a un hipogonadismo hipergonadotropo congénito. Son estigmas de Turner la talla baja y el cuello corto o alado. Deben valorarse también posibles alteraciones de línea media y otras alteraciones neurológicas. Las alteraciones del olfato son difíciles de detectar, incluso con exploración minuciosa con aromas no irritantes.

A la hora de realizar el diagnóstico diferencial ante una pubertad retrasada, pensaremos en 2 trastornos principalmente:

- Hipogonadismo hipogonadotropo aislado idiopático (HHI). Alteración, generalmente permanente, de la secreción de gonadotropinas, sin otras alteraciones clínicas asociadas y con una RMN hipófisis normal.

Es más frecuente en hombres que en mujeres 5-3 a 1. Se manifiesta de forma característica según el momento del diagnóstico; en la etapa neonatal se sospecha ante micropene y criptorquidia. En la pubertad por testes no desarrollados y falta de virilización en varones; en mujeres por falta de desarrollo mamario y amenorrea primaria. Si se presenta en la edad adulta, el motivo de consulta es la infertilidad.

El HHI puede presentarse de forma aislada o asociado a otras manifestaciones clínicas y defectos genéticos.

- Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD). Es una alteración de naturaleza transitoria, también considerada como una variante fisiológica de programación genética retardada. El RCCD es con mucho la forma más frecuente (53%) de pubertades retrasadas (el 63%, en chicos y el 30%, en chicas).

En la Tabla 1 se representan las características diferenciales entre RCCD e HHI.

Parámetro clínico	RCCD	HHI
Edad	chicas <16 años chicos <18 años	No inicio puberal chicas>16años/chicos > 18años
Edad ósea	chicas <11 años chicos <12 años	chicas >12 años chicos >13 años
Crecimiento	Muy retrasado	Normal-Hipocrecimiento leve
Hábito eunuco	NO	SI
Adrenarquia	NO	SI
Disfunción olfatoria, otras alt. línea media o agenesia renal	NO	Posibles
Hipogonadismo fetal/neonatal (criptorquidia, micropene)	NO	Posibles
Antec. Familiares	Frec RCCD	Frec hipogonadismo, anosmia y otros

El análisis genético-molecular es aconsejable en algunos pacientes con antecedentes familiares de hipogonadismo congénito total o parcial, o pubertad retrasada de causa no establecida, o compatible clínicamente con alguna de las mutaciones monogénicas descritas. Se han descrito más de 25 alteraciones genéticas posibles que lo causan. En la tabla 2 se presentan las principales mutaciones a valorar.

Un 10% de pacientes con síndrome de Kallmann y de HHI son espontáneamente reversibles y obligan a reevaluaciones posteriores del eje en la edad adulta. Son necesarias pocas neuronas productoras de GnRH para generar los pulsos de LH necesarios para la estimulación testicular. Por este motivo, se puede dar una recuperación durante un periodo recortado. Esta situación se debe plantear dado el amplio espectro de pacientes que se engloban bajo el concepto de HH, con mutaciones con diferente penetrancia y en diferentes puntos de la vía. Ante la sospecha se debe probar con periodos de descanso en el tratamiento cada 1-2 años.

Suele asociarse a mutaciones homo/heterocigotas en el gen GNRHR. Las células gonadotropas son muy sensibles a las agresiones y a menudo la deficiencia de gonadotropinas es la primera o única manifestación de lesión hipotálamo-hipofisaria. Pocos trabajos prospectivos han evaluado esta posibilidad.

En la tabla 3 se presenta una clasificación clínico-etiológica de la pubertad retrasada.

GEN	*TRASMISIÓN*	*FENOTIPO*
Alteración de la migración de las neuronas GnRH		
KAL1	R ligada a X	H. severo, anosmia, otras alteraciones. 46XY
KAL2 (FGFR1)	AD	H. variable, disfunción olfatoria, otras alt.del desarrollo variables en la misma familia. Hombre/Mujer 5/1
Alteración de la secreción de GnRH		
GPR54	AR/HZ compuesta	Hh normosómico de grado variable
Lep/LepR	AR	Hh parcial y Obesidad mórbida
PCSK1	(1 caso descrito)	Obesidad extrema precoz, DM e hipocortisolismo
Alteración selectiva del gonadotropo		
GnRH-R	AR, homo y HZ compuesta	H. variable en la misma familia según mutación.
FSHb	AR	2 sexos. H. variable.
LHb	AR	46 XY, H. parcial variable
Alteración hipofisaria no selectiva del gonadotropo		
HESK1	AR	DHC, Displasia septoóptica. Diabetes insípida
PROP1	AR	Talla baja, hipotiroidismo (DHC,GH,PRL,TSH,LH/FSH,ACTH raro)
LHX3	AR	Rigidez cervical DHC (GH,PRL,TSH,LH/FSH)
LHX4	AR	DHC
SOX2	AD/esporádica	Microftalmia/defectos de línea media DHC
SOX3	R ligada a X	Defectos de línea media DHC
Alteración mixta: HH/gonadal/SR		
NROB1 (DAX1)	R ligada a X	46XY sólo. Hipoplasia SR congénita + Hh
SF-1	AD	46XY, intersexual, persistencia mulleriana Hh no esteroidogénesis testicular ni SR 46XY, gnitales externos normales, insuf.SR y ovárica
Genes putativos		
NELF	?	H.idiopático/Kallman
CHD7	AD/esporádico	Síndrome CHARGE, Kallman
PROK2/PROKR2	?	Kallman ?

TABLA 2.
Principales mutaciones a valorar ante pacientes con HH.

Aislada de otras manifestaciones clínicas
- **Constitucional** (53%)
- **Hipogonadismo hipogonadotropo idiopático** (mutaciones monogénicas)
Asociada a otras manifestaciones clínicas
- **Hipogonadismo Hipogonadotropo transitorio** (15%) o **permanente**:
Enf. Sistémica: anorexia nerviosa, malabsorción-celiaca-insuf, renal y hepática, neoplasias, infecc. Crónicas etc
- **Hipogonadismo Hipogonadotropo permanente** (15%) asociado a:
Anosmia/hiposmia±defectos de línea media±otras alt neurológicas (Kallman, 10% reversibles o transitorios)
Obesidad severa + retraso mental y otras alt. Neurológicas (Prader-Willi, Lawrence-Moon, mutaciones de Lep y LepR)
Otros defectos hipofisarios: patología estructural HPT-HPF (tumores, cirugía, radioterapia, granulomas, autoinmunes, etc) o funcional/estructural, congénita (mutaciones de genes de desarrollo hipofisario) o adquirida (hiperprolactinemia e hipotiroidismo)
- **Hipogonadismo hipergonadotropo** (13%)

TABLA 3.
Clasificación clínico-etiológica de la pubertad retrasada.

TRATAMIENTO

La indicación de tratamiento depende de la situación en la que consulta el paciente.

En el caso de buscar Virilización, el tratamiento indicado será la Testosterona (undecanoato, cipionato, enantato) intramuscular con dosis entre 100-250 mg con periodicidad inicial mensual y aumento progresivo de dosis en 18-24 meses o bien de administración trasdérmica diaria.

Para la inducción de la fertilidad se emplean gonadotropinas, hasta incrementar el contenido de esperma del eyaculado en el 90% de los pacientes, no suele llegar a valores normales. En este caso, se debe suspender previamente el tratamiento con testosterona y tener en cuenta que el tratamiento es más efectivo en pacientes con un volumen testicular inicial mayor a 4 ml.

Objetivos del tratamiento sustitutivo con testosterona en pacientes con HHI	
PROMOVER	**MONITORIZAR Y MINIMIZAR**
Virilización (vello axilar y facial, corporal)	Acné
Desarrollo de masa muscular y fuerza	Ginecomastia
Estirón puberal	Agresividad
Maduración esquelética y masa ósea	Policitemia
Voz grave	
Crecimiento del pene	
Función sexual y líbido	
Confianza y bienestar personal	

Se debe informar al paciente que será un tratamiento prolongado, de por vida. Es importante recordar que el tratamiento con testosterona no sirve para inducir fertilidad. En todos los casos se debe promover la educación terapeútica para mantener la adherencia al tratamiento, fundamental en el manejo del HHI.

Se inicia con gonadotropinas con actividad LH (LH recombinante o HCG), entre 500-2.000 U de HCG/2-3 veces semana o LH recombinante. Se monitorizan los valores de testosterona e incrementa la dosis si fuese necesario cada 3 meses hasta conseguir valores de normalidad. Posteriormente se monitoriza con un espermiograma mensualmente y se añade FSH recombinante 75-150 U/3 veces semana, si el contenido espermático no es adecuado.

El tratamiento con gonadotropinas o GnRH tiene un alto coste por lo que debe ser bien valorado antes de iniciarse. En aquellos casos en que no se consigue fertilidad el tratamiento puede ser aplicado como ayuda a técnicas de reproducción asistida (inseminación artificial, inyección intracitoplasmática de esperma [ICSI] o fertilización in vitro).

Otra opción indicada en pacientes con HHI clásico es el tratamiento con GnRH en administración pulsátil, hasta conseguir valores normales de gonadotropinas y testosterona. Se administra en pulsos de 5 µg cada 2 h mediante un microinfusor y se ajusta la dosis en función de valores de testosterona. Para conseguir una respuesta adecuada se debe mantener el tratamiento largo tiempo pues el esperma aparece en el eyaculado a partir de los 12 meses (en ocasiones hay que mantener el tratamiento 2 -3 años). Su eficacia es similar al uso de gonadotropinas.

En neonatos, el objetivo será corregir la criptorquidia y se administrarán dosis bajas de testosterona para estimular crecimiento del pene.

A largo plazo, debemos vigilar los efectos del HH, cabe destacar la osteoporosis (por la falta de estroides sexuales y asociado con determinadas mutaciones particularmente FGF8, FGFR1 o SEMA3A). Se recomienda realizar una densitometría ósea al alcanzar la talla adulta y cada 2 años. También se debe vigilar la aparición de síndrome metabólico y diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Patricia Freitas Corradi, MD, Renato B. Corradi, MD, Loren Wissner Greene, MD, MA. Physiology of the Hypothalamic Pituitary Gonadal Axis in the Male. Urol Clin N Am 2016; 43: 151–162.

2. Boehm, U. et al. European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat. Rev. Endocrinol 2015; 11: 547–564.

3. Harrington J, Palmert MR. Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: 3056-3067.

4. Dunkel L, Quinton R. Transition in Endocrinology. Induction of puberty. Eur J Endocrinol. 2014; 170: R229-R239.

5. Andrew A Dwyer, Taneli Raivio and Nelly Pitteloud. Reversible hypogonadotropic hypogonadism. European Journal of Endocrinology 2016; 174: R267–R274.

caso 35

FALLO INTESTINAL EN PACIENTE ONCOLÓGICO. INICIAR O NO INICIAR NUTRICIÓN PARENTERAL DOMICILIARIA, ESA ES LA CUESTIÓN

AUTORES:

Florencio Ojeda L[1]
Arana Molina C[1]
Sevillano Jiménez M[1]
Domínguez Rabadán R[1]
Serrano Aguayo MP[2]
Pereira Cunill JL[2]
Martínez Brocca MA[3]

CENTRO DE TRABAJO:

[1] Residentes Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.
[2] FEA Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.
[3] FEA Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCIÓN

La desnutrición en el paciente oncológico es el diagnóstico secundario más frecuente, y sigue resultando un problema mantener un adecuado estado nutricional en estos pacientes.

El avance en la nutrición artificial domiciliaria permite la posibilidad de realizar una terapia nutricional apropiada más allá del ámbito hospitalario1.

CASO CLÍNICO

Varón de 68 años, con los siguientes antecedentes personales:

- No alergias medicamentosas.

- Hábitos tóxicos: Ex-fumador desde la adolescencia hasta hace 4 años.

- FRCV: HTA, dislipemia.

- Intervenciones quirúrgicas: colecistectomía.

- Historia oncológica: Adenocarcinoma gástrico estadio IV (pT3N1cM1) diagnosticado en febrero 2014. Tratado con quimioterapia neoadyuvante con intervención posterior en febrero de 2015 mediante gastrectomía total con anastomosis esofagoyeyunal terminal. En TAC postquirúrgico (Marzo 2016) sin evidencia de recidiva locorregional o a distancia.

En Septiembre 2016 ingresa en Oncología por dolor abdominal de dos meses de evolución y disfagia absoluta, con vómitos tras cada ingesta. En las pruebas complementarias se constata progresión de la enfermedad con carcinomatosis peritoneal y diseminación ósea, con obstrucción intestinal alta.

Al ingreso avisan para valoración por Nutrición: peso habitual 85 kg. Talla 175 cm. Peso al ingreso 64.4 kg (Pérdida de peso del 24% desde el inicio del proceso oncológico). IMC 21.03 kg/m2. Depleción de masa muscular y panículo adiposo. Desnutrición severa. Ante los hallazgos encontrados se decide inicio de Nutrición Parenteral Total (NPT) por vía central. Posteriormente se intentó inicio de ingesta oral, con nula tolerancia a la misma.

Por tanto, ante fallo intestinal por obstrucción intestinal crónica y definitiva por diseminación peritoneal, con imposibilidad de ingesta oral, se decidió pautar nutrición parenteral domiciliaria.

Al alta con NPT a través de port-a-cath: Volumen 1875 ml, 1900 kcal. Proteínas 72 gr, Hidratos Carbono 225 gr, Lípidos 75 gr. Sodio 125 mEq/l, Potasio 80 mEq/l, Magnesio 24 mEq/l y Fósforo 30 mmol; durante 12 horas.

Desde entonces, en seguimiento en consultas de nutrición, con buena evolución y ganancia ponderal de hasta 74,8 kg. Mejoría además de la calidad de vida del paciente y de los parámetros nutricionales analíticos.

En Mayo 2017 el paciente ingresa de nuevo en Oncología, con progresión de su enfermedad, con vómitos abundantes, por lo que se coloca, además de su NPT domiciliaria, una SNG en aspiración como medida paliativa.

Nos parece interesante la presentación de este caso para realizar una revisión de la literatura sobre la NPT domiciliaria en pacientes oncológicos, indicaciones y objetivos de la misma.

DISCUSIÓN

En los últimos años ha habido un incremento notable en el número de diagnósticos de cáncer, siendo actualmente uno de los principales problemas de Salud Pública. Existe una relación estrecha entre cáncer y nutrición, tanto el proceso de la enfermedad oncológica como los tratamientos empleados llevan a la desnutrición en estos pacientes, siendo difícil mantener un estado nutricional adecuado en ellos. La máxima expresión de la desnutrición en el paciente oncológico es la caquexia tumoral1,2.

El soporte nutricional específico toma gran importancia en el paciente oncológico, dentro del soporte nutricional específico se incluyen diferentes modalidades terapeúticas, nos vamos a centrar en esta revisión más específicamente en la nutrición parenteral, ya que es el caso que nos ocupa. La nutrición parenteral es la modalidad de tratamiento nutricional más compleja y menos fisiológica, por lo que es la que menos indicaciones va a presentar. La indicación de nutrición parenteral surge de la falta de viabilidad del tracto digestivo para uso de nutrición enteral, bien por compromiso de su seguridad (pseudo/obstrucción intestinal maligna recidivante) o bien por compromiso de su eficacia (síndrome de intestino corto, fístulas/ostomías de alto débito)3.

A continuación se muestra una tabla con las indicaciones de la nutrición parenteral en el paciente oncológico no candidato a cirugía que recogen las guías de práctica clínica (GPC) de la ESPEN (Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo).

Nutrición parenteral indicada	Nutrición parenteral NO indicada
Preoperatoria en pacientes desnutridos en los que la vía enteral/oral no es posible (Grado de recomendación A)	Pacientes no afágicos, en los cuales no existan razones para sospechar una insuficiencia intestinal
Mucositis severa o enteritis rádica severa (Grado de recomendación C).	Tratamiento con quimio/radioterapia o ambos con tracto gastrointestinal funcionante
Suplementaria si ingesta oral/ aporte enteral insuficiente (<60% del GET) si se prevé una duración >10 días (Grado de recomendación C)	
En transplante de progenitores hematopoyéticos si mucositis severas, intolerancia oral, íleo (Grado de recomendación B).	
En pacientes "incurables"/paliativos, en caso de insuficiencia intestinal y supervivencia estimada superior a 2-3 meses. (Grado de recomendación C).	Ingesta oral/enteral adecuada

TABLA 1.
Indicaciones de Nutrición Parenteral en paciente oncológico no candidato a cirugía según ESPEN3.

Como indicación específica en nuestro caso, en las GPC de la ESPEN se muestra que en pacientes paliativos, en caso de fallo intestinal, se ofrecerá nutrición parenteral a largo plazo (nutrición parenteral domiciliaria) si la vía enteral es insuficiente, la supervivencia estimada es superior a 2-3 meses, existen expectativas de mejoría de la calidad de vida y siempre que el paciente desee esta modalidad de nutrición4,5.

En nuestro caso, por lo comentado anteriormente, estaría indicada la nutrición parenteral domiciliaria a largo plazo ya que el paciente presentaba fallo intestinal por obstrucción intestinal crónica y definitiva y su supervivencia era mayor a 3 meses.
Los objetivos de la nutrición parenteral en el paciente oncológico según las GPC de la ESPEN son4,5:

- Prevenir y tratar la desnutrición/caquexia.
- Mejorar la tolerancia de los tratamientos oncológicos.
- Controlar los posibles efectos secundarios de los tratamientos oncológicos.
- Mejorar la calidad de vida.

Existen varios estudios en los que concluyen que la nutrición parenteral

Objetivos primarios	– Prevenir el fallecimiento prematuro secundario a la desnutrición y prevenir la alteración inmune consecutiva – Optimizar la calidad de vida hasta que la evolución del cáncer sea arrolladora. – Mejorar la tolerancia y la respuesta del tumor al tratamiento
Objetivos secundarios	– Prolongar la supervivencia – Reducir las complicaciones de la terapia antineoplásica – Lograr un alta hospitalaria precoz

TABLA 2.
Objetivos del soporte nutricional1.

Existen varios estudios en los que concluyen que la nutrición parenteral domiciliaria se asocia a mejoras en la calidad de vida, así como mejoría del estado nutricional y del estado funcional de pacientes con cáncer avanzado. Mejoras que tienen su mayor beneficio tras tres meses de tratamiento, pero que ya se objetivan incluso al mes de inicio de la nutrición parenteral domiciliaria. Los pacientes mejoran su bienestar en "cuatro dimensiones": física, social, emocional y funcional6,7.

Ya para finalizar, me parece importante destacar que el tratamiento nutricional artificial domiciliario del paciente oncológico requiere un enfoque multidisciplinar y perfectamente coordinado entre el equipo responsable del soporte, la familia y todos los profesionales implicados en el tratamiento. Antes del traslado del paciente a su domicilio tanto este como sus familiares deben ser instruidos en el manejo de la nutrición artificial por personal experimentado y especializado en el tema8.

CONCLUSIÓN

El desarrollo de la nutrición artifical domiciliaria (tanto enteral como parenteral) ha supuesto una gran ventaja para el tratamiento del paciente oncológico, con posibilidad de hacer frente a la desnutrición/caquexia tan frecuente en estos pacientes más allá del ámbito hospitalario. Si bien, siempre es necesario realizar una indicación adecuada e individualizada de este tipo de nutrición para conseguir alcanzar los objetivos y beneficios de la misma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez Candela C, Iglesias Rosado C, et al. Soporte nutricional en el paciente oncológico [Internet]. Bristol-Myers Squibb. P. 175-182. Disponible en: http://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/

2. García-Luna P.P, Parejo Campos J, et al. "Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico". Nutr Hosp. 2006, 21:10-6.

3. Palma Milla S, Lisbona Catalan A, et al. "Nutrición parenteral en el paciente oncológico". Nutr Clin Med. 2015; IX (2): 173-187.

4. Bozetti F, Arends J, et al. "ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: non-surgical oncology". Clinical Nutrition. 2009, 28: 445-454.

5. Arends J, Bachmann P, et al. "ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients". Clinical Nutrition. 2016, 1-38.

6. Vashi P, Dahlk S, et al. "A longitudinal study investigating quality of life and nutritional outcomes in advanced cancer patients receiving home parenteral nutrition". BMC Cancer. 2014, 14: 593.

7. Senesse P, Tadmouri A, et al. "A prospective observational study assessing home parenteral nutrition in patients with gastrointestinal cancer: benefits for quality of life". Journal of Pain and Symptom Management. 2015, vol 49, núm. 2, p. 183-191.

8. Moreno Villares JM, Gomis Muñoz P, et al. "Nutrición parenteral domiciliaria en pacientes con cáncer avanzado: experiencia en un solo centro a lo largo de liez años". Nutr Hosp. 2004. XIX (5): 253-258.

caso 36

PACIENTE CON ENFERMEDAD DE CUSHING: UN RETO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO

AUTORES:
Damas-Fuentes M
Maraver-Selfa SM
Molina-Vega M
Díaz-Perdigones C
Hernández-García C
Mancha-Doblas I
Tinahones-Madueño FJ

CENTRO DE TRABAJO:
UGC Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario
Virgen de la Victoria
Málaga

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Cushing es una patología ampliamente estudiada y existe consenso en cuanto a su tratamiento. El incremento de morbilidad y mortalidad asociado al hipercortisolismo característico de esta enfermedad hace necesario un tratamiento efectivo a largo plazo. Sin embargo, la falta de respuesta a los procedimientos habituales puede suponer un reto para el clínico.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 28 años sin antecedentes de interés que acude en 2007 por aumento ponderal y oligomenorrea. En la exploración física destacaba una facies de luna llena, hipertrofia cervical posterior leve, discreta hipotrofia de miembros inferiores, obesidad troncular con estrías rojizas en zona lateral de abdomen e hirsutismo facial y en línea alba.

Ante la sospecha de un cuadro de hipercortisolismo, se solicitan pruebas diagnósticas que confirman síndrome de Cushing ACTH-dependiente (ACTH 39.1 pg/ml, cortisol 12.8 mcg/dl, cortisol tras test de Nugent 3.8 mcg/dl y cortisol tras test de Liddle 3.6 mcg/dl). La falta de supresión en el test de frenación fuerte con DMX 2mg/6h (cortisol 48horas 15.2 mcg/dl) y una resonancia magnética hipofisaria normal, orienta al diagnóstico de producción ectópica de ACTH solicitándose cateterismo de senos petrosos.

En espera de la realización del cateterismo se solicitan TAC tóraco-abdominal, Octreoscan y PET-TAC con resultados de normalidad. El cateterismo demuestra gradiente central con lateralización izquierda, y una resonancia 3-Teslas detecta microadenoma en hemihipófisis izquierda, siendo diagnosticada de enfermedad de Cushing.

HORA		ACTH (pg/mL)	PROLACTINA (ng/ml)
BASAL 1	CENTRAL DERECHO	95.70	144
BASAL 2	C.DERECHO	144	
3 min.	C..DERECHO	274	
5 min	C..DERECHO	198	
10 min.	C. DERECHO	242	
BASAL 1	CENTRAL IZQUIERDO	1500	32.30
BASAL2	C.IZQUIERDO	2505	
3 min.	C.IZQUIERDO	11150	
5 min.	C.IZQUIERDO	7120	
10 min.	C.IZQUIERDO	6240	

Resultado del cateterismo de senos petrosos

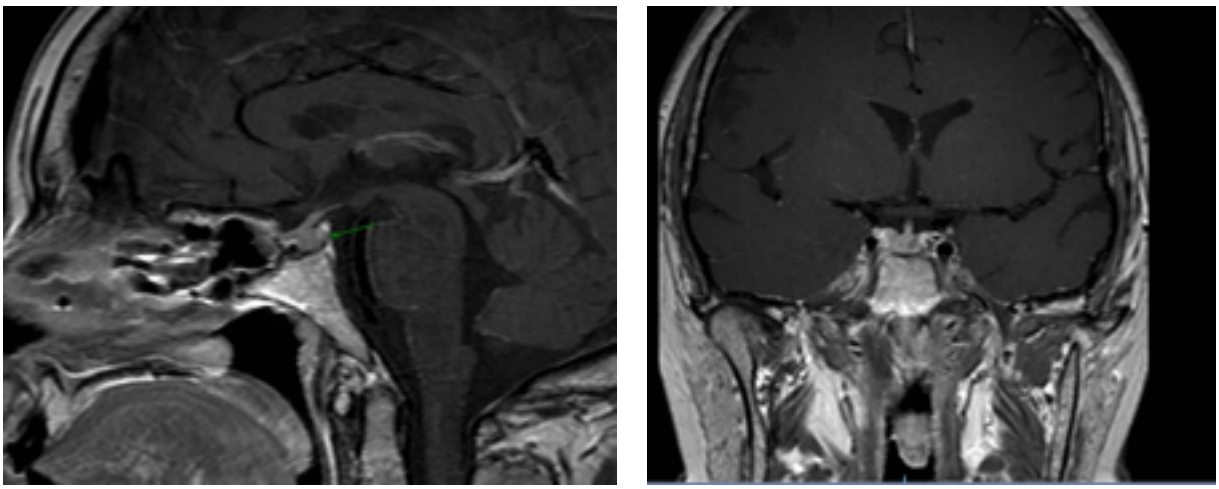
HORA		ACTH (pg/mL)	PROLACTINA (ng/ml)
BASAL 1	PERIFERICO	74.30	13.10
BASAL 2	PERIFERICO	68.9	
3 min.	PERIFERICO	67.3	
5min.	PERIFERICO	85.6	
10 min.	PERIFERICO	90.6	

Diagnóstico de origen de enfermedad de Cushing dependiente de ACTH	Gradiente petroso-periférico basal > 2 o tras CRH > 3 indica origen hipofisario. Gradiente interpetroso > 1,6 indica lateralización. Rendimiento superior a cateterismo yugular	Sensibilidad y especificidad máxima para diagnóstico de origen (95-100%)

Tomado de ''Santos S, Santos E, Gaztambide S y Salvador J. Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. Endocrinol Nutr. 2009; 56(2):71-84''

Se pauta tratamiento con ketoconazol y la paciente es intervenida mediante abordaje endoscópico-microquirúrgico (Julio de 2009), con anatomía patológica de adenoma hipofisario con inmunohistoquímica positiva para ACTH. El cortisol postcirugía era de 6,8 mcg/dl, lo que ya hacía sospechar la ineficacia de la cirugía, y tras retirada progresiva de hidrocortisona se confirma persistencia de enfermedad (ACTH: 81.8 pg/ml; CLU: 243 mcg/24H; Cortisol: 20.55mcg/dl) con resonancia hipofisaria sugestiva de imagen nodular de 8 mm.

La paciente es reintervenida en 2011 mediante cirugía endoscópica transesfenoidal. Sin mejoría clínico-analítica, ni anatomía patológica disponible, se asume persistencia de enfermedad.



Imágenes de RM hipofisaria (septiembre 2011) tras segunda cirugía.

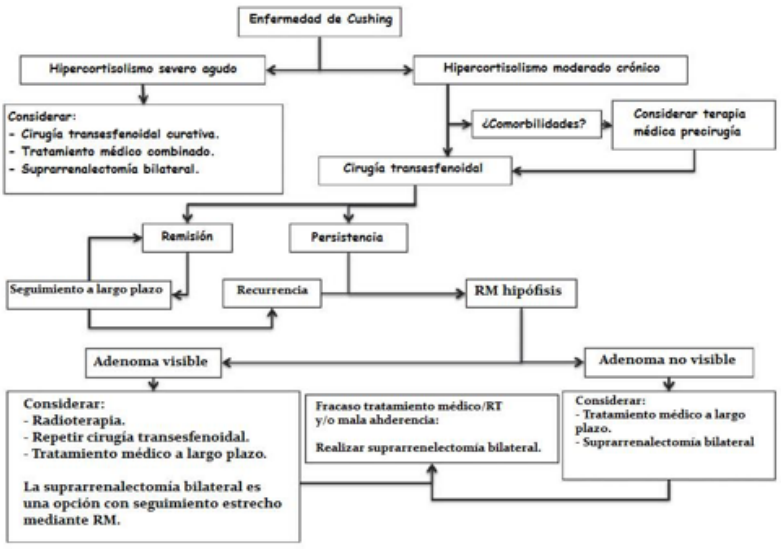
A pesar de Rn 3-Teslas postcirugía que muestra un microadenoma de 4 mm, se desestima tercera cirugía y la paciente recibe radioterapia estereotáxica fraccionada (Marzo 2012). Bajo tratamiento con Ketoconazol y Cabergolina, persiste enfermedad clínica y analítica planteándose ensayo clínico con Pasireotide. En este contexto, la paciente es intervenida por masa ovárica derecha de 6 cm (Abril 2014) con diagnóstico de tumor mucinoso borderline. Tras ser declarada libre de enfermedad por Ginecología, inicia ensayo clínico con pasireotide (febrero 2015), con respuesta parcial al mismo. Actualmente la paciente continua con enfermedad no controlada, estudios de imagen negativos (resonancia magnética de 3 teslas, PET-TAC FDG/metionina) planteándose suprarrenalectomía bilateral como tratamiento definitivo.

DISCUSIÓN

Las opciones terapéuticas para el tratamiento de síndrome de Cushing han aumentado en los últimos años. Existen publicaciones recientes sobre la eficacia a largo plazo de nuevos fármacos o radioterapia, habiendo demostrado baja toxicidad. Estos avances hacen que haya que replantearse el papel de la suprarrenalectomía bilateral en pacientes con hipercortisolismo ACTH-dependiente.

El manejo de la enfermedad de Cushing está basado en la cirugía hipofisaria transesfenoidal, que conduce a una remisión a corto plazo en el 50-80% de los casos. Hasta un 25% sufren recaída en un seguimiento a largo plazo. El fallo de la cirugía nos lleva a diferentes escenarios terapéuticos: la radioterapia y radiocirugía han mostrado una efectividad del 50-80%, pero el retraso en el control de la secreción de ACTH (hasta 3 años o más) requiere de un tratamiento médico efectivo durante ese período. Otra opción es el uso de terapia médica a largo plazo, pudiendo mantenerse con determinados fármacos niveles de cortisol en rango con efectos secundarios asumibles.

En pacientes con síndrome de Cushing ACTH-dependiente en los que la cirugía no ha sido curativa o en los que la cirugía no es posible, la decisión debe tomarse en consenso con el resto de especialistas implicados y con el paciente, teniendo en cuenta la severidad de los síntomas, las comorbilidades, las pruebas de imagen, el riesgo quirúrgico, la respuesta y tolerancia a fármacos y el deseo de embarazo. El siguiente algoritmo nos plantea las opciones a seguir tras una recurrencia o persistencia tras la cirugía:



Adaptado de:
''Bilateral adrenalectomy in the 21st century: when to use it for hypercortisolism?
Carole Guerin et al. Endocrine-Related Cancer (2016) 23, R131–R142''

En el caso de nuestra paciente, tras la primera persistencia de la enfermedad, al evidenciarse en las pruebas de imagen una lesión hipofisaria, se decide reintervenir por vía transesfenoidal, con el fin de extirpar por completo el adenoma. La reintervención quirúrgica, cuando es factible, debe ser el tratamiento de primera elección en caso de persistencia o recurrencia de la enfermedad con tumor residual en la resonancia hipofisaria postcirugía. La segunda cirugía tiene menor tasa de éxito y mayor riesgo de complicaciones (hipopituitarismo, diabetes insípida y fístula de líquido cefalorraquídeo) que la primera.

Siguiendo con nuestro caso, tras la segunda cirugía se demuestra nueva persistencia de enfermedad. Con una imagen nodular de 4 milímetros en la resonancia hipofisaria, de nuevo se planteaba la posibilidad de reintervenir vía transesfenoidal, pero tras el fracaso de las dos cirugías previas se decide otra de las opciones para enfermedad de Cushing persistente: radioterapia estereotáxica fraccionada. Se recomienda confirmar que el tratamiento médico es efectivo antes de administrar tratamiento radioterápico ya que será necesario utilizarlo en espera de que la radiación haga efecto.

La falta de control del hipercortisolismo a pesar de la radioterapia y tratamiento médico con cabergolina y ketoconazol hizo plantear una nueva alternativa. En este momento se llevaba a cabo en nuestro centro un ensayo clínico con un nuevo análogo de somatostatina. El pasireotide es un ciclohexapéptido, análogo de somatostatina inyectable. Pasireotida ejerce su actividad farmacológica mediante la unión a los receptores de somatostatina. Se conocen cinco subtipos de receptores humanos de somatostatina: hsst1, 2, 3, 4 y 5. Los receptores de somatostatina se expresan en los principales tejidos, especialmente en tumores neuroendocrinos en los que se secretan hormonas en exceso, incluyendo la ACTH en la enfermedad de Cushing. Los estudios in vitro han mostrado que las células de los tumores corticotropos de los pacientes con enfermedad de Cushing muestran una alta expresión de hsst5, mientras que los otros subtipos de receptores o bien no se expresan o bien se expresan a niveles más bajos. Pasireotida se une y activa cuatro de los cinco hssts, especialmente el hsst5, en adenomas corticotropos productores de ACTH, provocando una inhibición de la secreción de ACTH. Los análogos de la somatostatina comercializados en la actualidad, octeótrida y lanreótida, tienen alta afinidad por el subtipo hsst2 y de forma marginal por el 5. Ello explica, al menos en parte, que no sean efectivos en el tratamiento de la enfermedad de Cushing.

Durante las visitas de control realizadas a lo largo del ensayo, solo en dos de ellas se obtuvieron valores en rango de normalidad para el cortisol libre urinario. Por ello, antes de finalizar el ensayo y asumiendo el fracaso de este tratamiento, se plantea la suprarrenalectomía bilateral como tratamiento definitivo para esta paciente.

La suprarrenalectomía bilateral supone un control del hipercortisolismo inmediato tras la cirugía, pero implica también la necesidad de tratamiento con glucocorticoides y mineralcorticoides. Los niveles normales de cortisol deben llevar a una remisión completa de las manifestaciones clínicas del hipercortisolismo durante el primer año de seguimiento. Sin embargo, en función del periodo de exposición a niveles elevados de cortisol, una gran mayoría de pacientes mantendrán algunas comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus, osteopenia o incluso alteraciones psiquiátricas. Es difícil evitar el sesgo producido por la habitual sobredosificación de glucocorticoides que tienen estos pacientes.

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Cushing persistente o recidivante tras la cirugía puede suponer un reto para el clínico dadas las múltiples opciones terapéuticas y la necesidad de individualizar éstas a la situación de cada paciente. La suprarrenalectomía bilateral ha perdido su posición ante la posibilidad de ensayar tratamientos con menos efectos secundarios, pero en casos resistentes puede ser necesario utilizar esta técnica como tratamiento definitivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lacroix, André et al. Cushing's syndrome. The Lancet, Volume 386 , Issue 9996 , 913 – 927.

2. Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's syndrome N Engl J Med 2017; 376:1451-1459

3. Santos S, Santos E, Gaztambide S y Salvador J. Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. Endocrinol Nutr. 2009; 56(2):71-84

4. Treatment of Cushing's Syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Lynette K. Nieman et al. J Clin Endocrinol Metab. Aug 2015, 100(8): 2807-2831

5. Bilateral adrenalectomy in the 21st century: when to use it for hypercortisolism? Carole Guerin et al. Endocrine-Related Cancer (2016) 23, R131–R142

6. Pasireotida. Ficha técnica del medicamento. Agencia Europea del Medicamento. Consultada en https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120424117969/anx_117969_es.pdf.

caso 37

NUTRICIÓN PARENTERAL DOMICILIARIA EN PACIENTE CON TUBERCULOSIS INTESTINAL

AUTORES:
Cornejo-Pareja I
Muñoz-Garach A
Hernández-García C
Díaz-Perdigones C
Damas-Fuentes M
García-Almeida JM
Mancha-Doblas I
Tinahones-Madueño F

CENTRO DE TRABAJO:
Unidad Gestión Clínica
Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Virgen de la Victoria
Málaga

INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino corto (SIC) es una entidad compleja debida a una pérdida anatómica o funcional de una parte del intestino delgado, con reducción de la superficie absortiva intestinal efectiva. Ocasiona un cuadro clínico con graves alteraciones metabólicas y nutricionales: desnutrición, diarreas, deshidratación, alteraciones hidroelectrolíticas…precisando la suplementación intravenosa para mantener los estados de salud y/o crecimiento. El gran desarrollo que ha experimentado la nutrición parenteral domiciliaria en los últimos años ofrece un adecuado soporte nutricional a los pacientes con SIC y la posibilidad de adelantar el alta hospitalaria permitiendo la integración precoz del paciente en su ámbito, y mejorando su calidad de vida. [1-2] El perfil de pacientes que padecen SIC es muy heterogéneo y engloba a gran diversidad de enfermedades primarias. Un ejemplo de este trastorno es el caso que a continuación describimos.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 30 años sin antecedentes de interés, con tuberculosis diseminada (pulmonar, peritoneal, intestinal y ganglionar) de diagnóstico complejo. A pesar del tratamiento antituberculostático, presenta evolución tórpida con peritonitis por perforación intestinal múltiple, procediendo a una resección intestinal extensa de urgencia. Como consecuencia de resecciones intestinales amplias (yeyuno distal, íleon y ciego) junto a la afectación tuberculosa intestinal el paciente presenta un SIC.

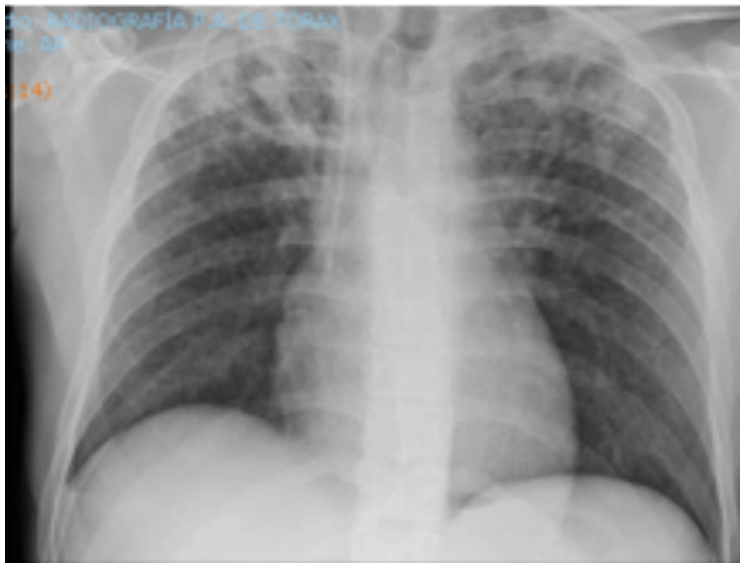


FIGURA 1:
Rx tórax: Tuberculosis pulmonar: patrón intersticial micronodular con adenopatías mediastínicas bilaterales.

En la exploración física destaca desnutrición calórica importante con pérdida del 20% del peso corporal habitual en los últimos 3-4 meses, asociada a la sintomatología derivada del cuadro clínico establecido: síndrome diarreico, anorexia… Presentaba un peso habitual de 60Kg, peso al ingreso 48Kg, Talla 164cm, con un IMC17.9Kg/m2.

En las pruebas complementarias realizadas destaca analíticamente una desnutrición proteica severa con descenso franco de marcadores del perfil nutricional: albumina 1.07 g/dl, prealbumina<3 mg/dl, colesterol total 100 mg/dl, linfocitos 0.2(*103/µl), proteína C reactiva 254 mg/dl, junto a importantes alteraciones iónicas. La enteroclisis postquirúrgica muestra una longitud intestinal aproximadamente de 1 metro.

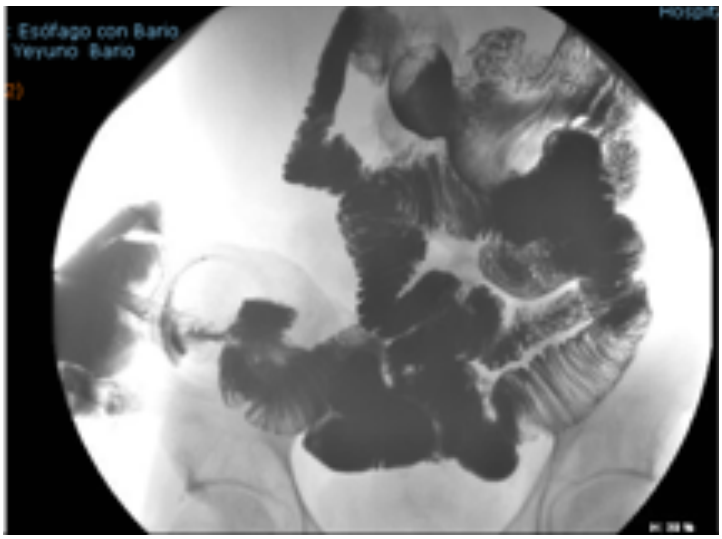


FIGURA 2:
Esteroclisis postquirúrgica: remanente de intestino delgado 1m.

Otro aspecto interesante en nuestro caso, fue la necesidad del uso de tratamiento antituberculostático parenteral debido a un tránsito intestinal muy rápido (menor de 15 minutos) con malabsorción también de los antibióticos que imposibilitaba un tratamiento adecuado. La malabsorción del tratamiento antibiótico fue detectada por la ausencia de sus metabolitos en orina, el incremento en los niveles de ácido úrico, así como la ausencia de tinción naranja de la orina. El tratamiento del paciente lo completamos con inhibidores de la bomba de protones, quelantes de las sales biliares, antiperistálticos y análogos de somatostatina para inhibir la secreción intestinal.

Además, iniciamos precozmente dieta complementaria, en primer lugar nutrición enteral con glutamina para promover la adaptación intestinal y posteriormente añadimos fórmula enteral espesada con 100% de fibra soluble, a la que finalmente se incorporó progresivamente dieta astringente y pancreatina en cada comida para facilitar la digestión y absorción de nutrientes.

Durante los meses de ingreso, la terapia intensiva con tratamiento antibiótico y nutrición parenteral mejoraron la situación clínica del paciente progresivamente. Se consiguió la corrección paulatina de las alteraciones iónicas, mejoró el tiempo de tránsito intestinal y el débito por la ileostomía; permitiendo el uso gradual de una fórmula parenteral estándar. Esta buena evolución del paciente, así como su impecable colaboración y adherencia al tratamiento prescrito permitió el adiestramiento del paciente de cara a un manejo domiciliario.

Al alta el paciente había recuperado casi 10 Kg de peso (peso 57,9 Kg, IMC 21,5 Kg/m2; junto a una mejora en los niveles de albumina 3.6 g/dl y prealbumina 25mg/dl, colesterol total 150 mg/dl con ionograma normal). También se había conseguido la reducción del débito de la ileostomía a la mitad con heces de mayor consistencia. El paciente mantuvo en casa todo el tratamiento que venía realizando junto a nutrición parenteral adaptada de 1600kcal, 12 g de nitrógeno, 188 g de glucosa, 56 g de lípidos e iones estándar, administrada de forma cíclica en 12 horas para evitar toxicidad hepática y favoreciendo la autonomía y adaptación al medio del paciente. Además, continuó con fórmula enteral con fibra soluble, junto a una dieta astringente de unas 2000kcal/día.

En las revisiones sucesivas, se ha ido ajustando el tratamiento dada la mejoría clínica y analítica del paciente. Ha alcanzado su peso habitual y se ha conseguido la reducción progresiva del aporte parenteral, inicialmente 4 días por semana hasta la suspensión definitiva de la misma. Esto ha ocurrido paralelamente al incremento progresivo de la ingesta oral mediante una dieta astringente junto a los suplementos de nutrición enteral que se mantienen hasta la fecha. También hemos podido suspender de forma gradual los antiperistálticos y análogos de somatostatina, aunque continúa con aporte de vitamina D y vitamina B12 mensual, estando pendiente de cirugía para reconstrucción del tránsito intestinal.

DISCUSIÓN

El SIC asociado a insuficiencia intestinal es una enfermedad altamente incapacitante, que afecta significativamente a la calidad de vida y a la integración social del paciente. Se produce principalmente como resultado de la pérdida masiva intestinal secundaria a cirugías, traumatismos y menos comúnmente, congénita o debida a una disminución de la superficie de absorción como resultado de una enfermedad difusa.

Entre los factores relacionados con el pronóstico de la insuficiencia intestinal asociada a SIC encontramos la longitud del intestino delgado residual, la presencia de enfermedad subyacente, la ausencia de válvula íleocecal, preservación del colon en continuidad o la edad del paciente, entre otros. La adaptación del intestino residual es un factor importante para determinar si el paciente con SIC progresará a insuficiencia intestinal permanente con dependencia de nutrición parenteral crónica. Tras una resección intestinal extensa, el intestino sigue un proceso natural de recuperación funcional. El proceso de adaptación se inicia casi de forma inmediata tras una resección masiva del intestino y se desarrolla a lo largo de más de 2 años. Existen multitud de factores que participan mejorando la adaptación, destacando entre los más importantes el estímulo precoz de nutrientes, la presencia de secreciones biliares y pancreáticas en el lumen intestinal y la actuación de factores peptídicos endógenos como la hormona similar al glucagón tipo 2 (GLP-2) entre otros. [3-4]

La adaptación intestinal en el SIC implica el restablecimiento de la absorción intestinal total de macronutrientes, minerales y agua mediante la adquisición de cambios tanto morfológicos –con incremento del área de superficie absortiva por la hiperplasia del epitelio intestinal y el aumento de expresión de proteínas transportadoras–, como mediante cambios funcionales al mejorar el tránsito gastro-intestinal. El SIC puede ser reversible, consiguiendo el destete de la nutrición parenteral en el 50% de los casos. El reciente desarrollo de terapias médicas como GLP-2/teduglutida –análogo del péptido-2 similar al glucagón–, representa una opción terapéutica novedosa que podría impulsar la rehabilitación intestinal, contribuyendo a acelerar la hiperplasia intestinal y favorecer el proceso de destete y la calidad de vida de los pacientes. [5]

La nutrición parenteral a largo plazo es el tratamiento principal en los pacientes que presentan SIC con una adaptación intestinal insuficiente que no les permite absorber nutrientes, fluidos y electrolitos necesarios por vía oral o enteral. El paciente puede necesitarlo de forma transitoria como en nuestro caso dado que nuestro paciente se encontraba en un periodo de recuperación por las resecciones intestinales agresivas que había sufrido, junto a la perturbación por la infección tuberculosa del tejido intestinal remanente –en recuperación progresiva de su estado inflamatorio bajo tratamiento antituberculostático–; o ser por el contrario necesaria de forma crónica.[6] La nutrición parenteral domiciliaria permite mantener un estado nutricional y de hidratación óptimo en pacientes con una situación clínica estable, lo que mejora la calidad de vida de los pacientes y su incorporación al medio socio-laboral. Las posibles complicaciones derivadas del uso crónico de la nutrición parenteral son bien conocidas, siendo las más frecuentes: infecciones relacionadas con catéter, trombosis venosas y toxicidad hepática. Sin embargo, una educación meticulosa del paciente y un seguimiento correcto con la supervisión y el ajuste en el aporte de nutrientes las hace mínimas. [7-9]

Por otro lado como hemos visto, el estado de malabsorción no únicamente tiene implicaciones sobre la dieta; la absorción y metabolismo de fármacos debe ser un factor a tener en cuenta en pacientes con fallo intestinal como se pone de manifiesto en nuestro caso, siendo importante asegurar una adecuada absorción de los fármacos en pacientes con patologías concomitantes para garantizar su adecuada recuperación o mantenimiento del estado de salud. [10]

Hoy por hoy, la nutrición parenteral es el tratamiento fundamental para el fallo intestinal asociado al SIC en los casos que no se puedan cubrir las necesidades nutricionales y de fluidos por vía oral. El adecuado seguimiento y educación del paciente permite que sea un tratamiento seguro con mínima incidencia de complicaciones. Existen novedosas terapias con teduglutida que muestran la posibilidad de fomentar la rehabilitación intestinal reduciendo las necesidades de tratamiento con nutrición parenteral, aunque en la actualidad su uso no está muy extendido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bielawska B, Allard JP. Parenteral Nutrition and Intestinal Failure. Nutrients. 2017;9(5).

2. Pironi L, Arends J, Baxter J, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure; Acute Intestinal Failure Special Interest Groups of ESPEN. Clin Nutr. 2015;34(2):171-80.

3. Kelly, D. G, Tappenden, K. A, Winkler, M. F. Short bowel syndrome: Highlights of patient management, quality of life, and survival. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2014;38(4), 427-437.

4. Brad W. Warner. The Pathogenesis of Resection-Associated Intestinal Adaptation. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2016;2(4): 429–438.

5. Lauren K Schwartz, Stephen J D O'Keefe, Ken Fujioka, et al. Long-Term Teduglutide for the Treatment of Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. Clin Transl Gastroenterol. 2016;7(2): e142.

6. Loris Pironi, Jann Arends, Federico Bozzetti, et al. The Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. Clin Nutr. 2016;35:247-307.

7. Christopher Filtenborg Brandt, Siri Tribler, Mark Hvistendahl, et al. Home Parenteral Nutrition in Adult Patients With Chronic Intestinal Failure. Catheter-Related Complications Over 4 Decades at the Main Danish Tertiary Referral Center. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016; 0148607116655449.

8. Dibb MJ, Abraham A, Chadwick PR. Central venous catheter salvage in home parenteral nutrition catheter-related bloodstream infections: long-term safety and efficacy data. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016;40(5):699-704.

9. Barco S, Heuschen CBBCM, Salman B, . Home parenteral nutrition–associated thromboembolic and bleeding events: results of a cohort study of 236 individuals. J Thromb Haemost. 2016;14:1364-1373.

10. Severijnen R, Bayat N, Bakker H, et al. Enteral drug absorption in patients with short small bowel: a review. Clin Pharmacokinet.2004;43(14):951-62.

caso 38

LA INTRUSA

AUTORES:
María de Damas Medina
Ana Álvarez O´Dogherty
Macarena Moreno Martínez
Carmen Tenorio Jiménez
Carmen Gutiérrez Alcántara
Manuel Serrano Quero

CENTRO DE TRABAJO:
U.G.C Endocrinología y Nutrición
Complejo Hospitalario de Jaén

El hipertiroidismo paraneoplásico es un fenómeno poco frecuente que se ha descrito en pacientes con Tumores de Células Germinales no Seminomatosos (TCGNS) metástasicos en relación con niveles séricos elevados de gonadotrofina coriónica humana (HCG). Se ha descrito una prevalencia del 3,5% en pacientes con este tipo de tumores testiculares avanzados.1 Presentamos un caso de hipertiroidismo paraneoplásico hallado al ser solicitada una valoración nutricional a nuestro servicio.

Nos avisan para estudio y tratamiento nutricional de paciente ingresado en planta de hospitalización de Oncología. Se trata de un varón de 27 años sin antecedentes médicos de interés salvo intervención de varicocele izquierdo 10 años atrás, que consulta en Urología en octubre de 2016 por infertilidad y prurito testicular. Se somete a orquiectomía izquierda por sospecha de neoplasia testicular detectada por exploración y confirmada en Ecografía. La anatomía patológica fue de Teratoma de testículo izquierdo con transformación maligna (Rabdiomiosarcoma); pT1. La biopsia del testículo derecho mostró atrofia espermatogénica, atrofia tubular y células de Leydig intertubulares. En la analítica preoperatoria destaca: Beta HCG total 39883 mIU/ml; Alfafetoproteína (AFP) 416,4 ng/ml [Rango Normal (RN) 0,1-11,9 ng/ml]; FSH< 0,05 mIU/ml (RN 1-8 mIU/ml).

El postoperatorio inmediato concurre sin incidencias, sin embargo, en las semanas posteriores se produce un deterioro clínico progresivo del paciente que incluye pérdida de peso, palpitaciones, nerviosismo, dolor abdominal y estreñimiento, motivo este último por el que consulta en el servicio de

Urgencias en Enero de 2017. Se realiza radiografía de tórax que muestra múltiples imágenes nodulares bilaterales "en suelta de globos", sugerentes de metástasis (Figura 1A), por lo que es ingresado para completar estudio de extensión. El TC abdomino-pélvico muestra imágenes radiológicas sugerentes de metástasis pulmonares y hepáticas, conglomerado adenopático a nivel de región ilíaca interna bilateral y retroperitoneal que condiciona hidronefrosis izquierda grado 3-4 por compresión extrínseca (Figura 1B) La exploración física revela un bocio grado II de consistencia firme en el que no se palpan nódulos; frecuencia cardiaca 125 latidos por minuto, temblor distal leve en miembros superiores, ginecomastia leve de predominio derecho sin otros signos de hipogonadismo. Antropometría: peso 63,5 kg (peso habitual 74 Kg, pérdida de peso del 14% en 3 meses) Talla 189 cm; IMC 17,7 kg/m²; perímetro braquial 24 cm, perímetro de la pantorrilla 29 cm. En la analítica se detecta hipertiroidismo primario: T4 3,94 ng/dl (RN 0,93-1,90 ng/dl) TSH 0,007 µUI/ml (RN 0,27-4,20) Anticuerpos anti-TPO, anti-Tiroglobulina y TSI negativos; parámetros de valoración nutricional sugerentes de desnutrición proteica moderada aguda: Albúmina 2,8g/dl (RN 3,5-5), Prealbúmina 10,5 mg/dl (RN 20-40); el estudio hormonal muestra Prolactina 30,7 ng/ml; Estradiol 17-beta 610,2 pg/ml (RN 25,8-60,7) FSH < 0,1 IU/L, LH 2,30 UI/L (RN 1,7-8,6), Testosterona 12,34 ng/ml (RN 2,2-9); Globulina SHBG >200 nmol/l (RN 18,3-54,1). Marcadores tumorales: Beta HCG total 515364 mIU/ml; AFP 382,5 ng/ml.; LDH 2852 U/L (RN 240-480). La gammagrafía de tiroides (Tc99m. Pernectato Sódico) muestra un aumento difuso de captación del radiofármaco.

FIGURA:
1A.

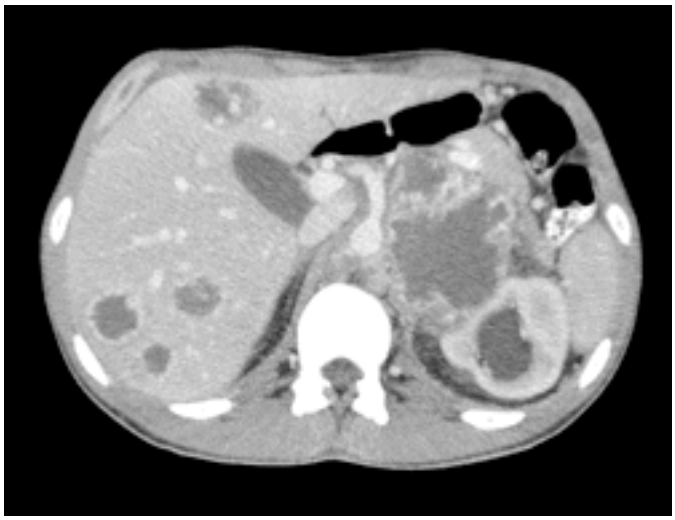


FIGURA:
1B.

Dada la sospecha clínica de hipertiroidismo paraneoplásico mediado por HCG, se instaura tratamiento con tiamazol 5 mg al día y propanolol 10 mg cada 8 horas junto con primer ciclo de quimioterapia esquema VIP (vinblastina, ifosfamida y cisplatino). Se prescriben suplementos nutricionales orales hipercalóricos por desnutrición mixta moderada-severa que aportan 900 kcal/día, 33,6 g de proteínas/día.

La analítica tres semanas después del inicio de tratamiento muestra: Testosterona 8,42 ng/ml; SHBG 80,9 nmol/L; TSH 1,34 µUI/mL; T4 1,34 ng/dl: T3 2,70 pg/mL; Estradiol-17 beta 92 pg/mL; FSH>0,1 UI/L, LH<0,10 UI/L.; AFP 231,6 ng/mL; beta -HCG total 8044 mUI/mL.

Los teratomas con transformación maligna o teratomas con malignidad de tipo somático (Rabdomiosarcoma en este caso) constituyen una entidad poco frecuente que se define como una neoplasia de origen no germinal que se origina en el seno de un tumor de células germinales2. La elevación de marcadores tumorales no puede atribuirse a elementos propios del teratoma, la mayoría de los TCGNS están formados por una mezcla de células de diferentes tejidos. De ellos el más agresivo, y el que produce niveles más elevados de HCG es el coriocarcinoma3. La elevación más que moderada de AFP (>60 ng/dl), hace pensar en la presencia concomitante de tumor del seno endodérmico4.

La HCG pertenece a una familia de glucoproteínas que incluye también la LH, la FSH y TSH, con las que comparte la misma subunidad alfa5. La afinidad de la HCG por los receptores de TSH es baja, no obstante, niveles marcadamente elevados de HCG, normalemente cuando superan las 50000 UI/L, activan los receptores de TSH en el tiroides, dando como resultado una imagen de captación difusa de lodo radiactivo en la gammagrafía así como a la elevación de hormonas tiroideas (T4 y T3) y supresión de TSH y TRH3.

La ginecomastia se debe a un exceso de actividad de estrógenos con respecto a andrógenos sobre los receptores de al glándula mamaria. La LH y la HCG comparten el mismo receptor, sin embargo, la HCG tiene una vida media circulante considerablemente más larga y un efecto más potente en el receptor LH-HCG. Como consecuencia, la HCG aumenta la actividad de la aromatasa en las células de Leydig, estimulando en el testículo la producción tanto de testosterona como de estradiol 3,6. Además, hasta un

40% de los pacientes con hipertiroidismo pueden desarrollar ginecomastia transitoria debido a un aumento de SHBG y progesterona así como de la aromatización de andrógenos a estrógenos6.

El pronóstico asociado a los tumores germinales metastásicos se basa en la presencia o no de tres factores: tumor mediastínico primario, metástasis viscerales no pulmonares y la elevación de marcadores tumorales después de la orquiectomía. La presencia de estos dos últimos factores condician un mal pronóstico en nuestro paciente. La supervivencia a largo plazo de los pacientes con mal pronóstico es del 50% aproximadamente3. El manejo del hipertiroidismo paraneoplásico debe fundamentarse en el de la causa que lo provoca, en este caso, el tratamiento con quimioterapia ha normalizado las hormonas tiroideas de manera paralela a la disminución de los marcadores tumorales. El tratamiento con antitiroideos de síntesis y beta bloqueantes puede considerarse como tratamiento adyuvante7.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oosting SF, de Hass EC, Links TP, de Bruin D, Sluiter WJ, de Jong IJ, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, Gietema JA. Prevalence of paraneoplastic hyperthyroidism in patients with metastatic non-seminomatous germ-cell tumors. Ann Oncol. 2010;21(1):104–108

2. Eble JN, Sauter G, Epstein JL, Sesterhenn IA. World Helth Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinay System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press, 2004:218:212-274.

3. Pallais JC, McInnis M, Saylor PJ, Wu RI. Case 38-2015: A21-Year-Old Man with Fatigue and Weight Lost. Case Records of the Massachusetts General Hospital.N Engl J Med 2015; 373:2358-2369

4. Talerman A, Haije WG, Baggerman L.Serum alphafetoprotein (AFP) in patients with germ cell tumors of the gonads and extragonadal sites: correlation between endodermal sinus (yolk sac) tumor and raised serum AFP. Cancer 1980; 46(2) 380.

5. Jiang X, Dias JA, He X. Structural biology of glycoprotein hormones and their receptors: insights to signaling. Mol Cell. Endocrinol 2014; 382: 424-51.

6. Narula HS, Carlson HE. Gynecomastia-pathophysiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol 2014; 10:684-98.

7. Meister LH, Hauck PR, Graf H. Hyperthyroism due to secretion of human chorionic gonadotropin in a patient with metastatic choriocarcinoma. Arq Bras Endocrinol Metabol 2005; 49(2):319-322.

caso 39

OSTEOPOROSIS DE CAUSA ENDOCRINOLÓGICA: HPP; OTRAS OPCIONES NO QUIRÚRGICAS. A PROPÓSITO DE UN CASO

AUTORES:
Berrio Miranda M[1]
Serrano Laguna MC[1]
Muñoz Martín A[2]
Garrido Pareja F[3]

CENTRO DE TRABAJO:
[1] Endocrinología y Nutrición. Hospital Campus de la Salud. Granada
[2] Endocrinología y Nutrición. H. Inmaculada. Granada
[3] Radiólogo Intervencionista
Hospital Campus de la Salud y H. Inmaculada. Granada

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es un trastorno esquelético caracterizado por una resistencia ósea comprometida por diferentes motivos que ocasiona que los huesos se vuelvan anormalmente delgados, frágiles y más propensos a ser fracturados.

A lo largo de la vida, el hueso más maduro es reabsorbido por osteoclastos siendo reemplazado por hueso elaborado por los osteoblastos, originando la remodelación. Cuando este proceso es desequilibrado a favor de los osteoclastos en relación con la necesidad de remodelación o bien existe una insuficiencia de osteoblastos, se origina los cambios fisiopatológicos necesarios para que se produzca la osteoporosis.

El mayor riesgo de padecer esta enfermedad lo tienen las mujeres tras la menopausia dado los niveles bajos de estrógenos, hormona protectora de la masa ósea. Pero existen otras muchas causas que favorecen el desarrollo de esta fragilidad ósea y el mayor riesgo de fracturas como la edad avanzada, la oxidación de lípidos, la disminución de la actividad física así como la corticoterapia.

Afortunadamente, el tratamiento preventivo ayuda a mantener e incluso aumentar la densidad ósea, originando en estas mujeres un retraso en la aparición o bien que nunca aparezca esta enfermedad. En aquellos casos ya afectados por la osteoporosis, el diagnóstico rápido de la pérdida ósea y la evaluación del riesgo de fractura son esenciales ya que existen terapias que pueden retardar esta pérdida.

Presentamos el caso de una mujer de 52 años con hiperparatirodismo, tratada con ablación percutánea por radiofrecuencia (RFA) guiada por ultrasonido. El adenoma paratiroideo es una causa muy importante y prevalente de hiperparatirodismo primario y osteoporosis secundaria.

CASO CLÍNICO

Endocrinología y Nutrición. Hospital Campus de la Salud (Granada).

Acude a nuestra consulta una paciente de 52 años para consultar por una Osteoporosis de reciente diagnóstico, con los siguientes valores en la densitometría ósea: Columna lumbar Z-score: -1,8, T-Score: -3,1; Cadera: Z-score:-1,7, T-score: -2,6.

No presenta AF de interés; no osteoporosis en madre ni tías.

La paciente no presenta antecedentes personales de interés, salvo que fue sometida a cesárea hace 23 años. Niega hábitos tóxicos como tabaquismo o alcohol.

Como tratamiento actual toma Demilos®: Calcio 600 mg/colecalciferol 1000 UI al día, desde hace unas semanas a raíz del diagnóstico. Niega alergias medicamentosas conocidas.

La paciente trabaja como profesora en un instituto a 1 hora de su casa, pero realiza ejercicio físico prácticamente a diario, sobre todo running (al aire libre). En la encuesta dietética comprobamos dieta mediterránea, variada; rica en agua y con frutas y verdura, legumbres y lácteos (mínimo de 3-4 al día).

A la anamnesis dirigida, la paciente continúa con menstruaciones. No ha presentado episodios previos de litiasis renales y tampoco de fracturas patológicas ni vertebrales; sólo destaca una fisura de costal tras golpe pequeño hacía 3 años.

En la exploración física destaca un buen estado general, alerta, orientada en las tres esferas y colaboradora. Normohidratada, normocoloreada y

normoperfundida. Presenta un peso de 50 Kg para una talla de 154 cm, obteniendo un Índice de masa corporal de 21 Kg/m2.

La exploración del cuello nos permite objetivar una glándula tiroidea sin aumentar de tamaño, elástica a la palpación y desplazable con la deglución, sin presencia de nódulos. No palpo adenopatías cervicales.

Solicitamos analítica para estudio de metabolismo fósforo-cálcico (5/8/2014): HG normal, Glu 100 mg/d, creatinina 0,8 mg/dl, Calcio 10 mg/dl, Fósforo 3,5 mg/dl, Calcio corregido 9,89 mg/dl, 25 OH vitamina D 26 ng/ml (20-100), calciuria 24 horas normal, PTH 174** pg/ml (16-87).

Ante la sospecha de hiperparatiroidismo (HPP) normocalcémico solicitamos Gammagrafía de paratiroides MIBI, que nos informa de un aumento de la captación en la glándula paratiroidea inferior derecha. Dicha captación se correspondía ecográficamente con imagen nodular de aproximadamente 1 cm homogénea, hiperecoica.

Presentando el caso en sesión conjunta con Cirugía Endocrinológica y Radiología Intervencionista, así como basándonos en las últimas guías de 2013, se decidió la realización de ablación mediante radiofrecuencia del adenoma, llevándose a cabo el día 9 de diciembre de 2014. La paciente es informada de la técnica, riesgos y beneficios con respecto al tratamiento habitual, firmando su consentimiento.

Técnica de realización:

La técnica se realizó bajo sedación consciente y anestesia local.

Se utilizó para la ablación del adenoma una aguja de radiofrecuencia para tiroides con punta activa de 5 mm y se hizo percutánea bajo control ecográfico.

El tiempo de ablación fue menor de 2 minutos, dado el pequeño volumen de la lesión, y para evitar la afectación de pares craneales o estructuras adyacentes se realizó hidrodisección del nódulo con suero glucosado, el tiempo total de intervención fue aproximadamente de 30 minutos. La paciente fue dada de alta a las dos horas de la intervención con tratamiento analgésico condicional y no necesitó más tratamiento.

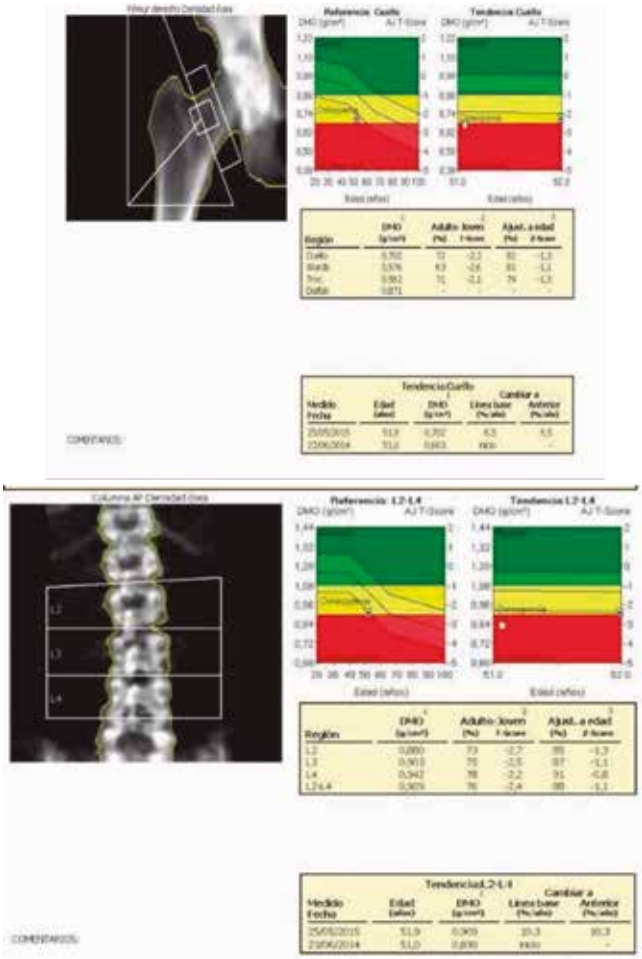
Tras el procedimiento, revisamos a la paciente por primera vez al mes (25/1/2015), la paciente se encontraba estable clínicamente. No había presentado fracturas desde la última vez que la evaluamos.

Valoramos la analítica en donde destacaba unos niveles de PTH elevados aunque tendentes a la normalización (93,07** pg/ml) junto con calcio corregido por proteínas 9,2, Fósforo 4,9 mg/dl. Añadimos tratamiento con alendronato semanal y mastical D 1 comp al día, ante la sospecha de una posible reactivación de la funcionalidad del adenoma.

A los seis meses del procedimiento (30/6/2015), encontramos una normalización de los valores de la PTH que se acompañan con una mejoría densitométrica:

- Analítica con perfil fosfo-cálcico: Calcio 10 mg/dl, fósforo 3,6, PTH 58,6 pg/ml (16-87).

- DXMO: CL T Score: -2,4 (previo a radiofrecuencia de adenoma paratiroideo: T Score: -3,1)



Las revisiones realizadas al año y a los dos años (25/12/2015 y 25/11/2016), presentan una estabilización de los niveles de PTH junto con mejoría evidente de la DXMO, manteniendo niveles de osteopenia.

- 25/12/2015: Niveles de PTH 54,2 pg/ml, siendo el resto de analítica normal. DXO: CL T-score -2 (previo -3,1), cadera T score -2.2 (previo - 2,6).

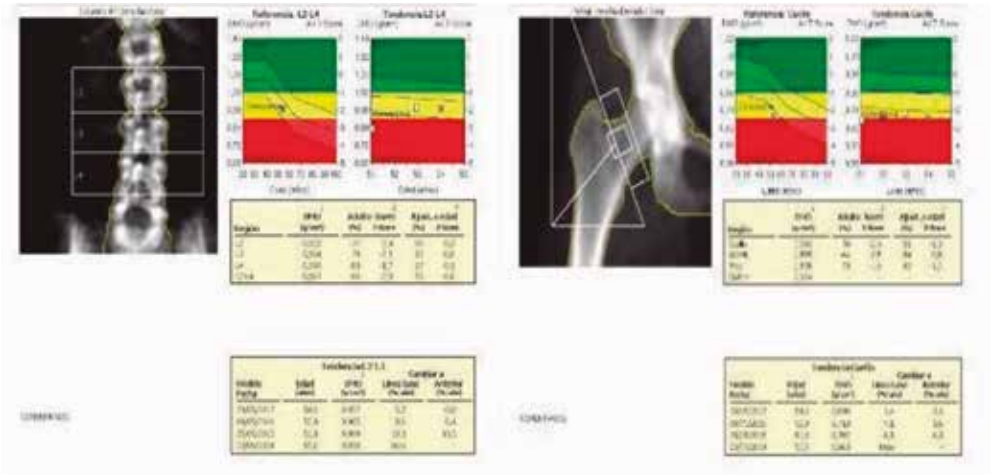
- 25/11/2016: PTH persistiendo en valores normales: 57 pg/ml y 25 OH vitamina D 19 ng/ml.

Tras tres años del procedimiento intervencionista, la paciente acude encontrándose estable sin presencia de síntomas sugerentes de hiperactividad hiperparatiroidea.

En las pruebas complementarias solicitadas destaca:

- Analítica: hemograma sin alteraciones salvo eosinofilia del 6.5%, glucemia 92, urea 31, creat 0.97, úrico 4.2, perfil hepático sin alteraciones, Na 138, K 4.4. Colesterol total 213, cLDL 103, cHDL 98, Tg 58. Ca 9.8, P 2.7, Mg 1.9, PTHi 91.7 (no disponemos de 25-OH-vit D)

- Densitometría ósea: T score CL -2, T score CF -2.4.



- Ecografía tiroides: "glándula tiroides de tamaño y esoestructura normal, con micromódulos subcentimétricos. Inferior al lóbulo derecho paratraqueal se observa una imagen nodular de 8 mm que pudiera corresponder con una glándula paratiroides. Se recomienda la realización de resonancia magnética".

La paciente continúa en tratamiento con ácido alendrónico semanal, Mastical D 1 comprimido diario e hidroferol 0.266 mg mensual.

Actualmente la paciente se encuentra en espera de resultados para obtener nuevos valores de parathormona y así clarificar el aumento de PTHi observada en la última revisión, posiblemente secundaria a un déficit de 25-OH-vitD. En caso contrario, valoraríamos la realización de alguna prueba de imagen.

DISCUSIÓN

El adenoma paratiroideo es una causa importante de hiperparatiroidismo primario. El tratamiento generalmente de elección implica la extirpación quirúrgica de una o más glándulas paratiroideas. Sin embargo, las técnicas de localización han impulsado el desarrollo de procedimientos no quirúrgicos, mínimamente invasivos, como la ablación de radiofrecuencia (RFA) bajo guía ultrasónica, que están ganando popularidad como un método de tratamiento. Los pacientes que hemos tratado mediante este tipo de técnica ha sido un total de cinco, la primera de ellas la expuesta en el caso. En todos ellos, a los 4 días de de RFA percutánea los niveles séricos PTHi en todos los paciente disminuyeron hasta valores de normalidad.

Por tanto, y aunque se necesitaría una mayor experiencia y seguimiento a largo plazo, consideramos la RFA una posible opción terapéutica segura y eficaz en el tratamiento de adenomas paratiroideos visibles ecográficamente.

BIBLIOGRAFÍA

John P. Bilezikian, Maria Luisa Brandi, Richard Eastell, Shonni J. Silverberg, Robert Udelsman, Claudio Marcocci, and John T. Potts Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary Hyperparathyroidism: Summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. Doi: 10.1210/jc.2014-1413.

Kim BS, Eom TI, Kang KH, Park SJ. Radiofrequency ablation of parathyroid in primary hyperparathyroidism. J Med Ultrason (2001). 2014 Ap;41(2):239-43.

Roussanka D, Kovatcheva, Jordan D. Vlahov, Alexander D. Shinkov, Anna- Maria Borissova, Joo Ha Hwang. High Intensity focused ultrasound to treat primary hyperparathyroidism: a feasibility study in four patients. AJR:195, October 2010: 830-835.

Xu SY, Wang Y, Xie Q, Wu HY. Percutaneus sonography ablation in the managent of parathyroid adenoma. Singapure Med J. 2013. May 9. Doi: 10.11622.

caso 40

CUANDO LA DIABETES SOLO ES LA PUNTA DEL ICEBERG

AUTORES:
Déniz García A
Remón Ruiz P
Cózar Dueñas M
Dueñas Disotuar S
Gallego Casado C
Pumar López A
Dios Fuentes M E
Soto Moreno A

CENTRO DE TRABAJO:
Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Sevilla

INTRODUCCIÓN

Son bien conocidos los datos demográficos de la diabetes. Es un problema de salud mundial, con cifras de prevalencia e incidencia abrumadoras: más de 422 millones de afectos en 2014 a nivel mundial. En España tenemos una prevalencia cercana al 10% y fue responsable directa del 3% de la mortalidad dicho año. Estas cifras no hacen más que crecer (1, 2). Mucho hay publicado al respecto, con guías de práctica clínica que se revisan anualmente por grupos de trabajo de prestigio. No obstante, hoy presentamos el caso de una mujer de 65 años afecta de diabetes mellitus tipo 2 (D.M.2), cuya descompensación metabólica aguda era solo una parte de otro proceso subyacente. La diabetes en este caso era solo la punta del iceberg.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Una mujer de 65 años es derivada a nuestro servicio desde Atención Primaria por descompensación glucémica aguda con dificultad para su control.

Entre sus antecedentes personales destaca el diagnóstico de diabetes mellitus en 2014 (al diagnóstico presentó glucemia >300mg/dl y A1c del 12%). Se trató con antidiabéticos orales (ADOs) y logra aceptable control metabólico con A1c del 6.8% Hasta la fecha no se conocian complicaciones

microvasculares salvo por una determinación de microalbuminuria positiva. Respecto a posibles complicaciones macrovasculares cabe mencionar un ictus isquémico en 1992 y otro lacunar en 2008, ambos sin secuelas y previos al diagnóstico de diabetes. No infartos de miocardio.

Otros antecedentes de interés incluyen: hipertensión arterial, dislipemia, adenocarcinoma uterino tratado con histerectomía y ooforectomía total en 2003 y radioterapia posterior, en remisión. Sepsis biliar en contexto de colangitis grave relacionada con colelitiasis en 2015. Hipertensión ocular. Otras intervenciones quirúrgicas: apendicectomía, colecistectomía abierta, colédoco-duodenostomía. No destaca ningún antecedente familiar de diabetes, patología tiroidea o neoplasias.

Tratamiento antes de la descompensación glucémica: glipizida 15mg, amlodipino 10mg, moxonidina 200mcg, simvastatina 40mg, ácido acetilsalicílico 100mg, omeprazol 20mg, escitalopram 10mg, blokium 100/25mg.

La descompensación de su diabetes se detectó cuando la paciente consulta en atención primaria por síntomas de astenia, pérdida de peso, sed y poliuria de varias semanas de evolución. Su médico solicitó analítica completa, un test de sangre oculta en heces (SOH) y CA 19.9. Se detectó glucemia >300mg/dl, A1c del 14%, SOH positiva 2/3 y CA 19.9 elevado. El caso se derivó a Digestivo y se inició tratamiento con comenzó sitagliptina 50mg/d y Humalog basal, doblando glipizide a 30mg/d, tras lo cual persistieron glucemias >300mg/dl. Previo a la descompensación, el control había sido aceptable con glipizide, obteniendo A1c de 6.8% durante 2 años (no uso de metformina por mala tolerancia digestiva). En la exploración física destaca peso de 49.7kg, talla 1.56m e IMC 20.4 kg/m2 sin datos patológicos en la exploración por aparatos y sistemas.

Los datos de la última analítica 29/04/16 eran: glucemia 309 mg/dl, iones y función renal en rango normal. Colesterol total 169 mg/dl, HDL 51 mg/dl, LDL 83 mg/dl, Triglicéridos 175 mg/dl. Marcadores tumorales: antígeno carcinoembrionario 3ng/ml, CA 19.9 1005 U/ml. Excreción urinaria de albúmina 167 mg/g. A1c 14.5%, TSH 4.4 uU/ml, T4L 1.6 ng/dl. Hemograma: tres series en rango normal. Ferritina 16, VSG 14.

PLAN DE ACTUACIÓN

Con los diagnósticos de diabetes mellitus tipo 2 de perfil insulinopénico con descompensación aguda y nefropatía en fase microalbuminúrica y síndrome constitucional con sospecha de etiología neoplásica digestiva, en estudio, se decidió tomar una serie de medidas generales que incluyeron iniciar programa de despistaje de complicaciones de DM-2 en centro de salud, controles de glucemia antes y dos horas después de cada comida, controles de tensión arterial diarios. Deberá realizarse una nueva analítica de control que incluya autoinmundiad pancreática y péptido C. Además, se indicó este tratamiento farmacológico: suspender glipizida e insulina humalog basal, mantener sitagliptina 50mg, iniciar toujeo 13 UI a las 23h y novorapid 4-4-4 UI.

EVOLUCIÓN

En posteriores revisiones se ajusta el tratamiento intensificado la insulinoterapia. Recupera 2kg, la A1c bajó a 9.3% y luego al 7% tras 2 meses y se obtuvo un péptido C de 0.97 y perfil de autoinmunidad negativo para anticuerpos antiGAD, IA2 e insulina. La glucemia preprandial estaba controlada pero había importante variabilidad postprandial. La pérdida de peso reapareció en los meses siguientes, manteniendo el control glucémico.

De forma paralela, en Digestivo se continuó estudiando a la paciente por la sospecha de neoplasia como causante del síndrome constitucional. Las pruebas realizadas fueron: Endoscopia oral: Pólipo hiperplásico que se biopsia. Colonoscopia: Pólipo sésil de 3mm a 30cm de MAE, resecado y recuperado. TC abdomen sin contraste: Estigmas de afectación biliopancreática previa y aerobilia izquierda en relación a la papilotomía con dudosa imagen de masa en cabeza de páncreas VS pancreatitis focal. Colangioresonancia: Signos de probable neoplasia en cabeza pancreática que podría estar infiltrando pared medial duodenal, englobando a la vena mesentérica superior y contactando con ramas medias de la arteria mesentérica superior. Cambios postquirúrgicos con anastomosis biliodigestiva y aerobilia en árbol biliar izquierdo, sin observar clara dilatación de la vía biliar intrahepática. Múltiples nódulos hepáticos que presentan realce en anillo en fase arterial en relación a probable diseminación metastásica. Nódulos pulmonares en

base derecha que también son de características sospechosas. Ecografía y biopsia hepática percutánea: Se identifican múltiples nódulos sólidos hipoecogénicos hepáticos, sugestivos de metástasis. Realizan biopsia bajo control ecográfico de una nodulación de 1cm en segmento IV. La morfología parece concordante con un origen pancreato-biliar; aunque se realizó estudio IHQ por el antecedente de adenocarcinoma uterino en 2003. Anatomía patológica de la biopsia hepática: inmunotinción presente para CK7 y CK19, con negatividad para CK20, RE, cdx-2 y TTF1; perfil concordante con la impresión diagnóstica de origen pancreato-biliar.

Finalmente es diagnosticada de adenocarcinoma de páncreas con metástasis hepática (estadio IV) por lo que es derivada a Oncología bajo tratamiento sintomático con kreon y tramadol/paracetamol Además, su médico de atención primaria la derivó a Hospitalización Domiciliaria para control del dolor. En Oncología se informa a paciente y acompañantes de los hallazgos y sus implicaciones. Dada su alta puntuación en la escala ECOG y los datos en la última analítica de alteración de la coagulación (probablemente por disfunción hepática), el tratamiento quimioterápico, que sería paliativo, no se consideró indicado. En el seguimiento posterior desarrolla como complicaciones reseñables una trombosis venosa profunda en miembro inferior derecho, una retención aguda de orina y una infección del tracto urinario además de progresivo deterioro sintomático. Actualmente está en seguimiento por Hospitalización Domiciliaria.

DISCUSIÓN: LA RELACIÓN ENTRE DIABETES Y CÁNCER DE PÁNCREAS

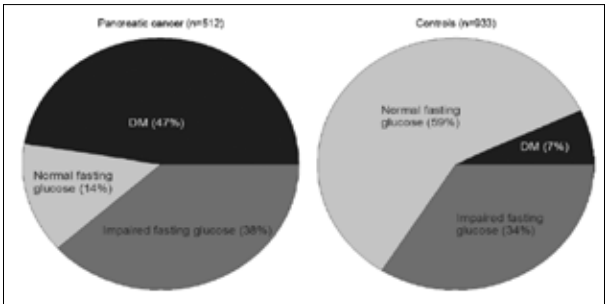


Figura 1: estatus glucémico y cáncer pancreático (C.P.). Se define *normal fasting glucose* como glucemia en ayunas < 100mg/dl, impaired fasting glucose entre 100-125mg/dl y D.M. a partir de 126 mg/dl. La proporción de D.M. de reciente diagnóstico (< 2 años) en cada grupo fue del 74% para el grupo de C.P. y del 53% para el grupo control (6).

La prevalencia de D.M. en pacientes con cáncer pancreático (C.P.) alcanza el 65% y la prevalencia de D.M. de reciente diagnóstico (2-3 años tras el diagnóstico de C.P.) en estos pacientes sobrepasa el 50%. Estas cifras son muy superiores si las comparamos con las de otras neoplasias (3, 4). La asociación entre ambas patologías se ha intentado explicar de varias formas, destacando un efecto diabetogénico del C.P. y un efecto pro-neoplásico de la D.M. Estas hipótesis se basan en los siguientes hechos: 1. La mortalidad por cáncer es mayor en pacientes diagnosticados de D.M.-2. 2. La prevalencia de D.M.-2 en pacientes con C.P. es mayor que en otras neoplasias incluso tras ajustar por género, edad, alcohol y tabaco. 3. Se han descrito biomarcadores secretados por el C.P. con efecto diabetógeno como son IAPP, la proteína ligadora de calcio 107 y la metaloproteinasa de matriz/vanin-1 entre otros. 4. Diversos eventos que ocurren en la diabetes son potenciales agentes que aceleran el crecimiento tumoral, a saber: hiperinsulinismo, insulino-resistencia, elevación de glucagón, estado pro-inflamatorio con mayor generación de radicales libres. Y por último, 5. Se han reportado casos de mejoría del control glucémico tras extirpar el C. P. (5, 6 y 7).

En diversos estudios, incluyendo metanálisis (7), se ha demostrado la existencia de una fuerte asociación entre C.P. y D.M. de nuevo diagnóstico (ver figura 1). La importancia de conocer esta asociación está en que se estima que el C.P. (adenocarcinoma ductal) causa >250.000 muertes/año, con un pobre pronóstico tras el diagnóstico (supervivencia a 5 años <1%). Estos datos se atribuyen a que cuando son diagnosticados, los C.P. ya están muy avanzados. Una minoría de casos son subsidiarios de cirugía potencialmente curativa. Si el debut de la D.M. o una descompensación aguda de una D.M. preexistente pudiera acelerar el diagnóstico del C.P., podríamos mejorar el pronóstico de estos pacientes (8).

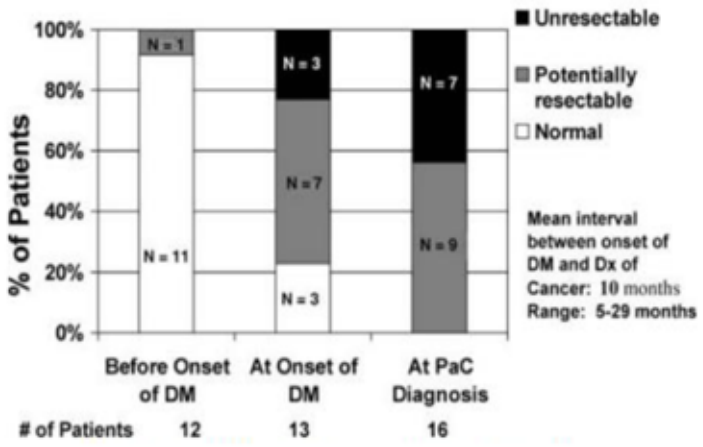


Figura 2: datos de 30 pacientes diagnosticados de C.P. con TC abdominal disponible previo al diagnóstico. De 30 pacientes, a 16 se les conocía fecha de diagnóstico de D.M. De estos, 12 disponían de TC previo al diagnóstico de D.M., 13 lo realizaron en el momento del diagnóstico de D.M. y en 16 se realizó TC y se diagnosticó el C.P (nótese que un mismo paciente puede haberse sometido a más de un TC). En 9, esta fecha coincidía con la del diagnóstico del C.P, 7 fueron diagnosticadas previamente (media de 10 meses, rango 5-29 meses antes). En el debut de D.M. la mayoría de pacientes tenía un C.P. potencialmente resecable. El tamaño muestral es limitado (8).

Hasta la fecha no hay evidencia suficiente para estandarizar una estrategia de cribado, pero conocemos los factores que, unidos a diabetes de reciente diagnóstico, podrían ponernos tras la pista: edad mayor de 65 años, no antecedentes familiares de D.M., pérdida de peso antes y después de iniciar tratamiento antidiabético, estatus de fumador y ausencia de obesidad. La asociación de varios de estos factores incrementa notablemente la probabilidad de que estemos ante un posible C. P. como causa de la descompensación diabética.

BIBLIOGRAFÍA

(1) Informe mundial sobre la diabetes. Resumen de orientación. Organización Mundial de la Salud. 2016.

(2) Perfiles de los países para la diabetes, 2016 - España. Organización Mundial de la Salud. 2016.

(3) Gaurav Aggarwal, Pratima Kamada, et al. "Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers". Pancreas March ; 42(2): 198-201.

(4) Rahul Pannala, Jeffery B. Lierness et al. "Prevalence and clinical profile of pancreatic cáncer-associated diabetes mellitus". Gastroenterology 2008; 134:981-987.

(5) Raghuwansh P Sah, Sajan Jiv Singh Nagpal et al. "New insights into pancreatic cáncer-induc paraneoplastic diabetes". Gastroenterol. Hepatol. 2013;10, 423-433.

(6) Rahul Pannala, Jeffery B. Leirness et al. "Prevalence and Clinical Profile of Pancreatic Cancer-Associated Diabetes Mellitus". Gastroenterology 2008 ; 134-981-987.

(7) Pikli Batabyal, Stephen Vander Hoorn et al. "Association of Diabetes Mellitus and Pancreatic Adenocarcinoma: A Meta-Analysis of 88 Studies". Ann Surg Oncol (2014) 21:2453-2462.

(8) Mario Pelaez-Luna, Naoki Takahashi et al. "Resectability of Presymptomatic Pancreatic Cancer and Its Relationship to Onset of Diabetes: A Retrospective Review of CT Scans and Fasting Glucose Values Prior to Diagnosis". Am J Gastroenterol 2007;102:2157-2163.

caso 41

PARAGANGLIOMA TIROIDEO

AUTORES:
García Pérez F
Martínez de Pinillos Gordillo G
Romero Porcel A
Carretero Marín C
Jiménez Sánchez A
Cózar León MV

CENTRO DE TRABAJO:
UGC de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario de Valme
Sevilla

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una mujer de 84 años, derivada a Endocrinología por hipotiroidismo secundario a amiodarona. Debido a la palpación de un tiroides aumentado de tamaño se solicita una ecografía tiroidea describiéndose un nódulo de 24 mm de diámetro máximo localizado en lóbulo tiroideo izquierdo, de aspecto hipoecogénico, polilobulado, heterogéneo e hipervascularizado.

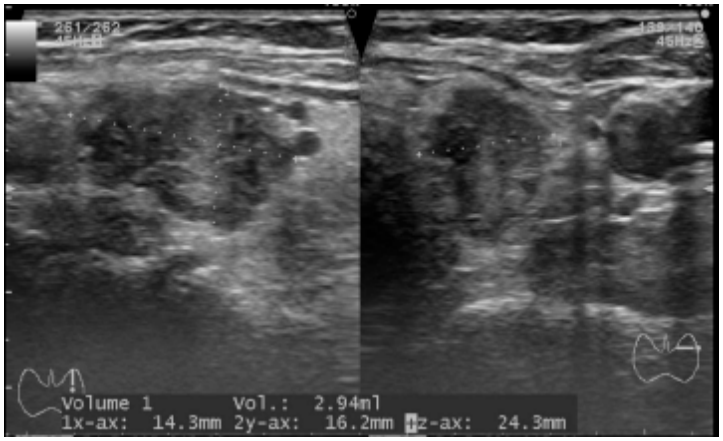


FIGURA 1.
Ecografía tiroidea donde se visualiza el nódulo a nivel de lóbulo tiroideo izquierdo.

Tratándose de un nódulo ecográficamente muy sospechoso se procede a realizar la PAAF, cuya citología es informada como sospechosa de malignidad y sugestivo de carcinoma pobremente diferenciado, sin evidencias de diferenciación papilar ni folicular. Para completar estudio previo a cirugía se solicita PET-TAC con FDG de tórax-abdomen mostrando un depósito patológico del trazador a nivel tiroideo con un SUV máximo de 4.2, sin hallazgos sugestivos de malignidad en otras localizaciones.

Ante la ausencia de captación del trazador extratiroideo, se opta por realizar una hemitiroidectomia izquierda con biopsia intraoperatoria. La anatomía patológica refleja serias dudas sobre si la formación nodular es realmente de origen tiroideo, describiéndose signos de infiltración de nervios y músculo adyacentes.

Tras completar la tiroidectomía total y con la ayuda de la inmunohistoquímica, la biopsia es informada como paraganglioma adyacente a tiroides, con un bajo índice proliferativo Ki67<2%. La inmunohistoquímica fue positiva para cromogranina, enolasa, sinaptofisina y S-100; y negativa para citoqueratinas (CK AE1- AE3) y calcitonina.

Clínicamente la paciente se encontraba asintomática, sin presencia de paroxismos adrenérgicos o hipertensión. Se solicitaron metanefrinas en orina 24h y Cromogranina A que resultaron ser normales, por lo que se etiqueta al paraganglioma tiroideo como no funcionante.

Ante la posibilidad de tratarse de una forma familiar, se solicita estudio genético para descartar en primer lugar mutación de alguno de los genes que codifican las diferentes subunidades del complejo enzimático de la succinato deshidrogenasa (SDH).

El estudio genético dirigido confirma la existencia de una mutación de la SDHB en heterocigosis, compatible con Síndrome Paraganglioma Hereditario tipo 4 (PGL4). Dicho estudio se amplía a sus 5 hijos, estando actualmente sus resultados pendientes.

DISCUSIÓN

Introducción

Los paragangliomas son unos tumores neuroendocrinos derivado de los paraganglios extra-adrenales del sistema nervioso autonómico. Los paragangliomas de cabeza y cuello comprenden sólo el 0,6% de todos los tumores de cabeza y cuello. Se estima una prevalencia de paraganglioma tiroideo del 0,5% de todos los paragangliomas de cabeza y cuello, por lo que son extremadamente raros.

Se cree que los paragangliomas tiroideos surgen de un paraganglio laríngeo inferior, localizado a lo largo del nervio laríngeo recurrente o de la propia cápsula tiroidea, explicando dicha localización.

Diagnóstico

El diagnóstico del paraganglioma tiroideo resulta ser a menudo un desafío ya que debido a sus características citológicas e histológicas pueden diagnosticarse erróneamente como neoplasia folicular, carcinoma medular de tiroides, adenoma paratiroideo, otros tumores neuroendocrinos o incluso como un nódulo tiroideo benigno.

La tinción inmunohistoquímica es esencial para establecer el diagnóstico y diferenciarlo de otros tumores. La inmunohistoquímica para los paragangliomas es típicamente positiva para enolasa neuroespecífica, cromogranina A, sinaptofisina y S-100; y negativa para citoqueratinas, CAM 5.2, PTH, calcitonina, CEA, tiroglobulina y factor de transcripción tiroidea 1 (TTF-1).1

Es importante diferenciar los paranganglíomas tiroideos de otros tumores debido a que presentan un tratamiento distinto, especialmente en portadores de mutaciones de genes SDHB, SDHC y SDHD, en cuyos casos se recomienda ampliar los estudios de imagen a otras localizaciones del sistema nervioso autónomo y una vigilancia periódica.2

Anatomía patológica

La mayoría de los paragangliomas tiroideos son nódulos solitarios. Usualmente son tumores sólidos grandes, bien circunscritos y parcial o completamente encapsulados, aunque son frecuentes los casos de paragangliomas con un patrón de crecimiento infiltrante a tejidos peritiroideos.

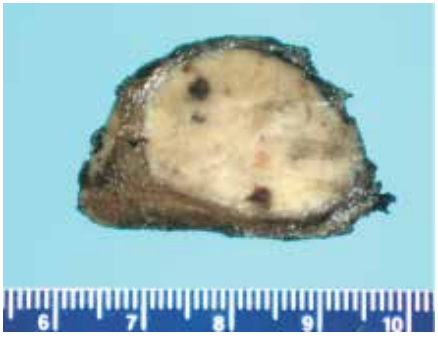


FIGURA 2.
Corte de una pieza de tiroides que muestra un tumor grande y bien circunscrito.1

Genética

Los paragangliomas causados por mutaciones de los genes de la succinato deshidrogenasa (SDH) constituyen la mayor parte de los casos familiares. El complejo SDH está compuesto de 4 subunidades codificadas por 4 genes de succinato deshidrogenasa (SDHA, SDHB, SDHC y SDHD). El paraganglioma familiar tipo 1 está asociado con la mutación de la subunidad SDHD; tipo 2 con mutación en el gen SDH5 / SDHAF2; tipo 3 con mutación en el gen SDHC; y el tipo 4 con mutación en el gen SDHB como fue nuestro caso.

La existencia de múltiples paragangliomas en cabeza y cuello, o bien la aparición conjunta de un paraganglioma en cabeza-cuello y un feocromocitoma sugieren mutaciones en SDHD, SDHB y en menor medida en los de SDHC. El riesgo para el desarrollo de malignidad es significativamente mayor en los pacientes con mutaciones SDHB, en comparación con mutaciones de SDHC, SDHD o tumores esporádicos.

Clínica

Generalmente los paragangliomas tiroideos se presentan como un nódulo tiroideo no funcionante, descubierto de manera accidental mediante pruebas de imagen. Su aparición tiene un fuerte predominio femenino y la edad media de presentación es de 48 años.

Los síntomas asociados a los paragangliomas tiroideos son infrecuentes y suelen estar en relación al efecto masa a nivel cervical anterior (disfagia, disnea, estridor y hemoptisis). La incidencia de paragangliomas funcionantes en cabeza y cuello es tan sólo del 1% al 3%, habiéndose descrito en la literatura un solo caso de paraganglioma tiroideo funcionante.3

El perfil de secreción de catecolaminas de los paragangliomas depende de la localización anatómica y genotipo del tumor. Los tumores con la misma mutación pueden ser incluso funcionantes o no dependiendo de si están situados en cabeza y cuello o en abdomen.

Los paragangliomas localizados en la base del cráneo, cabeza y cuello (incluido los de tiroides) 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 inexistente o mínima síntesis de catecolaminas, resultando clínicamente asintomáticos.

Por el contrario, los paragangliomas localizados en el área toracolumbar 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 paroxísticas.1

Tratamiento

El tratamiento de elección de los paragangliomas tiroideos es la escisión quirúrgica. Dependiendo del tamaño, el número de focos tumorales y el grado de compromiso, las diferentes opciones van desde la tiroidectomía subtotal hasta la tiroidectomía total. El beneficio de la radioterapia es controvertido. La disección electiva de los ganglios linfáticos no suele estar indicada.1

A nivel quirúrgico, los paragangliomas suelen sangrar de forma significativa y en ocasiones se encuentran adheridos a tejidos adyacentes como el nervio laríngeo.

Actualmente no existen marcadores histológicos o inmunohistoquímicos que distingan paragangliomas benignos de malignos. Según los criterios de la Organización Mundial de la Salud de 2004, la malignidad de un paraganglioma o feocromocitoma se define por la presencia de metástasis en sitios donde el tejido paraganglionar no está normalmente presente.

Los ganglios linfáticos son el sitio más común de diseminación regional, mientras que el pulmón, el hígado, el hueso y la piel son los sitios más comunes de metástasis a distancia.

Por tanto, debido a que estos tumores pueden desarrollar metástasis tardías y se asocian con un comportamiento impredecible, es recomendable realizar un seguimiento clínico, hormonal y mediante pruebas de imagen a largo plazo.

CONCLUSIONES

Los paragangliomas tiroideos son tumores extremadamente raros que se presentan como un nódulo tiroideo asintomático, generalmente 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.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee SM, Policarpio-Nicolas ML. Thyroid Paraganglioma. Arch Pathol Lab Med. 2015 Aug;139(8):1062-7.

2. Sangtian J, Evasovich MR, Harindhanavudhi T. A Rarity in a Common Disease: Thyroid Paraganglioma. Am J Med. 2017 Apr;130(4):e133-e135.

3. Skiadas PK, Kakavoulis TN, Gikonti IJ. Normalisation of blood pressure and heart rate after excision of a thyroid paraganglioma. Eur J Surg. 2001;167(5):392–394

caso 42

¿INSUFICIENCIA CUSHINGOIDE?

AUTORES:
Hernández García C
Díaz Perdigones CM
Cornejo Pareja IM
Molina Vega M
Damas Fuentes M
García Almeida JM
Tinahones Madueño FJ

CENTRO DE TRABAJO:
UCG Endocrinología y Nutrición
Hospital Virgen de la Victoria
Málaga

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia suprarrenal es un trastorno que se caracteriza por un déficit de glucocorticoides, al que se asocia en ocasiones un déficit de mineralcorticoides y/o andrógenos adrenales. Puede ser consecuencia de enfermedades intrínsecas del córtex adrenal (primaria), de procesos centrales tanto hipofisarios que afecten a la secreción de ACTH (secundaria) o de trastornos hipotalámicos que afecten la secreción de la hormona liberadora de CRH (terciaria) como es el caso que a continuación se presenta.

CASO CLÍNICO

Mujer de 44 años que consulta por cuadro de fatiga extrema, mareos, dolor generalizado, inflamación de extremidades, sudoración profusa y cese de las menstruaciones desde hace 6 meses. Había sido tratada de manera intermitente en los últimos 5 años con altas dosis de corticoides y fármacos analgésicos y opioides debido a múltiples algias osteomusculares que le habían derivado en una incapacidad total y una importante depresión. Se realizó analítica sanguínea en la que destacaba cortisol plasmático <0.2mg/dl, por lo que instauró tratamiento con Hidrocortisona por sospecha de Insuficiencia suprarrenal.

En la exploración física: Peso 112.3Kg, IMC 38.4, TA 130/80; no hiperpigmentación cutánea, facies redondeada, abdomen globuloso, doloroso a la palpación con estrías rojo-vinosas. Candidiasis en pliegue mamario y edemas con fóvea en MMII.

Durante su seguimiento, en ocasiones se hallaron valores de ACTH y cortisol en rangos normales, sin alteración de iones, hipotensión ni otros datos de insuficiencia suprarrenal primaria, por lo que se intentó la suspensión del tratamiento con corticoesteroides sin éxito por reaparición de la clínica. Sospechando una frenación yatrógena central del eje adrenal, se decide ingreso para analizar la respuesta clínica a la retirada de corticoides exógenos.

Presentaba valores disminuídos de LH y FSH y la ecografía de abdomen y RMN silla turca no evidenciaron patología. Se realizó un primer test de estímulo con 250 mcg ACTH de cara a establecer el diagnóstico, cuyos resultados a los 60 minutos fue de cortisol 3.2 mcg/dl y ACTH 1 pg/dl, hablando en contra de un déficit primario. Posteriormente se realizó test de estímulo con CRH por sospecha de una insuficiencia adrenal central:

CORTISOL		ACTH	
Basal	0.14 mcg/dl	Basal	1 pg/ml
15 min	0.26 mcg/dl	15 min	2.76 pg/ml
30 min	0.35 mcg/dl	30 min	2.86 pg/ml
45 min	0.31 mcg/dl	45 min	3.04 pg/ml
60 min	0.28 mcg/dl	60 min	2.99 pg/ml
90 min	0.23 mcg/dl	90 min	2.3 pg/ml
120 min	0.19 mcg/dl	120 min	1.9 pg/ml

TABLA 1.
Test de estímulo con CRH: elevación insuficiente para la normalidad de ACTH y cortisol.

Y un último test de hipoglucemia insulínica que confirmó nuestra sospecha:

	Basal	15 min	30 min	45 min	60 min
Glucosa	98 mg/dl	54 mg/dl	47 mg/dl	56 mg/dl	70 mg/dl
Cortisol	1.63 µg/dL	1.48 µg/dL	1.65 µg/dL	4.1 µg/dL	6.7 µg/dL
GH	0.03 ng/ml	0.06 ng/ml	1.36 ng/ml	4.09 ng/ml	2.99 ng/ml

TABLA 2.
Test de hipoglucemia insulínica para cortisol: resultados de estimulación parcial, sugiriendo déficit hipotalámico.

Todos estos datos nos indican frenación terciaria (hipotalámica) del eje hipotálamo-hipofisario, por lo que se retiró toda medicación que pudiera interferir en los mismos y se realizó un segundo test de estímulo con 250 mcg ACTH para evaluar la respuesta con resultados de: cortisol basal 0.72 mcg y ACTH 1.04 pg/dl; a los 30 min cortisol 5.6 mcg/dl y cortisol 6.38 mcg/dl a los 60 minutos. Estos resultados evidencian que la glándula estaba comenzando a responder.

Tras un período de lavado prudencial y de haber permanecido con tensión arterial óptima, sin alteración iónica ni otros signos de insuficiencia suprarrenal, se derivó al alta sin corticoesteroides y con una dosis de mantenimiento de tramadol de liberación prolongada para control de síntomas osteomusculares.

Juicio clínico: "Insuficiencia suprarrenal y ovárica terciaria por frenación del eje hipotálamo-hipofisario por opioides y corticoides exógenos" y "cuadro clínico de hipercortisolismo exógeno por uso yatrógeno de corticoterapia".

En las sucesivas revisiones, la paciente fue normalizando los niveles de: cortisol (6.22 µg/dL --> 14.44 µg/dL) y ACTH (14,7 --> ACTH 19.16 pg/mL --> 32.14 pg/mL), FSH 14.18 mUI/mL y LH 9.62 mUI/mL con recuperación y normalización de las menstruaciones, disminución de peso (99.6 Kg --> 92.4 Kg --> 90,9 Kg) y sin hallazgos clínico-analíticos de insuficiencia suprarrenal.

DISCUSIÓN

La prevalencia de insuficiencia adrenal primaria se estima en 35-60 casos por millón de habitantes y para la central en unos 150-280 casos por millón de habitantes.

En el diagnóstico diferencial si tenemos un valor de cortisol basal bajo, la prueba inicial es el test de ACTH, útil para evaluar la capacidad máxima de secreción de la corteza adrenal. Hablamos de insuficiencia primaria si tras las administración de 250 mcg de ACTH el cortisol superara los 18 g/dl. Si no alcanzáramos tal límite se realizaría un test de CRH ya que estaríamos ante un déficit adrenal central, de manera que si es en hipófisis (aumentaría la secreción de cortisol) y si el déficit es en hipotálamo (aumentaría la secreción tanto de ACTH como de cortisol tras la administración de 1 mcg de CRH por kilogramo de peso), si bien podría responder menos de lo esperado por aturdimiento adrenal. Si tras los test anteriores no alcanzáramos una sospecha diagnóstica definitiva, recurrimos al test de hipoglucemia insulínica

(gold estándar), el cual provoca una respuesta de mayor estrés provocando un aumento de ACTH, cortisol, GH, prolactina y la activación del sistema nervioso simpático. Se realiza con dosis de 0.05-0.15 U de insulina rápida por Kilogramo de peso, debiendo aumentar el cortisol plasmático al menos 6 mcg/dl tras alcanzar hipoglucemia sintomática (<40 mg/dl) para hablar de insuficiencia primaria. La hipoglucemia actúa en el hipotálamo estimulando la liberación de CRH y, por tanto, de ACTH y cortisol si el eje está preservado. En nuestro caso, los resultados de todos los test nos hacían sospechar un déficit hipotalámico aunque con atrofia adrenal ya que los resultados eran de estimulación parcial.

La terapia crónica con corticoides es la primera causa de insuficiencia adrenal de origen central; actúan inhibiendo la síntesis y la liberación de CRH y ACTH lo que desarrolla una atrofia adrenal. Si las dosis son elevadas, pueden incluso desarrollar una apariencia cushingoide pero se mantiene la secreción mineralcorticoide normal por mantenimiento de a integridad del sistema renina- angiotensina. El tiempo en que se desarrolla la supresión y la recuperación dependen de la dosis, el tipo de glucocorticoide y el tiempo y la vía de administración aunque comprende desde semanas hasta 18 meses.

La terapia con fármacos opioides es ampliamente usada en tratamientos crónicos sin reparar en los efectos a largo plazo del que ella puedan derivarse, como su efecto en el sistema endocrino, a menudo poco conocido e infraestimado. Pueden interferir en la secreción normal de todos los ejes hipotálamo-hipofisarios sin bien los que más se ven alterados son el adrenal y el gonadal (por ejemplo las mujeres heroinómanas, tras largo tiempo de adicción, desarrollan amenorrea secundaria por inhibición del estímulo de las gonadotropinas por bloqueo de la secreción de GnRH hipotalámica).

Está demostrado que pacientes dependientes a este tipo de fármacos o compuestos, tienen niveles crónicamente bajos de ACTH y concentraciones de cortisol que dificultan la capacidad del individuo para responder a los factores de estrés físicos, emocionales y metabólicos que conducen a un mayor riesgo cardiovascular, una salud mental anormal, complicaciones osteomusculares y alteraciones metabólicas.

Los propios facultativos, debemos ser conscientes de los efectos secundarios cruciales del uso prolongado de opiáceos en el sistema endocrino, ya que la relación es compleja y puede alterar el metabolismo homeostático de forma catastrófica. Debe hacerse un mayor énfasis en el uso de formulaciones no opioides, rotaciones y terapia calibrada de mantenimiento de los mismos en el manejo de pacientes con disfunción endocrina inducida.

BIBLIOGRAFÍA

- Waldemar Kanczkowski et al. Hypothalamo-pituitary and immune- dependent adrenal regulation during systemic inflammation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Sep 3; 110(36): 14801–14806.

- Das G. Chronic heroin dependence leading to adrenal insufficiency. Case Rep Endocrinol. 2014: 461816.

- Paz de Miguel Novoa Et al. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia suprarrenal en el adulto. Endocrinol Nutr. 2014;61(Supl. 1): 1- 35.

- Harry W. Daniell et al. Opioid Endocrinopathy in Women Consuming Prescribed Sustained-Action Opioids for Control of Nonmalignant Pain. The Journal of Pain, Vol 9, No 1 (January), 2008: pp 28-36.

- Gandhi P G, Shah N S, Khandelwal A G, Chauhan P, Menon P S. Evaluation of low dose ACTH stimulation test in suspected secondary adrenocortical insufficiency. J Postgrad Med 2002;48:280.

- Gerard Ruiz-Babot et al. New Directions for the Treatment of Adrenal Insufficiency. Front Endocrinol (Lausanne). 2015; 6: 70.

- Susana Belli, Javier Herrera, Gabriel Isaac, Carlos Sanz. Insuficiencia suprarrenal. RAEM • 2009 Vol 46 • No. 4.

- Fiszlejder, León. Pathophysiology of gonadal dysfunction in functional Hypothalamic Amenorrhea (FHA) and its relation to activation of the hypothalamicpituitary-adrenal axis. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. 2011, Vol 48, no2.

- M Maghnie et al. Evaluation of adrenal function in patients with growth hormone deficiency and hypothalamic–pituitary disorders: comparison between insulin-induced hypoglycemia, low-dose ACTH, standard ACTH and CRH stimulation tests. European Journal of Endocrinology (2005)152735–741.

caso 43

PARAGANGLIOMA Y POLICITEMIA: Azar o enfermedad

AUTORES:
Pablo Jesús Remón Ruiz
Ana Romero Lluch
Cecilia Gallego Casado
Suset Dueñas Disotuar
Miriam Cózar Dueñas
Elena Navarro González

CENTRO DE TRABAJO:
UGC de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Sevilla

INTRODUCCIÓN

Feocromocitomas y paragangliomas son tumores raros neuroendocrinos derivados de células cromoafines. La incidencia global de estos tumores es de alrededor de 2-5 pacientes por millón habitantes año. Los feocromocitomas se originan en la medula adrenal y son generalmente productores de catecolaminas mientras que los paragangliomas se originan en los paraganglios del sistema nervioso simpático o parasimpático y tanto su incidencia (0.5 por millón de habitantes) como su prevalencia de producción hormonal es menor que en los primeros. (1)

Los tumores secretores de catecolaminas pueden ser diagnosticados clínicamente a través de su triada clásica que consiste en: cefalea, sudoración y taquicardia. Sin embargo la mayoría de los pacientes no presentan estos síntomas pudiendo únicamente presentar episodios paroxísticos de hipertensión arterial (en torno al 50% de los pacientes), hipertensíon arterial considerada esencial o incluso ser normotensos.

La aproximación diagnóstica inicial, una vez establecida una probabilidad clínica previa, se basa en la determinación de hiperproducción catecolaminérgica a través de la medición de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en plasma o en orina. Para posteriormente realizar un estudio morfológico estructurado una vez se demuestre la hiperproducción. (2)

Clásicamente se consideraba que los feocromocitomas y paragangliomas (FEO/PGG) eran mayoritariamente tumores esporádicos con una baja

prevalencia de síndromes familiares (10%). Sin embargo los avances progresivos en genómica y en el estudio del desarrollo de estos tumores ha ido aumentando progresivamente el porcentaje de genes relacionados con FEO/PGG. Distintas cortes de FEO/PGG publicadas recientemente (3,4) han hallado prevalencias de hasta el 40% de mutaciones germinales asociadas. Actualmente son un total de 23 el número de mutaciones germinales asociadas a FEO/PGG.

Teniendo en cuenta lo anteriormente referido presentamos el caso de una paciente con un paraganglioma abdominal inicialmente categorizado como esporádico y posteriormente asociado a una mutación germinal heterocigota en el gen PHD2 y el de sus 3 hijos herederos heterocigotos de dicha mutación.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 68 años que consulta en nuestras consultas por primera vez en 2013 por sospecha de feocromocitoma. Como antecedentes de interés refería Diabetes Mellitus tipo 2 de 15 años de evolución sin complicaciones microvasculares asociadas, Dislipemia y carcinoma ductal infiltrante de mama izquierda tratada con cirugía conservadora y radioterapia y en remisión y sin poliglobulia.

La paciente inició estudio de Hipertensión refractaria ante HTA de 15 años de evolución con un mal control tensional ambulatorio a pesar de cuatro fármacos antihipertensivos (Atenolol 50 mg al día, Barnidipino 10 mg al día, Amiloride 5 mg al día e Hidroclorotiazida 50 mg al día). Se realizó ecocardiograma que denotó hipertrofia ventricular izquierda leve, electrocardiograma con hallazgos de hemibloqueo anterior izquierdo y metanefrinas urinarias con una elevación significativa (5 veces el valor de referencia) de las normetanefrinas en orina de 24 horas (Figura 2, 0 meses).

Ante los hallazgos se realizó estudio de imagen mediante TC de suprarrenales en el que se observa masa de 6 cm dependiente de adrenal derecha (figura 1, círculo rojo).

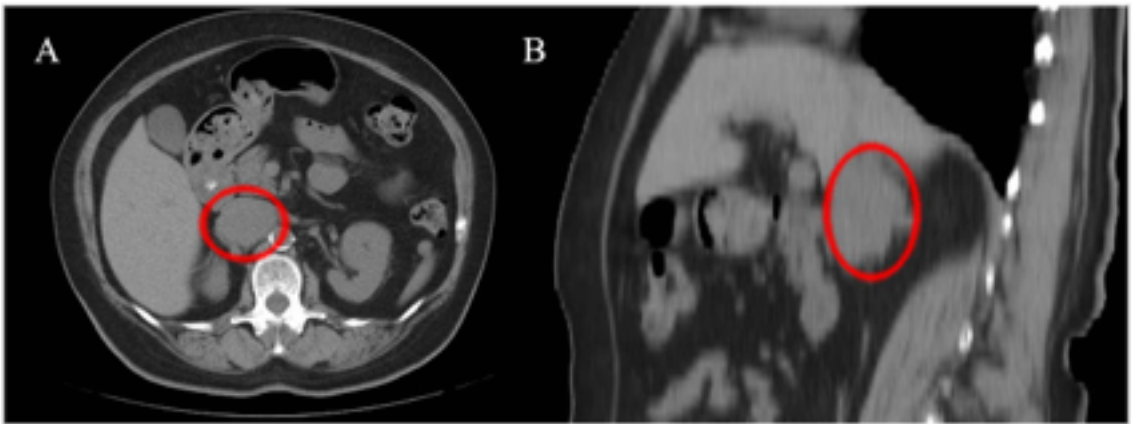


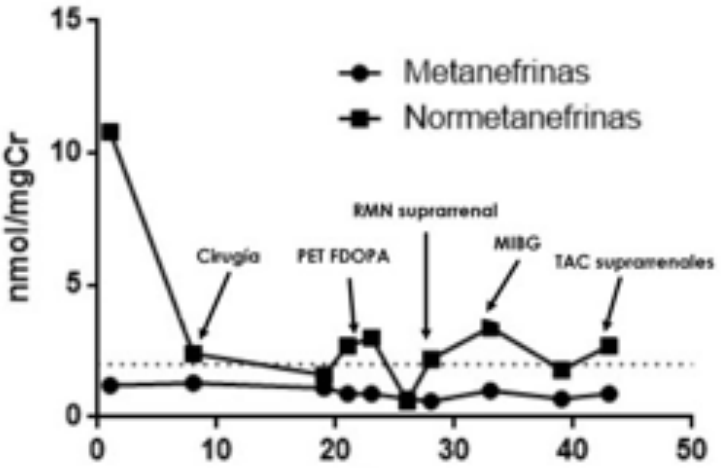
FIGURA 1.
Masa dependiente de adrenal derecha sugestiva (círculo rojo).
(A) Transversal y (B) Sagital.

Dado el tamaño de la masa sugestiva de feocromocitoma productor de normetanefrina se amplía el estudio a través de gammagrafía y SPECT-TC de glándula suprarrenal con I123-Metayodobencilguanidina que muestra un único gran foco de hipercaptación del trazador concordante con los hallazgos del TC.

Se procede a derivación a cirugía preferente y a alfa bloqueo con Doxazosina, obteniéndose un control tensional óptimo con 4 mg cada 12 horas.

La paciente fue finalmente intervenida en 2013 inicialmente acceso por vía laparoscópica decidiéndose laparotomía media en segundo tiempo ante la presencia una glándula suprarrenal derecha no patológica y el hallazgo intraoperatorio de masa de 6 cm situada tras la cava y la vena renal derecha que corresponde, de acuerdo con las determinaciones analíticas y las pruebas de imagen, a paraganglioma intraabdominal productor de normetanefrinas. La anatomía patológica confirma el diagnóstico de sospecha de paraganglioma.

Tras la cirugía y con el diagnóstico definitivo anatomopatológico se solicita estudio de mutaciones y delecciones de SDHB, SDHC y SDHD; RET y VHL, siendo todos ellos negativos y considerándose por tanto un paraganglioma esporádico.



En el seguimiento de la paciente hasta la actualidad no se han hallado signos de recidiva a través de las pruebas morfológicas solicitadas y analíticamente ha mantenido unas metanefrinas urinarias permanentemente descendidas y unas normetanefrinas en las que se han observado discretas elevaciones sin significación morfológica hasta la fecha.

La seriación analítica y las distintas pruebas solicitadas a lo largo del seguimiento se muestra en forma de cronograma en la figura 1. Postquirúrgicamente se ha solicitado a la paciente, TC de glándulas suprarrenales, PET-TC 18F-DOPA, RM de abdomen, gammagrafía y SPECT-TC de glándula suprarrenal tras administración de I123-Metayodobencilguanidina.

En el trascurso del seguimiento la paciente aporta estudio genético solicitado por Hematología. La paciente presentaba 3 hijos (1 mujer y 2 hombres) como descendencia con poliglobulia en seguimiento y estudio por Hematología y con necesidad de sangrías ocasionales. Dentro del estudio genético realizado (que abarcaba EPOR, HIF2 alfa) se solicita estudio del gen EGLN1 que codifica a la enzima PHD2 hallándose mutación patológica y probablemente responsable del cuadro de poliglobulia en los tres hermanos. Se solicita además dicho estudio genético a la paciente siendo portadora en heterocigosis aunque sin haber presentado poliglobulia en ningún momento del seguimiento ni en las analíticas disponibles previas al mismo.

Tras dicho hallazgo se incorporan al seguimiento por nuestra consulta los tres hijos de la paciente habiéndose solicitado las siguientes pruebas:

1º Hijo (Varón, 53 años). Metanefrinas urinarias normales.

2º Hijo (Varón, 51 años). Metanefrina urinaria discretamente elevada (1.1 nmol/mgCr [0-0.9]), estudio de imagen PET-TC 18F-DOPA sin hallazgos patológicos,

3º Hijo (Mujer, 46 años). Normetanefrinas urinarias discretamente elevadas (2.2 nmol/mgCr [0-2]), estudio de imagen PET-TC 18F-DOPA sin hallazgos patológicos.

La relevancia del caso que nos ocupa se basa en 2 circunstancias. La primera la excepcionalidad del caso clínico de la paciente índice con un paraganglioma asociado a mutación germinal en el gen EGLN1 (PHD2) habiéndose en la actualidad descrito únicamente 2 casos (5 y 6) índices con paragangliomas recidivantes asociados a la mutación de este gen. La segunda es debida a la propia excepcionalidad de la presentación del caso, hasta la fecha no se han observado historia familiar relacionada con la mutación y en este caso presentamos 3 hijos portadores de la mutación materna aunque con expresión fenotípica, por ahora, diferente.

DISCUSIÓN

Como ya hemos referido en la introducción los últimos estudios muestras una prevalencia de mutaciones germinales en las cohortes de FEO/PGG de hasta el 40% y poco a poco se hallan más vías metabólicas cuyas mutaciones se relacionan con los mismos. Actualmente las últimas revisiones sistemáticas denotan la presencia de 23 genes cuyas mutaciones germinales se han relacionado con FEO/PGG. Esto hace que el diagnóstico genético dirigido sea un elemento relevante en el tratamiento del FEO/PGG por las implicaciones pronósticas, el seguimiento y la necesidad de un estudio familiar ya que se estima que hasta en tumores con una alta probabilidad clínica de FEO/PGG esporádico (ausencia de historia familiar, de signos sindrómicos, enfermedad bilateral y afectación metastásica) la prevalencia de mutación germinal es del 11-13% (7).

Actualmente se considera que las mutaciones genéticas asociadas a FEO/PGG pueden clasificarse en 2 clusters con un perfil de expresión genética distintivo.

El Cluster2 abarca mutaciones genéticas asociadas a la vía de señalización de las kinasas como PI3K/AKT o la vía mTOR. Incluye las mutaciones halladas en genes como RET, NF1, MAX, TMEM127.

En cuanto al Cluster1 abarca una serie de genes que tienen como característica común la activación de HIFs. Los HIFs son factores de transcripción inducidos en respuesta de niveles celulares descendidos de oxégeno y en el caso de mutación en genes de este Cluster se produce una activación constitutiva e irregular de esta vía metabólica. Los HIFs son factores de transcripción heterodiméricos con un componente inducible por la hipoxia (subunidades alfa) que están regulados a través de la hidroxilación y la degradación proteosómica. Genes asociados a este Cluster1 son el VHL, SDHx (A, AF1, AF2, B, C, D, B, Diada Carney-Stratakis y la triada de Carney), HIF2A, FH, MDH2, PHD1 y 2.

Esta vía metabólica (PHD2-VHL-HIF2alfa) juega un papel crucial en la eritropoyesis, angiogénesis, tumorogenesis y se ha asociado con cánceres avanzados (metastásicos o recidivantes).

La asociación de mutación en EGLN1 (PHD2) con poliglobulia fue descrito por primera vez en 2007 como parte de la vía metabólica PHD2-VHL-HIF2alfa (8). En dicha ruta el PHD2 es una enzima que tiene el papel de hidroxilar las HIFs para iniciar su degradación, en caso de mutación y alteración de la función se produce una estabilidad de las HIFs que induce la patogenia.

A pesar de la asociación con el Cluster no fue hasta 2008 cuando Ladrue et al detectó por primera vez un paciente con poliglobulia, paraganglioma y mutación germinal en EGLN1 y posteriormente Yang et al en 2015 detectaron un segundo caso. Las descripciones de ambos casos se resumen en la Tabla 1. El análisis de la muestra de ambos tumores no sólo halló la presencia de una mutación germinal en los pacientes sino también una pérdida de la heterocigosidad en las muestras del tumor. Lo que hace científicamente y analíticamente más probable su asociación patogénica.

Articulo	Mutación	Policitemia	FEO/PGG	Localiz	Recurrenc	Metastasis
Ladroue (2008)	pH374R	30 años	48 años	Paraaórtica	Sí 50 años	No
Yang (2015)	pS61r	6 años	14 años	Adrenal izq	Sí 48 años	Sí

TABLA 1.
Características de FEO/PGG asociados a mutaciones de PHD2 en literatura.

A pesar de las similitudes de nuestro caso con los presentados en la literatura, sobre todo con el caso presentado por Ladroue et al (2008) tanto por edad de presentación como por localización como por secreción hormonal (ambos fueron secretores de normetanefrinas), es importante reseñar las diferencias. Nuestro caso índice no presentó policitemia en ningún momento cuando ambos casos descritos presentaron la misma años antes de debutar con el FEO/PGG ni tampoco ha presentado datos morfológicos de recurrencia hasta la actualidad ni afectación tumoral a distancia.

Dado el escaso conocimiento actual no es posible conocer el pronóstico de los tumores asociados a este tipo de mutación. Tampoco sabemos qué tipo de seguimiento es el más adecuado en estos casos.

Mutaciones en genes asociados a dicha vía metabólica a niveles parecidos a PHD2 han asociado la presencia no solo de poliglobulia y FEO/PGG, sino de otros tumores. De esta manera ha sido descrito en mujeres el conocido como Síndrome de Pacak-Zhuang que consiste en la asociación de policitemia-paraganglioma y somatostatinoma asociado a la mutación en HIF2alfa. (9)

Por otro lado la presencia tanto de la mutación germinal como de policitemia en los 3 hijos de la paciente nos ha llevado a realizar un seguimiento familiar.

Actualmente se han descrito 32 casos en la literatura de poliglobulia debida a mutaciones en PHD2, sin embargo en la mayoría de reportes de casos no se ha realizado un screening bioquímico ni clínico de FEO/PGG por lo que la prevalencia y penetrancia de dicha patología es desconocida, y por tanto también es desconocida la necesidad de despistaje de FEO/PGG o las

implicaciones pronosticas. (10).

De esta forma la expresión fenotípica distinta en la madre con respecto a los hijos pudiera ser debida a la penetrancia variable de la mutación en la expresión fenotípica de la enfermedad. Los casos de FEO/PGG asociados a PHD2 germinal u otros vías semejantes se han asociado siempre a poliglobulia cuando nuestro caso índice no presentaba esta característica clínica, por otro lado en los 3 hijos no hay evidencia de enfermedad tumoral hasta la fecha aún con historia de poliglobulia de larga evolución.

CONCLUSIONES

Los feocromocitomas/paragangliomas son tumores de alta carga genética, el conocimiento de su fisiopatología ha facilitado el diagnóstico de distintos síndromes familiares y, aunque su implicación clínica aún está pendiente de validarse actualmente, podría permitir un seguimiento y una búsqueda activa de la enfermedad en familiares portadores asintomáticos pudiendo detectar la enfermedad en un estadío preclínico.

Actualmente la ausencia de evidencia y por tanto de guías o protocolos de actuación, seguimiento (de pacientes enfermos o de portadores asintomáticos) o tratamiento dificulta la actividad clínica actual.

La activación de vías prooncogénicas no sólo afecta al FEO/PGG sino que es necesario estudiar si la prevalencia de otras enfermedades tumorales se ve afecta en estos síndromes y en qué grado ya que podría condicionar la necesidad de técnicas de screening que abarcasen otras patologías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pillai, Suja et al. "Updates on the genetics and the clinical impacts on phaeochromocytoma and paraganglioma in the new era". Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2016; 100: 190-208

2. Lenders, Jacques, et Al. "Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline". J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(6):1915

3. Manelly, M et al. "Italian Pheochromocytoma/ Paraganglioma Network. Clinically guided genetic screening in a large cohort of Italian patients with pheochromocytomas and/or functional or non functional paragangliomas". Journal Clin Endocrionology Metabolism. 2009; 94: 1541-1547.

4. Fishbein, L, et al. "Inherited mutations in pheochromocytoma and paraganglioma why all patients should be offered genetics testing". Ann Surg Oncol. 2013; 20 (5):1444-1450.

5. Ladroue C, et al. "PHD2 mutation and congenital erythrocytosis with paraganglioma". New England Journal of Medicine. 2008; 359: 2685-2692

6. Yang C, et al. "Germline PHD1 and PHD2 mutations detected in patients with pheochromocytoma/paraganglioma-policitemia. J Mol Med. 2015. 93 (1): 93-104.

7. Brito JP, et al. "Testing for germline mutations in sporadic pheochromocytoma/àraganglioma: a systematic review". Clin Endocrinol. 2015; 82 (3): 338-45

8. Yang M, et al. "Germline PHD1 and PHD2 mutations detected in patients with pheochomocytoma/paraganglioma-polycythemia". J. Mol. Med. 2015; 93-104.

9. Pacak K et al. "New syndrome of paraganlgioma and somatostatinoma in the new era". Critical Reviews Cancer. 2014

10. Wilson R, et al. "Erythrocytosis due to PHD2 mutations: A review of clinical presentation, diagnosis and genetics". Case Report Hematol. 2016

saedyn
Sociedad Andaluza de
Endocrinología, Diabetes y Nutrición

www.saedyn.es