

Reunión de Casos Clínicos "CARLOS SANTOS"

Sociedad Andaluza de Endocrinología,
Diabetes y Nutrición (SAEDYN)

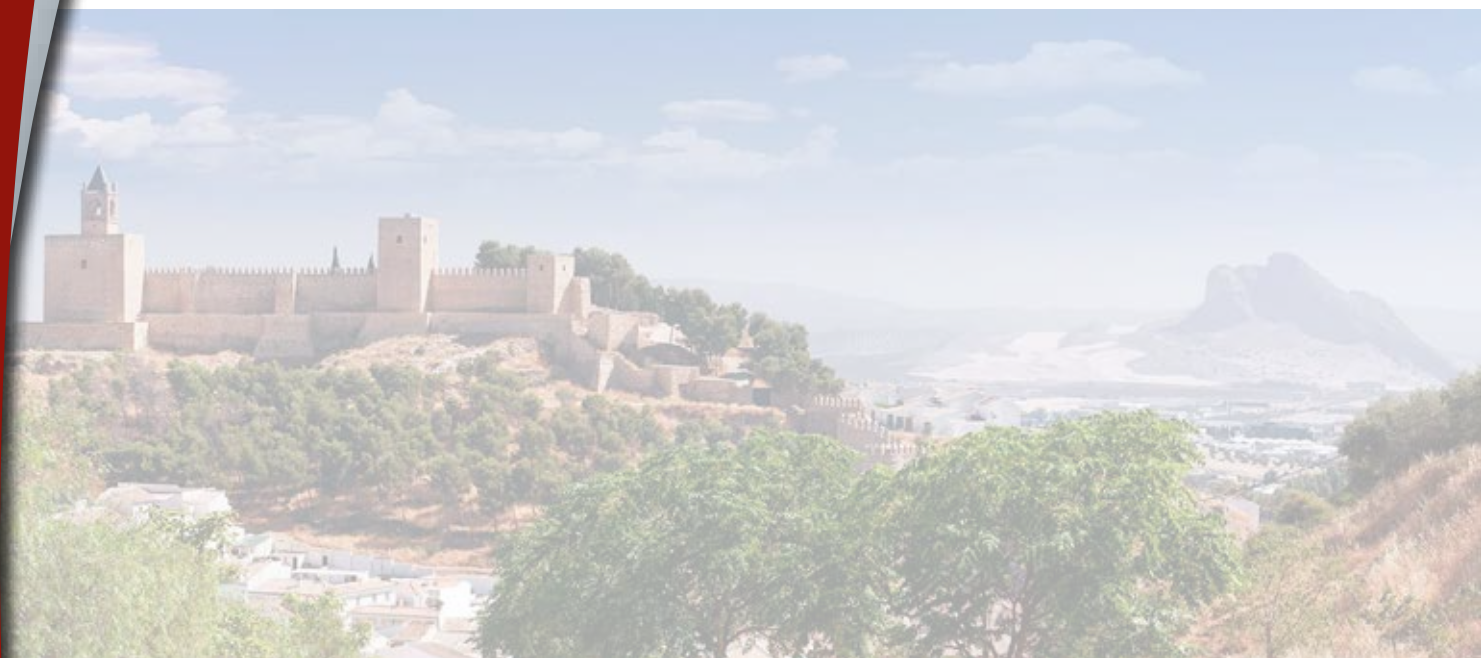


ANTEQUERA
15 DE JUNIO DE 2019



www.saedyn.es

ISBN: 978-84-09-15950-5



ANTEQUERA
15 DE JUNIO DE 2019

Caso 01

CIRUGÍA BARIÁTRICA: ¿ÁNGEL O DEMONIO?Pág | 11
Prior-Sánchez I, Moreno Martínez M, de Damas Medina M, Contreras Bolívar V,
Álvarez O'Dogherty A, Barrancho Ochoa JD, Gutiérrez Alcántara C, Arraiza Irigoyen C,
Martínez Ramírez MJ.

Caso 02

¿CARCINOMA SUPRARRENAL METASTÁSICO? CUANDO NO
TODO ES LO QUE PARECE.....Pág | 17
Medina Rivero, Daniel; Vílchez López, Francisco Javier; Mateo Gavira, Isabel María.

Caso 03

SÍNDROME DE CUSHING DE ORIGEN INSÓLITO: A PROPÓSITO DE UN CASO.....Pág | 24
López Valverde ME, Martín López M, Rodríguez Ortega P, Melchor Lacleta I,
Trincado Aznar P, Rebollo Pérez I.

Caso 04

TIROIDES ¿ES SIEMPRE LO QUE PARECE?Pág | 32
Contreras-Bolívar V, Álvarez-O'Doherty A, Barranco-Ochoa JD, Moreno-Martínez M,
De Damas Medina M, Prior-Sánchez I, Moreno-Carazo A, Sánchez-Malo C,
Gutiérrez-Alcántara C, Martínez-Ramírez MJ.

Caso 05

MOTIVO DE CONSULTA: BROTE PSICÓTICOPág | 37
Barranco Ochoa JD, Moreno Martínez M, Prior Sánchez I, Contreras Bolívar V,
Álvarez O'Dogherty A, de Damas Medina M, Gutiérrez Alcántara C.

Caso 06

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE ADENOMA FOLICULAR O
ADENOMA PARATIROIDEOPág | 42
Alhambra Expósito MR, Barrera Martín A, Moreno Moreno P, Gálvez Moreno MA.

Caso 07

UN CASO INFRECUENTE DE PARAGANGLIOMA FAMILIAR.....Pág | 46
Omiste Romero, A; Contreras Bolívar, V; Maldonado Araque C.

Caso 08

UN MIXEDEMA DE INSTAURACIÓN AGUDAPág | 51
Álvarez O'Dogherty, A; Contreras Bolívar, V; Barranco Ochoa, JD; Moreno Martínez, M;
De Damas Medina, M; Prior Sánchez, I; Moreno Carazo, A; Sánchez Malo, C; Gutiérrez
Alcántara, C; Martínez Ramírez, MJ.

Caso 09

ALGO MÁS QUE UN BOCIOPág | 54
Déniz García, A ; Romero Lluch, A ; Relimpio Astolfi, F ; Narciso Repilado, G ; Cózar Dueñas, M ; Del Can Sánchez, DJ ; Piñar Gutiérrez, Ana ; De Lara Rodríguez, Irene ; Navarro González, E.

Caso 10

TOCILIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE UN CASO DE OFTALMOPATÍA
DE GRAVES SEVERA Y REFRACTARIAPág | 60
Cayón Blanco, M.1, Naranjo Velasco, V2., García-Figueras Mateos, C2, Anglada Pintado, J.C2.

Caso 11

BROTE PSICÓTICO AGUDO EN VARÓN JOVEN.....Pág | 63
Serrano Laguna MC, Hayón Ponce M, Redondo Torres E, León Utrero S, Quesada Charneco M, Torres Vela E.

Caso 12

HIPOGLUCEMIAS GRAVES PERSISTENTES EN PACIENTE "INGENIOSO"Pág | 69
Moreno Martínez M, De Damas Medina M, Prior Sánchez I, Gutiérrez Alcántara C, Barranco Ochoa JD, Contreras Bolívar V, Álvarez O'Dogherty A, Martínez Parra P.

Caso 13

HIPERCORTISOLISMO AGRESIVO.....Pág | 73
Redondo Torres E, Hayón Ponce M, León Utrero S, Serrano Laguna MC, García Martín A, Avilés Pérez MD, Quesada Charneco M, Triviño Ibáñez E, Ríos-Pelegrina RM, Torres Vela E.

Caso 14

¿HIPERTENSIÓN ARTERIAL DE ORIGEN ENDOCRINOLÓGICO?.....Pág | 84
Hernández-García Carmen, Maraver-Selfa Silvia, Damas-Fuentes Miguel, Mancha-Doblas Isabel, Tinahones-Madueño Francisco José.

Caso 15

INTERCONSULTA DESDE CARDIOLOGÍA: MIOCARDIOPATÍA NO ISQUÉMICA
EN VARÓN DE 41 AÑOS.....Pág | 89
León Utrero S, Serrano Laguna MdC, Redondo Torres E, Hayón Ponce M, López-Mezquita Torres E, Torres Vela E.

Caso 16

OFTALMOPATÍA TIROIDEA ASOCIADA A HIPOTIROIDISMOPág | 94
Barrera Martín, A.; Roa Llamazares, C.; López Gallardo, G.

Caso 17

XANTOMAS TENDINOSOS AQUÍLEOS EN VARÓN DE 34 AÑOSPág | 104
Martínez-Montoro JI, Hernández-García C, Muñoz-Garach A, Tinahones- Madueño FJ,
Hernández-Bayo JA

Caso 18

ASOCIACIÓN ENTRE DIABETES TIPO 1 Y MIOCARDITISPág | 108
León Idougourram, S; Alhambra Expósito, R; Alcántara Laguna, MD; Gálvez Moreno, MA.

Caso 19

UN EXTRAÑO CASO DE CÁNCER DE MAMAPág | 114
Hayón Ponce M, Serrano Laguna MC, Leon Utrero S, Redondo Torres E, Aviles Perez MD,
Rodriguez Gonzalez CJ, Torres Vela E.

Caso 20

CHEESE- DANGERPág | 119
Joaquín Escobar Sevilla J.E.S, Patricia Gómez Ronquillo. P.G.R, Victoria Contreras Bolívar. V.C.B.

Caso 21

MUTACIÓN DE GENES SUPRESORES TUMORALES EN LA PATOGENIA
DEL ADENOMA HIPOFISARIO. ASOCIACIÓN DE RETINOBLASTOMAPág | 125
BILATERAL Y ACROMEGALIA
Herrera Montes I, Tenorio Jiménez C, Novo Rodríguez C, Guardia Baena JM, López de la Torre M.

Caso 22

DIABETES PREGESTACIONAL: ¿ESTÁ TODO DICHO?Pág | 131
Damas-Fuentes M, Martínez-Montoro JI, Hernández-García C Picón-César MJ,
Tinahones-Madueño FJ.

Caso 23

HIPOFOSFATEMIA LIGADA A X, SU HISTORIA NATURAL EN UNA SERIE DE CASOSPág | 137
Ávila Rubio V., Novo Rodríguez C., Muñoz Torres M.

Caso 24

HIPOGONADISMO SECUNDARIO IDIOPÁTICO APARENTEMENTE ADQUIRIDOPág | 145
Abuín Fernández J , Doulatram Gamgaram VK, Sánchez Torralvo FJ, Contreras
Bolívar V, Morillas Jiménez V, Vallejo Herrera MJ, Ruiz García I, Hevilla Sánchez F, Oliveira
Fuster GO.

Caso 25

ESTUDIO DE AMENORREA PRIMARIA, LA IMPORTANCIA DE LA COLABORACIÓN CON GENÉTICA.....Pág | 149
Muñoz-Garach A, Damas-Fuentes M, Martínez-Montoro JI, Tinahones FJ, Mancha-Doblas I.

Caso 26

HIPOPOTASEMIA SEVERA E HIRSUTISMO EN PACIENTE CON CARDIOPATÍAPág | 154
Vallejo Herrera MJ, Ruiz García I, Bautista Recio C, Fernández García-Salazar R, González Molero I, Doulatram Gamgaram V, Hevilla Sánchez F, González Romero S.

Caso 27

UN CASO CON CLIFFHANGER, DIAGNÓSTICO FINAL INESPERADOPág | 160
de Damas Medina M, Álvarez O'Dogherty A, Contreras Bolívar V, Barranco Ochoa JD, Moreno Martínez M, Prior Sánchez I, Gutiérrez Alcántara C, Martínez Ramírez MJ.

Caso 28

DIABETES TIPO 2 CON MAL CONTROL METABÓLICO CRÓNICO Y EXTREMA RESISTENCIA A LA INSULINA.....Pág | 165
María Molina Vega, Antonio Omiste Romero, Carmen María Cortés Salazar, Óscar Raya Narváez, José Carlos Fernández García.

Caso 29

TRANSEXUAL VARÓN CON CARIOTIPO 46XY Y NIVEL BASAL DE TESTOSTERONA NORMAL ¿ES POSIBLE?.....Pág | 170
Del Can-Sánchez, DJ; Dueñas-Disotuar, S; Piñar-Gutiérrez, A; Déniz-García, A; De Lara-Rodríguez, I; Soto-Moreno, A; Mangas-Cruz, MA.

Caso 30

LA VIDA ES UN CICLO: DE LA HIPO A LA HIPERGLUCEMIAPág | 175
Doulatram Gamgaram VK; Gonzalo Marin M ; Abuín Fernández J ; Sánchez Torralvo FJ; González Molero I ; Ruíz García I ; Vallejo Herrera MJ ; Hevilla Sánchez F ; Ruiz de Adana M; Olveira Fuster G.

Caso 31

OBJETIVO CURACIÓN: MANEJO MULTIDISCIPLINAR DE UN CARCINOMA METASTÁSICO DE TIROIDES CON PRESENTACIÓN ATÍPICA.....Pág | 181
Carmen Carretero Marín, Guillermo Martínez de Pinillos Gordillo, Juan Manuel García de Quirós Muñoz, Andrés Jiménez Sánchez, Ruth Lourdes Elizondo González, María Victoria Cózar León.

Caso 32

INVALIDEZ POR COMPLICACIONES ÓSEAS DE LA ANOREXIA NERVIOSAPág | 187
Ruiz García I, Vallejo Herrera MJ, Hevilla Sánchez F, Kishore Doulatram VK,
Abuín Fernández J, Sánchez Torralvo FJ

Caso 33

EMPLEO DE NUEVAS TECNOLOGÍAS MÁS ALLÁ DE LA DIABETES,
MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN METABOLOPATÍASPág | 191
Cózar Dueñas M, Dios Fuentes E, Déniz García A, Del Can Sánchez D, De Lara Rodríguez I,
Piñar Gutiérrez A, Benítez Ávila R, Soto Moreno A, Venegas Moreno E.

Caso 34

HIRSUTISMO RÁPIDAMENTE PROGRESIVO EN MUJER POSTMENOPÁUSICA:
LA SUPRARRENAL QUE PUDO SER Y NO FUEPág | 196
De Lara Rodríguez, Irene; Martínez Ortega, Antonio Jesús; Cózar Dueñas, Miriam; Déniz
García, Alejandro; Piñar Gutiérrez, Ana; Soto Moreno, Alfonso.

Caso 35

ALTERACIONES IÓNICAS ASOCIADAS AL USO DE SONDA NASOYEYUNAL
DE DOBLE LUZ: UNA COMPLICACIÓN A TENER EN CUENTAPág | 200
Sánchez Torralvo FJ, Gonzalo Marín M, Abuín Fernández J, Ruiz García I, Vallejo
Herrera MJ, Hevilla Sánchez F, Doulatram Gamgaram VK, Olveira G.

Caso 36

PARAGANGLIOMA DE CABEZA Y CUELLO EN PORTADOR DE MUTACION SDH-B,
UN RETO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICOPág | 205
Piñar Gutiérrez, Ana; Déniz García, Alejandro; Romero Lluch, Ana; Cózar Dueñas,
Miriam; Del Can Sánchez ; Diego J.; De Lara Rodríguez, Irene; Navarro González, Elena.

Caso 37

UN CASO INUSUAL DE HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIOPág | 210
Vidal Suárez, A; Cornejo Domínguez, JM; Roca Rodríguez, MM; Torres Barea, I;
Carral San Laureano, F; Lara Barea, A; Sánchez Toscano, E; Aguilar Diosdado, M.

Caso 38

HIPOGLUCEMIA AUTOINMUNE: A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICOPág | 216
Domínguez Rabadán R, Jiménez Varo I, Sevillano Jiménez M, Ravé García R, García
González JJ, González Rivera N, Martínez-Brocca MA.

Caso 39

SÍNDROME DE CUSHING ACTH-DEPENDIENTE SECUNDARIO A TUMOR
CARCINOIDE PULMONAR EN PACIENTE CON INGRESO PROLONGADO EN UCI.....Pág | 222
Cornejo Dominguez JM, Lara Barea A, Vidal Suarez A, Torres Barea I, Vilchez Lopez F,
Lopez Tinoco C, Lopez Tinoco E, Roca-Rodriguez MM, Aguilar Diosdado M.

Caso 40

NUEVA MUTACIÓN IDENTIFICADA EN KCNJ11 COMO CAUSANTE DE MODY-13:
SOBRE LA IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LA DIABETES.....Pág | 227
Jiménez Sánchez A., Fernández Peña J.I., Elizondo González R., Martínez de
Pinillos Gordillo G., Cózar León M.V.

Caso 41

TETRAPARESIA TRAS CIRUGÍA BARIÁTRICA.....Pág | 238
Maldonado Araque C, Contreras Bolívar V, Omiste Romero A, Abuín Fernández J,
Villena Ruiz MA, Sanjuán Pérez, T.

Caso 42

HIPOPARATIROIDISMO CRÓNICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO
ESTÁNDAR: EXPERIENCIA CLÍNICA EN EL USO DE PARATHORMONA 1-84.....Pág | 244
Alcántara Laguna MD; León Idougourram S; Rebollo Román Á; Moreno Moreno P;
Gálvez Moreno MA.

Caso 43

METASTASIS ÓSEAS DE FEOCROMOCITOMA MALIGNO TRATADAS CON
RADIOFRECUENCIA PALIATIVAPág | 250
Berrio Miranda M, Serrano Laguna MC, León Utrero S, Redondo Torres E.

Caso 44

MUJER CON ANOMALÍA DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL (ADS), 46,XY:
DIAGNÓSTICO INCIDENTAL A LOS 54 AÑOS DURANTE UN ESTUDIO POR
ABSCESO HEPÁTICOPág | 256
Luna López Victoria, Piédrola Maroto Gonzalo, García Calvente Carlos, Céspedes Mas
Susana, Santiago Fernández Piedad, Tenorio Jiménez Carmen, Novo Rodríguez Cristina,
Guardia Baena Juan Manuel, Herrera Montes Isabel y López de la Torre Casares Martín.

Caso 45

MUJER POSTMENOPÁUSICA CON SÍNDROME DE CUSHING ASOCIADO A
HIPERANDROGENISMO SEVERO DE MUY RÁPIDA PROGRESIÓN.....Pág | 260
García Calvente Carlos, Luna López Victoria, Céspedes Mas Susana, Piédrola Maroto
Gonzalo, Santiago Fernández Piedad, Guardia Baena Juan Manuel, Novo Rodríguez
Cristina, Tenorio Jiménez Carmen, Herrera Montes Isabel y López de la Torre Casares Martín.

Caso 46

MENINGIOMA CORDOIDE PINEAL EN PACIENTE CON HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA FAMILIAR, UNA ASOCIACIÓN DE DOS PATOLOGÍAS DE BAJA FRECUENCIA: A PROPÓSITO DE UN CASO.....Pág | 264
Martín López M, Cuéllar Lloclla EA, Rodríguez Ortega P, Rebollo Pérez MI.

Caso 47

BOCIO CERVICAL DE RECIENTE APARICIÓNPág | 268
Cuéllar Lloclla Eyvee Arturo, González Navarro Irene, Florencio Luna Ojeda, Martín López Manuel, Rebollo Isabel.

Caso 48

HIPERCORTISOLISMO SEVERO ACTH DEPENDIENTE: TODO UN RETO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO.....Pág | 272
Hevilla Sánchez F, Sánchez Torralvo FJ, Doulatram Gamgaram VK, González Romero S, Ruíz García I, Vallejo Herrera MJ, Abuín Fernández J, Gonzalo Marín M, González Molero I, Olveira Fuster G.

Caso 49

CARCINOMA DE PARATIROIDES. UN CASO ATÍPICO DE UNA ENTIDAD POCO FRECUENTEPág | 278
Elizondo González RL, Martínez de Pinillos Gordillo G, Carretero Marín C, Fernández López JI, Jiménez Sánchez A, Romero Porcel JA, Caballero Segura MJ, Cózar León MV.

Caso 50

DIARREA, EDEMAS E HIPOPROTEINEMIA EN PACIENTE REINTERVENIDO DE CIRUGÍA BARIÁTRICA.....Pág | 281
Novo Rodríguez C., Ávila Rubio V., Herrera Montes I., Arana Molina C., Tenorio Jiménez C., Guardia Baena JM., Alarcón Blanco P., López de la Torre-Casares M.

Caso 51

PARAGANGLIOMAS Y CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO: CASO POR MUTACIÓN GEN SDHD.....Pág | 290
Guardia Baena, J. Novo Rodríguez C. Tenorio Jiménez, C. Céspedes Mas S. Luna López V. Herrera Montes I. Santiago Fernández P. García Calvente C. Piédrola Maroto G. López de la Torre-Casares M.

Caso 52

¿VARIABILIDAD E HIPOGLUCEMIAS FRECUENTES EN PACIENTES INSULINIZADOS? MONITORIZACIÓN FLASH DE GLUCOSA.....Pág | 294
García González JJ, Morales Portillo C, Sevillano Jiménez M, Domínguez Rabadán R, Ravé García R, Martínez Brocca MA.

Caso 53

MICROCARCINOMA PAPILAR METASTÁSICO, SIN AFECTACIÓN GANGLIONAR.....Pág | 297

Sevillano Jiménez M, Torres Cuadro A, Domínguez Rabadán R, Ravé García R, García González JJ, Martín Hernández T, García García CS, Martínez Brocca MA.

Caso 54

MASA RENAL COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE CARCINOMA FOLICULAR DE TIROIDESPág | 302

María Belén Ojeda Schuldt, Mariana Tomé Fernández-Ladreda.

Caso 55

BÚSQUEDA ACTIVA DEL SÍNDROME DE CUSHING DESDE ENDOCRINOLOGÍA.....Pág | 308

Muñoz C., Barrera A., Alhambra MR., Moreno P.

Caso 56

ABORDAJE GLOBAL DEL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 3C SECUNDARIA A ENFERMEDAD NEOPLÁSICA DEL PÁNCREAS EXOCRINO (DUODENOPANCREATECTOMÍA TOTAL).....Pág | 313

Cornejo-Pareja I, Maraver-Selfa S, Gómez-Pérez A, Muñoz-Garach A, Molina-Vega M, Damas-Fuentes M, Tinahones F, García-Almeida JM.

Caso 57

LA IMPORTANCIA DEL REAJUSTE DE LA CORTICOTERAPIA EN UN CASO DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA POR HEMORRAGIA BILATERAL CAUSADA POR DICUMARÍNICOSPág | 319

Ravé García R, Jiménez Varo I, Tous Romero M, Sevillano Jiménez M, Domínguez Rabadán R, García González JJ, Martínez Brocca MA.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Prior-Sánchez I, Moreno Martínez M, de Damas Medina M, Contreras Bolívar V, Álvarez O'Dogherty A, Barrancho Ochoa JD, Gutiérrez Alcántara C, Arraiza Irigoyen C, Martínez Ramírez MJ.
- Complejo Hospitalario de Jaén.

INTRODUCCIÓN

La cirugía de la obesidad es una cirugía compleja, no exenta de complicaciones, cuyo objetivo no es alcanzar un peso ideal ni curar la obesidad, sino reducir significativamente las comorbilidades asociadas y mejorar el bienestar de los pacientes ⁽¹⁾. Este objetivo se consigue, mediante la restricción o reducción de alimentos ingeridos, y/o la modificación de su absorción. Existen tres tipos de técnicas o procedimientos de cirugía bariátrica: las restrictivas, las malabsortivas y las mixtas. Cada una de ellas tiene sus propios resultados a largo plazo y su potencial impacto en la nutrición. Las técnicas malabsortivas, influyen sobre la absorción de los alimentos e incluyen la derivación biliopancreática y el cruce duodenal. Los tipos más aceptados son el bypass biliopancreático de Scopinaro y el cruce duodenal de Hess-Marceau-Baltasar. En España, esta técnica se realiza por diversos grupos con la modificación del bypass biliopancreático introducida por Larrad ⁽²⁾. Aunque los efectos a nivel ponderal son más llamativos, el número y gravedad de las complicaciones, son considerablemente mayor, por lo que deberían reservarse para obesidades extremas y casos seleccionados. Estas técnicas son menos dependientes del tipo de alimentación en sus resultados, están sujetas a una serie de normas y cuidados que se resumen en una alimentación rica en proteínas, pobre en grasa y normal en carbohidratos, especialmente los de absorción lenta, suplementos multivitamínicos y minerales y prohibición de bebidas alcohólicas. El seguimiento de estos pacientes debe ser estrecho y realizarse en servicios especializados para vigilar la posible malabsorción de algún nutriente y su inmediato reemplazo, y evitar la aparición de complicaciones ⁽¹⁻³⁾.

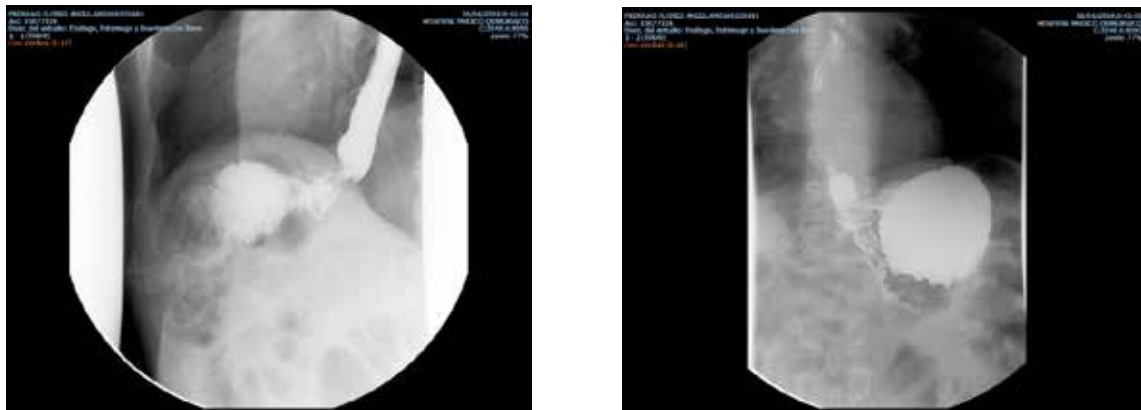
CASO CLÍNICO

Paciente de 52 años con obesidad mórbida (IMC inicial: 46.52 kg/m²) sometido a cirugía bariátrica por medicina privada (Derivación biliopancreática "Técnica de Scopinaro"). Sin valoración nutricional prequirúrgica y sin comorbilidades médicas detectadas previamente a la cirugía. Acude a nuestra consulta 3 años tras la intervención por clínica de diarrea con episodios de esteatorrea, astenia,

elementos glandulares con alteraciones madurativas y atipismo celular que se interpreta de tipo regenerativo. Gastritis boca anastomótica.

• Serie baritada esofagogátrica (Fig. 1):

- Pequeña hernia de hiato. Dilatación muñón gástrico. Defectos de repleción gástricos compatibles con restos alimenticios. Enlentecimiento/ marcado retraso en vaciamiento gástrico a través de la anastomosis gastro-ileal; Vaciamiento gástrico mínimo en decúbito supino y levemente mayor en decúbito prono.

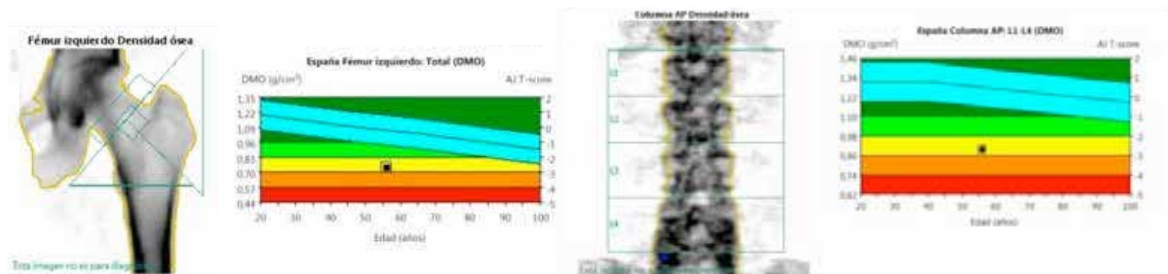


• **FIGURA 1.** Imágenes del tránsito esófago gástrico baritado.

• Densitometría columna lumbar anteroposterior y fémur proximal:

Se realiza densitometría de obteniéndose resultados compatibles con osteoporosis en columna (score T -2.7) y en fémur (score T -2.7) (Fig. 2)

RESUMEN: osteoporosis.



• **FIGURA 2.** Confirmación de osteoporosis tanto en fémur (izquierda) como columna (derecha).

DIAGNÓSTICO

- * Derivación biliopancreática (Scopinaro).
- * Desnutrición proteico-calórica. Síndrome de malabsorción severo.
- * Neuropatía carencial y hemeralopia. Ceguera nocturna.
- * HDA por sangrado anastomosis.
- * Estómago retencionista por estenosis boca anastomótica.
- * Hiperparatiroidismo secundario. Osteoporosis generalizada.

TRATAMIENTO NUTRICIONAL

- Suplementos oligomonómicos 1 kcal/ml: 3-4 envases de 200 ml/día.
- Omeprazol 40 mg cada 24 horas.
- Kreon 25000 U: 2 comp en cada comida principal.

- Complementos vitamínicos en dosis progresivamente crecientes: konakion, tocoferol, retinol 50000 UI, piridoxina, optovite, acfol, colecalciferol.

* Nota: A pesar de todo lo anterior, nuestro paciente, sigue con diarrea y síndrome de malabsorción, sin mejorar compartimento nutricional bioquímico por lo que se instaura nutrición parenteral domiciliaria en infusión nocturna, como coadyuvante a la dieta oral (ver características en Tabla 1)

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Es intervenido bajo anestesia general con riesgo ASA II realizándose: Laparotomía subcostal bilateral, liberación de adherencias epiploicas evidenciando partición gástrica con dilatación de estomago proximal y estenosis a nivel de anastomosis gastroileal con asa eferente de 150-170 cms hasta válvula ileocecal. Se decide reconversión a bypass gastroyeyunal, mediante resección gástrica que incluye anastomosis con reservorio horizontal de unos 100 cc (gastrectomía 4/5), se deja in situ estomago distal. Reconstrucción mediante anastomosis gastroyeyunal L-L manual biplano con asas biliopancreática a 60 cm de Treitz y alimentaria de 150 cm (pie de asa L-L mecánica aniso peristáltica). Resección de íleon (anastomosis previa) y anastomosis L-L mecánica aniso peristáltica a unos 150 cm de válvula ileocecal. Cierre de defectos mesentéricos y revisión de hemostasia.

Nitrógeno	14 gramos	CONSIDERACIONES Controles a realizar: * Glucemia capilar: al desconectar la NP y al iniciarla por la noche. Así mismo es conveniente que realice otro control a las 14:00 horas * Temperatura a diario * Diuresis diaria * Signos de alerta: - Temperatura mantenida > 38 °C - Glucemia persistentemente elevada (>200 mg) - Diuresis escasa (< 700 cc diarios)
Aminoácidos	88 gramos	
Glucosa	175 gramos	
Lípidos	70 gramos	
Kcal No Proteicas (NP)	1150 kcal	
Kcal totales	1500 kcal	
Kcal NP/g Nitógeno	82	
Volumen	1600 ml	
Osmolaridad	1430 mosm/L	
Ritmo de perfusión	Infusión nocturna a 127ml/h (12 horas)	

• **TABLA 1.** Características Nutrición Parenteral (NP).

EVOLUCIÓN Y COMENTARIOS

A pesar de reforzar progresivamente el tratamiento nutricional, nuestro paciente, no conseguía normalizar cifras vitamínicas y persistía cuadro de 4-5 deposiciones diarias que limitaban su calidad de vida. Sí, obtuvimos, una mejora del compartimento proteico pre-cirugía de reconversión, fundamentalmente, tras la instauración del soporte nutricional parenteral domiciliario. Sin embargo, la mejoría más notable, se consiguió tras la intervención quirúrgica, con ascenso hasta cifras normales

(ver analítica más abajo), de déficits vitamínicos y minerales y desaparición del tránsito intestinal acelerado. No obstante, las alteraciones visuales han persistido y está pendiente de nueva revaloración densitometría densitométrica.

• Último control analítico post-cirugía de reconversión:

- Hemograma: Leucocitos: 5480/mcl; Linfocitos: 1890 /mcl; Hemoglobina: 14.1 g/dL; Hematocrito: 44.3%; Hematíes normocíticos normocrómicos.

- Compartimento nutricional y vitamínico: Glucosa: 81 mg/dL; Albúmina 4.3 g/dL; Urea 31 mg/dL; Creatinina 0,50 mg/dL ; Colesterol: 127 mg/d; HDL: 57 mg/dL; LDL: 57 mg/dL; Triglicéridos: 69 mg/dL Sodio:141mEq/L; Potasio: 4,8 mEq/L; Calcio: 9.7 mg/dL; Fósforo 4.4 mg/dL; Magnesio:2.09/dL; Proteína C reactiva 0.6 mg/L; Prealbúmina 23.2 mg/dL; Ferritina:112.0 mg/dl; Vitamina B1: 5.17 mcg/dl; Vitamina B 6: 6.13 ng/ml; Vitamina B12 661 pg/mL Vitamina A: 48 mcg/dl Vitamina D (25 OH) 37.5 ng/mL; Vitamina K1 0.17 ng/ml Ácido fólico 5.7 ng/m

* Nota: Se aprecia normalización de todos los déficits vitamínicos y nutricionales.

DISCUSIÓN

La cirugía bariátrica tiene como objetivo corregir o controlar la patología asociada a la obesidad mórbida y mejorar la calidad de vida del paciente, a través de una pérdida de peso suficiente y mantenida en el tiempo y con un mínimo número de complicaciones ⁽¹⁻³⁾. La técnica ideal debe de cumplir una serie de características: A) - Segura, es decir, con una morbilidad menor del 10% y mortalidad inferior a 1%. B) - Útil para al menos el 75% de los pacientes, que deben cumplir los denominados criterios de éxito. C)- Duradera, es decir, que el beneficio obtenido persista al menos 5 años o, mejor, durante un periodo de seguimiento ilimitado. D)- Reproducible por la mayoría de los cirujanos. E) - Con escasas consecuencias que limiten la calidad de vida. F) - Con pocos efectos secundarios, tales como deficiencias nutricionales de proteínas, vitaminas y/o minerales. G) - Con escasas complicaciones a largo plazo, de tal modo que, el índice de reintervenciones al año no supere el 2%. H)- Reversible, si no anatómicamente, sí desde el punto de vista funcional ⁽⁴⁾. Sin embargo, las técnicas malabsortivas (derivación biliopancreática, y cruce duodenal, fundamentalmente), aunque son eficaces y duraderas, pueden comprometer la seguridad y la calidad de vida del paciente. La técnica de Scopinaro (que es la realizada a nuestro paciente), consiste en la asociación de una resección gástrica (gastrectomía clásica dejando un reservorio gástrico de unos 200 ml) + reconstrucción del tránsito gastroileal en Y de Roux ⁽²⁾. Esta cirugía consigue excelentes resultados ponderales y en resolución-control de comorbilidades, pero tiene una tasa de complicaciones, ampliamente superior, respecto a técnicas más extendidas como el bypass gástrico o la gastrectomía vertical ⁽⁵⁾. En nuestro paciente, se presentaron una amplia variedad de complicaciones: mecánicas, malabsortivas, metabólicas y nutricionales, que condicionaron su salud, y su calidad de vida, teniendo la necesidad, finalmente, de reconvertir la cirugía. El procedimiento quirúrgico consistió en el alargamiento de ambas asas y colocación de anastomosis aniso peristáltica, tal y como se describe, más arriba, y en otros casos, en la literatura ⁽⁶⁾. En nuestro caso fue crítica la ausencia de valoración preoperatoria y en el postoperatorio precoz. Si

nuestro paciente hubiera sido valorado por nuestra Unidad, inicialmente, tal y como indican las guías de actuación clínica⁽¹⁻³⁾, se hubiera optado, quizás, por otro tipo de intervención y se habrían adoptado las medidas necesarias para evitar el desarrollo de complicaciones (algunas de ellas permanentes) y demás déficits nutricionales.

En conclusión, podemos decir, que la cirugía bariátrica es una alternativa eficaz para el control ponderal y de comorbilidades de los pacientes afectos de obesidad mórbida. Sin embargo, la inadecuada selección de los pacientes, la ausencia de una evaluación multidisciplinar y la indicación de cirugías muy agresivas, puede conllevar resultados desfavorables, con aparición de complicaciones, y disminución de la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubio MA, Martínez C, Vidal O, et al. Miembros del grupo de trabajo sobre cirugía bariátrica, en representación de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) y de la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad (SECO) Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. Rev Esp Obes 2004; 4: 223-249
2. Garcia-Caballero M y Alarcón Domingo J. Cirugía de la obesidad mórbida. Volumen 11 de Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Arán Ediciones, 2007.
3. Busetto L, Dicker D, Azran C et al. Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management Obes Facts 2017;10:597–632
4. Sabench Pereferrer F, Domínguez-Adame E, Ibarzabal A, et al. Criterios de calidad en cirugía bariátrica: revisión de conjunto y recomendaciones de la Asociación Española de Cirujanos y de la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad. Cir. Esp. 2017;95 (1): 4–16.
5. Baltasar A, Serra C, Bou R, et al. Clínica San Jorge. Alcoy. España. Complicaciones de la cirugía bariátrica. Revisión. BMI-2011, 1.4.6 (238-242)
6. Trébol J, Ozalla F, Sánchez et al. Revision surgery after biliopancreatic bypass Scopinaro, by poor quality of life. Bariátrica & Metabólica Ibero-Americana (2017) 7.1.18: 1364-1367.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Medina Rivero, Daniel; Vílchez López, Francisco Javier; Mateo Gavira, Isabel María.
- UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital U. Puerta del Mar (Cádiz)

RESUMEN DEL CASO

Se trata de un paciente varón de 69 años de edad, con antecedentes destacados de trastorno bipolar en tratamiento, fumador e hipertensión arterial en tratamiento. Es remitido inicialmente a consultas de Endocrinología desde Medicina Interna por lesión suprarrenal izquierda detectada de manera incidental por estudio de despistaje de hipertensión secundaria al realizarse ecografía renal y TAC abdominal. La masa presenta un tamaño de 67.7 x 51.8 x 52.3 mm y se encuentra localizada en área suprarrenal izquierda, de características radiológicas de malignidad y de comportamiento agresivo contactando con polo renal izquierdo y polo superior esplénico, siendo compatible con carcinoma suprarrenal vs. metástasis. El estudio funcional resulta negativo, y en el estudio de extensión se detecta un nódulo pulmonar apical de 10.2 mm de características inespecíficas además de una lesión de alta densidad en canal raquídeo a la altura del 9º arco costal compatible con lesión tumoral. Se decide solicitar PET-TAC para valoración del nódulo pulmonar, no pudiéndose descartar malignidad tanto por la captación del mismo como por la hipercaptación de la imagen objetivada en el canal raquídeo. Para diferenciar si la lesión suprarrenal se trata de una lesión primaria o metastásica se decide realizar PAAF, siendo inconcluyente tras realizarse en 2 ocasiones. Se opta por intervención quirúrgica de la masa, que inicialmente se planifica extirpación en bloque de la glándula suprarrenal izquierda, bazo y riñón izquierdo, siendo finalmente posible realizar una suprarrenalectomía izquierda aislada al no objetivarse invasión de órganos vecinos. La anatomía patológica definitiva es compatible con hemangioma anastomosante, una variante muy excepcional de tumor suprarrenal con comportamiento benigno que cambia por completo tanto la sospecha diagnóstica inicial como el manejo y el pronóstico de nuestro paciente cuando todo indicaba como primera posibilidad un carcinoma suprarrenal metastásico.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

El paciente del caso clínico a tratar es un varón de 69 años, que presenta los siguientes antecedentes: No presenta reacciones adversas a medicamentos descritas y como hábitos tóxicos fuma aproximadamente 20 cigarrillos al día. Padece hipertensión arterial de difícil control y trastorno bipolar bien controlado bajo tratamiento médico.

Otros antecedentes de interés son gammapatía monoclonal de significado incierto, hipotiroidismo primario como consecuencia a tratamiento crónico con litio en tratamiento sustitutivo y bien controlado, hipoacusia bilateral. Antecedente de ictus isquémico en junio de 2016 secundario a aterosclerosis carotídea bilateral dejando ligera hemiparesia izquierda residual. Realiza tratamiento farmacológico con amlodipino 10 mg, valsartán 320 mg, hidroclorotiazida 25 mg, depakine crono 500 mg 1-0-1, zolpidem 10 mg, citalopram 20 mg, carbonato de litio 400 mg, clopidogrel 75 mg, levotiroxina 88 mcg, pantoprazol 20 mg.

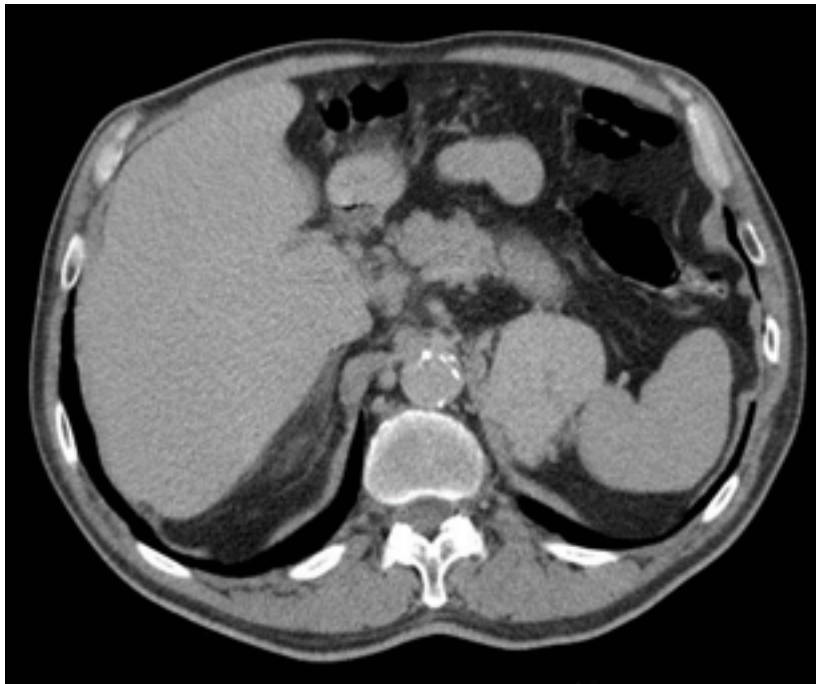
El paciente es remitido a consultas de Endocrinología inicialmente derivado de Medicina Interna, donde se encontraba en estudio por hipertensión arterial mal controlada. Se objetiva en ecografía-doppler renal una masa suprarrenal izquierda, no delimitada; definiéndose de mejor modo en el estudio mediante TAC abdominal, midiendo unos 67 x 51 x 52 mm y con características radiológicas de malignidad ya que pierde plano de separación con el bazo y el polo superior renal izquierdo.

En la entrevista clínica el paciente no refiere clínica sugestiva de hipercortisolismo. En cuanto al patrón de hipertensión arterial, presenta unas 2-3 crisis hipertensivas al año que relaciona con períodos de mayor ansiedad.

A la exploración clínica el paciente presenta buen estado general. No aparenta fenotipo cushingoide ni obesidad. No se explora bocio ni adenopatías cervicales. La auscultación cardiorrespiratoria es anodina, al igual que la exploración abdominal y no presenta edemas en miembros inferiores.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

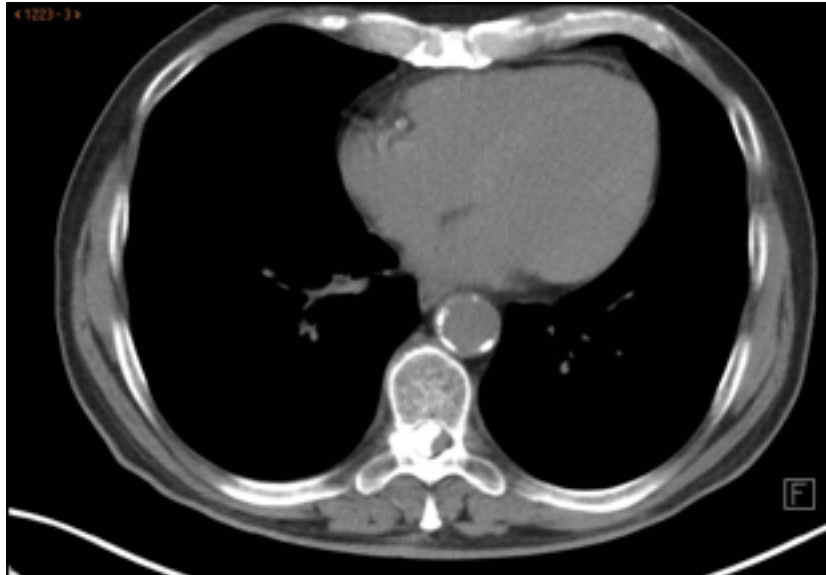
El estudio arroja resultados dentro de la normalidad en cuanto a la valoración de la función suprarrenal: Cortisol basal, cortisol libre urinario, DHEA-s, aldosterona, renina, cociente aldosterona/ARP y metanefrinas y catecolaminas tanto en sangre como en orina ácida de 24 horas. La valoración de imagen se realiza mediante un TAC renal con contraste en el que evidencia una masa dependiente de suprarrenal izquierda, de 67x52x52 mm con cálida captación de contraste, múltiples áreas necróticas de predominio central y alguna calcificación de aspecto distrófico en su centro, que pierde plano de separación con polo renal superior y con el bazo compatible con carcinoma suprarrenal vs metástasis vs feocromocitoma.



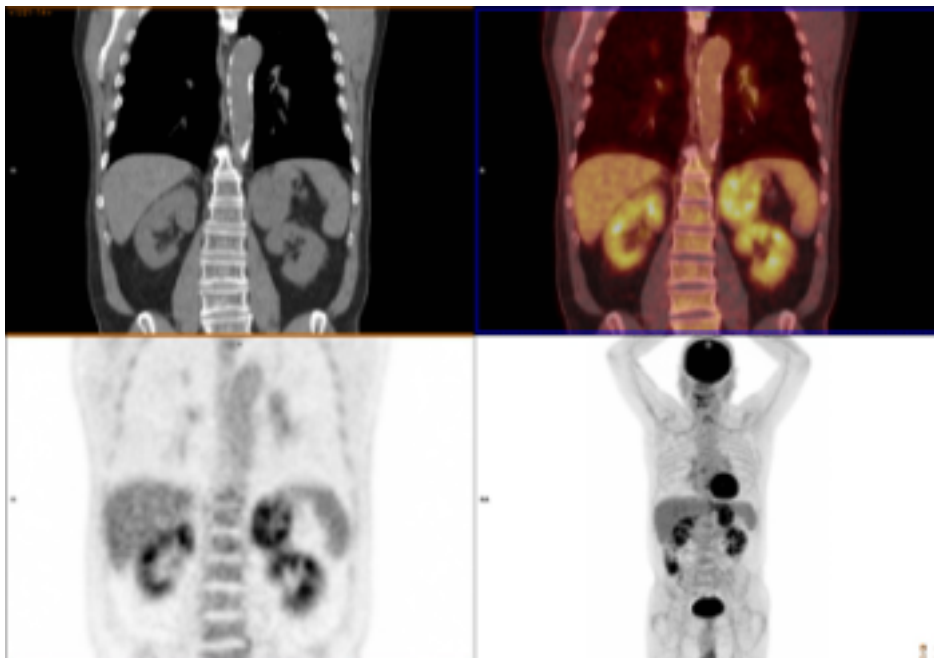
Se completa el estudio de extensión con un TAC de tórax en el que evidenciamos signos de enfisema y destaca principalmente un nódulo mixto con centro sólido y bordes en vidrio deslustrado de 10 x 7,5 mm en el segmento apical del lóbulo superior derecho; además de otros dos nódulos subcentrímetros en el segmento 2 y un nódulo en el segmento 6 derecho. Por otro lado se objetivan adenopatías hiliomediastínicas (prevascular izquierda, paratraqueal inferior derecha, ventana aortopulmonar e hilar derecha) todas ellas entre 10-15 mm de diámetro.



Por último destaca una imagen de alta densidad en el interior del canal raquídeo, de localización intra y epidural, con un diámetro máximo de 25 mm situada a la altura del noveno arco costal; pudiendo ser compatible con neurinoma, neurifibroma o bien con meningioma.



Se solicita un PET-TAC de cuerpo completo destacando como áreas captadoras en primer lugar en la glándula suprarrenal izquierda, objetivándose aumentada un con SUV máximo de 11.03, sugestiva de malignidad; en cuanto al nódulo pulmonar apical localizado en lóbulo superior derecho presenta un SUV que no permite descartar malignidad. Las adenopatías descritas previamente en el TAC no impresionan de malignidad por el SUV que presentan. Por último evidencia además un área hipercaptadora en canal raquídeo a nivel del noveno arco costal cuyo SUV de 4.57 sugiere malignidad.



Para concretar el diagnóstico de la imagen obtenida en canal medular se decide completar estudio con una resonancia magnética de columna dorsal, que arroja resultados compatibles con meningioma vs. Schwannoma.

SOSPECHA DIAGNÓSTICA

La sospecha diagnóstica provisional hasta el momento es de carcinoma suprarrenal invasivo con extensión esplénica y renal, con metástasis pulmonares vs. Carcinoma de pulmón primario con metástasis adrenal.

El carcinoma de la corteza suprarrenal se trata de un tipo de cáncer muy infrecuente, en torno a 1-2 casos por millón; siendo el responsable del 0.02% de todos los tipos de cáncer. Suele presentarse de modo oligosintomático, por lo que frecuentemente supone un diagnóstico tardío. En la mitad de los casos presenta hipersecreción hormonal, siendo más frecuente ésta la de cortisol. Suele ser muy agresivo y desarrolla metástasis cuya localización más frecuente es en hígado y pulmón. Las pruebas de imagen más utilizadas para el diagnóstico y el estudio de extensión son el TAC, la RNM y el PET.

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Para orientar de manera más precisa el diagnóstico del paciente, tras comentar el caso en sesión clínica multidisciplinar, se decide inicialmente de cara a programar el tratamiento solicitar punción con aspiración de aguja fina. Ésta se realiza en dos ocasiones ya que en el primer caso el material obtenido es insuficiente para el diagnóstico. En la segunda ocasión se obtiene material sugerente de proliferación vascular, siendo compatible con tumor vascular vs. Angiomiolipoma; hallazgo que debe tipificarse en la pieza quirúrgica.

Tras consensar nuevamente el caso, se decide tratamiento quirúrgico mediante resección en bloque de la masa adrenal junto a órganos invadidos y adenopatías (adrenalectomía izquierda con resección en bloque de riñón izquierdo y bazo).

Como hallazgos intraoperatorios durante el acto quirúrgico se procede finalmente a una adrenalectomía izquierda, ya que la masa suprarrenal se encuentra limitada a la glándula suprarrenal encontrándose íntimamente adherida a la fascia de Gerota del riñón izquierdo y al diafragma, pero no invade otros órganos vecinos.

Se analiza la muestra en el servicio de Anatomía Patológica, siendo compatible con hemangioma anastomosante suprarrenal.

Recopilando lo descrito en la literatura hasta la actualidad, se conoce que los angiomas son o bien capilares o cavernosos. El hemangioma anastomosante se descubre en 2009 por Montgomery y Epstein. Se han descrito unos 64 casos de localización renal y 51 de localización extrarrenal. En general, con características epidemiológicas, clínicas y anatomo-patológicas similares. La mayoría de ellos han sido descubiertos de forma incidental. Los hemangiomas anastomosantes de localización adrenal suponen actualmente un 4% de los que conforman el grupo de extrarrenal.

La edad media descrita suele ser de unos 49 años para los hemangiomas anastomosantes renales y de 65 años para los de localización suprarrenal. No existen diferencias si se excluyen los casos de enfermedad renal crónica terminal. Es más frecuente en varones, con una incidencia mayor en la localización renal (2.3) con respecto a la extrarrenal (1.3). La mayoría de los hemangiomas anastomosantes extrarrenales afectan al hueso y a tejidos blandos paraespinales (57%). El tamaño medio suele ser de unos 2.6 cm.

Es frecuente que se asocien a otro tumor concomitante, de hecho es la causa general por la que estos se encuentran.

En cuanto a las características radiológicas que presentan en el TAC, la mayoría (80%) suelen encontrarse bien circunscritos, moderadamente hiperdensos en el caso de no usarse contraste radiológico (80%), con ávida captación de contraste y atenuación heterogénea (80%) por la presencia de grasa y componentes no captantes como trombos o glóbulos de hialina. Generalmente no suelen caracterizarse bien y de hecho se confunden con tumores malignos (ej. Carcinoma renal de células claras o carcinoma de la corteza suprarrenal) como ocurrió en nuestro caso.

La forma de presentación más frecuente (60%) es asintomática. Los casos sintomáticos se encuentran en descenso de frecuencia:

- Renal: Hematuria, dolor abdominal o lumbar, hematoma, síntomas urinarios.
- Extrarrenal: Masa, dolor lumbar o local, déficit neurológico, eflusión pleural.

El tratamiento de los hemangiomas anastomosantes de origen renal, en el 90% de los casos se realiza nefrectomía total. En el 23% de los casos no son tratados tras biopsia; si bien esta actitud es controvertida por el potencial crecimiento del tumor.

Por los hallazgos del PET y de la RNM de columna, se deriva a Neumología, Cirugía Torácica y Neurología. Tres meses después de la cirugía principal se procede a resección segmentaria atípica del nódulo pulmonar y linfadenectomía, con resultado anatómo-patológico de cambios inflamatorios inespecíficos y linfadenitis reactiva, descartándose patología tumoral pulmonar sin mayor trascendencia. En cuanto al meningioma localizado en canal medular, tras ser valorado por Neurocirugía el paciente se encuentra pendiente de ser intervenido.

CONCLUSIÓN

El hemangioma anastomosante es un tumor extremadamente raro, sólo existen 6 casos publicados de localización adrenal. Sus características radiológicas no se encuentran bien definidas por lo que puede confundirse con tumores malignos. Aunque la biopsia se ha mostrado útil en el diagnóstico preoperatorio, en la mayoría de los casos publicados ha sido precisa la resección quirúrgica de la lesión; como en el caso del paciente. El pronóstico de esta entidad, a diferencia de la sospecha inicial, es excelente.

BIBLIOGRAFÍA

A case of recurrent, multifocal anastomosing haemangiomas. (1; bilaterales, <2,1 cm). Burton KR, Jakate K, Pace KT, Vlachou PA.

BMJ Case Rep. 2017 Jun 18;2017. pii: bcr-2017-220076. doi: 10.1136/bcr-2017-220076. PMID: 28630244

[Clinicopathologic analysis of anastomosing hemangioma of the kidney and adrenal gland]. (3; <2,5 cm)

Zhao M, Kong M, Yu JJ, He XL, Zhang DH, Teng XD. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2016 Oct 8;45(10):698-702. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2016.10.006. Review. Chinese.

Anastomosing hemangiomas: locations of occurrence, imaging features, and diagnosis with percutaneous biopsy. (1; 1,4 cm). O'Neill AC, Craig JW, Silverman SG, Alencar RO. Abdom Radiol (NY). 2016 Jul;41(7):1325-32. doi: 10.1007/s00261-016-0690-2. PMID: 26960722

Anastomosing hemangioma arising from the adrenal gland. (1; 3,7 cm)

Ross M, Polcari A, Picken M, Sankary H, Milner J. Urology. 2012 Sep;80(3):e27-8. doi: 10.1016/j.urology.2012.05.032. Epub 2012 Jul 26. No abstract available. PMID: 22840861

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- López Valverde ME¹, Martín López M¹, Rodríguez Ortega P¹, Melchor Lacleta I², Trincado Aznar P², Rebollo Pérez I¹.
- 1: Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez (Huelva).
2: Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza).

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cushing (SC) es una entidad de difícil diagnóstico caracterizada por un hipercortisolismo cuyo origen suele ser bien suprarrenal o bien una hiperproducción de ACTH, sea esta de origen hipofisario o ectópico. Se presenta el caso de un SC causado por un tumor ovárico productor de cortisol, que por su rareza merece ser comentado.

CASO CLÍNICO

Mujer de 72 años sin alergias medicamentosas conocidas ni consumo de tóxicos, con antecedentes personales de dislipemia, obesidad y síndrome ansioso-depresivo. Como única intervención quirúrgica mencionaba prolapso vesical con realización de histerectomía total, con uretrocistopexia y colpoperineoplastia hace más de 10 años. No destacaba ningún hallazgo relevante en sus antecedentes familiares. Su tratamiento crónico consistía en Rosuvastatina 10 mg en cena, Omeprazol 20 mg en desayuno y Paroxetina 20 mg en desayuno.

La paciente fue remitida a consultas de Endocrinología por alopecia e hirsutismo facial, junto con debilidad generalizada (más acusada en raíz de extremidades) hematomas ante traumatismos mínimos y calambres en las extremidades inferiores. En los meses previos había sido diagnosticada de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, habiéndose iniciado tratamiento con enalapril 20 mg 1 comprimido en desayuno y sitagliptina/metformina 50/1000 mg cada 12 horas, con aceptable control metabólico. Así mismo, la paciente refería una mayor labilidad emocional a pesar de su tratamiento antidepresivo y dificultad para conciliar el sueño.

En meses previos, la paciente había sido valorada en cardiología por edemas en las extremidades inferiores y disnea, con diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica e insuficiencia aórtica ligera, por lo que se inició tratamiento con carvedilol 25 mg ½ comprimido cada 24 horas amilorida/Hidroclorotiazida 5/50 mg 1 comprimido en desayuno.

A la exploración física se objetivó una facies redondeada y congestiva, con acúmulo de grasa retrocervical y leve hirsutismo en cara sin signos de virilización. La auscultación cardiopulmonar se encontraba dentro de la normalidad y el abdomen era depresible, no doloroso y no presentaba estrías cutáneas, masas ni organomegalias. A nivel cutáneo se objetivaron múltiples telangiectasias y equimosis generalizadas. En las extremidades inferiores, era muy evidente la atrofia y disminución de fuerza en cuádriceps, junto con edemas con fóvea y signos de insuficiencia venosa crónica.

Con la sospecha de hipercortisolismo se realizaron los siguientes análisis:

- Test de Nugent: cortisol 48.16 mcg/dl
- ACTH: < 5 pg/ml (3 determinaciones)
- Glucemia basal: 148 mg/dl, sodio 143, potasio 3.1, HbA1c 6.1%.
- Cortisol libre urinario (CLU): 279 mcg/24h. Valores de normalidad:<100 mcgr/24 horas.
- SDHEA, aldosterona, renina y creatinina: dentro de la normalidad

Así mismo, se solicitó un TAC abdominal con contrastes desde cúpulas diafragmáticas hasta crestas ilíacas donde destacaban:

- Suprarrenales de tamaño y morfología normal, con imagen nodular hipodensa, en el cuerpo de ambas suprarrenales, de 5 mm cada una de ellas y con ligero realce, sugestivos de nódulos adenomatosos.
- Signos de osteopenia y espondilosis de predominio distal bajo y lumbosacro.

Con el diagnóstico de síndrome de Cushing ACTH independiente, se programó el ingreso de la paciente en el servicio de Endocrinología y Nutrición para completar el estudio. Las pruebas complementarias solicitadas al inicio fueron:

- CLU 261 mcg/24h.
- ACTH<5
- Cortisol plasmático a las 24h: 30.87 mcg/dl con ritmo de cortisol suprimido.
- Test de Liddle (0.5 mg dexametasona cada 6 horas durante 2 días): Cortisol plasmático 48.8 mcg/dl. CLU 411 mcg/24h (incremento 57%)
- Test de frenación fuerte (2mg dexametasona cada 6 horas durante 2 días): cortisol plasmático 29.68 mcg/dl y CLU 255 mcg/24 h.
- Test de frenación fuerte (8 mg DXM nocturno, en dosis única): cortisol plasmático 36.87 mcg/dl
- Estudio ejes hipofisarios: LH 0.28, FSH 0.41, estradiol 20, PRL 9.2, GH 0.06, IGF-1 33.
- Analítica rutinaria. Se encontraron dentro de la normalidad los siguientes parámetros: hemograma, VSG y coagulación, función tiroidea y hepática, marcadores tumorales (CA15.3, CA 125, CA19.9) calcitonina, calcio y fósforo. Sí destacaba un valor sérico de potasio de 3.5 mEq/L y sodio 140 mEq/L.

Dentro de las pruebas de imagen se solicitaron:

- Ecografía tiroidea por bocio difuso a la palpación, diagnosticándose de bocio micronodular.
- RMN hipofisaria: silla turca ligeramente aumentada de tamaño con hipófisis ligeramente atrófica.
- Ecocardiograma: no se observaron masas intracavitarias.

Llegado a este punto, la sospecha diagnóstica fue síndrome de Cushing ACTH independiente por hiperplasia suprarrenal primaria micronodular, sin asociación a complejo de Carney.

Como diagnósticos secundarios destacaban:

- Miopatía esteroidea.
- HTA y DM secundarias a SC.
- Bocio multinodular normofuncionante.
- Hipogonadismo hipogonadotrofo probablemente secundario a inhibición por exceso de glucocorticoides.
- Disminución de IGF-1 y GH probablemente secundario a hipercortisolismo.

Por ello, se realizó una suprarrenalectomía bilateral, siendo el resultado anatomopatológico hiperplasia cortical adrenal difusa y micronodular.

Tras la cirugía, la paciente fue dada de alta con tratamiento con hidrocortisona.

En los 2 meses sucesivos a la intervención, la paciente sufrió deterioro del estado general, con empeoramiento significativo de la hiperglucemia y cifras tensionales a pesar de intensificación de su terapia antihipertensiva y tratamiento insulínico. Se realizó una analítica que objetivó niveles de CLU superiores a los valores previos a la cirugía (325 mcg/24h) y persistencia de ACTH suprimida. Por ello, se suspendió el tratamiento con hidroaltesona y se ingresó de nuevo a la paciente.

Además de la elevación progresiva de CLU (con valores >1400 mcg/24h), en las analíticas se objetivó tendencia a la hipopotasemia (a pesar de suplementos con K^+) y alcalosis metabólica (pH 7,54, HCO_3^- 33,8).

A la exploración física, era evidente el empeoramiento de la paciente: presentaba marcada atrofia y miopatía de las extremidades inferiores, junto con livedo reticularis y aumento de los hematomas. Sus cifras tensionales habituales eran de hasta 180/90 mmHg y en cavidad oral se objetivaba candidiasis. La paciente refería intenso dolor lumbar refractario a analgesia y con gran limitación funcional.

Debido a la persistencia del síndrome de Cushing, se inició tratamiento con Ketoconazol, con dosis de inicio 800 mg/24 horas repartida en tres dosis.

Se realizó un TAC abdominopélvico donde se detectó una masa sólida en región pélvica derecha, con realce ligeramente heterogéneo, sugestiva de tumoración de origen anexial. Así mismo, se evidenciaban cambios postquirúrgicos en área suprarrenales y ligero hundimiento del platillo superior de D4, D5, y L1 con signos de cronicidad.

Con la sospecha de tejido suprarrenal ectópico o tumor anexial productor de cortisol como causa del síndrome de Cushing ACTH-independiente, se solicitaron una ecografía ginecológica y una gammagrafía con yodo-colesterol, completada con SPECT-TAC:

- ECO ginecológica:

Masa pélvica derecha de 64x55x62 mm, lobulada, heterogénea, vascularizada, probablemente de origen anexial. Anejo izquierdo atrófico de 24x12 mm, sin alteraciones. No se aprecia líquido libre peritoneal.

- Gammagrafía abdominal (imagen 1):

Intensa captación redondeada en hipogastrio, de gran tamaño, que en el estudio tomográfico corresponde a la masa pélvica descrita en ecografía. Diagnóstico: hallazgos gammagráficos compatibles con tejido suprarrenal ectópico hiperplásico, sin poder descartar tumoración pélvica secretora.

Se realizó laparotomía media infraumbilical para anexectomía bilateral sin incidencias.

El aspecto macroscópico de la pieza quirúrgica (imagen 2) era una tumoración dependiente de ovario derecho de 6 cm aproximadamente, de superficie irregular y consistencia dura, con áreas de tonalidad amarillenta, adherida a ligamento ancho y región vesical. El anejo izquierdo era de aspecto normal y no se objetivaron otros hallazgos en la cavidad abdominal.

Tras la cirugía se pautó tratamiento con hidrocortisona en pauta descendente, con desaparición de la hipertensión y la hiperglucemia. El valor de CLU previo a la cirugía era de 348 mcg/24 horas mientras que tras la cirugía descendió a 8.2 mcg/24 horas.

El diagnóstico anatomopatológico fue tumor de células esteroideas no especificado en ovario derecho, con ruptura capsular, sin evidencia de infiltración del tejido adiposo, de 6.5 cm de diámetro:

- Grado de atipia: 2
- Mitosis: 2/ 10 CGA
- Hemorragia muy focal
- Necrosis muy aislada
- Inmunohistoquímica: Vimentina +, alfa- inhibina +, CD 56 +
- AFP, EMA, S100, CK AE1 y AE 3, Actina ML, CEA, Cromogranina y HMB45 fueron negativos.

Con respecto a las lesiones vertebrales, se realizó una densitometría (cuyos resultados fueron normales), se inició rehabilitación y se programó una vertebroplastia por el servicio de neurocirugía.

DISCUSIÓN

El síndrome de Cushing se considera habitualmente un reto diagnóstico debido a la variabilidad de los resultados y la etiología del mismo (tabla 1). Además, el deterioro progresivo de los pacientes secundario al hipercortisolismo, obliga a postponer la intervención quirúrgica en múltiples ocasiones. Dicho aspecto no ha sido mencionado en la descripción de nuestro caso pero, numerosas complicaciones como hipo e hiperpotasemia severa con bloqueo AV, neumonía por *Nocardia Nova*, *Staphylococcus aureus* y *Aspergillus Fumigatim* o pancitopenia, obligaron a postponer la cirugía 2 meses desde el diagnóstico (9 meses desde el inicio del estudio por parte de endocrinología).

La orientación diagnóstica inicial por los resultados analíticos y el TAC abdominal, era síndrome de Cushing ACTH independiente por hiperplasia suprarrenal micronodular. Se descartó la hiperplasia macronodular ya que las glándulas suprarrenales no presentaban un tamaño aumentado en las pruebas de imagen y los nódulos no eran mayores de 5-10 mm.

En la hiperplasia suprarrenal bilateral micronodular, los nódulos son generalmente pigmentados y de tamaño igual o menor a 5-10mm y las glándulas suprarrenales pueden tener un tamaño ligeramente aumentado o normal en las pruebas de imagen. Aparece una respuesta paradójica al test de Liddle largo, con un incremento >50% del CLU que no ocurre en las otras formas de hiperplasia. Este hecho parece relacionarse con un aumento de la expresión del receptor de glucocorticoides en los nódulos. En nuestro caso sí hubo aumento paradójico con el test de Liddle.

Dentro de la hiperplasia micronodular, podemos encontrar:

- Formas pigmentadas. Enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria (PPNAD):
 - Esporádica.
 - Familiar: asociada a Complejo de Carney. Enfermedad con patrón autosómico dominante, debido a mutaciones inactivantes en PRKAR1A. La enfermedad se caracteriza por una combinación de mixomas, hiperpigmentación cutánea e hiperactividad endocrina (tabla 2). Para el diagnóstico son precisas ≥ 2 manifestaciones clínicas o 1 manifestación clínica junto con un familiar afectado.
- Formas no pigmentadas: son pacientes jóvenes con afectación del gen de la PDE11A isoforma 4 y otras. Autosómica dominante, a veces asocia trastornos del desarrollo.

Tras la persistencia del síndrome de Cushing y los resultados del TAC y gammagrafía, las posibilidades diagnósticas eran tejido ectópico suprarrenal o tumoración pélvica secretora.

Con respecto al tejido suprarrenal ectópico, es una entidad infrecuente presente en el 50% neonatos y en 1% de los adultos en autopsias.

Su localización más frecuente es en el plexo celíaco (32%) pero también se han descrito otras localizaciones como ligamento ancho del útero (23%), cordón espermático (9.3%) o testículo (7.5%)

Lo más frecuente es que ese tejido sea no funcionante; de lo contrario, se ha descrito casos de secreción de aldosterona, cortisol y andrógenos.

Finalmente, el diagnóstico de tumor ovárico productor de cortisol se confirmó tras la anexectomía bilateral. Los tumores ováricos pueden clasificarse según la OMS en:

- De células del epitelio (representan el 65-70% de los tumores ováricos y el 90% de los malignos). Incluyen el subtipo seroso, mucinoso, endometriode, de células claras e indiferenciado.
- De células germinales (15-20% de tumores ováricos y 3-5% de los malignos). Dentro de este grupo encontramos el tumor del seno endodérmico, disgerminoma, teratoma y coriocarcinoma.
- Del estroma y los cordones sexuales (7% tumores ováricos y 2-3% de los malignos). Dentro de su subclasificación aparece el tumor de células esteroideas (tabla 3).

Recientemente, la OMS ha reclasificado los tumores del estroma y cordones sexuales en tumores estromales puros. Tumores de los cordones sexuales puros y tumores mixtos estromales-de los cordones sexuales.

Los tumores de células lipóideas/esteroideas no especificados representan

menos del 0.1% de los tumores de ovario. Pueden aparecer a cualquier edad, pero generalmente ocurren en la 5ª y 6ª décadas (media 47 años). El 25% de estos tumores no presentan actividad hormonal. En caso de ser secretores, dichos tumores generalmente suelen producir andrógenos (56-77%) y estrógenos (6-23%). En cambio, el síndrome de Cushing debido a tumores ováricos es muy infrecuente (6-10%) y puede ser secundario a producción de ACTH o de cortisol, como es el caso descrito. Revisando la bibliografía científica hasta la fecha, sólo hay 6 casos publicados de tumor de células esteroideas no especificado productor de cortisol.

Aunque la mayoría de estos tumores se han descrito como benignos, hasta en el 43% pueden ser malignos. Se han descrito como factores pronósticos de malignidad un tamaño mayor de 7 cm con necrosis o hemorragia, o datos en la histopatología como son 2 o más mitosis/10 HPF, atipia nuclear 2º o 3º grado o invasión vascular. El tratamiento quirúrgico es de elección, siendo factores de mal pronóstico la edad, un mayor tamaño tumoral, afectación linfática o enfermedad residual tras la cirugía. Debido al escaso número de pacientes no existen recomendaciones basadas en la evidencia sobre el tratamiento adyuvante con quimioterapia o radioterapia; en algunos casos se han utilizado Bleomicina, Etopósido y Cisplatino. En 3 de los 6 casos descritos las pacientes fallecieron antes de los 16 meses tras la intervención y en uno de ellos, la recidiva fue a los 3 años tras la cirugía.

• **TABLA 1.** Causas síndrome Cushing endógeno

SC dependiente de ACTH	80%
Enfermedad de Cushing	68%
Síndrome de secreción ectópica de ACTH	12%
Síndrome de secreción ectópica de CRH	<1%
SC independiente de ACTH	20%
Adenoma	10%
Carcinoma	8%
Hiperplasia bilateral micronodular	1%
Hiperplasia macronodular	<1%

Lahera Vargas M et al. Prevalencia, etiología y cuadro clínico del síndrome de Cushing. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(1):32-9.

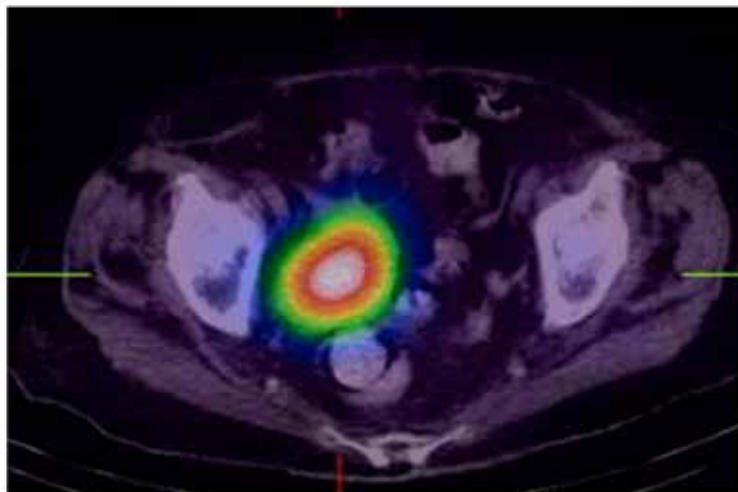
• **TABLA 2.** Criterios diagnósticos complejo de Carney

Criterios diagnósticos del complejo de Carney
- Lentiginosis cutánea con distribución típica (labios, conjuntiva, mucosa oral y genital)
- Mixoma (cutáneo o mucoso)
- Mixoma cardíaco
- Mixomatosis mamariaa o imagen en RMN (modo supresión de grasa) sugestiva de diagnóstico
- PPNADa o respuesta paradójica positiva de corticoesteroides en orina tras la administración de dexametasona durante el test de Liddle
- Acromegalia secundaria a adenoma productor de GH.
- Tumor de células grandes calcificadas de Sertoli o presencia de calcificaciones características en ecografía testicular
- Carcinoma de tiroidea o presencia de múltiples nódulos hipoecoicos en ecografía de tiroides en paciente joven
- Schwannoma melanocítico psamomatoso
- Nevus azul, múltiples nevus azules epitelioidesa
- Múltiples adenomas mamarios ductales
- Osteocondromixoma
Criterios adicionales
- Familiar de primer grado afectado
- Mutación inactivante del gen PRKAR1A

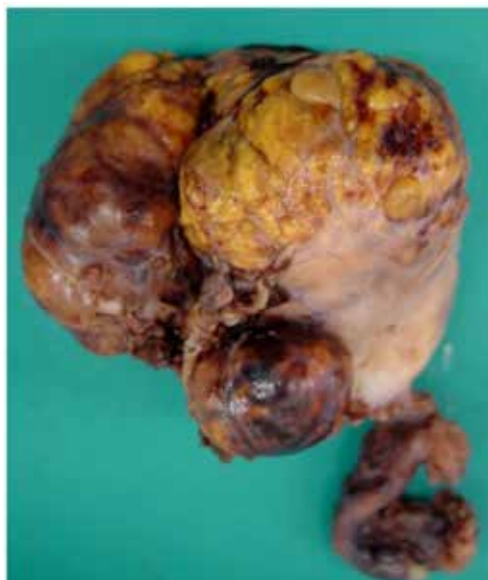
- **TABLA 3.** Clasificación OMS tumores ováricos del estroma y los cordones sexuales.

Tumores del estroma y los cordones sexuales
-Tumores de células de la granulosa/estroma. <ul style="list-style-type: none">-Células de la granulosa.-Tecoma/fibroma.
-Tumores de células Sertoli-estroma. <ul style="list-style-type: none">-Androblastoma.-Tumor de células de Sertoli.-Tumor de células de Leydig-estroma.
-Tumores de los cordones sexuales-estroma o subtipos no clasificables. <ul style="list-style-type: none">-Ginandroblastoma.-Tumor de los cordones sexuales-estroma no clasificable.-Tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares.
-Tumores de células esteroideas <ul style="list-style-type: none">-Luteínicas.-Del hilio (Leydig).-Tumores de células esteroideas no especificados.

- **IMAGEN 1.** Masa anexial derecha de 6 cm de diámetro con captación intensa de yodocolesterol en gammagrafía.



- **IMAGEN 2.** Pieza quirúrgica.



BIBLIOGRAFÍA

1. Puga Bermúdez R, Ochoa Mejías R, Ramia Ángel JM, Pérez Mies B, García Parreño J. Tejido corticoadrenal ectópico de localización pelviana. *Cir Esp*. 2001; 89 (10): 682-693.
2. Louiset E, Gobet F, Libé R, Horvath A, Renouf S, Cariou J et al. ACTH-independent Cushing's Syndrome with bilateral micronodular adrenal hyperplasia and ectopic adrenocortical adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 18-24
3. Anderson JR, McLean Ross AH. Ectopic adrenal tissue in adult. *Postgrad Med J*. 1980; 56: 806-808.
4. Ayala AR, Basaria S, Udelsman R, Westna W, et al. Corticotropin-Independent Cushing's Syndrome caused by an ectopic adrenal adenoma. *JCEM*. 2010; 85 (8): 2903-2906.
5. Berwick TD, Malhotra A, Webb JAW, Savage MO, Reznik RH. Embriology of the adrenal glands and its relevance to diagnostic imaging. *Clinical Radiology*. 2005; 60: 953-959.
6. Wang XL, Dou JT, Gao JP, Zhong WW, Jin D, Hui L, et al. Laparoscope resection of ectopic corticoesteroid-secreting adrenal adenoma. *Neuroendocrinology Letters*. 2012; vol 13, 3.
7. Souverijns G, Peene P, Keulers H, Vanbockrinjck M. Ectopic localisation of adrenal cortex. *Eur Radiol*. 2000; 10: 1165-1168.
8. Sworczak K, Blaut K, Malecha M, Lewczuk A. Ectopic-ACTH syndrome associated with ovarian steroid-cell tumor. *J Endocrinol Invest*. 2002 Apr;25(4):369-72.
9. Outwater EK, Wagner BJ, Mannion C, McLarney JK. Sex Cord-Stromal and steroid cell tumors of the ovary. *Radiographics*. 1998 Nov-Dec; 18(6):1523-46.
10. Hayes MC, Scully RE. Ovarian steroid Cell Tumors (Not Otherwise specified). A Clinicopathological analysis of 63 cases. *Am J Surg Pathol*. 1987; 11 (11): 835-845.
11. Zhao C, Vinh TN, McManus K, Dabbs D, Barner R, Vang R. Identification of the most sensitive and robust immunohistochemical markers in different categories of ovarian sex cord-stromal tumors. *Am Srg Pathol* 2009; 33: 354-366.
12. Taylor HB, Norris HJ. Lipid cell tumors of the ovary. *Cancer*. 1967 Nov; 20 (11): 1953-62.
13. Carney complex. Eladio José Losada Grande,^{a,*} Daniel Al Kassam Martínez,^b Margarita González Boillosa. *Endocrinol Nutr*. 2011;58(6):308–314
14. Goñi Iriarte MJ. Síndrome de Cushing: situaciones especiales. *Endocrinol Nutr*. 2009;56(5):251-61.
15. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours. 4th ed. Vol. 6. Lyon: IARC; 2014. Classification of tumours of the ovary; pp. 44–56.m
16. Yuan et al. Symptomatic Cushing syndrome and hyperandrogenemia revealing steroid cell ovarian neoplasm with late intra-abdominal metástasis. *BMC Endocr Disord*. 2014 Feb 8;14:12.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Contreras-Bolívar V, Álvarez-O'Doherty A, Barranco-Ochoa JD, Moreno-Martínez M, De Damas Medina M, Prior-Sánchez I, Moreno-Carazo A, Sánchez-Malo C, Gutiérrez-Alcántara C, Martínez-Ramírez MJ.
- UGC Endocrinología y Nutrición del Complejo Hospitalario de Jaén.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 51 años, con antecedentes de hipertiroidismo secundario a un adenoma tóxico tratado con I-131 hace 15 años valorado por M.Interna de su hospital de referencia, con estado de eutiroidismo posterior. Es derivada a Endocrinología por aumento del tamaño tiroideo, comprobándose en ecografía gran bocio a expensas de LTD, con nódulo de 62 x 42 mm con características ecográficas de sospecha intermedia y que asocia trombosis de la vena tiroidea inferior y vena yugular. En la gammagrafía se confirma una formación nodular voluminosa heterogénea en LTD, con áreas frías dominantes. Ante estos hallazgos se realiza PAAF: sospechosa de neoplasia folicular. En la analítica, encontramos perfil tiroideo normal. Con estos resultados, se decide intervención quirúrgica. La cirugía es demorada por indicación de Anestesiología por hallazgo analítico de TSH 0,262 mcUI/ml, FT4 1,0 ng/dl y FT3 4,78 pg/ml. Se inicia tratamiento con Tiamazol 5 mg/día y se recomienda programar de nuevo cirugía.

Consulta en urgencias por cuadro de dolor en hombro derecho, siendo la paciente valorada por Medicina Interna de su hospital de referencia (centro comarcal), con hallazgo en radiografía de tórax de patrón "en suelta de globos" (ver imagen 1). En Body-TC se objetiva el nódulo tiroideo y adenopatías mediastínicas, así como nódulos pulmonares sospechosos de metástasis, trombosis de 1/3 superior de vena yugular interna derecha, vena pulmonar inferior derecha, con extensión hacia aurícula derecha y de la vena pulmonar superior izquierda. Se realiza ecocardiografía con masa en VD sugerente de trombo intracardiaco vs metástasis. Además, se completa el estudio con fibrobroncoscopia con toma de biopsia, negativa para celularidad maligna. Se hace RM pelvis ante dolor en cadera derecha con metástasis ósea en extremo proximal de diáfisis del fémur derecho y probable metástasis en hueso iliaco derecho.

Ante estos hallazgos, se realiza tiroidectomía total, precisando traqueostomía temporal por dificultad en la extubación. Durante el ingreso hospitalario, la paciente presenta temblor, malestar general, palpitaciones (taquicardia confirmada de 120-130 lpm) y diarrea de hasta 8 deposiciones diarias. Se realiza analítica con TSH 0,005 mcUI/ml, FT4 3,28 ng/dl, Tiroglobulina 15000 ng/ml y AcAntiTg 3852 UI/ml.

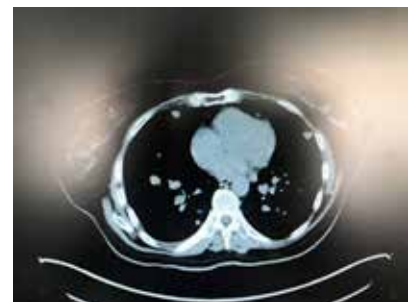
Tras el alta, se realiza rastreo y PET-TC (Ver imagen 2) con captación bilateral en pulmones, en aurícula derecha y en cadera derecha con SUVmax muy elevada. Se plantea tratamiento con I-131 a altas dosis.

En el seguimiento presenta hipertiroidismo, a pesar de encontrarse sin tratamiento con levotiroxina, lo cual nos hace pensar que las metástasis sean productoras de hormonas tiroideas.

- **IMAGEN 1.** Radiografía de Tórax con patrón en suelta de globos.



- **IMAGEN 2.** Rastreo con I123 y TC



DISCUSIÓN

El hipertiroidismo se caracteriza por un aumento de la síntesis de hormonas tiroideas debido a un aumento de la secreción de la glándula tiroidea. La tirotoxicosis se refiere al síndrome clínico derivado del exceso de hormonas tiroideas circulantes, independientemente de la fuente ^(1,2).

El hipertiroidismo es una enfermedad endocrinológica frecuente, estimándose una prevalencia de hipertiroidismo en Europa del 0,8% para el hipertiroidismo clínico y del 3,19% para el subclínico en mujeres y del 0,48% clínico y el 1,97% subclínico en varones ⁽²⁾.

La causa más común de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves, seguida de bocio nodular tóxico. Otras causas importantes de tirotoxicosis incluyen tiroiditis, disfunción tiroidea inducida por yodo e inducida por fármacos, y la ingesta facticia de exceso de hormonas tiroideas ^(1,2). En la revisión de Lancet, el carcinoma folicular de tiroides como causa de hipertiroidismo o tirotoxicosis ni siquiera se incluye en la etiología, solamente se refiere a las metástasis funcionantes de carcinoma de tiroides como causa de tirotoxicosis exógena extremadamente rara ⁽²⁾, habiéndose

descrito menos de 100 casos desde su descripción en 1946 por Leiter et al ⁽³⁾. La presentación de un carcinoma de tiroides como un nódulo tiroideo hiperfuncionante es muy poco frecuente ⁽⁴⁾. La mayoría de los casos de hipertiroidismo asociado a carcinoma diferenciado de tiroides, presentan metástasis tiroideas de carcinoma folicular con afectación pulmonar o ósea que son funcionantes al diagnóstico, aunque se han descrito casos en los que el hipertiroidismo se ha desarrollado hasta 15 años después del diagnóstico del carcinoma ^(1,3,5). Sólo se han notificado 20 casos de metástasis funcionantes de carcinoma papilar ⁽⁵⁾.

En relación con la patogenia, se han descrito mutaciones activadoras en el receptor de TSH y en la subunidad Gs- α , pudiendo tratarse del mecanismo subyacente de las metástasis funcionantes. Se ha hallado que los carcinomas foliculares primarios grandes o metastásicos muestran una disminución en los niveles de T4 y un aumento en las proporciones T3 y T3/T4, incluso en ausencia de tumores funcionantes. Esto parece estar relacionado con un aumento de la desyodinasa yodiodotironina tipo 1 y 2, cuyos niveles de actividad se han encontrado superiores en los tejidos tumorales de los pacientes con tirotoxicosis ⁽³⁾. Esto podría contribuir a las dificultades para predecir la respuesta a los antitiroideos si no se miden los niveles de T3 libre (fT3). La monitorización de fT3 en pacientes con terapia supresora de tiroxina después de la tiroidectomía es, por tanto importante, ya que los pacientes pueden experimentar síntomas de hipertiroidismo debido al aumento de los niveles de T3 a pesar de presentar niveles más bajos de T4, lo que requiere reducción en la dosis de levotiroxina ⁽³⁾.

En cuanto al diagnóstico, en el hipertiroidismo, se recomienda la realización de ecografía tiroidea y/o gammagrafía. La ecografía nos permitirá valorar si hay aumento de su tamaño y de la vascularización sugerente de Enfermedad de Graves-Basedow o bien la presencia de un nódulo solitario o múltiples nódulos ^(1,2). Las imagen de nódulos calientes en la gammagrafía de tiroides generalmente sugieren una lesión benigna, con un riesgo de malignidad 1-10,3%. Sin embargo, la incidencia exacta es difícil de cuantificar, ya que una de las razones es la variabilidad en la definición de los nódulos calientes ^(1,2,4). Cuando hay malignidad presente, puede coexistir con tejido hiperfuncionante en la misma glándula pero en diferentes sitios. En un estudio publicado en 2008, se evaluaron 17 pacientes con hallazgo de neoplasia maligna en el contexto de un adenoma tóxico solitario ⁽⁶⁾. En siete casos, el tumor estaba en realidad fuera del adenoma. Además, los siete evidenciaron una AP compatible con carcinoma papilar de tiroides, y solamente uno de ellos tenía el subtipo de variante folicular y sólo se encontraron dos casos clínicos de carcinoma papilar de tiroides papilar de variante folicular hiperfuncionante. La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) tiene una mayor tasa de falsos negativos a medida que aumenta el tamaño del nódulo. Como tal, la American Thyroid Association (ATA) recomienda a los pacientes con nódulos de más de 4 cm que tienen una citología indeterminada que se sometan a una tiroidectomía total como primera línea de tratamiento. En base a esto, la exploración gammagráfica en ocasiones nos puede un resultado potencialmente engañoso, debiendo complementarse con una ecografía tiroidea-cervical.

En nuestro caso, existen varios factores que apoyan el diagnóstico de hipertiroidismo debido a metástasis funcionantes: resultado de la gammagrafía, presencia de AcTSI negativos y presencia de hipertiroidismo tras tiroidectomía obligando a suspender la sustitución con levotiroxina. Por tanto, la etiología del hipertiroidismo en nuestro caso se relacionó con metástasis que funcionaban de manera autónoma.

Las opciones de tratamiento para el hipertiroidismo incluyen medicamentos antitiroideos, terapia con yodo radioactivo y cirugía, sin embargo los antitiroideos generalmente no se usan a largo plazo en el bocio nodular tóxico, debido a la alta tasa de recaída de la tirotoxicosis después de la interrupción ^(1,2,7). La tiroidectomía se recomienda especialmente en pacientes con las siguientes características: bocio grande o baja captación de yodo radioactivo (o ambos), sospecha de cáncer de tiroides sospechoso (como es nuestro caso), oftalmopatía de moderada a grave -para la cual está contraindicada la terapia con yodo radioactivo-, y finalmente, una preferencia por la cirugía. La tiroidectomía es el tratamiento más exitoso para el hipertiroidismo de Graves ^(1,2). La terapia con yodo radioactivo es segura y rentable y puede ser el tratamiento del hipertiroidismo de primera línea para la enfermedad de Graves, el adenoma tóxico y el bocio multinodular tóxico. En pacientes con nódulos tiroideos cuyos resultados tras el estudio anatomopatológico (generalmente obtenido mediante punción- aspiración con aguja fina) son sospechosas o diagnósticas de cáncer tiroideo, el yodo radioactivo está contraindicado como primera terapia y se recomienda la cirugía, valorando si posteriormente necesario el tratamiento con I-131 como terapia ablativa ^(1,2).

Tras la realización de tiroidectomía, en nuestra paciente se objetivó una anatomía patológica diagnóstica de carcinoma folicular de tiroides. La variante folicular del carcinoma papilar de tiroides se encuentra en 9-22,5% de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides ⁽¹⁾. Se caracteriza por una arquitectura folicular con características nucleares de carcinoma papilar. Las características nucleares pueden ser sutiles, y la interpretación histológica es propensa a la variación intraobservador y, como tal, puede confundirse con un adenoma folicular. Después de la tiroidectomía total, en tumores de este tamaño, se debe realizar un rastreo con el fin de evaluar la enfermedad residual, y una ecografía cervical regular para determinar la presencia de adenopatías patológicas. El tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides es la tiroidectomía total, recomendándose la realización de ecografía preoperatoria para valorar la presencia de metástasis ganglionares, con especial interés en el caso del carcinoma papilar de tiroides. Sin embargo, el carcinoma folicular de tiroides metastatiza vía hematogena. Tras la intervención, se plantea tratamiento ablativo con I-131 como se indica en la guía ATA ⁽⁸⁾. En nuestro caso, ante la presencia de un carcinoma folicular de tiroides de gran tamaño y presencia de metástasis, está indicada la terapia ablativa con I-131 tras la tiroidectomía. La mayoría de los pacientes que reciben tratamiento con I-131 deberían tener niveles de TSH por encima de un nivel arbitrario de $>30 \mu\text{L}$ para aumentar la captación, aquellos con metástasis hiperfuncionantes pueden secuestrar grandes cantidades de I-131 incluso en presencia de niveles de TSH suprimidos, lo que podría aumentar el riesgo de una tormenta tiroidea. Se piensa que esto está relacionado con la liberación de hormona tiroidea después de la lisis de las células tumorales y se puede prevenir con un tratamiento previo con medicamentos antitiroideos y esteroides ⁽³⁾.

La supervivencia global de los pacientes con cáncer de tiroides con metástasis funcionantes tratados con radioyodo parece ser mejor que la de los pacientes con eutiroideos. Por otra parte, se cree que la variante folicular del carcinoma papilar de tiroides se comporta de una manera clínica similar al cáncer papilar clásico y sigue un curso indolente similar, aunque algunos casos podrían ser agresivos ⁽⁸⁾. Por lo tanto, existe la necesidad de una evaluación exhaustiva de la tiroides para excluir la malignidad, incluso en un entorno clínico de hipertiroidismo.

CONCLUSIÓN

El hipertiroidismo es una enfermedad endocrinológica frecuente, que es tratada fácilmente con antitiroideos. Sin embargo, determinar correctamente la etiología del hipertiroidismo puede modificar su manejo, como pudo ocurrir en nuestro caso -inicialmente considerado adenoma en lugar de carcinoma-. Hemos presentado una paciente con un hipertiroidismo aparentemente común asociado con un bocio nodular tóxico. En cambio, las pruebas complementarias obtenidas eran inconsistentes para un nódulo tóxico o la enfermedad de Graves-Basedow. Finalmente, se realizó una tiroidectomía total y la histología mostró carcinoma papilar de tiroides variante folicular. Tras la intervención quirúrgica comenzó tratamiento con levotiroxina, pero desarrolló hipertiroidismo, lo que nos hizo pensar en que la causa del hipertiroidismo eran metástasis tiroideas autónomas. Si bien las metástasis tiroideas funcionantes son muy raras, deben considerarse en el diagnóstico diferencial del hipertiroidismo, ya que existen matices en el manejo que podrían alterar el resultado final. Se cree que la variante folicular del carcinoma papilar de tiroides se comporta de una manera clínica similar al cáncer papilar clásico y sigue un curso indolente similar, aunque algunos casos podrían ser agresivos. Por lo tanto, existe la necesidad de una evaluación exhaustiva tiroidea por un especialista en Endocrinología para excluir la malignidad, incluso en un entorno clínico de hipertiroidismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016; 26 (10): 1343-1421.
2. De Leo S, Lee SY, Braveman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016; 388: 906-918.
3. Gardner D, Chin Ho S. A rare cause of hyperthyroidism: functioning thyroid metastases. *BMJ Case Reports*. 2014: 1-4.
4. Rees DO, Anthony VA, Jones K et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: an unusual cause of thyrotoxicosis. *BMJ Case Reports*. 2015: 1-3.
5. Biyi A, Zaimi S et al. Functioning metastases from Thyroid Papillary Carcinoma in Bone. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2016; 44: 253-254.
6. Pazaitou-Panayiotou K, Perros P, Boudina M et al. Mortality from the thyroid cancer in patients with hyperthyroidism: the Theagenion Cancer Hospital experience. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159: 799-803.
7. Aoyama M, Takizawa H, Tsuboi M et al. A case of metastatic follicular thyroid carcinoma complicated with Graves' disease after total thyroidectomy. *Endocrine Journal*. 2017; 64 (112): 1143-1147.
8. Haugen BR1, Alexander EK2, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Barranco Ochoa JD, Moreno Martínez M, Prior Sánchez I, Contreras Bolívar V, Álvarez O'Dogherty A, de Damas Medina M, Gutiérrez Alcántara C.
- Hospital Universitario de Jaén.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 70 años que cuenta con los siguientes antecedentes personales patológicos: depresión y glaucoma en tratamiento con Sertralina y colirio de Timolol/ Bimatoprost. Diabetes mellitus, SAOS e hipetrigliceridemia sin tratamiento. Ex-fumador. No consumo conocido de tóxicos. Sospecha de bocio multinodular para el que el paciente se había negado a cualquier prueba diagnóstica o intervención quirúrgica.

Es atendido en Urgencias en Agosto de 2018, a donde acude acompañado por la Guardia Civil. En los días previos habían recibido varios avisos por parte del paciente para denunciar un robo sufrido en su domicilio. Al llegar al domicilio se objetiva un cuadro de agresividad y alucinaciones acompañado de disnea por lo que se avisa a los servicios sanitarios. Es catalogado como cuadro psicótico y derivado al hospital. A su llegada a Urgencias presenta disnea con trabajo respiratorio y uso de musculatura accesoria, saturación de oxígeno al 75%, afirma estar viendo a su esposa fallecida y se muestra agresivo con el personal sanitario. En la exploración destaca gran masa cervical de consistencia firme. Resto de la exploración dentro de la normalidad. En la analítica destaca gasometría arterial con acidosis respiratoria e hipercapnia (Ph 7,24, PO2 76,4, PO2 71,1, HCO3 26,5). Resto de pruebas analíticas normales. Se diagnostica de encefalopatía hipercápnica secundaria a la masa cervical.

Se avisa a UCI y se decide traslado hospitalario para realizar intubación por el equipo de otorrinolaringología, debido a la dificultad técnica que ocasiona la masa cervical.

Previo al traslado, sufre parada cardiorrespiratoria que se recupera tras 5 minutos de maniobras de Reanimación Cardiopulmonar (RCP), es intubado con dificultad, y se canaliza vía venosa central. Ingresa en la unidad de cuidados Intensivos.

La radiografía de tórax muestra marcada desviación traqueal a la izquierda (Imagen 1). Se solicita TC de cuello y tórax (Imagen 2, 3 y 4): Bocio multinodular con extensión suprahióidea, retrofaríngea y endotorácica a expensas fundamentalmente de lóbulo

tiroideo derecho e istmo. Provoca estenosis crítica a nivel del hioides y probable a nivel supraesternal, aproximadamente, a 16 mm del manubrio.

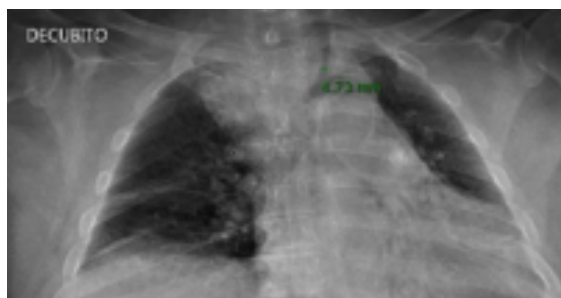
Se decide tiroidectomía total tras estabilización clínica, previa consulta con el Juzgado de Guardia. La anatomía patológica describe un bocio multinodular benigno, con un lóbulo tiroideo derecho de 515 g de peso y un lóbulo izquierdo de 126 g. La intervención transcurre sin incidencias a pesar de la dificultad técnica, desarrolla como complicación hipoparatiroidismo postquirúrgico de difícil manejo (Imagen 5: Evolución postquirúrgica de los niveles de calcio). Precisa tratamiento con rocaltrol y gluconato cálcico y sustitución de hormonas tiroideas con 100 mg de levotiroxina.

Durante su ingreso en UCI, el transcurso clínico es favorable. Se intenta destete en múltiples ocasiones. Precisa traqueostomía (por traqueomalacia).

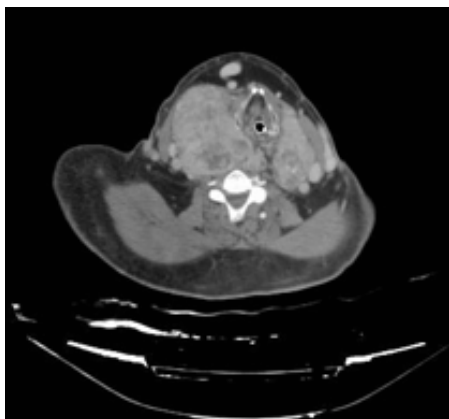
La evolución posterior es lenta pero, aparentemente, favorable y el calcio sérico se normaliza. El paciente pasa de UCI a planta de Medicina Interna. Ante la estabilidad del paciente y la falta de apoyo socio-familiar, se decide traslado a un hospital de Crónicos.

Súbitamente, presenta parada cardiorrespiratoria de origen no filiado y termina siendo exitus tras 30 minutos de RCP.

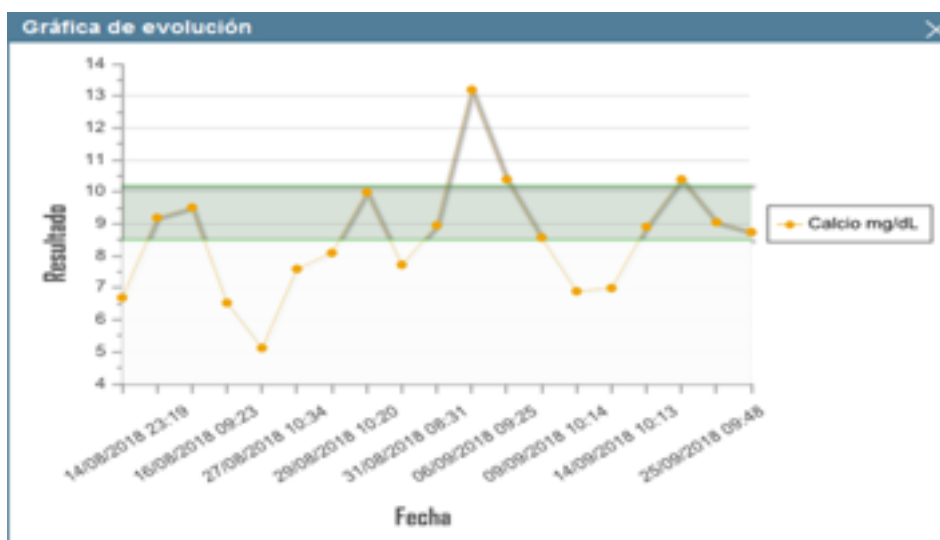
- **IMAGEN 1 y 2.** Rx simples de Tórax: Masa mediastínica con desviación traqueal.



- **IMAGEN 3, 4 y 5:** TAC de tórax: corte axial, coronal y sagital.



• **IMAGEN 6.:** Evolución de los niveles de Calcio:



DISCUSIÓN

La encefalopatía hipercápnica es un conjunto de síntomas neurológicos que se desencadenan cuando las cifras de PaCO₂ se elevan por encima de 60 mmHg. Hay multitud de etiologías: obstrucción de vía aérea (bocio, neoplasia), depresión del centro respiratorio, alteraciones neuromusculares, patologías restrictivas y obstructivas pulmonares, alteraciones metabólicas.

La clínica cursa con náuseas, vómitos, cefalea, debilidad, confusión, alucinaciones, agresividad, agitación... hasta convulsiones o pérdida del conocimiento.

El tratamiento consiste en mejorar la ventilación alveolar y disminuir los niveles de CO₂ en sangre. Ya sea por medio de O₂ suplementario, VMNI o VMI.

Bocio es el crecimiento anormal de la glándula tiroidea. Puede cursar con producción normal, disminuida o incrementada de hormonas tiroideas, según la etiología. La causa más frecuente en países en vías de desarrollo es el déficit de yodo; en los países desarrollados suele ser de causa autoinmune.

La mayoría de los pacientes cursan de manera asintomática. Pueden cursar con disfunción tiroidea (síntomas de hipotiroidismo e hipertiroidismo) o con síntomas obstructivos (disnea, disfagia, disfonía y, más raramente, trombosis venosas, síndrome de la vena cava superior, encefalopatía hipercápnica...).

El diagnóstico se hace por exploración física. Se completa con pruebas funcionales tiroideas (para averiguar la función o disfunción glandular) o pruebas de imagen en busca de lesiones nodulares.

Siempre que encontramos una masa en el mediastino anterior, hay que realizar el diagnóstico diferencial entre bocio subesternal con tumores neuroendocrinos, timoma, teratoma, u otras neoplasias...

El tratamiento en los pacientes asintomáticos sería la observación clínica periódica. En aquellos con síntomas obstructivos el tratamiento de elección es tiroidectomía total, en lugar de subtotal, por el riesgo de recurrencia. El radioyodo sería una opción de tratamiento en pacientes que no desean o son no candidatos a tratamiento quirúrgico. También se puede realizar terapia de supresión con levotiroxina aunque su uso es controvertido.

La tiroidectomía total es una intervención muy segura aunque no exenta de complicaciones. Las más frecuentes son el hipoparatiroidismo transitorio y permanente, la parálisis del nervio laríngeo recurrente y superior, el edema de cuerda vocal, la infección de la herida quirúrgica, la traqueomalacia...

Centrados en el caso de nuestro paciente, se va a revisar la traqueomalacia: La traqueomalacia es el reblandecimiento de la tráquea por degeneración adiposa del cartílago.

Se divide en dos grandes grupos: congénita (más frecuente, se da en niños) y adquirida.

La adquirida, típica de adultos, tiene múltiples etiologías: intubación prolongada, secundaria a traqueostomía, compresión crónica de la tráquea (ya sea por un bocio, neoplasia, grandes vasos), daño del cartílago, infecciones recurrentes, secundaria a policondritis, inflamación crónica (ERGE, tabaquismo, enfisema).

La clínica cursa desde pacientes asintomáticos, a cuadros de disnea, infecciones pulmonares, síncope o cuadros de encefalopatía hipercápnica.

La prueba gold estándar para diagnóstico sería la broncoscopia (que nos permite una visualización directa). El TAC de tórax con múltiples cortes (permite ver imágenes del final de la espiración y de la inspiración forzada). La espirometría nos daría el patrón de una enfermedad de causa obstructiva y la Radiografía postero-anterior y lateral de tórax sólo sería útil en el caso de que la traqueomalacia sea provocada por obstrucción de otras estructuras.

Los pacientes que se encuentran asintomáticos no precisan tratamiento. En los pacientes sintomáticos siempre hay que tratar la enfermedad de base. El tratamiento de elección sería la reparación quirúrgica del defecto, mediante una traqueobroncoplastia. La colocación de stent metálicos sería una opción factible en pacientes no candidatos a tratamiento quirúrgico, en aquéllos que presenten un defecto focal o como paso intermedio a la cirugía en pacientes con defecto difuso. También se puede realizar una traqueostomía inferior al defecto o la aplicación de oxígeno en CPAP.

CONCLUSIÓN

El bocio es una enfermedad muy frecuente, suele cursar de manera asintomática y no requiere intervención quirúrgica. Se intervienen aquéllos que producen clínica compresiva. Los bocios que presentan un gran tamaño y, sobre todo, componente intratorácico pueden dar lugar a complicaciones graves, como la encefalopatía hipercápnica. Situación potencialmente fatal si no se resuelve con celeridad.

La intubación prolongada y la compresión crónica, que produce el bocio sobre la tráquea, pueden ocasionar traqueomalacia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez-Ramírez J, Sitges-Serra A, Moreno-Llorente P, Zambudio A, Ortega-Serrano J, Rodríguez M et al. Mortality after thyroid surgery, insignificant or still an issue?. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2015;400(4):5 17-522.
2. dell'Aquila M, De Matteis A, Bolino G, Urciuoli P, Fineschi V, Maiese A. Death due to external compression of the trachea in a patient with multinodular hemorrhagic goiter. *Forensic Science, Medicine and Pathology*. 2019.
3. Azuma K, Oda J, Oda K, Homma H, Azuma H, Uchida K et al. A 71-year-old female with giant goiter associated with tracheomalacia. *Acute Medicine & Surgery*. 2014;1(4):242-244.
4. Paul M, Kannaujia A, Chatterjee A, Mayilvaganan S. Serial fiber optic bronchoscopy (FOB) to predict the need of tracheostomy in tracheomalacia after thyroidectomy in long standing goiter. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2018;47:9-10.
5. Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi P et al. Complications of Thyroid Surgery: Analysis of a Multicentric Study on 14,934 Patients Operated on in Italy over 5 Years. *World Journal of Surgery*. 2004;28(3):271-276.
6. Sancho J. Increased Mortality and Morbidity Associated With Thyroidectomy for Intrathoracic Goiters Reaching the Carina Tracheae. *Archives of Surgery*. 2006;141(1):82.
7. Knobel M. Etiopathology, clinical features, and treatment of diffuse and multinodular nontoxic goiters. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2015;39(4):357-373.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Alhambra Expósito MR, Barrera Martín A, Moreno Moreno P, Gálvez Moreno MA.
- UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. Instituto Maimónides de investigación biomédica de Córdoba (IMIBIC) Córdoba.

Presentamos el caso de una paciente de 76 años que consulta por hipercalcemia. Entre los antecedentes personales destaca que fue intervenida de un cáncer de mama con criterios de curación en la actualidad. Está en tratamiento con ácido alendrónico semanal y con calcifediol 0.266 mg cada 15 días por osteoporosis desde hace con 4 años.

En el estudio de la hipercalcemia se objetiva un calcio de 12,6 mg/dl, fósforo 2,3 mg/dl, PTH 241 pg/ml, calcidiol 41 ng/dl, con función renal normal y calcio/creatinina en orina de 0,12 mg/mg. Resto de la analítica normal; con lo que se diagnostica de hiperparatiroidismo primario (HPTP). Le solicitamos estudio de localización, en el que en la ecografía cervical se observa que ambos lóbulos tiroideos son de tamaño significativamente aumentados, toda la glándula está ocupada por múltiples nódulos sólidos, de distintos tamaños y ecogenicidades. En la mitad caudal del lóbulo tiroideo derecho (LTD) hay un nódulo de 33 mm sólido heterogéneo, indeterminando (TIRADS 4). En el LTD, pero en localización muy lateral, adyacente a la carótida común, se visualiza un nódulo sólido hipoecógeno de 23x15x10 mm, hipervascular, que no se puede descartar que corresponda a un adenoma paratiroideo en localización intratiroidea. En la gammagrafía y SPECT-TC de paratiroides se observa una glándula tiroidea muy aumentada de tamaño a expensas de ambos lóbulos con captación heterogénea, sugestivo de bocio multinodular. En el estudio paratiroideo se observa depósito del radiofármaco en la región inferior del LTD, que persistente en la imagen tardía y que es discordante respecto al estudio tiroideo. En el SPECT/TC parece corresponder con un nódulo de unos 2,7 cm de diámetro localizado en la región posterior del LTD. Este hallazgo muestra un comportamiento gammagráfico sugestivo de adenoma paratiroideo, pero no podemos diferenciar si es intra o extratiroideo, por lo que no pueden descartar un nódulo tiroideo sospechoso.

Se decide punción con aguja fina (PAAF) del nódulo sospechoso del LTD con resultado de proliferación folicular (Bethesda 4). Citológicamente es indistinguible un adenoma folicular de un adenoma paratiroideo con diferenciación folicular.

El estudio de tiroglobulina no fue concluyente, por lo que se planteó cirugía. Se realiza tiroidectomía total, con paratiroidectomía inferior derecha. En la anatomía patológica se recibe una paratiroides inferior derecha, con unas dimensiones de 1x0,5 cm que es compatible con adenoma. También se recibe pieza de tiroidectomía con una superficie lobulada y de coloración parduzca. El LTD mide 10x6x4 cm y a los cortes seriados presenta una nodulación predominante en lóbulo medio que mide 1x2 cm de diámetro, bien definida, de aspecto blanquecino. En su polo superior presenta otra lesión de 2,3 cm de diámetro máximo. El hemitiroides izquierdo mide 6,5x7x4 cm y muestra una formación bien definida de aspecto multiquístico que mide 2,2cm en su polo inferior. En el superior, presenta varias formaciones nodulares de aspecto coloide. En conclusión, es un bocio multinodular y un adenoma folicular de LTD.

Tras la cirugía, la paciente acude a revisión con una analítica con calcio corregido de 8,9mg/dl, TSH 3,14 mU/L (en tratamiento sustitutivo con levotiroxina 100 mcg), PTH 59,2 pg/ml, función renal y resto de estudio normal.

El HPTP es una enfermedad endocrinológica relativamente frecuente, con una incidencia de 1/500-1.000 personas. La incidencia es mayor en mujeres, con un ratio de 3:1. El perfil típico de paciente es una mujer postmenopáusica, a menudo, en la primera década después de la menopausia^[1].

Las técnicas de localización no deben usarse para hacer el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, sino para guiar al cirujano una vez que se ha confirmado el diagnóstico, y poder identificar a candidatos a paratiroidectomía mínima invasiva. Las pruebas de imagen utilizadas con mayor frecuencia son las usadas en este caso: gammagrafía con tecnecio s-99m-sestamibi (con o sin SPECT) (GP) y la ecografía. La gammagrafía es especialmente útil si hay sólo una glándula afectada, pero es menos exacta si hay afectación multiglandular. Tanto la gammagrafía como la ecografía son adecuadas cuando el tejido paratiroideo está en proximidad del lecho tiroideo. La sensibilidad (S) y especificidad (E) de la GP son 71-93% y 90%, respectivamente. Existe una elevada tasa de falsos positivos debido a las enfermedades cervicales concurrentes y a cirugías previas^[2]. También puede presentar falsos negativos en pacientes con adenoma paratiroideo de pequeño tamaño, por debajo de la resolución espacial de la gammacámara, o enfermedades tiroideas concomitantes como el bocio multinodular o la tiroiditis de Hashimoto^[3].

La ecografía cervical debe ser realizada en pacientes con signos de hiperparatiroidismo, incluso si la GP es negativa^[4]. Debe tenerse en cuenta que las lesiones pequeñas, como hemos comentado, pueden estar por debajo de la resolución de la gammacámara para la localización de los adenomas de paratiroides. La biopsia de lesiones sospechosas guiada por ecografía de forma aislada tiene una baja sensibilidad y no es suficiente para confirmar el adenoma, pues la anatomía patológica no difiere de un adenoma folicular.

En los últimos años, se ha descrito la determinación de hormona paratiroidea (PTH) en el líquido de lavado de la PAAF para ayudar al diagnóstico diferencial entre lesiones paratiroideas y tiroideas en nódulo cervicales no definidos con técnicas

de imagen y citología, o como ocurre en nuestro caso, en el que las pruebas de imagen eran discordantes [5]. La S, E y el valor predictivo positivo de la PTH en el lavado de la PAAF preoperatorio para detectar los AP y confirmar la elegibilidad de los pacientes para una cirugía tiroidea mínimamente invasiva son elevados y se han publicado en torno al 94%, 91-100% y 100%, respectivamente [6]. La PAAF se realiza guiada por ecografía, con lavado de la aguja en 1 mL de suero salino fisiológico y procesamiento inmediato en el laboratorio. La PTH se determina en el líquido de lavado de la PAAF mediante la técnica habitual del laboratorio. Persiste la discusión sobre la necesidad de establecer un valor de corte para los valores de PTH en el líquido de lavado. Habitualmente, se acepta como diagnóstico un valor de PTH en el lavado superior al valor sérico de PTH [7].

La paratiroidectomía dirigida es un procedimiento quirúrgico ventajoso para reducir el tiempo intraoperatorio, el esfuerzo quirúrgico y las complicaciones relacionadas [8, 9]. La tasa de éxito de la cirugía depende de la localización exacta de la glándula hiperfuncionante. La ecografía, el estudio con sestamibi y la determinación de PTH en el aspirado son técnicas utilizadas rutinariamente para este propósito hoy en día, aunque en el momento del diagnóstico de nuestra paciente no estaba disponible en nuestro centro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bilezikian, J.P., et al., Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. 99(10): p. 3561-9.
2. Boi, F., et al., Thyroid diseases cause mismatch between MIBI scan and neck ultrasound in the diagnosis of hyperfunctioning parathyroids: usefulness of FNA-PTH assay. *Eur J Endocrinol*, 2013. 168(1): p. 49-58.
3. Kuzu, F., et al., Focused parathyroidectomy without intra-operative parathormone monitoring: The value of PTH assay in preoperative ultrasound guided fine needle aspiration washout. *Ann Med Surg (Lond)*, 2016. 6: p. 64-7.
4. Meilstrup, J.W., Ultrasound examination of the parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am*, 2004. 37(4): p. 763-78, ix.
5. Bancos, I., et al., Risks and benefits of parathyroid fine-needle aspiration with parathyroid hormone washout. *Endocr Pract*, 2012. 18(4): p. 441-9.
6. Abraham, D., et al., Utility of ultrasound-guided fine-needle aspiration of parathyroid adenomas for localization before minimally invasive parathyroidectomy. *Endocr Pract*, 2007. 13(4): p. 333-7.

7. Marcocci, C., et al., Preoperative localization of suspicious parathyroid adenomas by assay of parathyroid hormone in needle aspirates. *Eur J Endocrinol*, 1998. 139(1): p. 72-7.
8. Abdelghani, R., et al., The diagnostic value of parathyroid hormone washout after fine-needle aspiration of suspicious cervical lesions in patients with hyperparathyroidism. *Laryngoscope*, 2013. 123(5): p. 1310-3.
9. Ilgan, S., et al., Radioguided occult lesion localization for minimally invasive parathyroidectomy: technical consideration and feasibility. *Nucl Med Commun*, 2014. 35(11): p. 1167-74.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Omiste Romero, A^{1,2}; Contreras Bolívar, V³; Maldonado Araque C⁴.
- 1. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria (Málaga)
2. Vithas Salud Rincón (Málaga)
3. Complejo Hospitalario de Jaén (Jaén)
4. Hospital Regional Universitario (Málaga)

CASO CLÍNICO

Mujer de 43 años acude para estudio genético de portadores por presentar su madre la mutación pR15X (p.Arg15Ter) en posición 43 (c.43C>T) del exón 2 del gen de paraganglioma familiar SDHC. Se detectó en ella esta mutación tras ser intervenida de un tumor del glomus carotideo. Al solicitarle el estudio a la paciente resultó ser portadora en heterocigosis, estando asintomática.

Ante estos hallazgos se determinaron metanefrinas y catecolaminas en orina de 24h que fueron normales. Como prueba de imagen se realizó un TAC Cervico Toraco Abdominal con contraste intravenoso con los siguientes hallazgos: bocio tiroideo con nódulos en lóbulo tiroideo izquierdo inespecíficos. Quiste simple de 6,5mm en segmento II hepático. Lesión nodular hipodensa de 4,5mm en segmento III inespecífica por su pequeño tamaño. Útero miomatoso destacando un mioma subseroso de 44,7x42mm en su aspecto posterior.

Tras este resultado se completó el estudio con ecografía tiroidea que describió un nódulo en el lóbulo tiroideo izquierdo heterogéneo, con calcificaciones gruesas, isoecogénico y con áreas de necrosis quística intranodular que mide 29x22,6x23,9mm; no se observaron adenopatías patológicas en las cadenas yugulo carotideas exploradas. El resultado de la PAAF realizada para filiar dicho nódulo fue compatible con nódulo folicular benigno (categoría 2 del sistema Bethesda).

La complejidad de este caso radica en que hay muy pocos pacientes descritos en la literatura con paraganglioma familiar con mutación en SDHC por lo que no está bien definida la periodicidad con la que deben realizarse los estudios de imagen en portadores asintomáticos. La afectación más frecuente es en la base del cráneo y el cuello, por lo que podemos focalizarnos en estas zonas; sin embargo también hay descritos casos a nivel abdominal, por lo que parece importante explorar este área.

DISCUSIÓN

Los paragangliomas son tumores neuroendocrinos poco frecuentes que surgen de las células derivadas de la cresta neural de sistema nervioso simpático y parasimpático ⁽¹⁾. Estos pueden aparecer en el abdomen, la pelvis, el tórax, la cabeza y el cuello y se clasifican como simpáticos o parasimpáticos, dependiendo de su origen. La mayoría de los paragangliomas toraco-abdomino-pélvicos son de origen simpático y en la mayoría de ellos las células cromafines producen una o más catecolaminas que se metabolizan en metanefrinas ⁽²⁾. En general, los paragangliomas parasimpáticos se encuentran en la cabeza o el cuello y habitualmente no producen catecolaminas. Actualmente, se puede identificar una causa genética en la línea germinal en aproximadamente el 40% de los paragangliomas ⁽³⁾. Al menos el 10% de los paragangliomas simpáticos son malignos, aunque las tasas de malignidad difieren según los antecedentes hereditarios ⁽¹⁾. El tratamiento estándar es la resección quirúrgica ⁽⁴⁾. Después de la resección del tumor primario, los pacientes con paraganglioma están en riesgo de presentar nuevos tumores o persistencia del tumor resecado (consecuencia de una resección incompleta del tumor, particularmente en casos de tumores primarios malignos y paragangliomas de cabeza y cuello) ⁽⁵⁾. El riesgo de nuevos eventos en pacientes intervenidos persiste a largo plazo y es mayor en pacientes con enfermedades genéticas o sindrómicas ⁽⁴⁾. Aunque existen datos sobre el valor pronóstico de varias características clínicas, bioquímicas, genéticas, de imagen y patológicas, no hay índices pronósticos sólidos de recurrencia tumoral en pacientes con paragangliomas que puedan usarse para guiar la práctica clínica ⁽⁶⁾. No se han realizado estudios aleatorizados que aborden el seguimiento óptimo, y hasta ahora no se han respondido muchas preguntas clínicamente relevantes: la duración apropiada del seguimiento no está clara, ya que pueden ocurrir nuevos eventos décadas después de la cirugía inicial; no se conoce el intervalo de tiempo hasta la aparición de la recurrencia (local o metastásica) o la aparición de nuevos tumores; y no está claro qué pruebas deben usarse para detectar y monitorizar las recidivas ⁽⁴⁾.

Se recomienda que a todos los pacientes con paraganglioma se les realice estudio genético así como análisis de metanefrinas cada año para detectar recidivas locales o metastásicas o tumores nuevos además de estudios de imagen. Se aconseja un seguimiento durante al menos 10 años en todos los pacientes operados de paraganglioma y, en aquellos de alto riesgo (pacientes jóvenes, aquellos con una enfermedad genética que los origine o que tengan un tumor grande) se les debe realizar un seguimiento anual de por vida ⁽⁴⁾.

En este sentido cobra gran importancia el estudio genético de los pacientes afectados y si precisa de sus familiares, ya que del 10-50% de los paragangliomas se heredan como rasgos autosómicos dominantes. Las mutaciones en los genes que codifican para tres de los cuatro componentes del complejo mitocondrial II pueden causar paragangliomas. Hasta la fecha se han identificado cuatro loci en el paraganglioma hereditario: PGL 1, 2, 3 y 4. Los cuatro genes incluyen SDHA, SDHB,

SDHC y SDHD. SDHC y SDHD anclan las subunidades catalíticas SDHA y SDHB del complejo mitocondrial II en la membrana mitocondrial interna. Si bien se han encontrado SDHD y, en menor grado, mutaciones de SDHB en muchos casos de paraganglioma hereditario, las mutaciones de SDHC son infrecuentes⁽⁷⁾.

En concreto, el síndrome de paraganglioma 3 (PGL3), del que es portadora nuestra paciente, es el que está asociado con mutaciones en SDHC y se manifiesta típicamente como paragangliomas benignos no funcionantes de cabeza y cuello⁽⁸⁾. Las mutaciones SDHC presentan una herencia autosómica dominante y la penetrancia es probablemente bastante baja (en torno al 10% en algunas series)⁽⁹⁾. La familia PGL3 se diferencia de otras familias con paraganglioma hereditario en que los tumores se transmiten a través de una madre afectada o una mujer portadora, pero no a través de los padres afectados. La transmisión paterna del paraganglioma es una característica distintiva de PGL1 y PGL2 y se atribuye a la impronta materna (mediante inactivación) del gen de la enfermedad. PGL3 no está sujeto a esta impronta materna de inactivación. El gen SDHC se localiza en el brazo largo del cromosoma 1 (1q21)⁽⁷⁾, consta de 6 exones y codifica para una proteína de 169 aminoácidos. Nieman y Müller identificaron por primera vez una mutación SDHC como la causa subyacente de PGL 3. Hasta octubre de 2005, solo se habían descrito cuatro pacientes con mutaciones SDHC y muchos autores concluyeron que las mutaciones de SDHC deben ser extremadamente raras y, por lo tanto, los pacientes con paraganglioma de cabeza y cuello no se sometían a pruebas rutinarias para detectar mutaciones del gen SDHC. En esta fecha, Schiavi et al. notificaron un total de 22 portadores de mutaciones SDHC. Debido al incremento en la tasa de pruebas de SDHC, se pudieron detectar muchas mutaciones de SDHC en los años posteriores a 2005. Sin embargo, las mutaciones de SDHC son aún así menos comunes que las mutaciones de SDHD y SDHB. Al contrario que los pacientes con PGL 1 y PGL 4, los portadores de mutaciones SDHC desarrollan casi exclusivamente tumores de cabeza y cuello benignos siendo muy infrecuentes los paragangliomas malignos en ellos.

No se sabe cómo la ausencia funcional de SDHC en el paraganglioma da lugar a la formación de tumores. Los estudios de tumores causados por la inactivación de SDHD demostraron una pérdida completa y selectiva de la actividad enzimática del complejo mitocondrial II. Dado que tanto SDHD como SDHC son necesarios para anclar las subunidades funcionales SDHA y SDHB a la membrana mitocondrial interna, es probable que la inactivación de SDHC también provoque una pérdida completa de la actividad enzimática del complejo II. Existe cierta evidencia de que la vía inducible por hipoxia puede estar involucrada en el proceso de tumorigénesis. Por tanto, varios genes en esta vía, incluidos los que codifican el factor de crecimiento endotelial vascular y sus receptores, están regulados al alza en portadores de mutaciones en SDHD. Es probable que se apliquen hallazgos similares a las mutaciones de SDHC. Sin embargo, es necesario demostrar experimentalmente que la regulación positiva de estos factores de crecimiento y sus receptores es una causa contribuyente a la formación de tumores y no un fenómeno secundario que se produce después de que se haya producido la transformación a paragangliomas⁽⁷⁾.

En cuanto al riesgo de malignidad, desde 2003, varios estudios notificaron que la identificación de una mutación de la línea germinal SDHB es un factor de riesgo importante para la malignidad en pacientes afectados de paraganglioma y de mal pronóstico para pacientes afectados de paragangliomas metastásicos. En una revisión posterior, Pasini y Stratakis documentaron una prevalencia del 36% de las mutaciones de SDHB en los paragangliomas malignos. La evidencia anterior justifica las pruebas genéticas SDHB en pacientes con paraganglioma metastásicos. Por el contrario, los portadores de la mutación SDHC son infrecuentes, pero pueden desarrollar todos los estigmas de la enfermedad ⁽¹⁾. Si bien es verdad que los escasos casos descritos de familias con síndrome de paraganglioma familiar tipo 3 no presentan producción hormonal ni metástasis a distancia, Ong et al ⁽⁸⁾ describieron el caso de una mujer con paraganglioma productor de catecolaminas metastásico. Las pruebas genéticas revelaron en ella una mutación en heterocigosis SDHC c.43C>T, p.Arg15X, que también se detectó en su hija y en su nieto, los cuales aún no han desarrollado síndrome de paraganglioma en pruebas de imagen ni bioquímicas. Es por esto que, aunque el riesgo de desarrollar estos tumores sea infrecuente, todos los portadores de mutaciones deben ser vigilados mediante bioquímica anual y pruebas de imagen. La naturaleza de esta vigilancia debe tener en cuenta el gen afecto de acuerdo con las relaciones genotipo-fenotipo descritas anteriormente, así como las consideraciones de penetrancia y posible gravedad de la enfermedad, aunque no hay consenso al respecto sobre todo de aquellas mutaciones más infrecuentes ⁽¹⁾.

En el caso de nuestra paciente, portadora de una mutación de SDHC en la que la comorbilidad es inferior, se podría plantear un estudio de imagen más espaciado en el tiempo, si bien es verdad que al tratarse de una mutación infrecuente, no hay estudios ni guías que ofrezcan la periodicidad con la que deben realizarse ni otras recomendaciones al respecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. Vol. 99, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014. p. 1915–42.
2. Eisenhofer G, Peitzsch M. Laboratory Evaluation of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Clin Chem*. 2014 Dec 1;60(12):1486–99.
3. Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo A-P. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 Feb 11;11(2):101–11.
4. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JWM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2016 May;174(5):G1–10.
5. Capatina C, Ntali G, Karavitaki N, Grossman AB. The management of head-and-neck paragangliomas. *Endocr Relat Cancer*. 2013 Oct ;20(5):R291–305.
6. Amar L, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo A-P, Januszewicz A, Prejbisz A, Timmers H, et al. Long-term Postoperative Follow-up in Patients with Apparently Benign Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Horm Metab Res*. 2012 May 20;44(05):385–9.
7. Müller U, Troidl C, Niemann S. SDHC mutations in hereditary paraganglioma/ pheochromocytoma. *Fam Cancer*. 2005 Mar;4(1):9–12.
8. Ong RKS, Flores SK, Reddick RL, Dahia PLM, Shawa H. A Unique Case of Metastatic, Functional, Hereditary Paraganglioma Associated With an SDHC Germline Mutation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Aug 1;103(8):2802–6.
9. Boedeker CC. Paragangliomas and paraganglioma syndromes. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2011;10:Doc03.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Álvarez O'Dogherty, A; Contreras Bolívar, V; Barranco Ochoa, JD; Moreno Martínez, M; De Damas Medina, M; Prior Sánchez, I; Moreno Carazo, A; Sánchez Malo, C; Gutiérrez Alcántara, C; Martínez Ramírez, MJ.
- Complejo Hospitalario de Jaén.

Paciente de 65 años en estudio por incidentalomas adrenales bilaterales no funcionantes en CCEE de Endocrinología con los siguientes antecedentes: HTA, DM2, EPOC, SAOS, glaucoma, esteatosis hepática. Histerectomía + doble anexectomía. Exfumadora (45 paquetes/año).

En marzo de 2018 es diagnosticada de carcinoma microcítico de pulmón estadio IVb iniciando tratamiento con cisplatino + pemetrexed + radioterapia que fracasa requiriendo inicio de Nivolumab (anti-PD1) en agosto de 2018.

Ingresa en enero de 2019 en Oncología por clínica de disfagia de 15 días de evolución siendo las pruebas de imagen (Body-TAC) normales. Pocos días antes había acudido a revisión refiriendo sensación de edematización y ronquera, días después del último ciclo de Nivolumab. Consultan a Endocrinología porque en analítica destaca la aparición de hipotiroidismo severo (TSH: 121 microUI/mL, T4: 0,04 ng/dL, TPO: 26,5 UI/mL, TSI: < 0,02 UI/L (negativos)) e hiponatremia (114 mEq/L) de brusca aparición, siendo los niveles de cortisol y gonadotropinas normales (Cortisol: 23,7 microg/dL, LH: 18,3 mUI/mL, FSH: 83 mUI/mL). Revisando analíticas previas (Noviembre 2018) la función tiroidea y la natremia eran prácticamente normales (TSH: 6 microUI/mL, T4: 1,14 ng/dL, Sodio: 141 mEq/L). La paciente refería edematización progresiva en cara y cuello, ronquera, astenia limitante, disfagia y estreñimiento desde hacía dos semanas.

A la exploración (Fig 1) llamaba la atención el aspecto hipotiroideo y mixedematoso francos, bradipsiquia importante, macroglosia, voz grave y edemas leves pretibiales bilaterales.

Pautamos una carga de tiroxina iv (400 mcg) previa administración de hidrocortisona iv, dejando tiroxina oral de mantenimiento a 1,6 mcg/kg/día. Dos días después la paciente mejoró espectacularmente pudiendo levantarse de la cama, con mejoría fenotípica (Fig 2) y analítica progresiva (TSH: 78,3 microUI/mL, T4: 0,66 ng/dL; T3: 0,69 pg/mL, Sodio: 120 mEq/L).

Solicitamos ecografía tiroidea (Fig.3) con mala visualización, tiroides atrófico e imagen sugestiva de nódulo hipoecoico de 16x9x6 mm pendiente de valorar PAAF y una ecocardiografía con hallazgo de derrame pericárdico leve circunscrito que colapsa aurícula derecha. Se solicitó nasofibrolaringoscopia: cuerdas vocales

móviles levemente edematizadas y enrojecidas.

La evolución fue favorable, la paciente mejoró tanto sintomática como analíticamente (TSH: 16 microUI/mL, T4: 1,18 ng/dL; Sodio: 140 mEq/L) siendo dada de alta con Eutirox 100 mcg, suspendiendo Nivolumab.

Actualmente la paciente se encuentra asintomática, habiéndose normalizado la función tiroidea.

DISCUSIÓN

En las últimas décadas la terapia oncológica ha avanzado, con el desarrollo de terapias inmunológicas para el tratamiento de tumores en estadios avanzados que han logrado modificar la historia natural de los mismos. Dentro de este amplio grupo se encuentran los anticuerpos monoclonales dirigidos contra algunas citoquinas como CTLA4 (Ipilimumab) o PD1 (Nivolumab, Pembrolizumab), que tienen la capacidad de reactivar el sistema inmune contra las células tumorales que tratan de evadir estos mecanismos de control inmunológico.

No obstante, la estimulación del sistema inmune da lugar a innumerables efectos adversos que pueden afectar a prácticamente cualquier órgano. Dentro de ellos, las endocrinopatías (hipofisitis, tiroiditis e insuficiencia suprarrenal y DM1 con menor frecuencia) constituyen un porcentaje importante.

Los anti-PD1 se asocian más frecuentemente con la afectación tiroidea, hipo o hipertiroidismos autoinmunes primarios o secundarios (9% en las series), habitualmente en los primeros 4 meses desde la instauración del tratamiento, siendo más frecuentes en aquellos pacientes con autoinmunidad positiva o radiación cervical previa.

Pueden manifestarse o no clínicamente, ya que en algunas ocasiones se detectan únicamente mediante pruebas analíticas, pudiendo encontrar una fase hipertiroidea previa al hipotiroidismo.

Es fundamental realizar una monitorización basal y cada 3 meses desde el inicio de la inmunoterapia con el fin de detectar alteraciones, mediante un perfil hipofisario (especialmente si se ha iniciado un anti-CTLA4) y tiroideo (si tratamos al paciente con anti-PD1 o PD-L1). El despistaje de insuficiencia adrenal o DM1 se aconseja si hay clínica sugestiva.

Habitualmente son reacciones leves-moderadas que permiten mantener la inmunoterapia junto con tratamiento sustitutivo.

En nuestro caso, la paciente desarrolló un hipotiroidismo severo de brusca aparición que precisó la suspensión de la medicación y tratamiento agresivo ya que su situación era prácticamente comatosa.

En estas situaciones existe una disminución generalizada de la actividad metabólica que se manifiesta como alteración del estado mental, hipotermia, bradicardia, hipotensión, hipoxemia, hipoglucemia e hiponatremia.

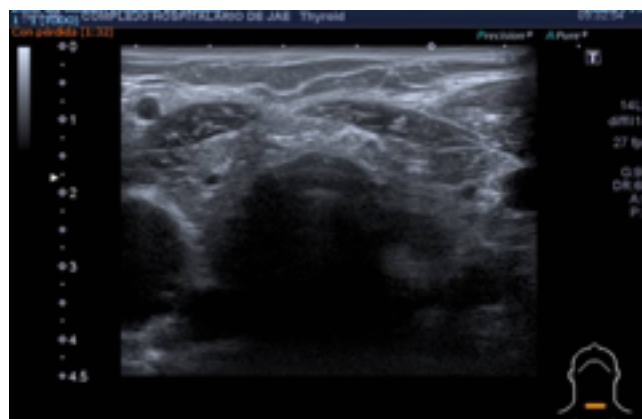
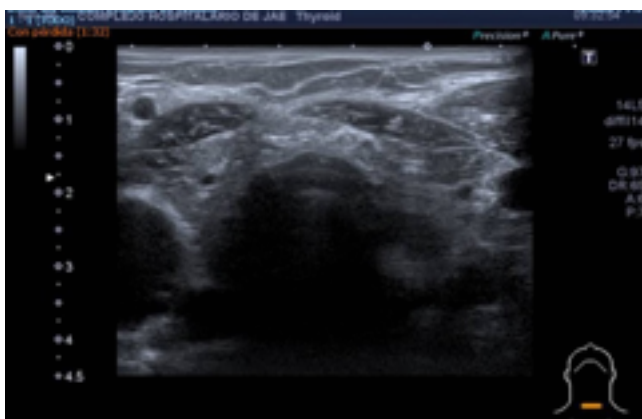
La hiponatremia e hipoglucemia son frecuentes en este tipo de cuadros y en la exploración destaca sequedad cutánea, edema localizado a nivel palpebral, dorso de manos y pies y fosa supraclavicular, macroglosia, y reflejos osteotendinosos retrasados e incluso abolidos.

La necesidad de administrar hormonas tiroideas es prioritaria, por lo que se inicia vía intravenosa mediante una dosis de carga de 200-400 µg de levotiroxina (el uso de T3 puede desencadenar arritmias, cardiopatía isquémica, mortalidad... a pesar

de su mayor rapidez de acción por lo que habitualmente no se usa) junto con hidrocortisona 50-100 mg/6-8 h para prevenir insuficiencia suprarrenal por consumo. La dosis de mantenimiento de T4 es de 1,6 µg/kg/día y se pasa a vía oral una vez que el paciente se encuentra consciente y con tolerancia a este tipo de administración.



• FIGURA 1 y 2: Imágenes de la paciente antes y después del tratamiento.



• FIGURA 3: Ecografía tiroidea: tiroides de aspecto atrófico con imagen hipoecoica.sugerente de nódulo.

BIBLIOGRAFÍA

1. <https://manual.seen.es/article?id=55114c0f-8058-4ef6-8492-2bcdac18103c>
2. Cukler P, C Santini F, Scarabti M, O Hoff A. Endocrine side effects of inmunotherapy. End-Rel Cancer. 2017; 24 (12): 331-347.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Déniz García, A ; Romero Lluch, A ; Relimpio Astolfi, F ; Narciso Repilado, G ; Cózar Dueñas, M ; Del Can Sánchez, DJ ; Piñar Gutiérrez, Ana ; De Lara Rodríguez, Irene ; Navarro González, E.
- Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

CASO CLÍNICO

Varón de 57 años que consulta por bocio de reciente aparición y rápido crecimiento.

ANTECEDENTES

Ninguna patología tiroidea familiar conocida. No alergias a fármacos conocidas. Consumo de 20 cigarros/día y 3-4 cervezas/día. Diabetes tipo 2 en tratamiento con metformina 850mg 1-1-1. Obesidad grado II. Niega exposición a radiación en la infancia.

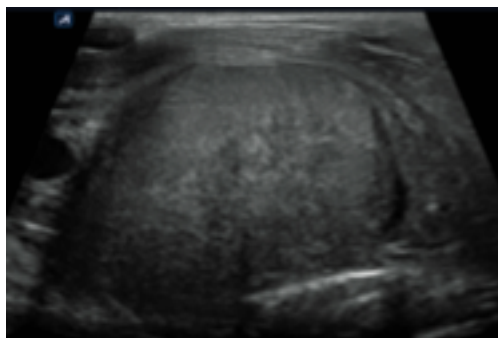
ENFERMEDAD ACTUAL

En los últimos 2-3 meses nota aparición de bulto cervical anterior, de crecimiento progresivo. De forma paralela, cuadro de dolor y flemón maxilar en arcada superior izquierda que dificulta la ingesta. En ese contexto, pérdida de 10 kg de peso. En la exploración se palpa un tiroides incrementado de tamaño, abollonado, pero sin detectarse nódulos. Una analítica aportada inicialmente por el paciente documentaba una situación de eutiroidismo sin alteraciones en la bioquímica general ni el hemograma.

Se realizó ecografía cervical en consulta que mostró un tiroides aumentado de tamaño, con ecogenicidad heterogénea global y aspecto "atigrado". Se describen dos imágenes pseudonodulares, una en cada lóbulo, ocupando la práctica totalidad de estos (imagen 1A). En cadenas ganglionares cervicales se aprecian numerosas adenopatías patológicas (redondas, sin hilio, agrupadas, aspecto infiltrativo en tejidos circundantes). La mayoría eran menores de 1 cm, pero varios conglomerados adenopáticos eran mayores, alcanzando el mayor unas dimensiones de 2.0x1.4 cm en IV y Vb izquierdos. No se detectó compresión en los grandes vasos cervicales. Ante la sospecha de posible síndrome linfoproliferativo se solicitó estudio de extensión mediante TC y biopsia de lesión cervical.

El TC total-body identificó incontables adenopatías cervicales y supraclaviculares patológicas, algunas con datos sugestivos de necrosis. También, un tiroides desestructurado con posible infiltración por continuidad de un conglomerado adenopático torácico de al menos 5.5cm. No hay lesiones en grandes vasos,

músculos cervicales ni estructuras óseas. En tórax destacaba una masa pulmonar en lóbulo superior derecho de 5.0x3.9x3.4cm con borde espiculado, heterogénea, con áreas de necrosis y que amputa un bronquio segmentario posterior (Imagen 1B). En abdomen, se describe un engrosamiento adrenal derecho de 2.6x2.3cm con captación difusa. También destaca un nódulo <1cm en pared vesical posterior.



- **IMAGEN 1:** A. Detalle de la ecografía cervical tiroidea apreciándose el aspecto heterogéneo "atigrado" de la imagen pseudonodular que abarca todo el lóbulo derecho (corte transversal).
B. Detalle del corte transversal torácico del TC donde se aprecia la lesión pulmonar.

Poco después, el paciente consulta en Urgencias por trismus y flemón molar. El cirujano maxilofacial realiza biopsia de encía, que arroja un diagnóstico de carcinoma escamoso moderadamente diferenciado.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Con esta información, se plantean diversas opciones diagnósticas para explicar el cuadro. Las principales sospechas son:

- Cáncer pulmonar primario con metástasis ganglionares y tiroideas.
 - Síndrome linfoproliferativo con afectación tiroidea y ganglionar y primario pulmonar.
- Síndrome linfoproliferativo con afectación tiroidea, ganglionar y pulmonar.
- Menos probable: carcinoma anaplásico tiroideo con metástasis ganglionares y primario pulmonar.

Además, se ha establecido el diagnóstico de carcinoma escamoso gingival primario y faltan por evaluar el nódulo vesical y el engrosamiento adrenal derecho. Otras opciones diagnósticas serían posibles, aunque menos probables.

MANEJO Y EVOLUCIÓN

Para el estudio de un posible síndrome linfoproliferativo con afectación tiroidea, la técnica recomendada sería una Biopsia con Aguja Gruesa para realizar un adecuado diagnóstico histológico. Sin embargo, por facilidad y rapidez de acceso, se realizó en primera instancia una Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF) tiroidea. La citología fue diagnóstica de metástasis de carcinoma escamoso pulmonar, en la que se obtuvo además una inmuno-histoquímica que reflejó positividad para citoqueratina 5/6 y en el 60% para PDL-1. El marcaje con tiroglobulina y TTF-1

fueron negativos. La interpretación final fue sugestiva de un carcinoma escamoso pulmonar.

Con esta información, se realiza el diagnóstico de carcinoma escamoso pulmonar primario con extensión metastásica tiroidea y ganglionar.

Fue derivado a Oncología que indicaron una primera línea de quimioterapia con intención paliativa. Dada la fragilidad y pronóstico del paciente, se desestiman más esfuerzos diagnósticos para evaluar el nódulo vesical y el engrosamiento adrenal. A los 4 días del primer ciclo, presentó un episodio de trismus, disnea y disfagia absoluta. El sondaje naso-gástrico no fue posible. Se desestima traqueostomía urgente por la morfología de los conglomerados. Al quinto día tras la quimioterapia, debido a malestar general e insuficiencia respiratoria, sin margen terapéutico posible, se inicia sedación terminal. Finalmente resulta en exitus tras 48 horas de sedación.

DISCUSIÓN

El interés del caso surge de la infrecuencia de las metástasis tiroideas, especialmente como debut del cuadro neoplásico, así como del reto diagnóstico que supuso filiar su origen.

De todos los nódulos tiroideos, el 1.4-3% son metástasis. En la serie más larga publicada hasta la fecha ⁽¹⁾ se describen como orígenes más frecuentes de las metástasis tiroideas a las neoplasias renales (22%), pulmonares (22%), de cabeza/cuello (12%) o mama (11%). Las metástasis tiroideas suelen diagnosticarse después de la lesión primaria (latencia media de 53 meses), apareciendo a menudo como nódulo tiroideo o masa cervical palpable y más raramente como bocio o infiltración bilateral. Los casos hallados como incidentalomas en pruebas complementarias de control o aquellos que debutan con clínica compresiva cervical (aéreo-digestiva o vascular) suponen porcentajes marginales. En la mayoría de casos las metástasis tiroideas aparecen durante el seguimiento de la neoplasia primaria, pero hasta en el 20-40% de los casos estas pueden ser la primera manifestación ⁽²⁾. Nuestro paciente debutó con un bocio de rápido crecimiento, como expresión de una infiltración tiroidea por conglomerados adenopáticos mediastínicos, secundarios a su neoplasia de base pulmonar. Estos datos concuerdan con los descritos por las series mencionadas.

Sería de gran utilidad determinar un perfil clínico para sospechar cuando un nódulo tiroideo o bocio, en realidad esconde una metástasis. Las metástasis tiroideas están asociadas a los factores de riesgo y clínica propia de sus neoplasias primarias. De esta manera fumar, presentar hematuria o hemoptisis, la presencia de un síndrome poliadenopático o presentar antecedentes de neoplasia maligna deberían ponernos sobre aviso ⁽²⁾.

El aspecto ecográfico habitual de las metástasis tiroideas se ha definido en algunas series como nódulos únicos o múltiples, hipoeoicos, de márgenes mal definidos, de ecogenicidad heterogénea y con presencia ocasional de septos o porciones quísticas. Más raramente se pueden manifestar como infiltración tisular sin nódulos aislados. El crecimiento rápido, la presencia de enfermedad múltiple uni- o bilateral, son también datos ecográficos de riesgo, aunque distinguir las lesiones malignas primarias tiroideas de las metastásicas continúa siendo un reto ⁽³⁾. Nuestro paciente presentó una infiltración bilateral, visible ecográficamente como pseudonódulos de ecogenicidad heterogénea, también una forma de presentación infrecuente

frente a los más habituales nódulos abigarrados asilados, únicos o múltiples, que se describen en la literatura.

Dada la ausencia de características clínicas o ecográficas que permitan determinar con suficiente precisión la naturaleza de un nódulo tiroideo, a menudo debemos recurrir a la cito-histología y a la inmunohistoquímica para guiar el diagnóstico. En primer lugar, es de utilidad conocer los marcadores tiroideos específicos, como son TTF1 y 2 (thyroid transcription factors) y PAX8 (paired box gene 8) que son cruciales en la organogénesis y diferenciación tiroideos. Los TTFs controlan la expresión de tiroglobulina (TGB), tiroperoxidasa (TPO), el receptor de TSH y el transportador tiroideo de yodo. Todos ellos sirven como marcadores tiroideos. También se ha encontrado expresión de TTFs en el tejido pulmonar ⁽⁴⁾. En nuestro caso la tinción de TGB y TTF1 fueron negativas.

Cuando el cuadro clínico o las características citológicas sugieren un origen maligno o extra-tiroideo de la lesión, otros marcadores pueden tener un rol importante para guiar el diagnóstico. Existen multitud de marcadores reportados en la literatura ⁽⁵⁻⁹⁾, pero haremos mención a algunos de los más utilizados, especialmente los que aportaron más información en el diagnóstico diferencial de nuestro paciente.

- Citoqueratinas: en situaciones normales no se expresan o lo hacen muy escasamente en el tejido tiroideo folicular. En nuestro caso su expresión estaba aumentada lo cual sugirió una lesión maligna o una neoplasia folicular tiroidea. En nuestro caso, fueron positivas las citoqueratinas 5 y 6, subtipos habituales en las estirpes de carcinomas escamosos pulmonares.
- PDL-1 (programmed death-ligand 1): es una proteína que promueve la tolerancia inmune del tejido que la expresa y se ha mostrado como un factor pronóstico y de agresividad en neoplasias renales, aunque puede estar presentes en neoplasias desdiferenciadas de múltiples estirpes. En nuestro caso, el 60% de la tinción fue positiva.
- Cadherina-E: marcador de desdiferenciación observado en carcinomas. Fue positivo.
- p53: cuando presenta mutaciones se asocia a neoplasias desdiferenciadas como el cáncer anaplásico tiroideo, los carcinomas de células escamosas o el linfoma, en este caso positivo.
- CD45: marcador que orientaría a origen linfoide, en nuestro caso negativo.
- Marcadores propios del carcinoma medular tiroideo: en nuestro caso se determinaron sinaptofisina, cromogranina y calcitonina que fueron negativos.

A pesar de la existencia de tantos marcadores, el diagnóstico diferencial entre los tumores tiroideos primarios desdiferenciados (principalmente el anaplásico) y las metástasis puede ser dificultoso pues ninguno expresa marcadores tiroideos y pueden o no expresar el resto de marcadores.

Por último, queremos hacer mención a los datos evolutivos que arrojan las series más largas de metástasis tiroideas ^(1,10). La supervivencia media es de aproximadamente 20 meses una vez se diagnostican. Se ha valorado la utilidad de la cirugía para extirpar la masa tiroidea y su impacto en la supervivencia, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas. No obstante, puede seguir teniendo indicación en casos con síntomas compresivos. Se han visto beneficios adicionales en supervivencia con la intervención en el subgrupo de pacientes con neoplasia

primaria tipo carcinoma renal de células claras. El curso clínico que presentó nuestro paciente fue un deterioro clínico rápido con aparición precoz de clínica compresiva de estructuras cervicales. Dadas las implicaciones pronósticas de su patología de base y de la dificultad para un abordaje seguro de sus complicaciones, se estimó oportuno por su equipo médico y familia que el manejo fuera eminentemente paliativo una vez se completó la etapa diagnóstica.

CONCLUSIONES

- 1° Los nódulos tiroideos pueden ser metástasis de neoplasias primarias de otros tejidos hasta en un 3% de los casos.
- 2° No existe un perfil clínico que permita sospecharlo. El contexto clínico (factores de riesgo neoplásicos y evolución de la masa cervical) y la imagen ecográfica son las principales herramientas para dirigir la sospecha inicial.
- 3° Nuestro caso ejemplifica las consideraciones diagnósticas en las metástasis tiroideas, cuando la primera manifestación clínica es el nódulo tiroideo.
- 4° La PAAF tiroidea es una prueba útil para filiar el origen del nódulo tiroideo, aunque es preferible la BAG si se sospecha un síndrome linfoproliferativo.
- 5° Los marcadores inmuno-histo-químicos pueden ayudar a guiar el diagnóstico.
- 6° La supervivencia de los pacientes con metástasis tiroidea es limitada y salvo casos concretos, no se benefician de una cirugía de extirpación local.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hegerova L, Griebeler ML, Reynolds JP, Henry MR, Gharib H. Metastasis to the Thyroid Gland. *Am J Clin Oncol*. 2015;38(4):338–42.
2. Nixon IJ, Coca-Pelaz A, Kaleva AI, Triantafyllou A, Angelos P, Owen RP, et al. Metastasis to the Thyroid Gland: A Critical Review. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(6):1533–9.
3. Chung SY, Kim EK, Kim JH, Oh KK, Kim DJ, Lee YH, et al. Sonographic findings of metastatic disease to the thyroid. Vol. 42, *Yonsei medical journal*. 2001. p. 411–7.
4. Belfiore A, Beltrami CA, Di Lauro R, Damante G. Expression of Thyroid-specific Transcription Factors TTF-1 and PAX-8 in Human Thyroid Neoplasms. *Cancer Res*. 1994;54(17):4744–9.
5. Saggiorato E, De Pompa R, Volante M, Cappia S, Arecco F, Dei Tos AP, et al. Characterization of thyroid “follicular neoplasms” in fine-needle aspiration cytological specimens using a panel of immunohistochemical markers: A proposal for clinical application. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(2):305–17.

6. Cheung CC, Rosen IB, Asa SL, Ezzat S, Freeman JL. Immunohistochemical Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma. *Mod Pathol*. 2004;14(4):338–42.
7. Z.W. B, S. A, S. R, V.A. L. Differential expression of cytokeratins in follicular variant of papillary carcinoma: An immunohistochemical study and its diagnostic utility. *Hum Pathol [Internet]*. 1999;30(10):1166–71.
8. Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, Bussolati G, Lucante T, Khan A, et al. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet*. 2001;357(9269):1644–50.
9. Thompson RH, Gillett MD, Cheville JC, Lohse CM, Dong H, Webster WS, et al. Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: Indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci*. 2004;101(49):17174–9.
10. Russell JO, Yan K, Burkey B, Scharpf J. Nonthyroid Metastasis to the Thyroid Gland: Case Series and Review with Observations by Primary Pathology. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2016;155(6):961–8.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Cayón Blanco, M.¹, Naranjo Velasco, V.², García-Figueras Mateos, C.², Anglada Pintado, J.C.².
- UGC Endocrinología y Nutrición¹ y UGC Medicina Interna².
Hospital Universitario de Jerez de la Frontera.

INTRODUCCIÓN

La orbitopatía de Graves (OG) es la manifestación extratiroidea más frecuente en la enfermedad autoinmune del tiroides, aunque puede ocurrir en pacientes eutiroideos, hipotiroideos y en la tiroiditis de Hashimoto¹. El 50% de los pacientes con enfermedad de Graves presenta OG, pero sólo es clínicamente relevante en el 25% de los afectados. Las manifestaciones clínicas más comunes de la OG son la retracción del párpado superior, edema, eritema de la conjuntiva y de los tejidos periorbitarios y proptosis. Las formas graves de OG aparecen en el 5% de los pacientes, presentando dolor intenso e inflamación ocular, riesgo de ulceración corneal o neuropatía óptica compresiva poniendo en peligro la visión², siendo más común en pacientes de mayor edad, diabéticos, hombres y aquellos asociados al hábito tabáquico, relacionándose este último factor de riesgo con formas más agresivas de la enfermedad, con menor respuesta al tratamiento y mayor tiempo de duración³. El tratamiento usual de la OG en fase inflamatoria activa, comprende el empleo de tratamiento farmacológico con corticoides orales o intravenosos combinados o no con el uso de radioterapia. En casos refractarios a las terapias habituales, se están postulando el empleo de agentes biológicos cuya experiencia de uso es aún escasa. Describimos el caso de una paciente con OG severa y refractaria en la que el empleo de tocilizumab obtuvo efectividad clínica.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 48 años de edad, exfumadora, diagnosticada de hipotiroidismo postablación tiroidea con yodo radiactivo y OG severa desarrollada 10 años tras la ablación. El objetivo inicial del tratamiento fue mantener el eutiroidismo, dejar el hábito tabáquico y controlar la enfermedad mediante la administración de bolos de corticoides a dosis altas vía intravenosa. A pesar de una mejoría inicial, posteriormente se obtuvo escasa respuesta, con progresión de la OG en los años siguientes. En su última revisión oftalmológica, a pesar de terapia corticoidea oral de mantenimiento, la actividad inflamatoria progresó, clasificándose según los criterios de Actividad Clínica (CAS) con una puntuación de 5 sobre 7.

Un nuevo control de RMN orbitaria mostró aumento de captación de contraste de la musculatura extraocular que se mostró más evidente en rectos externos e inferiores, así como afectación importante de la glándula lacrimal de órbita derecha y del complejo recto superior-elevador del párpado. La paciente rechazó la radioterapia orbitaria. Se solicitó a la Comisión de Farmacia de nuestro centro la autorización para el uso de tocilizumab "off-label". Tras obtener la autorización se inició tratamiento con tocilizumab intravenoso a dosis de 8 mg/ Kg de peso/ mes. Ya desde la primera dosis se evidenció una importante mejoría en los signos y síntomas de la patología, tanto subjetivos como objetivos, con actividad CAS 0-1/7.

DISCUSIÓN

El tratamiento específico de la OG depende del grado de actividad y de la gravedad de la enfermedad. La OG severa que compromete la visión requiere una intervención urgente, cirugía o glucocorticoides intravenosos. Para la OG moderada – severa, los glucocorticoides están indicados en caso de enfermedad activa, y cirugía en el caso de enfermedad inactiva. La OG leve sólo requiere medidas locales. El tratamiento con glucocorticoides sistémicos reduce significativamente la diplopía, el dolor ocular y el exoftalmos⁴, logrando un control rápido de la fase inflamatoria, pero existe la probabilidad del 20 – 25% de pacientes no respondedores, y los efectos secundarios sistémicos se asocian con tratamientos de larga duración⁵.

Otras terapias inmunosupresoras se han utilizado para controlar la fase inflamatoria autoinmune y el curso natural de la OG. Ciclosporina no ha demostrado ser efectivo y el octreótido, un análogo de somatostatina, no parece mejorar la actividad de la enfermedad o la gravedad. Rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 de células B, ha demostrado ser tan eficaz como los glucocorticoides, pero con efectos adversos asociados a la profunda inmunosupresión que provoca⁶.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-receptor de la IL-6, una citoquina proinflamatoria, aprobado por la EMA y FDA para el tratamiento de la artritis reumatoide activa. Su unión específica a estos receptores bloqueando su acción⁷ es la razón fundamental para probar la efectividad de este fármaco en pacientes diagnosticados de OG en fase activa, moderada – grave que amenaza la visión, resistentes a la terapia habitual con corticoides intravenosos o pacientes diabéticos que generalmente responden mal a todas las terapias⁷.

CONCLUSIONES

La OG refractaria a tratamientos convencionales como corticoides no tiene actualmente muchas alternativas de tratamiento. Tocilizumab es un fármaco anti IL-6 que se encuentra en investigación en un ensayo clínico fase III para comprobar eficacia y seguridad. En nuestra paciente, sin posibilidad de ser incluida en el estudio, el uso fuera de indicación aprobado con tocilizumab, consiguió una respuesta buena, con una importante mejoría clínica y subjetiva.

En nuestra experiencia, el uso de Tocilizumab ha sido sorprendente en cuanto a la rapidez y magnitud de la mejoría de los signos y síntomas de actividad de la OG resistente a terapias previas, con un buen perfil de seguridad, siendo bien tolerado. Los hallazgos obtenidos en nuestra paciente guardan similitud con los resultados recientemente publicados del primer ensayo clínico llevado a cabo para estudiar la eficacia y seguridad de tocilizumab en esta patología, constituyendo una gran alternativa en pacientes graves y refractarios⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bartalena L, Tanda ML. Clinical practice. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2009; 360:994-1001.
2. Bahn RS. Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010; 362:726-38.
3. Pérez Moreiras JV, Coloma Bockos JE, Prada Sánchez MC. Orbitopatía tiroidea (fisiopatología, diagnóstico y tratamiento). *Arch Soc Esp Oftalmol* [revista en Internet]. 2003 Ago; 78(8): 407-431. Disponible en: <http://scielo.isciii.es>
4. Pérez-Moreiras JV, Ph.D, Álvarez-López A, Cardiel-Gómez E. Treatment of Active Corticosteroid-Resistant Graves' Orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2014; 30:162-167.
5. Alhambra-Expósito MR, Gálvez- Moreno MA, Moreno-Moreno P, Prior-Sánchez I, Muñoz-Jiménez C, Benito-López P. Evaluación de la efectividad del tratamiento con glucocorticoides intravenosos en la oftalmopatía de Graves. *Endocrinol Nutr*. 2013; 60:10-4.
6. Terry F Davies et al. Treatment of Graves' orbitopathy (ophthalmopathy). Disponible en <http://www.uptodate.com/>
7. Rose-John S, Waetzig GH, Scheller J, Grötzinger J, Seegert D. The IL-6/sIL-6R complex as a novel target for therapeutic approaches. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11:613-24

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Serrano Laguna MC, Hayón Ponce M, Redondo Torres E, León Utrero S, Quesada Charneco M, Torres Vela E.
- Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cushing se define como el conjunto de signos y síntomas derivados de la exposición prolongada a niveles inapropiadamente elevados de glucocorticoides. La forma de presentación es muy variable ya que el exceso corticoideo tiene efecto a nivel sistémico. Los signos suelen ser los hallazgos más típicos, aunque no siempre son tan evidentes.

A continuación, presentamos el caso de un paciente joven con debut de cuadro psicótico en donde los signos y síntomas fueron fundamentales para llegar al diagnóstico definitivo.

CASO CLÍNICO

Paciente de 48 años que acude a Urgencias por cuadro de agitación psicomotriz. Como antecedentes personales de interés:

- Hipertensión arterial con buen control domiciliario tratado con biterapia: losartán 100mg/hidroclorotiazida 25mg cada 24h.
- Síndrome depresivo en tratamiento con paroxetina 20mg cada 24horas, mirtazapina 16mg cada 24horas y alprazolam 0.5mg por la noche.
- Niega intervenciones quirúrgicas ni hábitos tóxicos.
- No alergias medicamentosas conocidas.
- Antecedentes familiares de padre fallecido por autolisis tras depresión endógena grave y madre con deterioro cognitivo.

A la anamnesis el paciente comienza con delirios de persecución y vigilancia de días de evolución, que se han hecho más manifiestos en las últimas horas previo a solicitar valoración médica. Niega sintomatología por órganos y aparatos. No fiebre termometrada. Niega episodios similares previos. No consumo de tóxicos.

En la exploración física:

No plétora facial, aunque sí aspecto abotargado. No estrías rojo vinosas. Giba costal. Cuello sin palpar alteraciones de la glándula tiroides ni adenopatías sospechosas. Estabilidad hemodinámica salvo cifras tensionales elevadas y ligera taquicardia (TA 190/110 mmHg, FC 108 lpm), edemas bimaolares con fóvea ++/+++ y signos de fragilidad capilar. No focalidad neurológica.

Pruebas complementarias que destacar durante su estancia en Servicio de Urgencias:

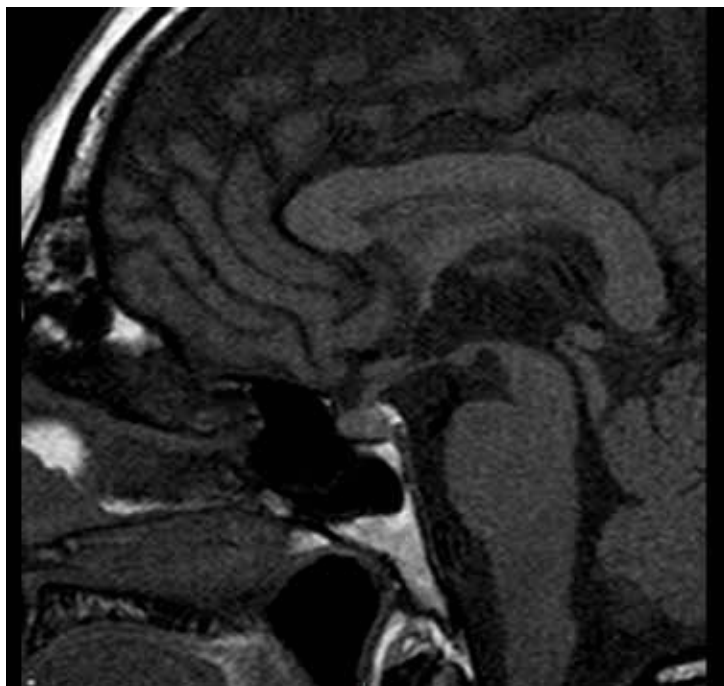
- Analítica: Alcalosis metabólica (pH 7.66, bicarbonato 45 mmol/L) e hipopotasemia grave (1,8 mEq/L).
- TAC craneal: Hipodensidad en capsula externa izquierda, sugerente de proceso vascular isquemico ya evolucionados.

Se decide ingreso hospitalario en Medicina Interna para estudio y estabilización de la sintomatología psicótica. Durante el ingreso, el paciente empeora desde el punto de vista psiquiátrico, por lo que se decide ampliar estudio, encontrándose los siguientes datos:

- Elevación de ACTH (124 pg/mL, valores de normalidad 20-80) y cortisol basal (48.8 µg/dL, valores de normalidad 5-25), con resto de hormonas hipofisarias y adrenales dentro de la normalidad.
- TAC toraco-abdominal: Imagen nodular de 17x9 mm de apariencia extrapleurál a nivel basal posterior del pulmón derecho. Las glándulas suprarrenales muestran un aspecto discretamente hiperplásico, sin que se vean imágenes sugerentes de adenomas ni otros hallazgos.



- Resonancia magnética hipotálamo-hipofisario: glándula hipofisaria de morfología y tamaño normal, donde se identifica un pequeño sector de morfología seudonodular de aproximadamente 5 mm del lóbulo derecho de la adenohipófisis con sospecha de pequeño microadenoma.



Juicio clínico: Hiper cortisolismo endógeno ACTH-dependiente.

Ante la elevación de corticotropina y pérdida de ritmo circadiano corticoideo, se decide realización de cateterismo de senos petrosos para valoración de gradiente central/periférico y plantear opciones terapéuticas a raíz de resultados. Posteriormente a la realización de la prueba, pautamos Ketoconazol a dosis de 400 mg/día, obteniéndose control de la enfermedad.



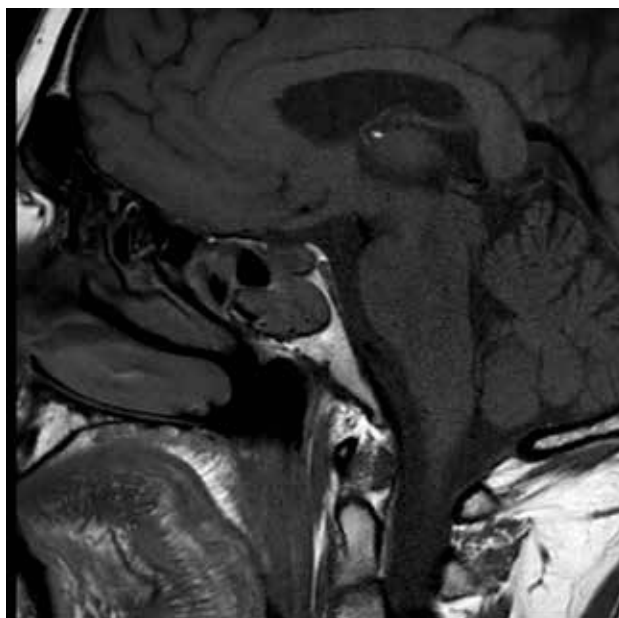
Tras la realización de cateterismo, se objetiva claro gradiente central, lateralizado a la izquierda. Se decide intervención realizando hipofisectomía transesfenoidal

endoscópica. El postoperatorio inmediato cursó sin complicaciones agudas de la cirugía, aunque durante su estancia en Reanimación precisó de medicación antihipertensiva intravenosa ante cifras tensionales elevadas que posteriormente pudieron ir retirando. Tras el alta, el paciente mantuvo niveles de cortisol estables sin precisar de tratamiento hormonal corticoideo.

Reevaluado posteriormente por la Unidad de Salud Mental que consiguió la retirada de la medicación antidepresiva y antipsicótica por la estabilidad clínica del paciente.

Tras tres meses de la cirugía, el paciente acude de nuevo a Urgencias por cuadro psicótico similar al que motivó el diagnóstico de síndrome de Cushing. Se realiza cortisol basal con valor de 36.4 µg/dL, por lo que se reinicia Ketoconazol a dosis de 400 mg/día y el tratamiento antipsicótico.

Se consigue un control bioquímico parcial de la enfermedad con tratamiento pautado por lo que se solicita nueva resonancia hipofisaria en donde informan de la existencia de una lesión compatible con microadenoma hipofisario en la mitad izquierda de la glándula hipofisaria de unos 6 x 4 mm, observado en el estudio previo.



En la actualidad, el paciente se encuentra en espera de intervención quirúrgica dado de la recurrencia de la enfermedad.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Cushing representa la causa más frecuente de síndrome de Cushing, representando el 70% de todas las causas de hipercortisolismo endógeno. Dentro de esta enfermedad, en la mayoría de los casos se debe adenomas productores de ACTH (90% microadenomas). La alteración fisiopatológica responde a la resistencia de la secreción de ACTH a la inhibición por el cortisol, ya que el set-point para la retroalimentación negativa se encuentra aumentada. De esta forma se elevan los niveles de cortisol plasmáticos dando lugar al síndrome clínico. Por otra parte, este hipercortisolismo si inhibe la producción de CRH hipotalámico y la función de las células corticotropas normales.

Es difícil conocer la prevalencia de la enfermedad ya que hay pocos estudios al respecto. Una serie danesa muestra una incidencia de esta enfermedad de 1.2 casos por millón de habitantes, el doble que la incidencia por adenoma suprarrenal. En cuanto a distribución por edad y sexo, tanto la enfermedad de Cushing como los adenomas suprarrenales productores de cortisol son más frecuentes en el sexo femenino en una edad comprendida entre 25-50 años.

El caso presentado anteriormente muestra una de las formas de presentación clásicas del síndrome de Cushing, las manifestaciones neuropsiquiátricas. Las manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing se deben a la exposición crónica de los corticoides endógenos dando lugar a signos tan típicos como la cara de luna llena, la giba costal, la obesidad troncular, etc. La sintomatología psiquiátrica es mucho menos específica, aunque ayudado de los signos comentados anteriormente deben de orientar al diagnóstico. Dentro de estas manifestaciones, las más comunes son los trastornos de concentración y memoria, la irritabilidad, el insomnio, la ansiedad, la depresión. Mucho menos frecuentes son los brotes psicóticos, aunque en la literatura se han reportado algunos casos semejantes a éste. En todos los casos, la clínica psiquiátrica desaparece tras la normalización de las cifras de cortisol, de ahí, que como en nuestro paciente, la reaparición de la clínica sea el marcador de recurrencia de la enfermedad.

Debido a la gran variabilidad de este síndrome, dependiendo de la edad y el sexo del paciente, de la intensidad del hipercortisolismo, del tiempo de evolución y, hasta cierto punto, de la causa del síndrome tanto orgánicos como psiquiátricos, es necesario una gran sospecha clínica para llegar al diagnóstico de la enfermedad. Esto, junto a un plan terapéutico, es fundamental para incrementar la esperanza de vida de estos pacientes, que ya la presentan deteriorada con respecto a la población general dado el aumento de riesgo cardiovascular ocasionado por el aumento de la incidencia de obesidad, hipertensión, dislipemia e intolerancia hidrocarbonada. Por otra parte, esta esperanza de vida también está disminuida por el aumento de fenómenos tromboembólicos como consecuencia de la alteración de la coagulación y de la actividad fibrinolítica.

En nuestro caso, se llevó a cabo la técnica quirúrgica de elección como es la resección transesfenoidal endoscópica. La cirugía ideal de los microadenomas es la extirpación completa y selectiva del tumor. Aunque el adenoma sea claramente visible durante la intervención, debe explorarse todo el contenido selar para excluir extensiones no detectadas inicialmente. Cuando el tumor no se localiza durante la cirugía, algunos grupos recomiendan realizar una hemihipofisectomía, extirpando la mitad de la glándula correspondiente al lado donde el nivel de ACTH se encontró más elevado durante el cateterismo de los senos petrosos.

La tasa de éxito de la cirugía de los microadenomas es del 80%, siendo el riesgo global de recidiva el 25% a los 10 años. En general, tras la cirugía, las células corticotropas sanas quedan inhibidas incluso hasta tres años de la intervención, quedando una insuficiencia suprarrenal secundaria. En aquellos casos en los que no se produce este escenario, es decir, que existen niveles normales de cortisol tras

la cirugía, la probabilidad de recidiva es elevada y precoz (el 60% a los 5 años de seguimiento). La reintervención hipofisaria presenta una tasa de éxito y curación muy baja, aunque los estudios son escasos. Sí está más claro, que el riesgo de hipopituitarismo es muy elevado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.** Newell-Price J, Bertagna X, Grossman A, Nieman L. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2006; 367:1605-1617.
- 2.** Pivonello, R., De Martino, M. C., De Leo, M., Simeoli, C., & Colao, A. (2016). Cushing's disease: the burden of illness. *Endocrine*, 56(1), 10–18. doi:10.1007/s12020-016-0984-8.
- 3.** Tritos, N. A., & Biller, B. M. K. (2014). Cushing's disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 221–234. doi:10.1016/b978-0-444-59602-4.00015-0

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Moreno Martínez M, De Damas Medina M, Prior Sánchez I, Gutiérrez Alcántara C, Barranco Ochoa JD, Contreras Bolívar V, Álvarez O'Dogherty A, Martínez Parra P.
- UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Jáen.

CASO CLÍNICO

Varón de 84 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, hipercolesterolemia, hernia de hiato, bulboduodenitis y úlcera duodenal (2012), trombosis venosa profunda en miembro inferior izquierdo y tromboembolismo pulmonar agudo (2012), adenoma prostático y prótesis rodilla derecha. En tratamiento domiciliario con metformina 850 mg/24 horas, omeprazol 20 mg, olmesartán 40 mg, alopurinol 100 mg, acenocumarol 4 mg, hidrosmina 200 mg y tamsulosina 0,5 mg/dutasterida 0,4 mg. En su situación basal es independiente para las actividades básicas de la vida diaria, aunque consta problemática social dado que vive solo en el campo y tiene hábitos de vida descuidados y alimentación errática.

El paciente acude a urgencias por vómitos de repetición y deposiciones melénicas de una semana de evolución. A su llegada presenta mal estado general, hipotensión y taquicardia. En la analítica destaca: anemia (hemoglobina 6,3 g/dl, hematocrito 18,9%), INR 5,58, hiperglucemia 375 mg/dl, disfunción renal (creatinina 2,06 mg/dl, urea 270 mg/dl, filtrado glomerular 33 ml/min), PCR 25, y acidosis metabólica con láctico elevado (pH 7,30, HCO₃ 15,8 mmol/L, ácido láctico 76,8 mg/dl (N<19)). Tras la estabilización hemodinámica con fluidoterapia y transfusión de hematíes, se realiza una endoscopia digestiva alta en la que se objetiva una úlcera esofágica con causante de la hemorragia digestiva alta. El paciente ingresa en planta de hospitalización para control evolutivo. En las siguientes 24 horas experimenta un empeoramiento desde el punto neurológico con bradipsiquia y objetivándose hipoglucemias reiteradas a pesar del aporte de glucosa intravenosa, sin nuevos signos de hemorragia activa. Se realiza una interconsulta urgente al Servicio de Endocrinología, que valora al paciente con dificultad por la imposibilidad de realizar una correcta anamnesis dada la nula colaboración del paciente. Al parecer no existía antecedente de abuso de ingesta de alcohol, la familia niega la ingesta de más de 1 o 2 vasos de vino al día. Revisando la historia se detecta un ingreso hace un año por hipoglucemia (de ayuno según el informe de alta) con caída accidental. Durante el ingreso actual, se constatan los episodios de hipoglucemia (25-30 mg/dl) con

cetonemia negativa (0,3 mmol/L) tras dos días de ayuno absoluto. En el momento de la evaluación, mantiene buen control glucémico con suero glucosado al 10% en perfusión continua.

Ante la existencia de hipoglucemias graves persistentes con cetonemia negativa, a pesar de los picos hiperglucémicos al ingreso, se suspende la infusión de suero glucosado para inducir hipoglucemia y extraer analítica completa (glucosa, insulina, péptido C, proinsulina, β -hidroxibutirato, anticuerpos anti-insulina y anti-receptor insulina, además de sulfonilureas) en dicho momento que permita filiar la etiología de las hipoglucemias.

Al cabo de unas horas, el paciente presenta clínica neuroglucopénica coincidiendo con glucosa capilar de 41 mg/dl, por lo que se extrae la analítica solicitada. Inmediatamente después se inicia el suero glucosado al 10%, dado que continúa en dieta absoluta por la hemorragia digestiva. Al día siguiente, el paciente presenta mejoría clínica, con glucemias entre 85-120 mg/dl, por lo que inicia dieta oral con adecuada tolerancia. Posteriormente mantiene glucemias capilares prepandriales entre 140-233 mg/dl, sin volver a presentar hipoglucemias, y con adecuada dieta oral. Además, presenta mejoría de la función renal (creatinina 1,3 mg/dl) y de la gasometría (pH 7,35, HCO₃ 20,7 mmol/L, ácido láctico 14 mg/dl). En los días siguientes se reciben los resultados de la analítica extraída durante el episodio de hipoglucemia. Se constatan datos de hiperinsulinismo endógeno (glucosa 26 mg/dl, insulina 8 mcU/mL, péptido C 8,4 ng/mL), sin embargo no disponemos de los datos de proinsulina, anticuerpos anti-receptor insulina, β -hidroxibutirato ni sulfonilureas, probablemente por error al procesar o extraer la muestra durante la guardia.

Ante la sospecha de hiperinsulinismo endógeno, y dado que el antidiabético que supuestamente tomaba previo al ingreso era metformina, se solicita una prueba de imagen para descartar lesiones pancreáticas. Aprovechando la mejoría neurológica del paciente se vuelve a realizar la anamnesis. El paciente relata que los días previos al ingreso se le había acabado la medicación antidiabética que tomaba habitualmente (metformina 850 mg), y que recurrió a unas pastillas antiguas que tenía en su domicilio para sustituirla. Se solicita a la familia la localización de las mismas para comprobar si existía relación con los episodios de hipoglucemia. Cuando la familia aporta la medicación se descubre que había estado tomando sulfonilureas, concretamente glibenclamida 5 mg, unos comprimidos cuya fecha de caducidad teórica era en 2009, 10 años atrás.

Al día siguiente se realiza la tomografía axial computarizada de abdomen, que no muestra ninguna lesión a nivel de páncreas. Se llega a la conclusión de que la etiología del hiperinsulinismo endógeno era la ingesta facticia de sulfonilureas, a pesar de no haber podido determinar las sulfonilureas en sangre del paciente inicialmente por extravío de la muestra. Finalmente el paciente fue dado de alta, trasladado a una residencia para un mejor control de la medicación y de la alimentación. Además se sustituyó la metformina por linagliptina y se insistió en la importancia de retirar toda la medicación que ya no utiliza de su domicilio, con el fin de evitar problemas como el que motivó el ingreso.

DISCUSIÓN

La hipoglucemia es poco frecuente si excluimos la que puede aparecer en los pacientes diabéticos en tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina. Está asociada a una importante morbilidad, y en casos graves y prolongados puede llegar a ser letal. Debe sospecharse en presencia de confusión, alteración del nivel de conciencia o convulsiones.

El diagnóstico de hipoglucemia puede establecerse fácilmente mediante la obtención de muestras de sangre en el momento de la hipoglucemia, siempre que este ocurra en presencia de personal sanitario. Esto no ocurre en la mayoría de los casos, siendo necesario entonces recurrir al test de ayuno de hasta 72 horas de duración. El diagnóstico diferencial de la hipoglucemia debe incluir las siguientes entidades:

** En el adulto aparentemente sano:

- Hiperinsulinismo endógeno/ hipertrofia islotes pancreáticos: insulinoma, patología de la célula β (hipoglucemia post-cirugía bariátrica, síndrome de hiperinsulinismo pancreático no secundario a insulinoma) o autoinmunidad contra la insulina (anticuerpos anti-insulina o contra el receptor de la insulina).
- Hipoglucemia facticia o accidental: insulina, sulfonilureas, glinidas.
- Patologías similares: síndrome hipoglucemia-hiperamoniemia familiar, hipoglucemia inducida por ejercicio, mutaciones receptor insulina.
- Envenamamiento por la fruta ackee.

** En el adulto aparentemente enfermo:

- Fármacos o tóxicos: insulina, alcohol, pentamidina, quinina, ciprofloxacino, cibenzolina, indometacina.
- Enfermedades críticas: sepsis, acidosis láctica, insuficiencia renal o hepática, insuficiencia cardíaca congestiva.
- Patologías endocrinológicas: insuficiencia suprarrenal, déficit hormona del crecimiento, déficit de glucagón, resección feocromocitoma.
- Síndrome paraneoplásico (IGF-2)
- Malnutrición o anorexia nerviosa
- Hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia

El hiperinsulinismo endógeno se caracteriza por la no supresión de la secreción de insulina en presencia de hipoglucemia. Los criterios diagnósticos son una concentración plasmática de insulina > 6 mcU/mL y de péptido C $> 0,6$ ng/mL cuando la concentración plasmática de glucosa es < 45 mg/dl en situación de ayuno con síntomas de hipoglucemia. La concentración plasmática de proinsulina también está elevada de forma inadecuada. Las sulfonilureas, como fármacos estimulantes de la secreción de insulina, originan un patrón de glucosa, insulina y péptido C indistinguible del producido por una patología primaria de la célula β pancreática.

La hipoglucemia facticia está causada por la administración maliciosa o por la autoadministración de insulina o la ingesta de una sulfonilurea, y muestra muchas características similares al insulinoma. Ante la sospecha se debe investigar la existencia de episodios previos similares. Cuando la causa es la administración de

insulina exógena, aparecerán altos niveles de insulina con baja concentración de péptido C, que es suprimido por la insulina exógena. La ingesta de sulfonilureas sólo puede demostrarse midiéndolas en plasma o en orina.

BIBLIOGRAFÍA

- Escalada F, Gargallo M. Hipoglucemias en el paciente no diabético. Manual de Endocrinología y Nutrición. 2016
- Philip E, Cryer, Lloyd A, Ashley B, Grossman, Simon R et al. Evaluation and Management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. March 2009. 94(3):709-728.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Redondo Torres E, Hayón Ponce M, León Utrero S, Serrano Laguna MC, García Martín A, Avilés Pérez MD, Quesada Charneco M, Triviño Ibáñez E, Ríos-Pelegrina RM, Torres Vela E.
- Endocrinología y nutrición, Medicina nuclear, Anatomía Patológica.
Hospital Universitario San Cecilio, Hospital Virgen de las Nieves, Granada.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Cushing engloba los síntomas y signos resultantes de una exposición inapropiadamente elevada y prolongada a glucocorticoides. Esta patología se puede dividir dependiendo del origen del exceso hormonal, existiendo causas ACTH independiente y ACTH dependiente. El síndrome de Cushing ectópico es una causa poco frecuente de Cushing ACTH dependiente (12%). El origen de la secreción suelen ser neoplasias de origen neuroendocrino de localización variada: intratorácica (que son los más frecuentes, pulmonares o tímicos), TNE pancreáticos, feocromocitomas y carcinomas medulares de tiroides.

La presentación clínica de esta forma de la patología tiene un espectro muy amplio, pudiendo variar desde un síndrome muy larvado con sintomatología muy inespecífica, hasta cuadros clínicos muy agresivos y prototípicos.

El hallazgo de la fuente de ACTH y su tratamiento suponen un reto médico de gran dificultad, debido a lo infrecuente de esta patología. En los últimos años nuestro arsenal tanto diagnóstico como terapéutico se ha incrementado rápidamente, sin embargo en muchas ocasiones continuamos llegando tarde al diagnóstico.

Presentamos el caso de una paciente con Sdr. de Cushing de origen ectópico de una evolución muy rápida y agresiva desde el inicio de los síntomas, obligándonos a actuar rápidamente para llegar al diagnóstico.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de 69 años, mujer. Sin alergias medicamentosas conocidas. Como hábitos tóxicos destaca: exfumadora hace 20 años y consumo de alcohol esporádico.

Dentro de los antecedentes personales destacan: HTA de 10 años de evolución, bien controlada, dislipemia, espondilitis anquilosante y espondiloartrosis.

Como antecedentes quirúrgicos señalar: apendicectomía con 14 años e histerectomía por metrorragias.

Tratamiento habitual: atenolol 50mg/24h, hidroclorotiazida 25 mg/24h, AAS 100 mg/24h, omeprazol 20mg/24h, simvastatina 10mg/24h, calcio-vitamina D 1 comp/24h

Vida basal: independiente para las actividades de la vida diaria Jubilada. Vida activa.

Acude en múltiples ocasiones al servicio de urgencias por HTA mal controlada en el último mes y dolor torácico tipo anginoso. Las constantes a su llegada al servicio de urgencias son TA 198/107, frecuencia cardiaca 69 lpm, 98% SpO2 sin aporte, afebril. En la exploración física cabe destacar obesidad. La auscultación cardiopulmonar fue rítmica sin soplos, murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreañadidos, miembros inferiores sin edemas. Abdomen anodino. Neurológico sin alteraciones. En la analítica realizada en urgencias podemos observar hipopotasemia de 2.2 mEq/L, alcalosis metabólica con pH 7.6 y bicarbonato de 46 mEq/L. NT proBNP 1320. Se realizó también ECG que mostraba ritmo sinusal a 69 lpm, HVI, ondas T aplanadas en cara anterolateral.

En ese momento y debido a las características del dolor se decide ingreso a cargo de cardiología para filiación del dolor torácico. Ya en planta de cardiología se realiza cateterismo de arterias coronarias de manera programada en la que se observan arterias coronarias sin estenosis significativas, descartando patología arteriosclerótica como causa del dolor torácico.

Tras la realización del cateterismo y ante las alteraciones del medio interno se decide cambiar de cargo a la paciente a Medicina Interna para continuar estudio semiológico y llegar a un diagnóstico.

Se rehistoria a la paciente, sobre el tipo de dolor torácico y acerca del control de la tensión arterial en el último mes. Y evalúan de nuevo a la paciente así como las pruebas complementarias, realizadas desde el ingreso. Ya en la exploración física señalan: aspecto cushingoide, abdomen sin estrías. En la analíticas consecutivas realizadas en planta: GPT 185, GGT 951, FA 110, LDH 2185, cortisol basal >61, persistiendo la hipopotasemia y la alcalosis metabólica a pesar de varios intentos por corregir la situación. Ante los hallazgos analíticos y de la exploración física desde medicina interna hacen IC al servicio de Endocrinología para mejor estudio de la paciente.

En la primera evaluación por endocrinología se indaga más en otros aspectos de la exploración física como fueron la plétora facial, el aumento de giba dorsal, la piel fina, y tendente a la equimosis. Esto se acompaña de importante pérdida de masa muscular más marcada en zonas proximales de miembros inferiores. En la exploración abdominal destacaba aumento de perímetro abdominal sin estrías rojo-vinosas. No hirsutismo. No pigmentación de piel y mucosas. Se le preguntó por déficit visual, aspecto que la paciente negaba.

El servicio de endocrinología solicitó una analítica más específica con los siguientes datos: HbA1C 5.6%, ACTH 255, cortisol salival nocturno 25.2

Con la anamnesis, la exploración física y el conjunto de pruebas realizadas se llegó a un diagnóstico preliminar de hipercortisolismo de origen endógeno.

Tras observar la importante elevación de las enzimas hepáticas deciden realizar ecografía abdominal.

• **IMAGEN:** Ecografía de abdomen

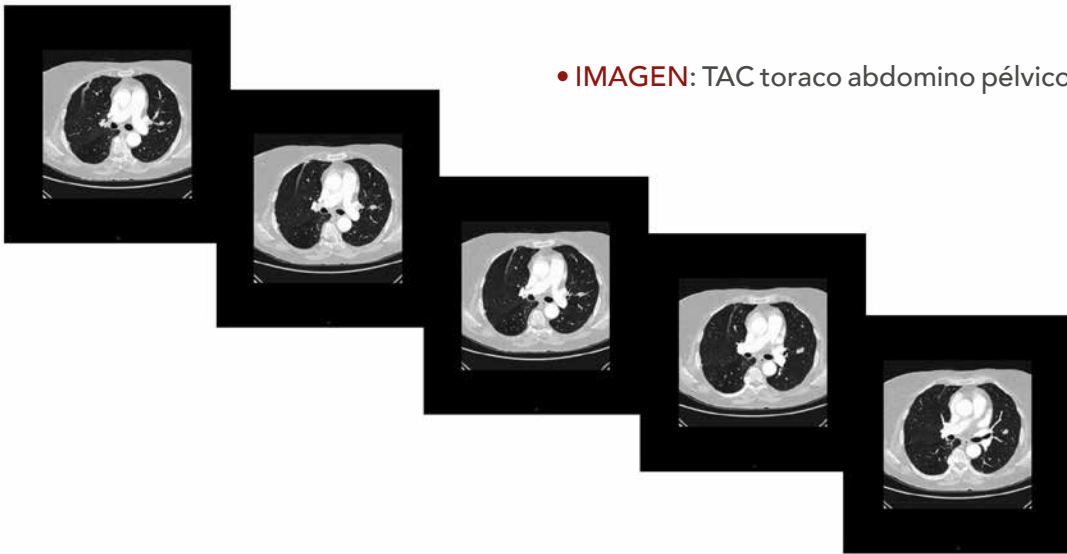
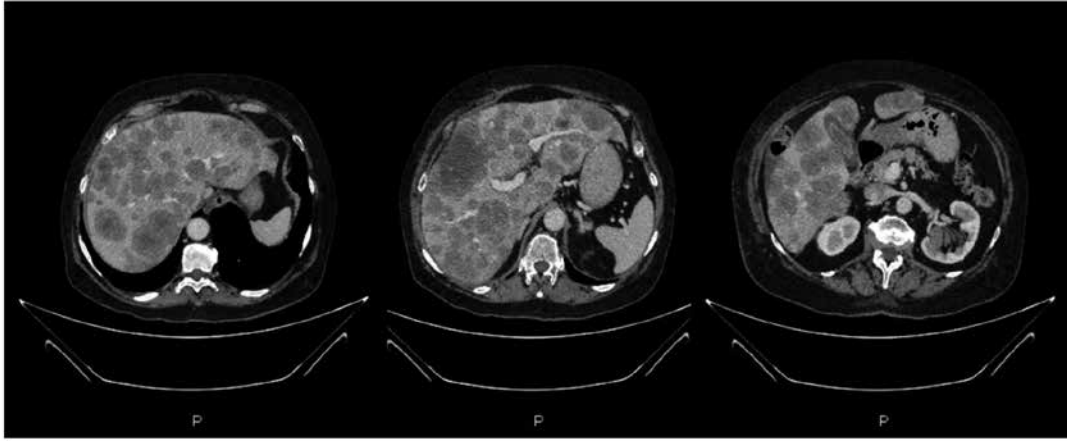


En el informe que se adjunta a las imágenes de la ecografía se indicaba: Hígado muy heterogéneo por la presencia de múltiples lesiones focales que afectan de forma difusa a todo el parénquima, hipoeoicas o "en ojo de buey". Estas lesiones posteriormente fueron biopsiadas y los resultados se mostrarán más adelante.

En las pruebas funcionales realizadas en la planta para confirmar la secreción hormonal excesiva e intentar poner algo de luz sobre el origen del proceso, se deben señalar las siguientes:

- Cortisol tras supresión con 1 mg de dexametasona: >61 (no supresión)
- Cortisol tras supresión con 8 mg de dexametasona: >61 (no supresión)
- Cortisol libre urinario en orina de 24h: 1485 mcg/24h
- Marcadores tumorales:
 - Cromogranina A 690
 - Enolasa >200
 - Péptido liberador de gastrina 2381

Para continuar con el proceso diagnóstico se indicó la realización de las siguientes pruebas de imagen con el objetivo de poder caracterizar la lesión primaria de sospecha, así como para conocer la extensión de la enfermedad y la posibilidad de llegar a un diagnóstico anatomopatológico completo.



• IMAGEN: TAC toraco abdomino pélvico

En el informe radiológico del TAC se indicaba: nódulo pulmonar de 18 mm, de aspecto sólido y bordes lobulados en segmento anterior de lóbulo superior izquierdo, incontables lesiones hepáticas de hasta 2-3 cm, que fueron biopsiadas, e hiperplasia adrenal bilateral.

• IMAGEN: 18F-FDG PET/TC

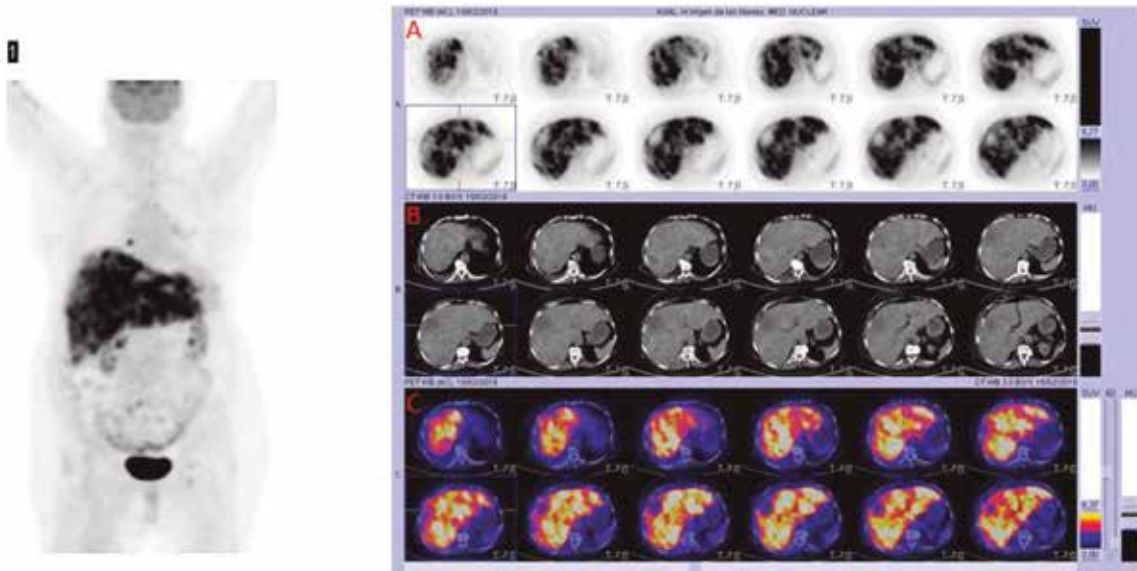
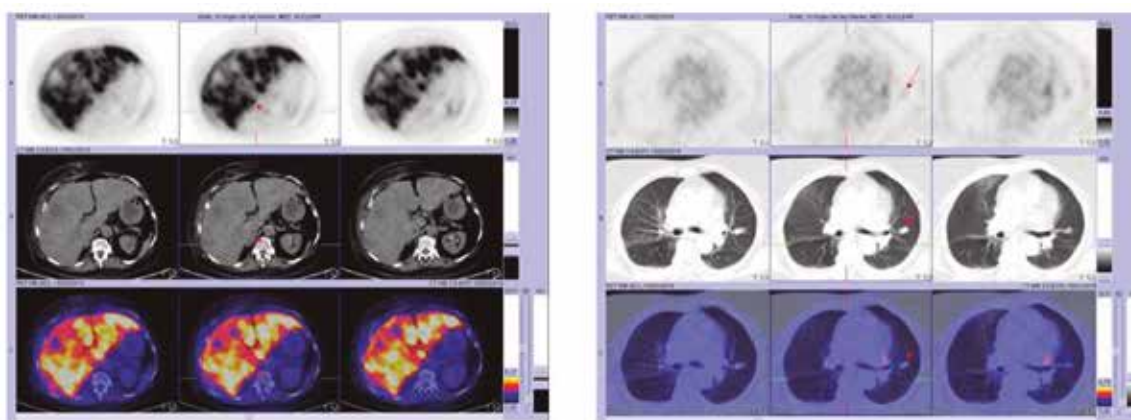


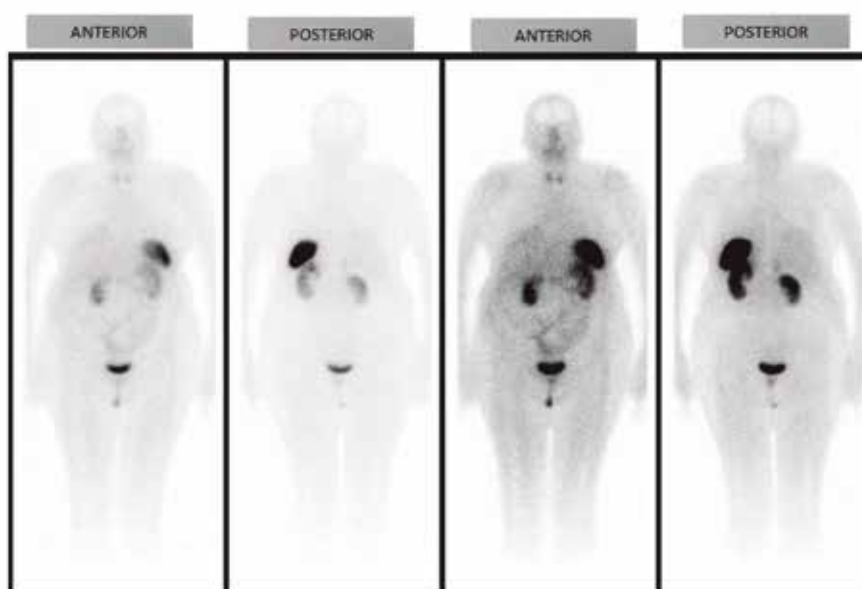
Imagen MIP y cortes axiales de abdomen (A: imagen PET, B: TC y C: fusión) que muestran la presencia de múltiples focos de captación sobre lesiones hipodensas que afectan a la práctica totalidad del parénquima hepático, compatibles con infiltración neoplásica hepática masiva.



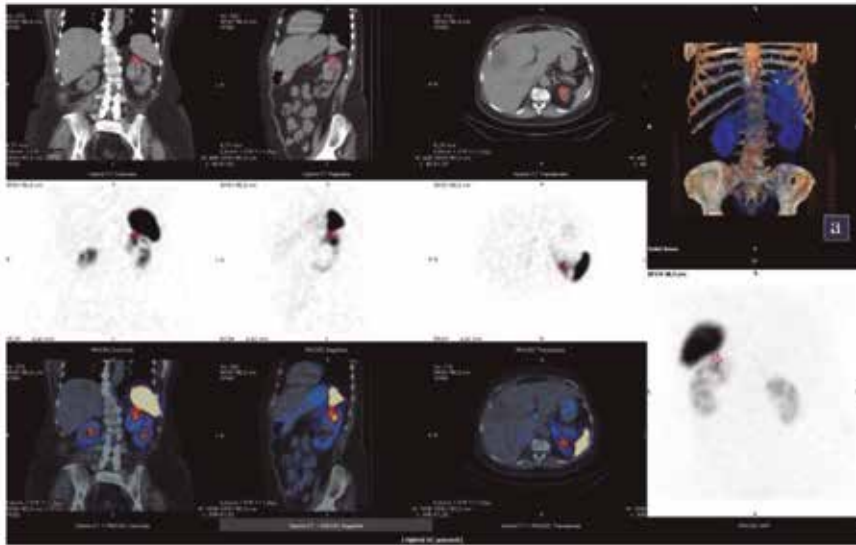
- **IMAGEN 1:** Cortes axiales de abdomen (A: imagen PET, B: TC y C: fusión) en los que se aprecian la presencia de un foco hipermetabólico sobre la glándula adrenal derecha (flecha roja)

- **IMAGEN 2:** Cortes axiales de tórax en los que se aprecia la presencia de un nódulo pulmonar de débil-moderada actividad metabólica en el lóbulo superior izquierdo (flecha roja)

99m Tc-Octreótido (TEKTROTYD)

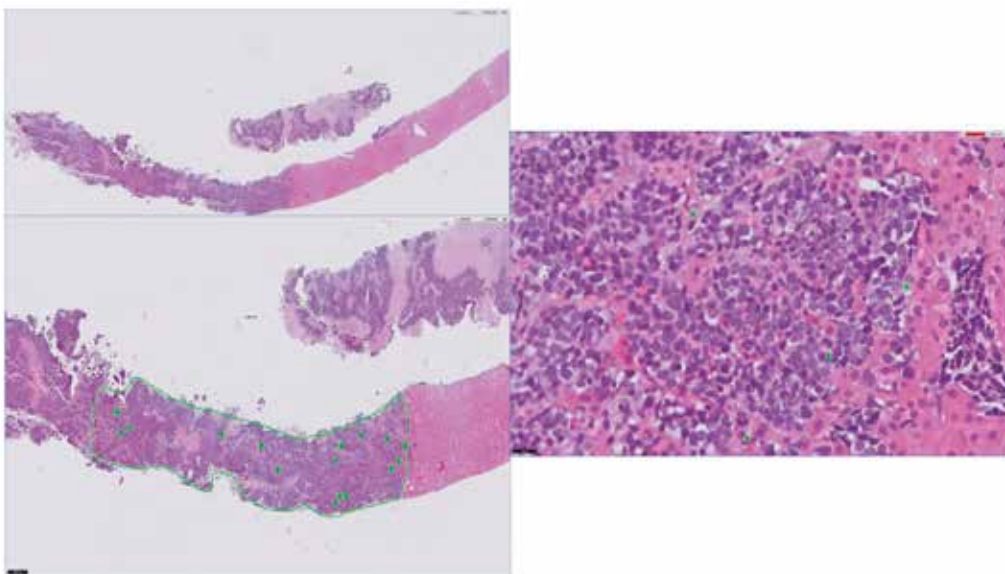


Estudio gammagráfico cervico-torácico-abdomino-pélvico, a las 3 horas de la administración de TEKROTYD marcado con 99mTc, en el que se observa una biodistribución fisiológica del radiotrazador, sin evidenciar alteraciones gammagráficas significativas.

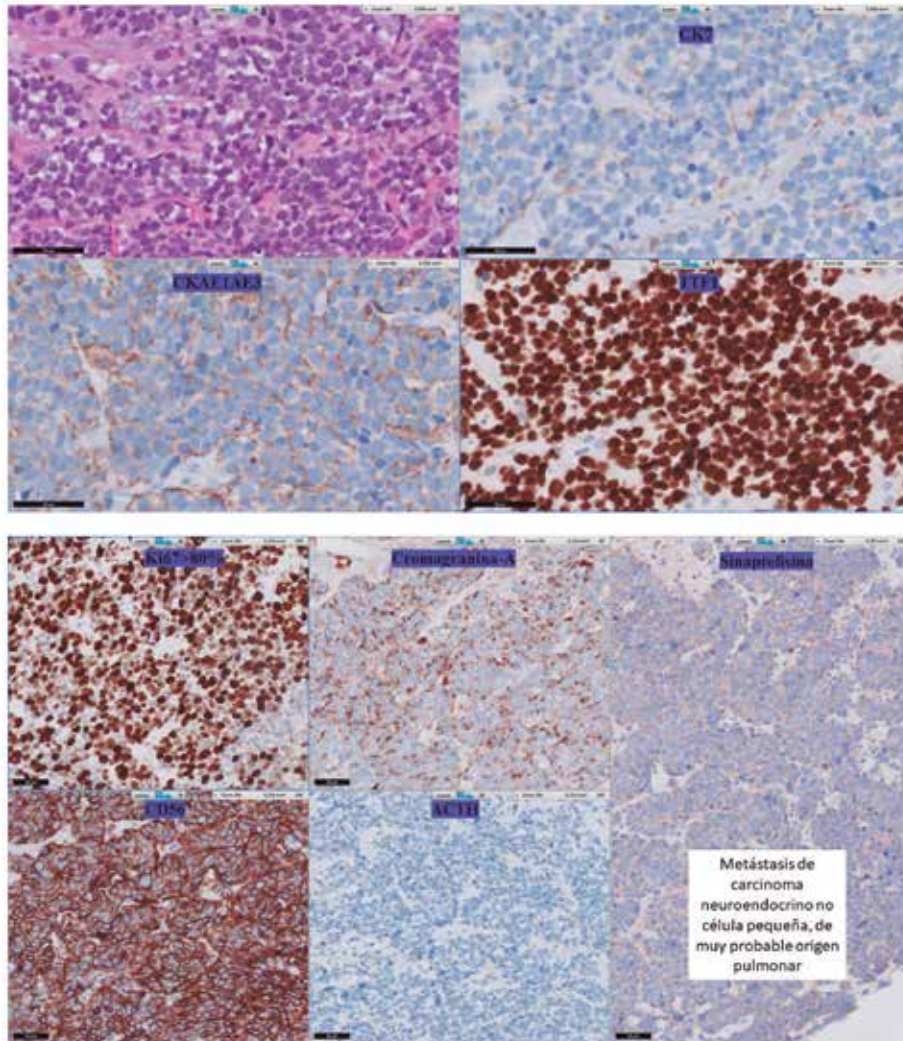


Imágenes del estudio SPECT/TC (A: imagen TC, B: SPECT y C: fusión) a las 3 horas de la administración de TEKROTYD marcado con ^{99m}Tc , en el que se observa una biodistribución fisiológica del radiotrazador. En las imágenes de la TC (A) se visualizan múltiples lesiones hipodensas, que afectan a ambos lóbulos hepáticos, que no muestran avidéz significativa por el radiofármaco.

Estudio de Anatomía Patológica Tras la realización de las múltiples pruebas de imagen, se obtuvieron los resultados de la Anatomía patológica de las biopsias hepáticas. Se realizaron técnicas de H-E, así como estudio inmunohistoquímico para caracterizar tanto la capacidad de división del tejido (Ki-67), como marcadores específicos de tejido (CK7, TTF1), realizándose también tinciones especiales para tumores de estirpe neuroendocrina (Sinaptofisina, cromogranina A) Algunas de las imágenes más relevantes son las que se exponen a continuación.



Neoplasia epitelial de células de tamaño grande, numerosas mitosis (16/2 mm²), extensas áreas de necrosis.



CONCLUSIÓN

Metástasis de carcinoma neuroendocrino no célula pequeña, de muy probable origen pulmonar.

Tras la realización del estudio de la anatomía patológica de las biopsias de las metástasis hepáticas, se llegó a la conclusión de que la causa podría ser un cáncer epitelial de origen pulmonar (CK, TTF1 +), muy agresivo (Ki-67 > 80%), no de células pequeñas, por su tamaño similar a los hepatocitos y rasgos de diferenciación neuroendocrina (Cromogranina A, sinaptofisina +), siendo la metástasis no productoras de ACTH (ACTH-). No se pudo realizar biopsia de la lesión pulmonar.

DISCUSIÓN

En el caso clínico expuesto se llegó, tras la realización de múltiples pruebas ya sean analíticas, de radiología, medicina nuclear y anatomía patológica, a un diagnóstico de *Síndrome de Cushing ACTH dependiente de probable origen ectópico*.

La causa más frecuente de este tipo de secreción ectópica son tumores de estirpe neuroendocrina, siendo entre estos los más frecuentes, hasta en un 60% de los casos de localización intratorácica. Carcinomas y carcinoides bronquiales; carcinoides tímicos son los tumores que más se relacionan en esta localización con la secreción ectópica de ACTH, dando origen al síndrome clínico de Cushing.

Los síntomas más diferenciales, y que nos pueden ayudar al diagnóstico de esta patología, diferenciándose del Sdr. de Cushing de origen central son: la rápida evolución de los síntomas, como en el caso explicado en el que el inicio de la sintomatología más específica había comenzado solo un par de meses antes con una HTA bien controlada que empeoró. Otro rasgo clínico diferencial que puede ayudar al inicio del proceso diagnóstico es el síndrome paraneoplásico, aunque este dato es difícil de percibir en nuestra práctica clínica habitual. Datos como la pérdida de peso, la anorexia u otros datos nos tienen que hacer sospechar que no enfrentamos a un caso de origen tumoral. En el Sd. de Cushing ectópico un dato muy característico es que predomina la miopatía proximal, asociado a un gran catabolismo proteico, como era en el caso de nuestra paciente, en la que existía una gran pérdida de masa muscular en tercio proximal de miembros inferiores, en comparación con el importante incremento de perímetro abdominal.

La hiperpigmentación también es un dato frecuente de esta entidad, sin embargo en nuestra paciente no se observó una tinción marcada de piel, quizás algo más marcada en líneas palmares y mucosas. Este dato se podría explicar en nuestro caso a la rapidez de la evolución del cuadro que hizo que los tejidos no tuvieran tiempo de teñirse. La clínica psiquiátrica, en especial los cuadros psicóticos, también se asocian más frecuentemente con esta forma de Cushing, debido probablemente a la agresividad del cuadro. Las alteraciones hidroelectrolíticas como la alcalosis hipopotasémica, es probablemente uno de los datos más específicos y diferenciales en Sdr. de Cushing ectópico, que además en nuestro caso fueron muy difíciles de corregir a pesar de la sueroterapia correcta e intensa, así como la suplementación con potasio IV.

Con respecto los estudios funcionales y de imagen, que son un pilar fundamental en el diagnóstico de esta patología cabe destacar:

- No supresión con dexametasona a dosis elevadas, dato muy específico de este tipo de hipercortisolismo. En nuestro caso los valores de cortisol tras las pruebas con dexametasona 1 mg y 8 mg, excedieron los límites superiores de nuestro laboratorio.
- Mayores niveles basales de cortisol, ACTH y CLU 24h, que en hipercortisolismos por otras causas.
- Marcadores tumorales positivos, como fueron la cromogranina A, enolasa y el péptido liberador de gastrina, en nuestro caso muy elevados.
- Cateterismo de senos petrosos con cociente central/periférico <2 basal, <3 tras estímulo CRH. En nuestro caso no se realizó dicha prueba por el mal estado general de la paciente, y se prefirió un acercamiento menos intervencionista, llegando al diagnóstico de la paciente de una manera menos agresiva. En cualquier caso, el cateterismo de los senos petrosos es la prueba más relevante a la hora de clasificar el origen de la secreción de hormonas, siendo sensible y específica en el momento de localizar la lesión.
- Localización del tumor primario tras TAC/RM/medicina nuclear. En el caso expuesto las técnicas de imagen jugaron un papel imprescindible en el

diagnóstico de Cushing ectópico, tanto en el momento de estadiar la enfermedad como de localizar la posible lesión primaria. Hoy en día gracias al importantísimo avance, así como a su inclusión en muchas carteras de servicios, tanto de las técnicas de radiología como en nuevas maneras de adquirir imágenes por parte de medicina nuclear, con la inclusión de nuevos isótopos, hace que estas técnicas hayan alcanzado un papel principal a la hora de estudiar a los pacientes con síndrome de Cushing independientemente de la causa de la enfermedad.

Ectopic CS	
HDST	↓ < 50% SC and ↓ < 90% UFC
CRHT	↑ < 35% ACTH and ↑ < 20% SC after CRH
DesT	↑ < 35% ACTH and ↑ < 20% SC after Des
MetT	↑ < 40% SC and/or ↑ 11-DOCA < x220
MRI	PA in < 1%
IPSS	Basal C/P < 2, and after CRH < 3
Tumor markers	↑ 50–70%
Images tests	Visible tumor in 87.5%

Con respecto al tratamiento del Sdr. Cushing ectópico debemos diferenciar entre el tratamiento de la secreción hormonal excesiva y el tratamiento oncológico del tumor, según su localización, estirpe y extensión.

Tratamiento	Mecanismo de acción	
Ketoconazol	Inhibidor directo del CitP450	Hepatotoxicidad
Metirapona	Inhibidor de 11β-hidroxilasa	Acción rápida ↑ mineralcorticoides (HTA, hipoK, edemas...)
Mitotano	Inhibidor de esteroidogénesis Adrenolítico	Acción lenta. Hepatotoxicidad
Etomidato	Anestésico no opiáceo Inhibidor de esteroidogénesis	Acción rápida Monitorización
Análogos de SS	Inhiben secreción hormonal	Demostrar presencia de receptores
Inhibidores de TK, Inhibidores de mTOR	Antagonismo de receptores de membrana	No eficacia demostrada
LCI699 (Osilodrostat)	Inhibidor no selectivo de 11β hidroxilasa	Ensayos clínicos

En el tratamiento del exceso hormonal se pueden plantear las opciones incluidas en la cuadro superior, cada una con un mecanismo de acción y sus beneficios y riesgos. El tratamiento ideal, cuando se identifica una fuente ectópica, es la escisión radical del tumor.

En el caso expuesto, el servicio de endocrinología planteó diversas opciones como fueron el ketoconazol como primera opción en un intento de control del exceso de cortisol, pero fue rápidamente rechazada por el riesgo de hepatotoxicidad, recordando que la paciente ya presentaba al inicio, citolisis hepática muy severa. Otra opción planteada fue la de la metirapona, por su rápido inicio de acción, sin embargo no pudo ser utilizada por su efectos secundarios mineralocorticoide, así como que nos fue imposible encontrarla en farmacia hospitalaria, y cuando se solicitó a otros centros cercanos la situación de la paciente había progresado muy rápidamente y la situación clínica era prácticamente paliativa. Se valoró el resto de opciones terapéuticas incluidas en el cuadro pero ninguna fue posible. En el caso de que la enfermedad no hubiese estado tan extendida y la situación clínica fuese favorable, en caso de que el hipercortisolismo no se hubiera controlado con tratamiento médico, la adrenalectomía bilateral hubiera sido una opción razonable para el control sintomático. Hay que recordar que antes del tratamiento oncológico de debe de alcanzar un adecuado control de la producción excesiva de cortisol. Tras la posible identificación de la causa tumoral del Sdr. de Cushing, se realizó IC a oncología para que la paciente fuese evaluada por ellos y se propusiera algún esquema de tratamiento por su parte. Sin embargo el avanzado estado de la enfermedad hizo prácticamente imposible un tratamiento oncológico eficaz.



En este caso se plantearon tres modalidades de tratamiento, que pueden resultar útiles en otros casos con la enfermedad menos avanzada:

- Quimioterapia: siguiendo el esquema cisplatino/carboplatino + etopósido en primera línea con ciclos cada 3 semanas. Manteniéndose si es eficaz o modificándose en caso de no serlo con otros esquemas.
- Quirúrgico/intervencionista, recordar que el tratamiento de elección ideal es la resección completa del tumor primario.
- Resección, muy difícil en nuestro caso porque la posibilidad de resección completa hepático era imposible, afectando a más de segmentos hepáticos y dejando menos del 30% de remanente hepático.

- Trasplante hepático: no se pudo realizar porque no se cumplían los criterios de Milán.
- Embolización: imposible por la gran afectación hepática, que dejaría a la paciente sin reserva hepática.
- Terapias dirigidas: como el 131I-MIBG o el 90Y-177Lu-ASS, en los que previamente se ha demostrado que el tumor posee esos receptores en la membrana celular, dejando pasar el radionucleido que ocasiona la muerte celular.

La paciente tuvo una mala evolución durante ingreso en planta, ya que el tratamiento, tanto para hipercortisolismo como oncológico, fue imposible debido a avanzado estado de enfermedad al inicio del estudio.

Sufrió un empeoramiento progresivo y rápido de función hepática y renal. La clínica de astenia y anorexia fue en aumento conforme avanzaba el ingreso.

Al inicio de la tercera semana de ingreso presentó un cuadro de anemia con Hb 6,9, por sangrado en muslo derecho, que ocasionaba importante dolor, requiriendo transfusión de concentrados de hematíes y altas cantidades de mórnicos, incluso en perfusión continua para el control del dolor.

La paciente finalmente falleció a los 26 días del ingreso hospitalario.

CONCLUSIONES

- El Síndrome de Cushing de origen ectópico, tiene un amplio espectro clínico, desde tumores indolentes hasta casos tan agresivos como el presentado.
- El diagnóstico de esta patología es complicado, ya que precisa un acercamiento bioquímico y radiológico de alta complejidad, aunque existen datos que nos pueden dirigir en el proceso.
- La anatomía patológica es una pieza fundamental en esta patología, porque nos aporta una gran cantidad de información sobre las características del tumor y su comportamiento.
- El tratamiento tiene que realizarse desde dos vertientes: tratar el hipercortisolismo y el tratamiento oncológico. En nuestro caso las opciones terapéuticas fueron escasas, primando en último momento un tratamiento sintomático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castro MA, Azpiroz MM. Two types of ectopic Cushing syndrome or a continuum? Review. Pituitary [Internet]. Springer US; 2018;0(0):0. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-018-0894-2>
2. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2019 Available from: https://www.uptodate.com/contents/establishing-the-diagnosis-of-cushings-syndrome?search=cushing&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
3. Guía práctica de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de tumores neuroendocrinos. Versión 3. 2016.
4. Wass J, Owen K. Oxford Handbook of Endocrinology and Diabetes [Internet]. Oxford Oxford University Press -04-01; 2014 [cited 2019 Jul 27]. Available from: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199644438.001.0001/med-9780199644438>.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Hernández-García Carmen, Maraver-Selfa Silvia, Damas-Fuentes Miguel, Mancha-Doblas Isabel, Tinahones-Madueño Francisco José.
- Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria (Málaga)

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es una condición muy prevalente en la sociedad de hoy día.

Su etiología es, en su mayoría, multifactorial y en un porcentaje no despreciable de casos secundaria a otras patologías las cuales se encuentran infradiagnosticadas.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una mujer de 18 años sin antecedentes personales de interés, que acude a nuestras consultas remitida desde Nefrología para estudio de hipertensión arterial (HTA).

Desde hace un año, había consultado en urgencias de forma reiterada por cifras elevadas de TA en torno a 200/150 mmHg asociadas a malestar general, cefalea, astenia y edemas en MMII. Como antecedentes familiares destaca padre con HTA secundaria a arterioesclerosis, diagnosticada a los 39 años y con buen control.

A la exploración física presenta: Peso 82.4 kg, IMC 28 kg/m², TA 131/89 mmHg, acné facial, no hirsutismo y refería mantener ciclos menstruales regulares. En la analítica de inicio destacaba potasemia 2.8 mEq/L (3.5-5.5) y deterioro de la función renal con Cr 1.16 mg/dl y FG 69 mL/min/1.73 m². Se realizó EKG y fondo de ojo cuyos resultados fueron normales.

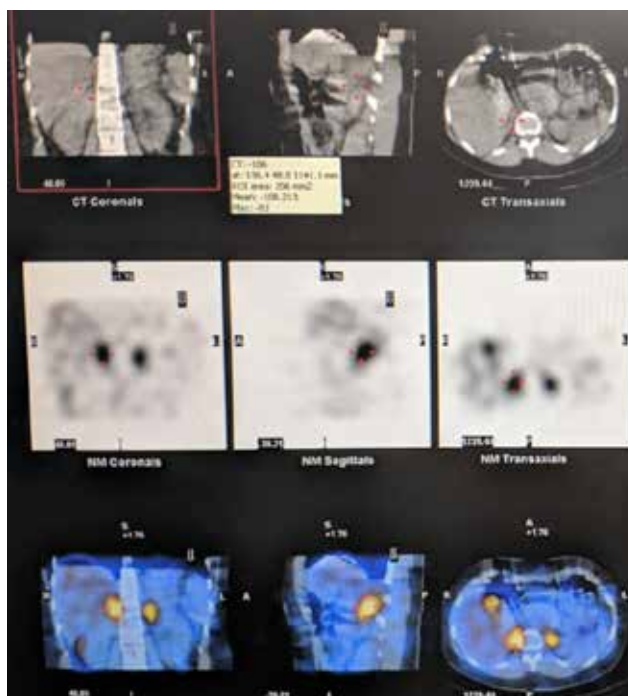
Fue ingresada en Nefrología donde se realizó TAC abdominal s/c que evidenciaba engrosamiento nodular hipodenso de 0.8 cm en suprarrenal izquierda, una ecografía doppler renal con resultado normal y un ecocardiograma que evidenciaba una hipertrofia excéntrica moderada del ventrículo izquierdo.

Se solicitó estudio de funcionalidad adrenal cuyos resultados analíticos presentamos: Glucemia 92 mg/dl, Cr 0.75 mg/dl, FG >90 mL/min/1.73m², sodio 140 mEq/L, potasio 3.56 mEq/L, TSH 0.88 µUI/ml, T4 1.1 ng/dl, cortisol 23 mcg/dl, ACTH 11 pg/ml, Aldosterona 5.1 ng/dL, actividad de renina plasmática (ARP) 14.9 ng/ml/H, cociente Aldosterona/ARP 0.34 (>30), CLU 258 µg/24h (<180), dopamina 573 µg/24h (<500),

adrenalina 4.4 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (<35), noradrenalina 140 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (<100), normetanefrina 508 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (<500), metanefrinas 186 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (<300) y cortisol tras 1 mg de dexametasona 14 mcg/dl.

Tras estos resultados, fue catalogada de HTA asociada a incidentaloma adrenal con sospecha de feocromocitoma vs síndrome de Cushing y fue derivada al alta con la TA controlada con losartán 100 mg/12h, amlodipino 10 mg/24h y doxazosina 4 mg/24h.

Ya en estudio ambulatorio, se realizó una gammagrafía-MIBG que resultó negativa, una gammagrafía-yodocolesterol tras dexametasona 4 mg/24h + SPECT/TC con resultado normal y por último, una gammagrafía-yodocolesterol sin supresión de dexametasona con captación bilateral. Todos estos hallazgos hizo sospechar en primer término una hiperplasia funcionante adrenocortical compatible con la sospecha inicial de síndrome de Cushing.



Dada la discordancia de las pruebas durante el seguimiento, se solicitó un nuevo estudio modificando el tratamiento antihipertensivo por verapamil 240 mg/24h y doxazosina 8 mg/24h, con resultado: potasio 2.8 mEq/L (<3.5), ACTH 20 pg/ml, cortisol 29 mcg/dl, renina directa 240 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ (>46), ARP 20 ng/ml/H, aldosterona 24 ng/dl, Aldosterona/ARP 1 (<30), Aldosterona/renina directa 0.1 (<2.5); test de supresión débil con dexametasona (test liddle) 0.6 mcg/dl y catecolaminas/metanefrinas en orina normales.

Ante la sospecha de hiperaldosteronismo secundario probablemente debido a reninoma, se solicita TAC abdomen c/c que muestra una lesión cortical focal de 22 mm en riñón derecho, de aspecto sólido y el engrosamiento de 8 mm en suprarrenal izquierda ya conocido y se planteó intervención quirúrgica realizándose finalmente nefrectomía parcial derecha laparoscópica transperitoneal.

El diagnóstico anatómo-patológico muestra un tumor bien delimitado no encapsulado, sin atipias, necrosis, mitosis ni invasión, con inmunohistoquímica positiva para CD34 y vimentina compatible con un tumor mesenquimal cortical benigno, que no afecta a bordes de exéresis y probablemente derivado de Células Yuxta-Glomerulares (Reninoma).

Al alta hospitalaria, la paciente permanece normotensa sin tratamiento antihipertensivo y con normalización del eje renina-aldosterona (ARP 1.2 ng/ml/H, Aldosterona 7.6 ng/dl, Aldosterona/ARP 6), sin embargo mantiene CLU 440 µg/24h, Catecolaminas y metanefrinas normales y Cortisol tras 1 mg de DEXA 0.6 mcg/dl con aumento 4 Kg sin cambios en estilo de vida en el último mes y manteniendo ciclos regulares, por lo que se mantiene en seguimiento sin poder descartar por el momento coexistencia de un hipercortisolismo.

DISCUSIÓN

El reninoma se presenta como una causa rara de HTA refractaria de aparición en niños y jóvenes con edad media de diagnóstico a los 27 años (6-69 años), predominantemente en mujeres (2:1). Se cree originada en el aparato yuxtglomerular del riñón, habiéndose descrito neoplasias renales y extrarrenales, aunque su etiología exacta es aún desconocida^[1].

La renina, que actúa sobre el angiotensinógeno circulante, es el primer paso en la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA), el cual regula la presión arterial. Los pacientes con esta afección, muestran niveles elevados de renina en plasma, típicamente más de 10 veces por encima de los límites superiores de la normalidad. Esto causa un hiperaldosteronismo secundario e HTA con hipopotasemia cuya aparición se ha descrito hasta en el 81% de los casos, siendo estas características clínicas típicas de exceso de mineralocorticoides.

Por todo esto, en el diagnóstico diferencial debe excluirse la estenosis de la arteria renal, la coartación de aorta y el uso de diuréticos entre otras alteraciones^[2, 3].

TABLA 3
Factores que pueden modificar el cociente aldosterona/renina

	Aldosterona	Renina
Causas de FP		
Edad avanzada (> 65 años)	↓	↓↓
Insuficiencia renal crónica		↓
Bloqueadores beta	↓	↓↓
Agonistas alfa 2 centrales (clonidina, α-metildopa)	↓	↓↓
AINE	↓	↓↓
Causas de FN		
Embarazo y fase lútea del ciclo menstrual	↑	↑↑
Diuréticos tiazídicos y de asa	↑	↑↑
ACC dihidropiridínicos		↑
IECA/ARA-II	↑	↑↑
FP o FN en función de si determina ARP o CRD		
Estrógenos		↑ (ARP) (FN) / ↓ (CRD) (FP)
Inhibidores directo de la renina	↓	↓ (ARP) (FP) / ↑ (CRD) (FN)

ACC: antagonista de los canales del calcio; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; ARA-II: antagonista del receptor de angiotensina II tipo 1; ARP: actividad de renina plasmática; CRD: concentración de renina directa; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

El síntoma más común es la presencia de cefalea asociada a HTA (con una presión arterial media de 201/130 mmHg) hasta en un 48% de los casos, de forma concomitante a la posible presencia de náuseas, poliuria, nicturia, polidipsia y fatiga. Hasta el 10% de los pacientes pueden ser asintomáticos. Es posible la afectación de órganos diana por la actuación de la HTA con Retinopatía (24%), edema de papila (6%), proteinuria (11%), insuficiencia renal (3%), HVI (7%), ACV (2%) e isquemia intestinal (1%) [4].

El diámetro medio en el momento del diagnóstico es de 3 cm, posicionándose el angioTAC o la RMN como las técnicas de imagen más útiles para la evaluación de la hipertensión mediada por renina, aunque un tumor de pequeño tamaño podría ser obviado. En TC dinámica, se puede identificar como una lesión iso-hipodensa que no presenta cambios hasta la fase arterial tardía [5]. Con aumentos sutiles en la renina, puede ser necesario un cateterismo de la arteria renal para determinar la posible lateralización de la secreción de renina con una sensibilidad 56% y una especificidad 94% cuando exista una lateralización con una ratio >1.5, aunque no hay consenso con esta técnica.

El tratamiento es curativo, realizándose fundamentalmente nefrectomía parcial superficial laparoscópica más habitualmente o nefrectomía total en lesiones grandes o con localización profunda/central e incluso mediante vía retroperitoneal [6]. La radiofrecuencia percutánea puede ser una opción terapéutica útil, aunque debe considerarse con cautela ya que no tenemos datos de resultados a largo plazo.

El diagnóstico definitivo se determina mediante examen histopatológico ya que distingue esta entidad entre otras neoplasias malignas renales como el carcinoma de células renales, hemangiopericitoma o tumor de Wilms, los cuales también pueden secretar renina. Típicamente, un reninoma es una lesión solitaria, bien delimitada, parcialmente rodeada por un tejido fibroso, de superficie amarillo-grisácea y cambios hemorrágicos o quísticos. Las figuras mitóticas suelen estar ausentes y presenta inmunohistoquímica positiva para renina, actina, vimentina y CD34. En general, se trata de tumores benignos pero hay que tener en cuenta que las características histológicas no distinguen malignidad [7].

El control de la presión arterial se alcanza preferiblemente con el uso de inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona [8]. Así mismo, se han reportado casos de control de síntomas con aliskirén, un inhibidor directo de la renina.

El riesgo de inestabilidad hemodinámica durante la manipulación quirúrgica de los reninomas no está bien descrito, aunque los casos reportados sugieren una ausencia de la misma. Sin embargo, esta posibilidad debe considerarse en la fase de planificación de la cirugía, alcanzando un bloqueo adecuado del eje RAA. Después de la resección del tumor, la renina disminuye rápidamente, y el paciente puede volverse hipotenso si no se realizan ajustes terapéuticos. La mayoría de los pacientes normalizan la presión arterial poco después de la cirugía aunque hasta en un 11% puede persistir tras 18 meses [9].

CONCLUSIÓN

Aunque el reninoma es una causa rara de hipertensión secundaria, debe considerarse entre los diagnósticos diferenciales del hiperaldosteronismo secundario y en pacientes con clínica de exceso de mineralcorticoides al tratarse de una condición potencialmente curable. Si bien, no hay que perder de vista otras entidades que pueden cursar con la misma clínica y/o ser coexistentes y llevarnos a un diagnóstico erróneo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oei L et al. Reninoma: a Rare Cause of Curable Hypertension and Hypokalemia. *The American Journal of Medicine*, 2016; 129(8), e131-e132.
2. Lara Wong et al. Reninoma: case report and literature review. *Journal of Hypertension* 2008, 26:368-373.
3. Ji Hye Kim et al. Reninoma: a rare cause of curable hypertension. *Korean J Pediatr* 2019;62(4):144-147.
4. Musab S. Hommos et al. Clinical value of plasma renin activity and aldosterone concentration in the evaluation of secondary hypertension, a case of reninoma. *Journal of the American Society of Hypertension* 2018: 1.
5. Devrin AK et al. Unusual benign solid neoplasms of the kidney: cross-sectional imaging findings. *Diagn Interv Radiol* 2015; 21: 376-381.
6. Miyano et al. A Case of Juxtaglomerular Cell Tumor, or Reninoma, of the Kidney Treated by Retroperitoneoscopy-Assisted Nephron-Sparing Partial Nephrectomy Through a Small Pararectal Incision. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques*, 2016. Volume 26, Number 3.
7. Choi J H et al. A Rare Cause of Secondary Hypertension in A Young Adult. *Korean Circ J* 2015;45(6):531-534.
8. Wei-Jun et al. Rare and curable renin-mediated hypertension: a series of six cases and a literature review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29(2): 209-216.
9. Fedra Gottardo et al. A Kidney Tumor in an Adolescent with Severe Hypertension and Hypokalemia: An Uncommon Case – Case Report and Review of the Literature on Reninoma. *Urologia Internationalis*: March 8, 2010.

caso 15

INTERCONSULTA DESDE CARDIOLOGÍA: MIOCARDIOPATÍA NO ISQUÉMICA EN VARÓN DE 41 AÑOS.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- León Utrero S, Serrano Laguna MdC, Redondo Torres E, Hayón Ponce M, López-Mezquita Torres E, Torres Vela E.
- Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 41 años que acude al Servicio de Urgencias por disnea de dos semanas de evolución.

No tiene antecedentes de interés, salvo diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada en analítica rutinaria recientemente y para la cual no había iniciado tratamiento. Exfumador desde hace 15 años. Niega otros hábitos tóxicos. No antecedentes familiares de muerte súbita o cardiopatía.

Ingresa en planta de Cardiología por sospecha de debut de insuficiencia cardiaca. En la anamnesis realizada al ingreso se recoge: disnea a moderados esfuerzos (GFII-III/IV) en las últimas semanas, así como crisis de disnea paroxística nocturna. Niega ortopnea, edematización de miembros inferiores o alteración en el ritmo de diuresis. No otra sintomatología por órganos y aparatos.

En la exploración física: tensión arterial controlada, en torno a 128/75, y frecuencia cardíaca sobre 100 l.p.m. La auscultación es rítmica y sin soplos, con tendencia a la taquicardia y con murmullo vesicular conservado. No presenta edemas en miembros inferiores.

En las pruebas complementarias realizadas a su llegada a urgencias destaca:

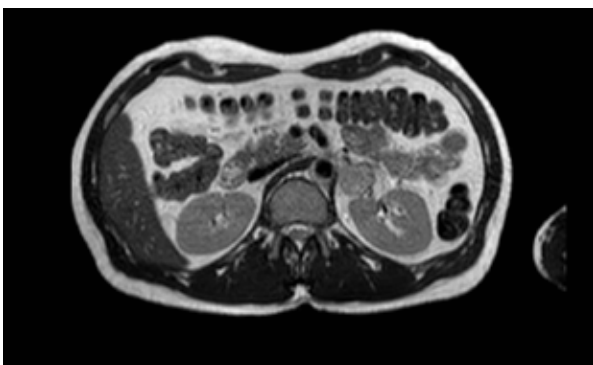
- ECG en ritmo sinusal a 100 l.p.m con un hemibloqueo incompleto de rama izquierda no conocido previamente.
- Analíticamente se observa elevación de pro-Péptido natriurético cerebral (NT-proBNP): 1.880 pg/ml, insuficiencia respiratoria parcial en gasometría arterial (pO₂/pCO₂:48/34) y resto de parámetros analíticos dentro de la normalidad (incluidas troponinas).
- En ecocardiograma se objetiva ventrículo izquierdo severamente dilatado con hipoquinesia global severa y FE severamente deprimida (22%).

- Cateterismo cardiaco: Sin lesiones significativas.
- Se solicita angioTC de tórax que descarta tromboembolismo pulmonar como causa de la disnea, y que describe un nódulo suprarrenal izquierdo de carácter inespecífico.

Durante el ingreso en Cardiología se nos realiza IC para valoración funcional del nódulo suprarrenal incidental. Rehistoriamos al paciente que nos confirma anamnesis anteriormente descrita, pero además añade que en el último mes ha tenido varios episodios de sensación de palpitaciones con importante sudoración asociada. Además de manera repetida cefaleas frecuentes que no presentaba previamente. En varias ocasiones, tanto en domicilio como durante la hospitalización, experimenta importantes oscilaciones en las cifras tensionales predominando la hipotensión y dando lugar a cuadros sincopales. En nuestra exploración presenta un morfotipo normal. No giba, estrías rojo-vinosas u obesidad troncular. En cuello no se palpa bocio, nódulos o adenopatías.

Completamos estudio de funcionalidad con una nueva analítica donde destaca elevación de catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 horas: Noradrenalina 1.448 µg/24 horas (VN 15-90) y Dopamina 510 µg/24 horas (VN 65-450). Metanefrinas: 718 µg/24 horas (VN: 74-297) y Normetanefrina: 8840 µg/24 horas (VN73-808). Resto de resultados del estudio hormonal se encuentra dentro de la normalidad incluida la excreción urinaria de cortisol 20 µg/ 24 horas (VN 5-62).

Para caracterizar mejor la lesión solicitamos TC abdominopélvico con contraste que describe un nódulo suprarrenal izquierdo de 2.3 x 2.5 cm que realza al contraste (160 UH) y que no cumple criterios de adenoma por lo que se recomienda valoración de dicho nódulo con resonancia magnética. Solicitamos de este modo una RM de adrenales donde destaca nódulo suprarrenal izquierdo (2 x 2.7 cm) que no cumple criterios de adenoma y que podría tratarse de un tumor funcionante tipo feocromocitoma (Ilustraciones 1 y 2).



- **ILUSTRACIÓN 1:**
Nódulo suprarrenal izquierdo hipointenso en secuencias T1 de RM.



- **ILUSTRACIÓN 2:**
Nódulo suprarrenal izquierdo hiperintenso en secuencias T2 en RM.

Ante la concordancia de los hallazgos clínicos, analíticos y de las pruebas de imagen realizadas estamos por tanto ante el diagnóstico de un feocromocitoma cuya forma de presentación es una insuficiencia cardíaca de novo con una FEVI deprimida.

Ante estos hallazgos el paciente es intervenido y se realiza suprarrenalectomía izquierda por vía laparoscópica. Previamente a la intervención, unos 14 días antes, se inicia alfabloqueo con doxazosina. Tras la intervención, la anatomía patológica confirma la sospecha diagnóstica inicial: Feocromocitoma (paraganglioma adrenal) de 2.9 x 2.4 cm, con extensión local a tejido adiposo periadrenal (1 foco de 0.2 x 0.1) y una infiltración ganglionar en 1 ganglio linfático periadrenal con desbordamiento capsular.

En el seguimiento posterior en nuestras consultas se solicita estudio genético de MEN-2 que resulta negativo y se objetiva normalización de catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 horas. Dada la infiltración ganglionar descrita en la anatomía patológica se solicita además gammagrafía con metaiodobenzilguanidina como estudio de extensión que es compatible con la normalidad.

Además, el paciente es reevaluado a los 3 meses de la intervención en Consultas de Cardiología donde se objetiva recuperación parcial de la FEVI (paso de 22% a 45 %).

Actualmente se encuentra asintomático desde el punto de vista endocrinológico con un adecuado control de las cifras tensionales y de los niveles de glucemia y sin ninguna otra sintomatología asociada. A nivel cardiológico continúa con tratamiento para la insuficiencia cardíaca con mejoría importante de la disnea (GF I/IV) y recuperación progresiva de la FEVI.

DISCUSIÓN

Los feocromocitomas y paragangliomas son tumores raros neuroendocrinos derivados de las células cromafines encargadas del almacenamiento y producción de las catecolaminas. Los feocromocitomas se originan en la médula adrenal mientras que los paragangliomas se originan en los paraganglios del sistema nervioso simpático o parasimpático. Los lugares más comunes de presentación extraadrenal son: el órgano de Zuckerkandl (bifurcación de la aorta), la vejiga, el mediastino, el cuello y otros, menos frecuentes, como el oído medio, el cordón espermático o la base del cerebro. Hasta en un 30% de los casos están presentes mutaciones en la línea germinal, pero en otras ocasiones forma parte de síndromes familiares específicos como pueden ser: la enfermedad de Von Hippel Lindau, la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN-2) o la neurofibromatosis tipo 1.

La incidencia de los feocromocitomas se sitúa entre 0,8-1/100.000 habitantes/año y se diagnostica en el 0,3-1,9% en los pacientes hipertensos. La mayoría son de carácter benigno y solo un 10% resultan ser malignos (definiendo el término de malignidad como aquellos tumores con metástasis a distancia, predominantemente en hígado, pulmón, hueso y ganglios linfáticos). Suelen presentarse entre la 4.^a y 5.^a décadas de la vida, siendo más raros en niños, y afectan a ambos sexos por igual.

La presentación clínica de los feocromocitomas es bastante variable, pudiendo ser diagnosticados por la sintomatología en relación con la secreción de catecolaminas o bien como un hallazgo incidental de una masa adrenal o extraadrenal en la realización de una prueba de imagen por otra causa. Los síntomas más frecuentes son los que componen la tríada clásica: cefalea, sudoración y taquicardia. La hipertensión arterial por su parte es el signo más frecuente, estando presente en más del 90% de los pacientes. La HTA en estos pacientes suele caracterizarse por su gran labilidad y refractariedad al tratamiento habitual. Los tumores productores de noradrenalina generalmente cursan con HTA mantenida, mientras que los que secretan noradrenalina y adrenalina de forma simultánea suelen manifestarse más como HTA paroxística. Además, aquellos que producen predominantemente adrenalina o dopamina pueden cursar con episodios de hipotensión arterial y síncope (el motivo de esta hipotensión suele ser multifactorial: el aumento de resistencias periféricas ocasionado por el exceso de catecolaminas y la alteración de los reflejos posturales y de la regulación vascular simpática, entre otros). Otras manifestaciones asociadas menos frecuentes pueden ser: visión borrosa, papiledema, poliuria, polidipsia, pérdida de peso, intolerancia al calor... Pueden dar clínica a nivel digestivo (estreñimiento, obstrucción intestinal...) o alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado (glucemia basal alterada o diabetes mellitus). En algunos casos como consecuencia del exceso de catecolaminas pueden producirse alteraciones cardíacas como insuficiencia cardíaca, miocardiopatía hipertrófica o dilatada o miocardiopatía inducida por el estrés, a pesar de no ser afectaciones frecuentes en algunos casos pueden ser la primera manifestación que aparece.

En cuanto al diagnóstico debemos llevarlo a cabo en dos pasos: un diagnóstico bioquímico y otro de localización a través de pruebas de imagen. En cuanto al diagnóstico bioquímico, la determinación de metanefrinas fraccionadas y de catecolaminas en orina de 24 horas es el método más fiable para la detección del feocromocitoma. Se considera un resultado positivo cuando se objetivan niveles dos veces por encima del límite superior de la normalidad. También la elevación de los niveles de metanefrinas en plasma cuatro veces por encima del límite superior normal se consideran diagnóstico de feocromocitoma. Sin embargo, la determinación de catecolaminas en plasma es poco utilizada debido a su inferioridad sobre lo anteriormente descrito. Numerosos fármacos como agentes simpaticomiméticos, algunos betabloqueantes y antidepresivos e incluso algunos alimentos (como las bebidas con cafeína) pueden interferir en los resultados bioquímicos por lo que se recomienda su retirada al menos 10-14 días antes de la determinación.

Por otro lado, en cuanto al diagnóstico de localización, las pruebas de imagen que se recomiendan inicialmente deben ser TAC o resonancia magnética (RM) de abdomen y pelvis. En las imágenes obtenidas en el TAC es típico del feocromocitoma una atenuación mayor de 10 unidades Hounsfield con retraso en el lavado del contraste. En la imagen objetivada en la RM, por su parte, suele presentarse como una masa hiperintensa en T2 e hipervascular tras el contraste. La gammagrafía con metaiodobenzilguanidina marcada con ^{123}I (^{123}I -MIBG), el F-18 DOPA PET/TC o la gammagrafía de receptores de somatostatina con ^{111}In -pentetrotida (Octreoscan) son útiles para identificar lesiones no detectadas en el TAC o en la RM, así como para la evaluación de enfermedad multifocal y/o metastásica.

El tratamiento de elección de estos tumores es la resección quirúrgica (suprarrenalectomía vía laparoscópica o abierta). Previo a la intervención debe llevarse a cabo una preparación médica del paciente para evitar complicaciones cardiológicas como puede ser la crisis hipertensiva durante el perioperatorio. Esta preparación consiste en un bloqueo adrenérgico que se realiza con alfa-bloqueantes (como pueden ser la doxazosina o fenoxibenzamina) durante 7-14 días antes de la cirugía con la asociación posterior de betabloqueantes si aparición de taquicardia (esto último debe realizarse siempre después del alfa-bloqueo). Es fundamental también el soporte con fluidoterapia intensiva para evitar la hipotensión.

Miocardiopatía por catecolaminas.

La elevación de catecolaminas presente en el feocromocitoma puede provocar un daño estructural y bioquímico en el miocardio produciendo una miocardiopatía catecolamínica. La forma clínica de presentación de la afectación cardíaca en estos pacientes puede ser muy variable: hipertensión arterial, miocardiopatía hipertrófica o dilatada, edema agudo de pulmón, arritmias cardíacas e incluso parada cardiorrespiratoria.

CONCLUSIÓN

Como hemos mencionado con anterioridad las afectaciones cardiológicas del feocromocitoma no son muy frecuentes, pero sí que pueden ser la primera manifestación del mismo. Por ello es fundamental conseguir un diagnóstico precoz, así como un tratamiento médico y quirúrgico inmediato ya que esto favorece a una pronta recuperación de la función del miocardio mejorando de este modo el pronóstico de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

Díaz J.A, Crespo I. Feocromocitomas y Paragangliomas. Manual de Endocrinología y Nutrición SEEN. 2015.

Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Giménez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:1915-1942.

Liao WB, Liu CF, Chiang CW, Kung CT, Lee CW. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. Am J Emerg Med.2000;18:622---5

Navarro I., Molina M. et al. Miocardiopatía catecolamínica desencadenadas por un feocromocitoma. Endocrinología, Diabetes y Nutrición. Vol. 58. Num. 4.Abril 2011

Uribe J. Manifestaciones inusuales del feocromocitoma. Reporte de caso y revisión de la literatura. Revista Colombiana de Cardiología. 2016;23(2):151.e1---151.e5

William F et al. Clinical presentation and diagnosis of pheochromocytoma. UptoDate. Jun 28, 2019.

William F. et al. Treatment of pheochromocytoma in adults. UptoDate. Aug 22, 2018

Yip L, Lee JE, Shapiro SE, et al. Surgical management of hereditary pheochromocytoma. J Am Coll Surg 2004; 198:525.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Barrera Martín, A.; Roa Llamazares, C.; López Gallardo, G.
- Hospital Santa Bárbara. Puertollano (Ciudad Real)

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Mujer de 61 años derivada a la consulta de Endocrinología por orbitopatía. Antecedente de valoración previa, hacía un año y medio aproximadamente, al detectar TSH >100 UI/ml en estudio por pérdida ponderal, con Ac anti peroxidasa y anti tiroglobulina positivos. Fumadora de 5/6 cigarrillos al día. Hijo con DM1 y enfermedad de Graves.

Exploración física:

Normopeso, TA 140/80 mmHg y FC 76 lpm. No bocio. AC: tonos rítmicos sin soplos.

Pruebas complementarias que aporta: TSH normal con tratamiento sustitutivo. TC orbitario que muestra engrosamiento palpebral bilateral con presencia de edema y exoftalmos bilateral de predominio izquierdo.

Se solicita:

Ac anti TSI 31.4 (valor normal <1.5 mUI/ml).

Juicio clínico:

- Orbitopatía tiroidea. Enfermedad de Graves.
- Hipotiroidismo primario normosustituido. Tiroiditis linfocitaria crónica.

Tratamiento y evolución:

Se deriva a la paciente a Oftalmología, confirmando el diagnóstico e iniciando tratamiento con corticoides. En un primer momento, se realiza corticoterapia oral, pero posteriormente se dan dos ciclos de corticoides intravenosos sucesivos, ante mejoría discreta con posterior empeoramiento tras primer ciclo (dosis acumulada de corticoides de 4.5 g).

Debido a la orbitopatía severa persistente y activa (CAS 6/7), con recidiva tras tratamiento con corticoides en tres ocasiones y empeoramiento progresivo en las siguientes semanas, se deriva a la paciente para valoración preferente por Unidad de Orbitopatía de un hospital cercano, siendo intervenida por neuropatía óptica

compresiva mediante descompresión orbitaria lateral y medial de ambos ojos, tras tratamiento con tres bolos de metilprednisolona 1 g (dosis acumulada: 7.5 g).

Tras la cirugía la paciente presenta contusión hemorrágica frontobasal bilateral y sangrado del seno esfenoidal como complicaciones, que sólo dan como clínica cefalea y parestesias en región frontal (en resolución). Posteriormente, la paciente inicia tratamiento con Tocilizumab (lleva ya 3 dosis), con mejoría progresiva; en espera de evolución actualmente.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Generalidades

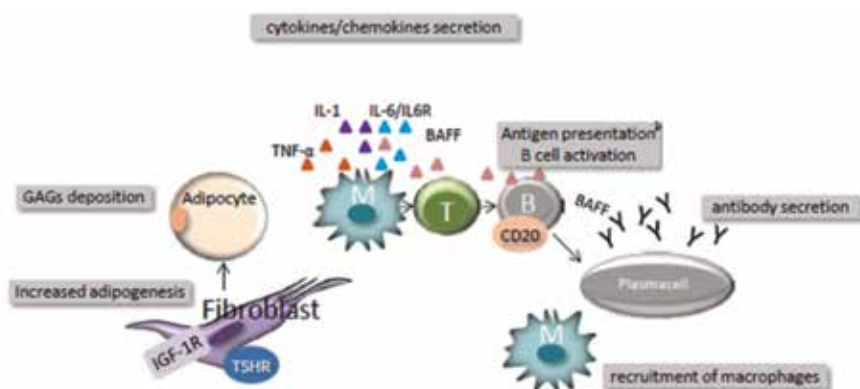
La oftalmopatía de Graves, también llamada orbitopatía tiroidea, enfermedad ocular tiroidea, oftalmopatía asociada a tiroidopatía, entre otros nombres, representa uno de los más comunes desórdenes autoinmunes orbitarios y la manifestación extratiroidea más frecuente en tiroidopatía autoinmune.

La orbitopatía tiroidea se asocia con más frecuencia a hipertiroidismos por enfermedad de Graves, afectando al 25-50% de estos pacientes, pero puede aparecer también en estado de eutiroidismo o hipotiroidismo, describiéndose en algunas series hasta en el 30% en los pacientes con Hashimoto.

Los tejidos orbitarios afectados son aquellos donde se expresa el receptor de TSH (tejido conectivo periorbitario, músculos extraoculares y grasa orbitaria), de tal manera que su afección da como resultado un amplio espectro de manifestaciones a nivel ocular, que pueden ir desde la simple irritación hasta la pérdida de visión, pasando por grados variables de desfiguración ocular^{1,2}.

Fisiopatología

Aunque la patogenia no se conoce exactamente, se cree que la activación autoinmune de fibroblastos orbitarios y preadipocitos que expresan receptor de TSH, conduce a la producción de citoquinas proinflamatorias y componentes de la matriz extracelular, dando como resultado las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad^{3,4}.



También hay que tener en cuenta que los anticuerpos contra receptor de TSH (TSI) suelen ser estimulantes (TSAb), pero que también pueden ser inhibidores (TBAb) y que ambas modalidades pueden coexistir en el mismo paciente. Los anticuerpos estimulantes imitan la acción de TSH, dando lugar a hipertiroidismo. Sin embargo, los inhibidores bloquean la acción de la tirotropina, conduciendo a hipotiroidismo.

Esta dual positividad da lugar a la típica alternancia en la función tiroidea que se observa en algunos pacientes y a la presentación clínica imprevisible en algunos casos. Actualmente, en la mayoría de laboratorios se detectan sólo los TSI en general, no los niveles de TBAb o TSAAb por separado^{3,4}.

Factores de riesgo

Relacionados con la aparición de oftalmopatía:

- **Factores genéticos:** Se detecta un aumento en la frecuencia de los haplotipos HLAB8, DRw3, Bw36, Bw46 y el polimorfismo de un solo nucleótido (PSN) rs179247, lo que señala una clara predisposición familiar⁵.
- **Factores ambientales:**
 - Raza: más leve en asiáticos.
 - Género: 16/100.000 mujeres y 2.9/100.000 hombres, por año; relación mujer:hombre de 5:1; en hombres más severa.
 - Edad: más frecuente en 5ª y 6ª décadas de la vida; a mayor edad, mayor severidad.
 - Estilo de vida: el estrés se relaciona con oftalmopatía.
 - Tabaquismo: se considera el principal factor de riesgo modificable. Aumenta tanto la incidencia como la severidad de la orbitopatía. Además, disminuye la respuesta al tratamiento. Relación con la dosis y la temporalidad. El mecanismo de relación no está del todo claro, aunque se piensa que el tabaco puede favorecer una producción aumentada de ácido hialurónico, un aumento de adipogénesis y una estimulación de fibroblastos oculares por hipoxia.
 - Terapia con yodo radioactivo, con probable liberación de Ag tiroideos que reactivarían la inmunidad, pues se observa aumento del título de Ac anti TSI, lo que no ocurre tras tiroidectomía o tratamiento con antitiroideos. Aparece oftalmopatía o una progresión de una ya preexistente en alrededor de un 15% de los casos (en caso de oftalmopatía moderada puede usarse la terapia profiláctica clásica con corticoides orales: por ejemplo, 0.3-0.5 mg/kg/día de prednisona iniciada 1-3 días tras el radioyodo con reducción progresiva durante al menos 3 meses).
 - Disfunción tiroidea: 80-90% hipertiroidismo, 5% hipotiroidismo y 5% eutiroidismo.
 - Presencia de anticuerpos anti receptor de TSH, ya mencionado previamente.
 - Déficit de selenio: es antioxidante y está implicado en el metabolismo de hormonas tiroideas. Se ha demostrado que los niveles de selenio son menores en personas con enfermedad de Graves que desarrollan oftalmopatía. Parece que existe relación inversa entre niveles de selenio y severidad de la orbitopatía.
 - Hipercolesterolemia / estatinas: niveles más elevados de colesterol total y LDL se han descrito en personas con oftalmopatía de Graves con respecto a pacientes sin orbitopaía. Sin embargo, el tratamiento con estatinas parece disminuir el riesgo de oftalmopatía en Graves, posiblemente por sus propiedades antiinflamatorias, aunque esta relación se encuentra todavía en estudio.

- Fármacos inmunomoduladores: como por ejemplo ipilimumab (melanoma y carcinoma de células claras renal), nivolumab (melanoma y cáncer de pulmón no de células pequeñas)^{1,2,6,7}.

Manifestaciones clínicas

En caso de hipertiroidismo, la disfunción tiroidea precede o se observa simultáneamente a la orbitopatía en la mayoría de ocasiones. Sólo en alrededor del 20% de los casos la orbitopatía es anterior a la disfunción (motivo desconocido). Algunos estudios han señalado enfermedad más asimétrica y menos grave en pacientes con hipo o eutiroidismo con respecto al hipertiroidismo. Sin embargo, otros apuntan a que la oftalmopatía es más severa en hipotiroidismos marcados, con títulos muy altos de Ac anti receptor de TSH.

Generalmente, la afectación ocular es bilateral y asimétrica, siendo los principales síntomas: ardor, sensación de cuerpo extraño, sensación de presión, sequedad ocular, fotofobia, deterioro de la visión... Este último es poco frecuente (<5%) y se describe como pérdida de la visión central y desaturación de los colores. Las causas más comunes de alteración de la visión son la compresión nervio óptico o la ulceración corneal. La TC mostraría los músculos extraoculares agrandados con compresión del nervio óptico y en el campo visual aparecerían escotomas paracentrales.

Los signos que aparecen en la oftalmopatía, por orden de frecuencia, son:

- Retracción palpebral (90%).
- Proptosis (60%).
- Desalineación ocular (40%).
- Estrabismo (inflamación y fibrosis músculos: recto inferior, recto medial, recto superior, recto lateral y músculos oblicuos, por orden de frecuencia)^{1,2,6,8}.

Mención especial merecen las manifestaciones neuro-psiquiátricas, que en algunos casos pasan desapercibidas, pero limitan de forma extraordinaria la calidad de vida de los pacientes. Y es que los receptores de TSH también se expresan en áreas cerebrales corticales y límbicas (amígdala, hipocampo, hipotálamo, tálamo...), de tal manera que su activación puede conducir a trastornos emocionales (irritabilidad, impulsividad, labilidad emocional...) y/o cognitivos (deterioro cognitivo, fallos de memoria, dificultad para la concentración, falta de atención...)⁸.

La calidad de vida de los pacientes con oftalmopatía es peor que en otras muchas enfermedades crónicas, entre otros motivos por las manifestaciones neuro-psiquiátricas mencionadas, pero también por otros factores, como:

- Limitación en actividades: leer, ver la televisión, conducir...
- Peor estado de ánimo y menor sensación de bienestar, debido a los síntomas y signos comentados.
- Afectación de las relaciones sociales, aumentando el aislamiento social.

La valoración de la calidad de vida de los pacientes debería incluirse en la evaluación de la gravedad de la oftalmopatía y considerarse marcador de éxito del tratamiento, con el fin de mejorar el resultado clínico y bienestar de los pacientes⁸.

Diagnóstico

Datos clínicos, de exploración física, bioquímicos y radiológicos pueden acercarnos al diagnóstico de oftalmopatía tiroidea, sin ser ninguno de ellos patognomónico de esta enfermedad. Generalmente son suficientes los datos clínicos y de exploración física para sospechar la orbitopatía, mientras que los datos bioquímicos y radiológicos nos dan mayor certeza.

Las pruebas de imagen (ecografía, TC o RM orbitaria) nos ayudan también a descartar otras patologías con clínica similar. La prueba de elección es la TC sin contraste (el contraste yodado puede exacerbar el posible hipertiroidismo concomitante). Sin embargo, cuando se sospecha neuropatía óptica compresiva la prueba de elección es la RM.

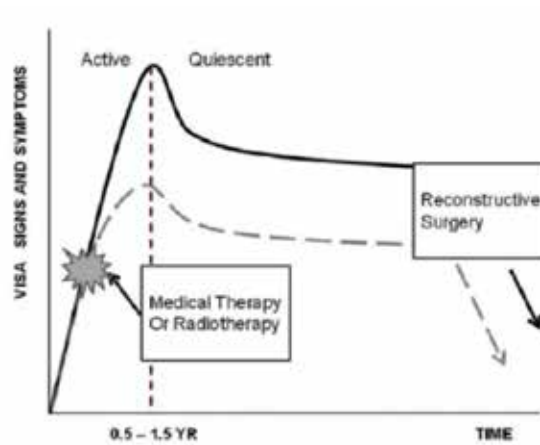
La oftalmopatía en caso de hipo o eutiroidismo puede deberse a coexistencia de tiroiditis de Hashimoto o, más comúnmente, a la mayor prevalencia de anticuerpos bloqueadores de TSH con respecto a los estimulantes (siendo ambos Ac anti receptor de TSH). En caso de negatividad de estos últimos anticuerpos, debemos hacer el diagnóstico diferencial con otros procesos de forma más exhaustiva:

- Fístula carótido-cavernosa o trombosis del seno cavernoso.
- Meningioma esfenoidal.
- Miositis orbitaria idiopática.
- Enfermedad relacionada con IgG4.
- Tumores retrobulbares o linfomas orbitarios.
- Hipertensión maligna.
- Síndrome de Cushing ^{5,9,10}.

Además del diagnóstico de oftalmopatía tiroidea, hemos de determinar la severidad de la misma y grado de actividad, puesto que ambos factores van a influirnos desde el punto de vista terapéutico:

• Actividad de la enfermedad (curso natural):

- Fase activa progresiva (6-24 meses): apareciendo proptosis, inyección conjuntival, quemosis, diploplia y, más raramente, neuropatía óptica o ulceración corneal. Importante aquí el tratamiento antiinflamatorio, sólo activo en esta fase.
- Fase de regresión lenta (12 meses): caracterizada por la aparición de fibrosis, proptosis y retracción palpebral estables o estrabismo. La cirugía puede estar indicada^{1,6}.



Existen varias clasificaciones que nos ayudan a determinar tanto el grado de actividad como la severidad de la enfermedad (de izquierda a derecha según el momento de aparición)^{4,6-8,10}:



Fuente: elaboración propia.

Tratamiento

Actualmente no existe un tratamiento definitivo exitoso que sea capaz de detener el curso de la enfermedad o curar completamente la oftalmopatía, pero sí existen diferentes opciones terapéuticas que intentan limitar y mejorar las diferentes manifestaciones clínicas. El manejo de la enfermedad debe ser multidisciplinar en cualquier fase de la misma. Podemos dividir el tratamiento en 3 grupos de forma didáctica:

• Medidas preventivas y en oftalmopatía leve:

- Dejar de fumar.
- Uso de gafas de sol para disminuir la fotosensibilidad.
- Compresas frías.
- Levantar el cabecero de la cama y oclusión palpebral nocturna.
- Monitorización endocrinológica para mantener al paciente eutiroideo; incluye tratar de forma precoz el posible hipotiroidismo tras I131 en pacientes con oftalmopatía preexistente. Pacientes sin evidencia de oftalmopatía previa al tratamiento con I131 no parecen tener mayor riesgo post-tratamiento.

- Estudio de lípidos y en caso de hipercolesterolemia, iniciar uso de estatinas en pacientes con Graves (se necesitan más estudios).
- Uso de 100 mcg de selenio dos veces al día durante unos 6 meses. Parece que reduce la severidad, retarda la progresión y mejora la calidad de vida. Precaución de medir primero niveles de yodo, pues puede empeorar el hipotiroidismo en pacientes con déficit de yodo. Además, se debe señalar que el uso prolongado de selenio determina un mayor riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (condosis de 200 mcg al día), de enfermedad vascular periférica, de mortalidad por cualquier causa y de glaucoma, así como suposible interacción con antiagregantes y anticoagulantes. Por ello, no debe ser utilizado más allá de 6 meses^{1,5,7,10,11}.

• **Oftalmopatía tiroidea moderada-severa:**

En este punto diferenciamos el tratamiento para la oftalmopatía activa y la terapia para los casos de inactividad o urgencia. En el primer caso:

- **Glucocorticoides:** orales o intravenosos (más efectivos estos últimos. En algunos casos con actividad clínica incierta puede usarse una "terapia de prueba", indicando 50 mg de prednisolona oral durante 3 días para determinar si las características clínicas muestran mejoría. Si se obtiene respuesta, se puede indicar una terapia definitiva con corticoides iv o radioterapia.

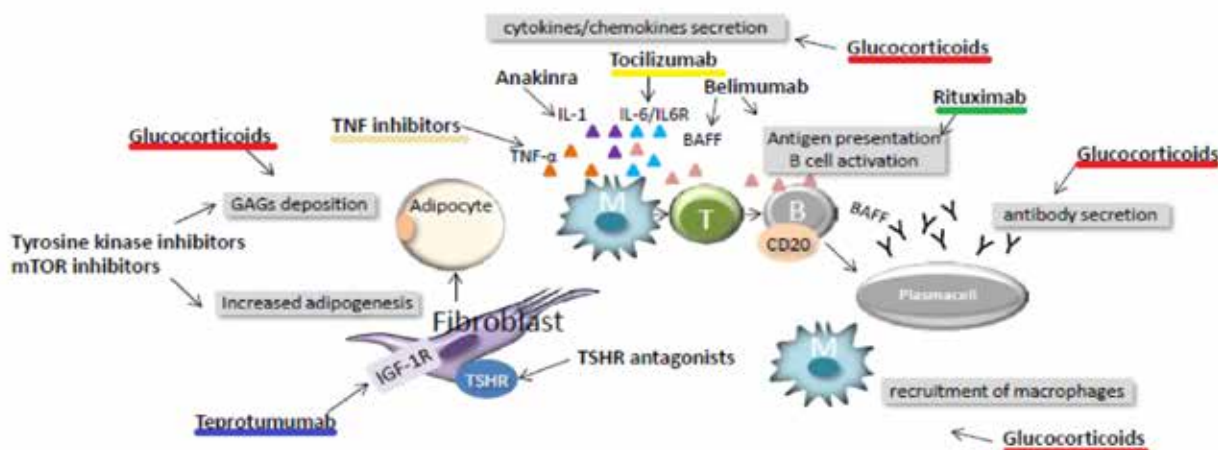
La pauta oral de prednisolona no está muy establecida: dosis inicial de 1 mg / kg / 24 h durante la primera semana y luego disminuir a 10 mg / 24 h durante tres meses, o una dosis inicial de 40–60 mg / 24 h y luego disminuir a 15 mg al día durante cuatro o seis meses. Otra posible pauta oral es la de prednisona de 30-40 mg/día durante al menos 3 meses.

Un posible régimen empleado de metilprednisolona sería 0.5 g iv semanales durante 6 semanas, seguidos de 0.25 g semanales durante otras 6 semanas (dosis acumulada de 4.5 g). Actualmente se recomienda una dosis acumulada de 4.5 a 5 g de metilprednisolona iv para los casos severos. Los efectos secundarios de los corticoides comienzan a aparecer cuando la dosis acumulada es mayor de 8 g, por lo que no se debe superar esta dosis.

Se observa mejoría de los síntomas en el 65-85% de los casos. Tras retirar la corticoterapia suelen producirse reactivaciones de la clínica orbitaria en un elevado porcentaje de pacientes, por lo que debemos estar pendientes al respecto^{1,5-7,12}.

- **Fármacos inmunomoduladores:** se utilizan cuando los corticoides no pueden ser usados o cuando no son suficientes. Varias opciones actualmente:
 - Rituximab: Ac monoclonal quimérico murino-humano cuya diana es CD20. Bloquea la maduración y proliferación de linfocitos B. Resultados contradictorios en ensayos clínicos. Parece que la puntuación CAS disminuye pero la mejoría en proptosis es más discreta.
 - Teprotumumab: Ac monoclonal totalmente humano, inhibidor del receptor de IGF1 (también expresado en la órbita) y del receptor de TSH de los pacientes con enfermedad de Graves. En ensayos clínicos mejora CAS y proptosis. Efecto secundario más marcado: hiperglucemia.

- Adalimumab e infliximab (Ac monoclonales contra TNF alfa) y etanercept (Ac monoclonal contra el receptor de TNF alfa): reducen la producción de IL-6 en la grasa periorbitaria.
- Tocilizumab: Ac monoclonal humanizado contra el receptor de IL-6. Interesante en pacientes con oftalmopatía activa resistente a corticoides iv. Mejora CAS, proptosis y movilidad ocular^{1,4}.



- **Radioterapia (RT):** actualmente recomendada junto a corticoterapia iv en pacientes con oftalmopatía moderada-severa activa. Aunque existen varios esquemas para su administración, suele usarse la siguiente pauta: 20 Gy en 10 fracciones (de 2 Gy), durante unos 10 días. Mejoría visible en el 80% de las manifestaciones inflamatorias, mejora la motilidad de la musculatura extraocular en un 61% y mejora la pérdida de visión en fase activa de la enfermedad alrededor del 41-71%. Efecto muy discreto en proptosis. La mejoría tras la RT a veces se presenta transcurrido un tiempo (> 6 meses).

Uso limitado en pacientes jóvenes por posibilidad de tumores radioinducidos (<35 años), diabéticos mal controlados, anomalías microvasculares retinianas e HTA grave. Los efectos secundarios más observados: cataratas (favorecido por corticoterapia), sequedad ocular, alopecia en cola de cejas (recuperable)^{1,5,7,10}.

La terapia para los casos de inactividad o urgencia se resume en lo siguiente:

- **Cirugía:** excepto para descompresión orbitaria urgente por neuropatía óptica compresiva, la cirugía debe demorarse hasta que la oftalmopatía sea estable al menos durante 6 meses. Las técnicas electivas más usadas (y en el siguiente orden):
 - Descompresión orbitaria para disminuir proptosis (eliminación de grasa y/o descompresión ósea de 2 ó 3 paredes [de pared medial, inferior y, en ocasiones, posterior]).
 - Corrección de estrabismo (muscular; varias técnicas).
 - Corrección de retracción palpebral.

Las principales complicaciones potenciales de la cirugía son: desarrollo de nueva diplopía, sinusitis, entropión del párpado inferior, hipoestesia perioral, fugas de líquido cefalorraquídeo, hematoma lóbulos frontales...^{1,7,10,13}.

- Opciones no quirúrgicas para retracción palpebral:

- Inyección de ácido hialurónico, triamcinolona y/o toxina botulínica tipo A.
- El ácido hialurónico permanece activo durante unos 6 meses y su efecto puede ser revertido con el uso de hialuronidasa, si es necesario. Suele usarse en fase activa.
- Toxina botulínica tipo A: Proteína neurotóxica que inhibe la liberación de Acetilcolina en la unión neuromuscular, causando parálisis reversible. Su efecto dura 1-6 meses y es efectiva tanto para párpado superior como inferior. Puede usarse en fase activa o inactiva de la enfermedad, aunque el efecto es mayor en fase inactiva.
- Triamcinolona: glucocorticoide sintético, usado habitualmente para administración local. Más beneficioso dentro de los 6 meses iniciales¹.

• Oftalmopatía severa que amenaza la visión:

Debe tratarse de inmediato. Sólo 1/3 de los pacientes con estos problemas acaban con pérdida de visión permanente, gracias a la terapia precoz. A continuación, exponemos el tratamiento de las causas más frecuentes de pérdida de visión:

- Neuropatía óptica compresiva: 500-1000 mg de metilprednisolona iv diarios durante 3 días consecutivos, repetidos tras una semana si es necesario. Recuperación visual en el 43% de los casos. Cuando la respuesta a los corticoides es insuficiente o cuando hay rápido deterioro visual, debe realizarse descompresión visual urgente ^{1,10}.
- Exposición corneal severa: Lubricación agresiva con uso de cámara de humedad, ciclosporina o corticoides tópicos. Tarsorrafia es otra opción para corregir la retracción palpebral. Si no hay éxito con lo anterior, la descompresión orbitaria también es beneficiosa para la exposición corneal^{1,10}.

REFLEXIÓN E INTERÉS DEL CASO

Se describe el caso de una paciente que debuta con hipotiroidismo primario y que, inesperadamente, desarrolla orbitopatía con anticuerpos contra el receptor de TSH positivos, manteniendo hormonas tiroideas normales en tratamiento sustitutivo. No todos los anticuerpos con afinidad por los receptores de TSH tienen efecto estimulante, sino que algunos tienen actividad inhibidora. La mayoría de pacientes con enfermedad de Graves presentan únicamente anticuerpos estimulantes (de ahí el hipertiroidismo), pero un pequeño porcentaje de ellos también presentan anticuerpos bloqueadores, que cuando son predominantes pueden conducir a hipofunción tiroidea, lo cual puede suceder en nuestra paciente. Posiblemente si se hubieran determinado este tipo de anticuerpos en el momento del diagnóstico del hipotiroidismo, ya hubieran sido positivos. De la misma manera, aunque menos frecuentemente la orbitopatía puede aparecer en otras enfermedades autoinmunes tiroideas, como Hashimoto, aunque por mecanismos menos conocidos.

Debido a la repercusión tan importante de esta patología en la calidad de vida de los pacientes, resulta fundamental un tratamiento eficaz precoz en el seno de una unidad multidisciplinar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Li, Z., D.M. Cestari, and E. Fortin, Thyroid eye disease: what is new to know? *Curr Opin Ophthalmol*, 2018. 29(6): p. 528-534.
2. Ponto, K.A., et al., Prevalence, Phenotype, and Psychosocial Well-Being in Euthyroid/Hypothyroid Thyroid-Associated Orbitopathy. *Thyroid*, 2015. 25(8): p. 942-8.
3. Diana, T., et al., Prevalence and clinical relevance of thyroid stimulating hormone receptor-blocking antibodies in autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol*, 2017. 189(3): p. 304-309.
4. Campi, I., G. Vannucchi, and M. Salvi, THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Endocrine dilemma: management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*, 2016. 175(3): p. R117-33.
5. Vilar-González S, et al. Orbitopatía tiroidea, una visión global con atención especial al papel de la radioterapia. *Endocrinol Nutr*. 2015
6. Dolman, P.J., Grading Severity and Activity in Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2018. 34(4S Suppl 1): p. S34-S40.
7. Drui, D., et al., Graves' orbitopathy: Diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2018. 79(6): p. 656-664.
8. Bruscolini, A., et al., Quality of life and neuropsychiatric disorders in patients with Graves' Orbitopathy: Current concepts. *Autoimmun Rev*, 2018. 17(7): p. 639-643.
9. Jain, D., et al., Thyroid Association Ophthalmopathy in Hashimoto's Thyroiditis: a Case Report. *Maedica (Buchar)*, 2017. 12(1): p. 65-67.
10. Weiler, D.L., Thyroid eye disease: a review. *Clin Exp Optom*, 2017. 100(1): p. 20-25.
11. Marino, M., et al., Selenium in Graves Hyperthyroidism and Orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2018. 34(4S Suppl 1): p. S105-S110.
12. Penta, L., et al., Corticosteroids in Moderate-To-Severe Graves' Ophthalmopathy: Oral or Intravenous Therapy? *Int J Environ Res Public Health*, 2019. 16(1).
13. Ediriwickrema, L.S., B.S. Korn, and D.O. Kikkawa, Orbital Decompression for Thyroid-Related Orbitopathy During the Quiescent Phase. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2018. 34(4S Suppl 1): p. S90-S97.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Martínez-Montoro JI, Hernández-García C, Muñoz-Garach A, Tinahones- Madueño FJ, Hernández-Bayo JA.
- Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente varón de 34 años remitido desde Consultas Externas de Traumatología por engrosamiento deformante en región aquilea bilateral desde hace tres años, sugestivo de xantomas. Como antecedentes personales: no alergias medicamentosas conocidas, no hábitos tóxicos, adenoidectomizado, intervenido quirúrgicamente de xantoma en rodilla izquierda y de cataratas a la edad de 25 años. Historia de diarrea crónica desde la infancia, sin productos patológicos. No antecedentes perinatales de interés, desarrollo madurativo sin alteraciones. Como antecedentes familiares, destaca padre con parkinsonismo y hermana con cataratas juveniles bilaterales. No historia familiar de dislipemia o presencia de xantomas tendinosos. A la exploración física, destaca engrosamiento bilateral del tendón aquileo. Peso 71 kg, talla 169 cm, IMC 24.8. En las pruebas de imagen (resonancia magnética nuclear, ecografía) se apreció engrosamiento difuso y deformante e partes blandas en tendón aquileo, hallazgos sugestivos de xantoma. Anatomía patológica: masa encapsulada de 2 cm con abundantes macrófagos y células espumosas sugestiva de xantoma. En analítica de sangre, colesterol total de 224 mg/dl (LDL 131 mg/dl), triglicéridos: 190 mg/dl.

Ante la sospecha de xantomatosis cerebrotendinosa (XCT), se solicitaron niveles de esteroides séricos (cromatografía de gases): 7- colestanol 68.3 mmol/L (valores de normalidad: 2.2-12.6), colesterol 2.8 mcmol/L (1.7-6.6) 7- dehidrocolesterol 41.9 mcmol/L (<7.5), 8(9) colestanol 83.9 mcmol/L (<2), niveles indetectables de campesterol y sitosterol. En el estudio genético se identificó la mutación homocigota c.1183 C>T en el gen CYP27A1 (mutación missense que conduce a la sustitución de un aminoácido arginina por una cisteína en la posición 395). Dicha mutación fue también detectada en homocigosis en la hermana, presentado el padre la mutación en heterocigosis. En el electroencefalograma se halló un déficit de la integración de la actividad cerebral de base de intensidad leve- moderada, mientras que en la resonancia magnética nuclear se observó un aumento de señal en T2 y FLAIR en sustancia blanca periventricular y en sustancia blanca cerebelosa adyacente a cuarto ventrículo, de localización bilateral y simétrica, probablemente secundaria a patología de base (acúmulo de colestanol). DEXA normal (T Score femoral – 0.7, T Score columna 0). Con el diagnóstico de XCT establecido, se inició tratamiento con

ácido quenodesoxicólico (AQDC) a dosis de 250 mg/ 8h, con cese de la diarrea y normalización de esteroides séricos. En el momento actual, el paciente no presenta clínica neurológica. Hermana vio cumplido deseo gestacional, sin complicaciones graves, interrumpiéndose, tras decisión consensuada con la paciente, el tratamiento con AQDC antes de la gestación.

DISCUSIÓN

La xantomatosis cerebrotendinosa (XCT) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva producida como consecuencia de la mutación del gen CYP27A1, que da lugar a un déficit de la enzima mitocondrial colesterol 27- hidroxilasa, implicada en el metabolismo del colesterol y la síntesis de ácidos biliares ⁽¹⁾. Dicho déficit condiciona un aumento del colestanol en plasma y su acúmulo en distintos tejidos, especialmente a nivel de sistema nervioso central, cristalino y tendones. Se han descrito más de 100 mutaciones en el gen CYP27A1, incluyendo mutaciones con cambio de sentido, sin sentido, inserciones y deleciones, siendo la más frecuente la c.1183 C>T ⁽²⁾. Considerada una enfermedad rara (se han reportado alrededor de 300 casos), probablemente la XCT esté infradiagnosticada, en relación a la inespecificidad de los síntomas con que se presenta y a los distintos grados de gravedad de sus manifestaciones clínicas (los primeros signos de esta enfermedad suelen ser no neurológicos), de manera que, en las formas más leves, pueden pasar desapercibidas, con un lapso importante de tiempo entre el comienzo de éstas. Clínicamente se caracteriza por diarrea crónica de aparición en la infancia (50%), desarrollo de cataratas juveniles bilaterales (80%), y xantomas tendinosos (70%) que se manifiestan entre la segunda y tercera década de la vida, de predominio en región aquílea ⁽³⁾. El antecedente de ictericia neonatal también es un signo que puede aproximarnos al diagnóstico de esta patología. Aunque algunos pacientes presentan retraso mental en la infancia, la mayoría tienen un coeficiente intelectual normal, produciéndose un deterioro cognitivo y trastornos neurológicos variables y de forma progresiva a partir de la tercera década (50% de los pacientes, incrementándose este porcentaje conforme aumenta la edad). Estos signos neurológicos incluyen un amplio espectro de manifestaciones, tales como espasticidad, hiperreflexia, respuesta plantar extensora, ataxia, disartria, nistagmo, neuropatía periférica, demencia, autismo, epilepsia o parkinsonismo ⁽⁴⁾.

Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes asociadas a la XCT son la osteoporosis precoz y el incremento del riesgo de fracturas asociado a ésta, manifestaciones respiratorias y presencia de xantomas pulmonares, alteraciones oculares distintas a las cataratas (neuropatía óptica, retinopatía, atrofia del disco óptico). Se han descrito algunos casos de aterosclerosis prematura pese al hallazgo de niveles de colesterol plasmático en rango de normalidad ⁽³⁾.

En nuestro caso, el antecedente quirúrgico de cataratas juveniles referido por el paciente nos permitió orientar nuestro diagnóstico diferencial inicial en relación a patologías que pueden cursar con xantomas tendinosos, tales como la hipercolesterolemia familiar, disbetalipoproteinemia o sitosterolemia. Una anamnesis exhaustiva fue imprescindible para el diagnóstico de XCT, ya que algunas de las manifestaciones clínicas del paciente pasaron desapercibidas en un primer

momento, como la presencia de diarrea crónica desde la infancia, de manera que fue necesario re-historiar al paciente para obtener nuevos datos que apoyaran nuestra sospecha diagnóstica. De igual forma, la historia familiar resultó clave en el caso clínico que exponemos.

El diagnóstico de la XCT está basado en los hallazgos clínicos anteriormente descritos, junto con determinaciones analíticas y pruebas de neuroimagen, que posteriormente han de ser confirmados mediante test genético. Como referíamos anteriormente, el diagnóstico de esta enfermedad suele ser tardío, estableciéndose en la edad adulta, con una edad media al diagnóstico de 34 a 36 años. Distintos trabajos sugieren que la presencia de dos de los cuatro marcadores clínicos fundamentales de la XCT (cataratas juveniles, xantomas tendinosos, síntomas neurológicos, diarrea en la infancia) puede establecerse como criterio suficiente para llevar a cabo un screening bioquímico ⁽⁵⁾. Como dato característico, en la XCT, el colestanol se encuentra elevado en plasma y en distintos tejidos, mientras que la concentración de colesterol estaría aumentada en dichos tejidos, pero no en plasma. El estudio de esteroides séricos mediante cromatografía es un método sensible en el enfoque diagnóstico de la XCT, siendo los test genéticos y moleculares útiles para su confirmación ⁽⁶⁾.

El ácido quenodesoxicólico (AQDC) representa la primera línea de tratamiento de la XCT, inhibiendo la síntesis anómala de ácidos biliares y consiguiendo normalizar las alteraciones bioquímicas de la enfermedad y previniendo la progresión de la misma ⁽⁷⁾. Otros fármacos (colestiramina, ácidos biliares hidrofílicos, estatinas) han demostrado una eficacia limitada. La eficacia del AQDC se ha demostrado principalmente a nivel neurológico, controlando y estabilizando dichas manifestaciones, así como en la mejoría de los episodios de diarrea, con escasa influencia en la mejoría de las alteraciones visuales (cataratas) y de la reducción del tamaño de los xantomas tendinosos. En estudios recientes se ha observado que el tratamiento con AQDC iniciado en estadios precoces de la enfermedad puede revertir y prevenir en el desarrollo de síntomas neurológicos, por lo que screening neonatal universal podría ser útil en cuanto a su diagnóstico y tratamiento precoz ⁽⁸⁾. Es un fármaco generalmente bien tolerado, con casos excepcionales de efectos adversos reportados (hepatotoxicidad). Su seguridad en el embarazo no está confirmada.

CONCLUSIONES

La xantomatosis cerebrotendinosa es una enfermedad rara, posiblemente infradiagnosticada, con manifestaciones clínicas de gravedad variable, entre las que destacan la diarrea crónica desde la infancia, cataratas juveniles, xantomas tendinosos y clínica neurológica. La anamnesis es una herramienta fundamental para su sospecha diagnóstica. El tratamiento precoz con ácido quenodesoxicólico puede revertir y prevenir la aparición de manifestaciones neurológicas graves.

REFERENCIAS

1. Bel S, García-Patos V, Rodríguez L, Selva A, Díaz P, Wolthers BG, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45:292-5.
2. Appadurai V, DeBarber A, Chiang PW et al. Apparent underdiagnosis of Cerebrotendinous Xanthomatosis revealed by analysis of ~60,000 human exomes. *Mol Genet Metab* 2015; 116:298–304.
3. Mignarri A, Gallus GN, Dotti MT, Federico A. A suspicion index for early diagnosis and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inher Metab Dis*. 2014; 37:421–429.
4. Moghadasian M. Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical course, genotypes and metabolic backgrounds. *Clin Invest Med* 2004; 27:42–50.
5. Berginer VM, Gross B, Morad K et al. Chronic diarrhea and juvenile cataracts: think cerebrotendinous xanthomatosis and treat. *Pediatrics*. 2009; 123:143–147.
6. Nicholls Z, Hobson E, Martindale J, Shaw PJ. Diagnosis of spinal xanthomatosis by next-generation sequencing: identifying a rare, treatable mimic of hereditary spastic paraparesis. *Pract Neurol*. 2015; 15:280–283.
7. Yahalom G, Tsabari R, Molshatzki N, et al. Neurological outcome in cerebrotendinous xanthomatosis treated with chenodeoxycholic acid: early versus late diagnosis. *Clin Neuropharmacol* 2013; 36:78.
8. Stelten B, Huidekoper H, van de Warrenburg B et al. Long-term treatment effect in cerebrotendinous xanthomatosis depends on age at treatment starts. *Neurology* 2004; 92: 1-13.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- León Idougourram, S; Alhambra Expósito, R; Alcántara Laguna, MD; Gálvez Moreno, MA.
- Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 39 años en seguimiento por diabetes tipo 1 (DM-1) con una complicación poco frecuente de su enfermedad. Tiene una DM-1 de 3 años de evolución con aceptable control metabólico, con hemoglobina glicosilada (HbA1c) desde el diagnóstico en torno a 7%. No presenta complicaciones micro ni macrovasculares.

Como antecedentes familiares presenta una tía y una abuela paternas con diabetes tipo 2. Entre los antecedentes personales destaca un estudio incompleto por Neurología por sospecha de Miastenia Gravis.

En febrero de 2017, un año después de su debut, ingresa en Cardiología en situación de shock cardiogénico. Tras múltiples pruebas complementarias para valorar la anatomía y función cardiológica se evidenció una disfunción sistólica moderada del ventrículo izquierdo. Ante la ausencia de serologías y hemocultivos positivos que justificaran dicho episodio de miocardiopatía de etiología infecciosa se inició tratamiento con metilprednisolona e inmunoglobulinas intravenosas con mejoría desde el punto de vista clínico y de función cardíaca. En el transcurso de dicho episodio comienza con un hipotiroidismo primario, precisando tratamiento con levotiroxina. La paciente finalmente es dada de alta con el diagnóstico de miocarditis de causa no filiada vs vírica.

En agosto de 2018 ingresa de nuevo en cardiología por episodio de insuficiencia cardíaca descompensada. En la ecocardiografía se objetiva que el ventrículo izquierdo estaba severamente dilatado con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) <30%. Durante el ingreso se evidencian episodios de taquicardia ventricular (TV) sostenidas de repetición con mala tolerancia hemodinámica y con la necesidad de tratamientos antiarrítmicos con pobre respuesta, por lo que se realiza estudio electrofisiológico y ablación de TV. Ante la sospecha de miocarditis autoinme, se solicita autoinmunidad, que resulta negativa, por lo que se plantea biopsia cardíaca para confirmar el diagnóstico. Durante el cateterismo, la paciente hace dos episodios de TV que obligan a suspender la prueba y precisa la implantación

de un desfibrilador automático implantable con terapia de resincronización (DAI-TRC). Como no se pudo corroborar el diagnóstico de miocarditis autoinmune, se puso tratamiento empírico con tacrolimus con estabilización de la función cardíaca, sin precisar nuevos ingresos hasta el momento.

Dada la fracción de eyección cardíaca y la edad de la paciente se puso en lista de espera para trasplante cardíaco, siendo trasplantada recientemente.

DISCUSIÓN

Según la American Heart Association (AHA), las miocardiopatías se definen como un grupo heterogéneo de enfermedades del miocardio, asociadas a disfunción mecánica y/o eléctrica, que generalmente presentan hipertrofia ventricular inadecuada o dilatación. Son debidas a una gran variedad de causas y en las que, según la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), se ha descartado la presencia de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, enfermedad valvular o una cardiopatía congénita¹.

La miocardiopatía dilatada (MCD) es la forma más frecuente de miocardiopatía. Consiste en la dilatación y disfunción de uno o ambos ventrículos en ausencia de otras enfermedades. Puede ser idiopática, familiar/genética (20-30%), viral, y/o inmune². Mutaciones en genes que codifican proteínas estructurales del miocito, sustancias cardiotóxicas y agentes infecciosos son causas frecuentes de MCD. Sin embargo, en al menos dos tercios de los pacientes, la MCD permanece idiopática, es decir, se define la miocardiopatía dilatada idiopática (MCDI) por exclusión, una vez descartada la presencia de etiologías conocidas que justifiquen la disfunción ventricular, como ocurrió en nuestra paciente. A dicha patología se le supone un origen multifactorial, en el que se incluye la posibilidad de una reacción autoinmunitaria. Esta patogénesis inmunológica ha sido sugerida en base a una serie de características como la presencia de autoanticuerpos circulantes e in situ reactivos frente a autoantígenos del miocardio en pacientes con MCD con mayor frecuencia respecto a grupos control, el subtipo de linfocitos infiltrantes en biopsias de miocardio y el grado de expresión de HLA en el tejido cardíaco. Por tanto, la evidencia de estas características en muestras biológicas tiene una significación patológica si además se acompañan de un estado de enfermedad.

Respecto a la participación de la inmunidad humoral, varios grupos han demostrado que un subconjunto de pacientes con MCDI y sus familiares sin síntomas tienen autoanticuerpos circulantes que están dirigidos frente a múltiples autoantígenos (AAG), algunos de los cuales son expresados exclusivamente en el miocardio³. Dichos anticuerpos se pueden encontrar en hasta un tercio de los pacientes. Dependiendo de la localización de los AAG en la célula se pueden clasificar en: AAG de la membrana plasmática como los anticuerpos antirreceptor β_1 , cuya prevalencia en pacientes con MCDI varía del 30-95% según distintos autores y anticuerpos antirreceptor muscarínico. AAG del citoesqueleto que son proteínas intracelulares como la miosina, la actina, etc. Dichas proteínas se expondrían al sistema inmunitario tras una agresión miocárdica (secundaria a una infección viral

u otras causas) desencadenando la respuesta autoinmunitaria. Algo muy similar a lo que ocurre en la etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 1 (DM-1), en la que factores ambientales (entre ellos se incluyen infecciones virales) contribuyen a desencadenar la autoinmunidad de la enfermedad. Otro posible mecanismo de reacción autoinmunitaria humoral o celular frente a componentes intracelulares es el mimetismo molecular. Un virus podría provocar autosensibilización a proteínas intracelulares por similitud entre los antígenos exógenos (virales) y endógenos (proteínas cardíacas intracelulares). Por lo tanto, la baja frecuencia de AAC detectados por inmunofluorescencia en pacientes control con disfunción cardíaca no debida a miocarditis/MCD y su detección en familiares sin síntomas con un ecocardiograma normal, sugiere que estos anticuerpos representan marcadores específicos de patogénesis inmune.

En cuanto al papel de la inmunidad celular, se ha visto en modelos animales que la transferencia de linfocitos T autorreactivos provoca el desarrollo de un síndrome diabético similar a la DM-1 y una miocarditis autoinmune⁴. Y es, a través de la subpoblación de linfocitos TH-1 con la producción de citoquinas IL-2 e IFN- γ , con lo que se consigue la activación de estos linfocitos T citotóxicos, similar a la respuesta autoinmune dirigida frente a las células β del páncreas.

Estos mecanismos fisiopatológicos desencadenan una miocarditis que, en la mayoría de las ocasiones, y como consecuencia de la evolución crónica del proceso inflamatorio, concluyen en una MCD que en definitiva representa la vía patogénica final del miocardio infeccioso y no infeccioso en individuos genéticamente predispuestos.

Volviendo al tema que nos ocupa, teniendo en cuenta el cuadro clínico y los antecedentes personales de esta paciente, así como la fisiopatología subyacente de la MCDI, el caso que presentamos constituye un ejemplo claro de la coexistencia de diversas patologías autoinmunes. Como bien es sabido, la DM-1 es considerada una enfermedad órgano-específica multifactorial caracterizada por una destrucción autoinmune de las células beta del páncreas mediada fundamentalmente por la inmunidad celular en la que participan además autoanticuerpos específicos dirigidos frente a antígenos pertenecientes a proteínas de los islotes pancreáticos. Nuestra paciente además asoció durante su seguimiento un hipotiroidismo cuya etiología más probable es autoinmune en la que se produce una destrucción progresiva de la función tiroidea.

Existen diferentes pasos para reconocer una enfermedad autoinmune algunas de las cuales las mencionamos anteriormente. Se ha visto que el rasgo más importante para determinar la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes son los antígenos HLA de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad dado que estos genes son críticos en la presentación de antígenos y la inducción de la enfermedad, es decir, modulan la respuesta autoinmune. De hecho se ha visto que el hecho de reemplazar haplotipos HLA puede aumentar la susceptibilidad de desarrollo de una enfermedad autoinmune⁶. Además las diferencias alélicas en genes reguladores pueden contribuir a una mayor o menor susceptibilidad a

diversas enfermedades autoinmunes. Por otro lado, la presencia de agrupación de enfermedades autoinmunes es una evidencia que apoya la aparición tardía de una enfermedad autoinmune, en nuestra paciente la aparición de estos trastornos inmunes (DM-1, MCD e hipotiroidismo primario) sugieren una susceptibilidad generalizada a la autoinmunidad. En relación a la existencia de autoanticuerpos, aunque por sí misma no establece una relación de causalidad, estos, junto con una base genética predisponente o los antecedentes familiares de autoinmunidad, pueden ser altamente predictivos del desarrollo posterior de un trastorno autoinmune. Sin embargo, en conjunto, todos estos rasgos hereditarios, antígenos HLA clase II y genes reguladores, contribuyen con menos de la mitad de la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes lo que subraya el papel clave de los factores ambientales como desencadenantes de enfermedades autoinmunes en individuos genéticamente más susceptibles. En definitiva, compartir genes de susceptibilidad, la predisposición autoinmune e incluso factores ambientales, son posibles mecanismos desencadenantes de la agrupación de inmunidad órgano-específica lo que puede explicar a su vez la existencia de procesos etiopatogénicos comunes.

Recientemente nuestra paciente recibió un trasplante cardíaco que hasta la fecha actual continúa siendo exitoso. La imposibilidad de llevar a cabo la biopsia miocárdica en su momento, a consecuencia del desencadenamiento de complicaciones eléctricas, hizo que se pospusiera el análisis anatomopatológico hasta la realización del mismo in vitro una vez realizado el trasplante cardíaco. La anatomía patológica mostraba signos sugestivos de miocarditis linfocitaria. La miocarditis linfocitaria no está relacionada con una etiología específica y, aunque se asocia comúnmente con virus, ésta puede también desarrollarse a través de mecanismos inmunológicos no infecciosos, lo que incluye un amplio espectro de enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias⁷. El hecho de no haberse detectado PCR de genomas virales en la muestra ni en la periferia cardíaca, y dentro del contexto clínico en el que nos encontramos, hace muy probablemente que la miocarditis detectada se desencadenara por mecanismo autoinmunes.

Desafortunadamente, la insuficiencia cardíaca (IC) es el desenlace final de una miocardiopatía dilatada en hasta un 50% de los casos, ya que se trata del resultado común de cualquier daño estructural o funcional cardíaco. En concreto, la evolución natural de la miocardiopatía dilatada, sea cual sea la etiología, conduce en último lugar a una insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, siendo ésta la manifestación clínica más frecuente en hasta el 95% de los casos. Independientemente de la causa que desencadenó la insuficiencia cardíaca, el pilar fundamental del tratamiento es el empleo de terapias farmacológicas que tienen como objetivo mejorar los síntomas y enlentecer el deterioro del miocardio. La mayoría de estas medidas han demostrado reducir la mortalidad⁸. Asimismo, se pueden desencadenar taquiarritmias supra e infraventriculares y bloqueos de la conducción cardíaca como consecuencia del remodelado del miocardio, por lo que, en ocasiones, se recomiendan la implantación de dispositivos desfibrilables o la resincronización cardíaca, para reducir la morbimortalidad. En conjunto, ambas manifestaciones, la insuficiencia cardíaca y las arritmias cardíacas hacen que la tasa de mortalidad sea del 15-50% a los cinco años.

Debido a la evidencia de la participación del sistema inmunitario en el desarrollo de la MCD de causa no filiada, se sugieren nuevas direcciones para el tratamiento de la misma. Entre estas nuevas terapias se encuentra las terapias inmunosupresoras. Algunos ensayos clínicos han puesto de manifiesto que la asociación del tratamiento convencional de la IC y terapias inmunosupresoras mejoraban la FEVI en casi el 90% de los pacientes con MCD inmunomediada con marcadores inmunohistoquímicos en la biopsia miocárdica y con genoma viral negativo respecto a los pacientes con solo tratamiento convencional; y por el contrario en el 85% de los no respondedores existían genomas virales miocárdicos⁹⁻¹⁰. De hecho la ESC recomienda considerar la inmunosupresión, en ausencia de contraindicaciones, en formas de miocarditis autoinmunes probadas (por ejemplo, con infección negativa), e incluyendo miocarditis asociada con una enfermedad autoinmune extra cardíaca conocida. Asimismo, se ha visto que la depleción de anticuerpos no antígeno-específicos por inmunoadsorción extracorpórea, se ha asociado con mejoría de la función ventricular y reducción de los síntomas de disfunción cardíaca en algunos pacientes con MCD¹¹. Existen por tanto evidencias de que con el uso de estas técnicas se ha visto una mejoría clínica o ecográfica comprobada después de las mismas, lo cual constituye un indicio clínico inicial de una base autoinmune en el desarrollo de esta entidad. Aunque se han mostrado resultados muy prometedores en los estudios llevados a cabo con estas terapias, son necesarias investigaciones más amplias¹². A pesar de todas las medidas mencionadas previamente, el pronóstico es malo, ya que como consecuencia irremediable de la evolución de la propia enfermedad, la terapia definitiva requiere apoyo mecánico circulatorio o incluso trasplante cardíaco. La miocardiopatía dilatada es la causa más frecuente de trasplante cardíaco, ya que de ello depende no solo su calidad de vida sino también su supervivencia.

CONCLUSIONES

- A la miocardiopatía dilatada en la que se descartan etiologías secundarias, se le puede presuponer un mecanismo etiopatogénico autoinmune, especialmente, si el contexto clínico-analítico (evidencia de anticuerpos reactivos) y anatomopatológico lo apoya.
- La asociación de enfermedades autoinmunes en un mismo individuo se explica por la existencia de complejos mecanismos genéticos comunes, que junto a los factores ambientales predisponen al desarrollo de las mismas.
- En un importante número de casos, el avance de la lesión miocárdica en la miocardiopatía dilatada, independientemente de su etiología, ocasiona el establecimiento de una insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con mal pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barry J. Maron, Jeffrey A. Towbin, Gaetano Thiene, Charles Antzelevitch, Domenico Corrado. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006; 113: 1807-1816.
2. Alida L. P. Caforio, Stefania Bottaro, Sabino Iliceto . Dilated cardiomyopathy (DCM) and myocarditis: Classification, clinical and autoimmune features *Cardiology. Applied Cardiopulmonary Pathophysiology* 2012; 16: 82-95.
3. Miguel A. San Martín, Angel García, Francisco J. Rodríguez e Ignacio Terol. Autoinmunidad y miocardiopatía dilatada: situación actual y prespectivas. Artículo de revisión. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55(5): 514-24.
4. Deretzi G, Kountouras J, Zacos C, Giartza-Taxidou E, Koutlas E. Multiple sclerosis, idiopathic dilated cardiomyopathy, and insulin dependent Diabetes Mellitus a common mechanism of irregular immune regulation. *The Neurologist* 2011; 17: 172-175.
5. W. Eaton W, R. Rose N, Kalaydjian A, G. Pedersen M, and Bo Mortensen P. Epidemiology of Autoimmune Diseases in Denmark William W. Eatona, Noel R. Roseb, Amanda Kalaydjiana, Marianne G. Pedersenc, and Preben Bo Mortensen. *J Autoimmun* 2007 Aug; 29(1): 1-9.
6. Tsutomu Yoshikawa T, Baba A, Nagatomo Y. Autoimmune Mechanisms Underlying Dilated Cardiomyopathy. *Circ J* 2009; 73: 602- 607.
7. Leone O, Pieroni M, Rapezzi C, Olivotto I. The spectrum of myocarditis: from pathology to the clinics. *Virchows Arch* 2009; 1-23.
8. Hagar A, PU X-B, Chen S-J, Shah J-P, Chen M. Clinical characteristics, treatment and prognosis of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a tertiary center experience. *Journal of Geriatric Cardiology* 2019; 16: 320-328.
9. Frustaci A A. Russo, M Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *European Heart Journal* 2009; 30: 1995-2002.
10. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenzi M. Update on Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 779-92.
11. M. Dandel, G. Wallukat, A. Englert, H.B. Lehmkuhl, C. Knosalla, R. Hetzer. Long-term benefits of immunoabsorption in beta(1)-adrenoceptor autoantibody-positive transplant candidates with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 1374-1388.
12. Winter M-P, Sulzgruber P, Koller L, Bartko P, Goliasch G, Niessner A. Immunomodulatory treatment for lymphocytic myocarditis a systematic review and meta-analysis. *Heart Failure Reviews* 2018; 23: 573-581.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Hayón Ponce M¹, Serrano Laguna MC¹, Leon Utrero S¹, Redondo Torres E¹, Aviles Perez MD¹, Rodriguez Gonzalez CJ², Torres Vela E¹.
- Endocrinología y Nutrición¹, Oncología Medica². Hospital San Cecilio. Granada.

INTRODUCCIÓN

La terapia con testosterona junto con la mastectomía y la cirugía de reasignación de sexo permiten a los transexuales masculinos vivir con el sexo deseado. La incidencia de cáncer de mama en pacientes que se han sometido a mastectomía y cirugía de resignación es muy poco probable, ya que si se les extirparon las glándulas mamarias, el útero y los ovarios, el tejido mamario y los estrógenos no están presentes.

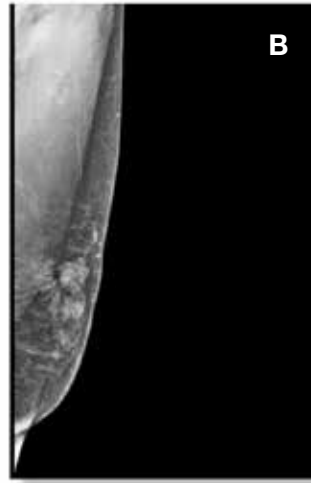
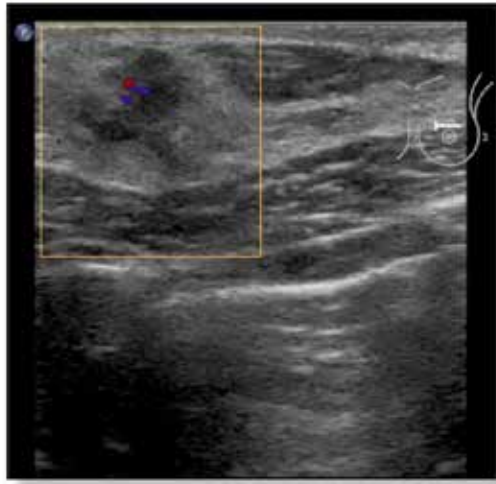
Presentamos un caso de cáncer de mama en un transexual masculino 15 años después de someterse a mastectomía e histerectomía con doble anexectomía.

CASO CLÍNICO

Transexual masculino de 53 años que consulta por autopalpación de masa mamaria izquierda.

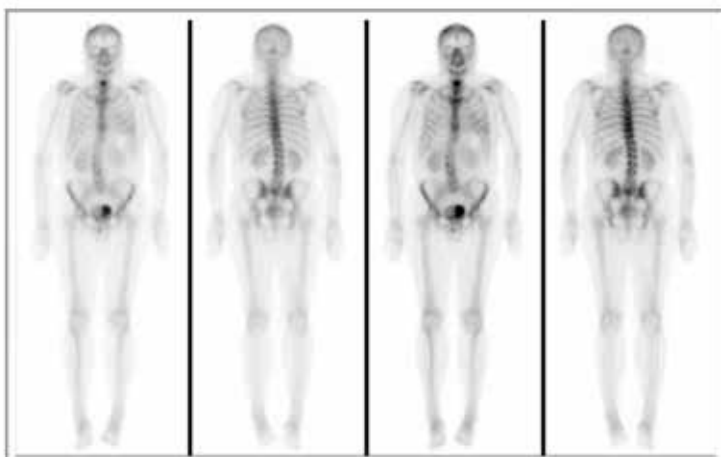
El paciente inicia tratamiento hormonal cruzado con testosterona intramuscular a dosis crecientes a los 36 años de edad. Dos años más tarde se realiza mastectomía bilateral con reimplantación del pezón y posteriormente histerectomía con doble anexectomía junto con cirugía de resignación de sexo. No tenía antecedentes de interés salvo una tía materna con cáncer de mama.

En la exploración física, se palpaba una masa firme inferior a 2 cm no dolorosa. Ante la sospecha de malignidad, se realiza ecografía mamaria y mamografía que describen nódulo espiculado de 18 mm con calcificaciones polimorfas en cuadrante superior de mama izquierda (Fig.1), y biopsia con aguja gruesa que confirmó el diagnóstico de sospecha.



- **FIGURA 1A:**
Ecografía de mama: Nódulo de contorno espiculado con calcificaciones polimorfas en UCS de MI; 18 mms de diámetro.
- **FIGURA 1B:**
Mamografía: Tejido fibroglandular bilateral. Modificaciones postratamiento en ambas mamas. Nódulo de contorno espiculado con calcificaciones polimorfas en UCS de MI; 18 mms de diámetro.

Para completar el estudio, se realiza radiografía de tórax y ecografía abdominal que fueron compatible con la normalidad. Seguidamente, se somete a tumorectomía izquierda y biopsia de ganglio centinela. El examen histopatológico de la muestra evidenció un carcinoma ductal infiltrante grado 2 (pT1c N0/2 M0) y la tinción inmunohistoquímica mostró expresión del receptor de estrógeno (RE) 100%, receptor de progesterona (RP) 40%, expresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) negativo, expresión de receptores de andrógenos 60-70%, e índice Ki-67 del 50%. Para descartar metástasis a distancia se realizó gammagrafía ósea (Fig.2) en el que no se encontraron hallazgos patológicos.



- **FIGURA 2:**
Estudio gammagráfico sin evidencia de afectación ósea metastásica.

Tras presentar el caso en comité oncológico, se decidió completar tratamiento con quimio y hormonoterapia adyuvante y se recomendó al paciente suspender tratamiento con testosterona.

Actualmente el paciente está en tratamiento con tamoxifeno tras 4 ciclos de quimioterapia adyuvante con adriamicina, ciclofosfamida y paclitaxel. Durante el tratamiento el paciente decidió no suspender tratamiento con testosterona por miedo a desaparición de caracteres secundarios masculinos, pese a la presencia de receptores androgénicos en el tumor.

DISCUSIÓN

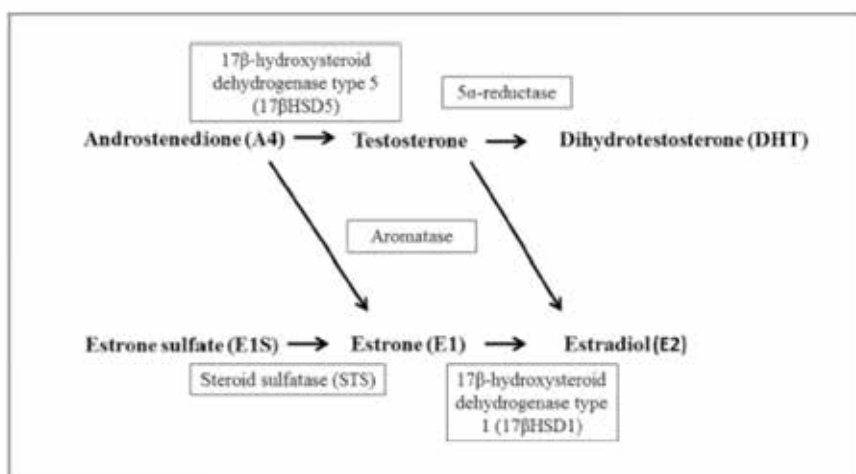
El cáncer de mama es el cáncer más común en las mujeres y la segunda causa principal de mortalidad por cáncer¹. Sin embargo, no está claro qué riesgo supone el cáncer de mama para las personas transgénero en tratamiento con testosterona, y cómo, se deben evaluar a estos pacientes.

Generalmente se asume que estos pacientes no desarrollarán cáncer de mama, porque carecen de tejido mamario y estrógenos. Sin embargo, cualquier tejido residual de la mama, incluido el complejo areolar del pezón, que permanece después de una mastectomía tiene riesgo de desarrollar carcinoma de mama, como es el caso de tres pacientes transexuales masculinos que presentaron cáncer de mama tras mastectomía²⁻⁶

En nuestro caso, sugerimos que exógenamente la testosterona estimuló la actividad de los receptores hormonales en el tejido mamario residual a través de dos vías diferentes:

- En la primera, la aromatasa convierte la testosterona en estradiol (E2), lo que estimula la proliferación de células mamarias activando los receptores estrogénicos (RE). En esta vía, la testosterona estimula indirectamente los RE.
- En la segunda, la 5 α -reductasa convierte la testosterona a dihidrotestosterona, que estimula directamente a los receptores de andrógenos (RA)⁷.

Aunque los AR son expresado en más del 70% de los cánceres de mama primarios (que es comparable o superior a la expresión RE o RPg)⁸⁻¹⁰ su papel en el cáncer de mama sigue sin estar claro.



• FIGURA 1:
Vías sintéticas de estradiol (E2) y dihidrotestosterona (DHT).

La estrategia terapéutica de nuestro caso se basó en la dos vías mencionadas anteriormente mediante la administración de moduladores de RE como el tamoxifeno. Como alternativa, también se podría haber administrado inhibidores de la aromatasas (anastrozol), para inhibir la conversión de testosterona a E2 (mecanismo indirecto).

Respecto a la administración de testosterona, algunos datos epidemiológicos y los estudios clínicos sugieren que los altos niveles circulantes de andrógenos aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama^{11, 12}, mientras que otros no^{13, 14}. Por lo tanto, la terapia adecuada para el cáncer de mama y el valor pronóstico de la expresión de RA en el cáncer de mama es incierto.

En nuestro caso, el paciente decidió continuar con el tratamiento hormonal cruzado (THC) con testosterona por miedo a la feminización. Idealmente, la terapia endocrina debe interrumpirse; sin embargo, la decisión del paciente debe ser respetada y el riesgo de recurrencia claramente explicado.

En conclusión, se debe tener en cuenta que los transexuales masculinos pueden desarrollar cáncer de mama, y se recomienda el cribado con mamografías cada dos años entre las edades de 50 a 69 años¹⁵, independientemente del THC, aunque la literatura publicada es limitada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Canadian Cancer Society's Advisory Committee on Cancer Statistics. Canadian cancer statistics 2017. Toronto, ON: Canadian Cancer Society; 2017. Accessed 02/04/2018 at: cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2017-EN.pdf (July 2017)
2. Shao T, Grossbard ML, Klein P (2011) Breast cancer in female- to-male transsexuals: two cases with a review of physiology and management. *Clin Breast Cancer* 11:417–419
3. Nikolic DV, Djordjevic ML, Granic M, et al (2012) Importance of revealing a rare case of breast cancer in a female to male transsexual after bilateral mastectomy. *World J Surg Oncol* 1:280
4. Gooren LJ, van Trotsenburg MA, Giltay EJ, et al (2013) Breast cancer development in transsexual subjects receiving cross-sex hormone treatment. *J Sex Med* 12:3129–3134
5. Brown GR, Jones KT (2015) Incidence of breast cancer in a cohort of 5,135 transgender veterans. *Breast Cancer Res Treat* 149:191–198
6. Gooren L, Bowers M, Lips P, et al (2015) Five new cases of breast cancer in transsexual persons. *Andrologia* 47(10):1202-5

7. Secreto G, Zumoff B. Role of androgen excess in the development of estrogen receptor-positive and estrogen receptor-negative breast cancer. *Anticancer Res.* 2012;32:3223–8.
8. Moinfar F, Okcu M, Tsybrovskyy O, Regitnig P, Lax SF, Weybora W, et al. Androgen receptors frequently are expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies. *Cancer.* 2003;98:703–11.
9. Nahleh Z. Androgen receptor as a target for the treatment of hormone receptor-negative breast cancer: an uncharted territory. *Future Oncol.* 2008;4:15–21.
10. Park S, Koo J, Park HS, Kim JH, Choi SY, Lee JH, et al. Expression of androgen receptors in primary breast cancer. *Ann Oncol.* 2010;21:488–92
11. James RE, Lukanova A, Dossus L, Becker S, Rinaldi S, Tjønneland A, et al. Postmenopausal serum sex steroids and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a nested case-control study. *Cancer Prev Res.* 2011;4:1626–35.
12. Nicolas Diaz-Chico B, German Rodriguez F, Gonzalez A, Ramirez R, Bilbao C, Cabrera de Lekon A, et al. Androgens and androgen receptors in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;105:1–15.
13. Adly L, Hill D, Sherman ME, Sturgeon SR, Fears T, Mies C, et al. Serum concentrations of estrogens, sex hormone-binding globulin, and androgens and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer.* 2006;119:2702–7.
14. Danforth KN, Eliassen AH, Tworoger SS, Missmer SA, Barbieri PL, Rosner BA, et al. The association of plasma androgen levels with breast, ovarian and endometrial cancer risk among postmenopausal women. *Int J Cancer.* 2010;126:199–207.
15. Stone, J. P., Hartley, R. L., & Temple-Oberle, C. (2018). Breast cancer in transgender patients: A systematic review. Part 2: Female to Male. *European Journal of Surgical Oncology.* doi:10.1016/j.ejso. 2018.06.021

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Joaquín Escobar Sevilla J.E.S⁽¹⁾, Patricia Gómez Ronquillo. P.G.R⁽¹⁾, Victoria Contreras Bolívar. V.C.B⁽²⁾.
- 1. UGC Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen De las Nieves de Granada.
2. UGC. Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Jaén.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Varón de 34 años de edad con antecedentes personales de acidosis isovalérica (déficit de la enzima isovaleril coenzima A deshidrogenasa, patrón autosómico recesivo) diagnosticada a los tres años de edad, glomerulonefritis membranoproliferativa tipo 1 en situación de pre-diálisis, hipertensión arterial, hipotiroidismo primario, hipertensión portal diagnosticada a los cuatro años de edad y tratada mediante derivación mesentérico-cava, déficit de factores protrombóticos y retraso mental. Como antecedentes familiares destacan padres consanguíneos y dos hermanos fallecidos por la misma enfermedad hereditaria. Sigue tratamiento habitual con Duocal, preparado nutricional exento de leucina, glicina nutricia, colecalciferol, doxazosina 4 mg al día, fitomenadiona 1 ampolla semanal y levotiroxina 25 mg cada 24 horas.

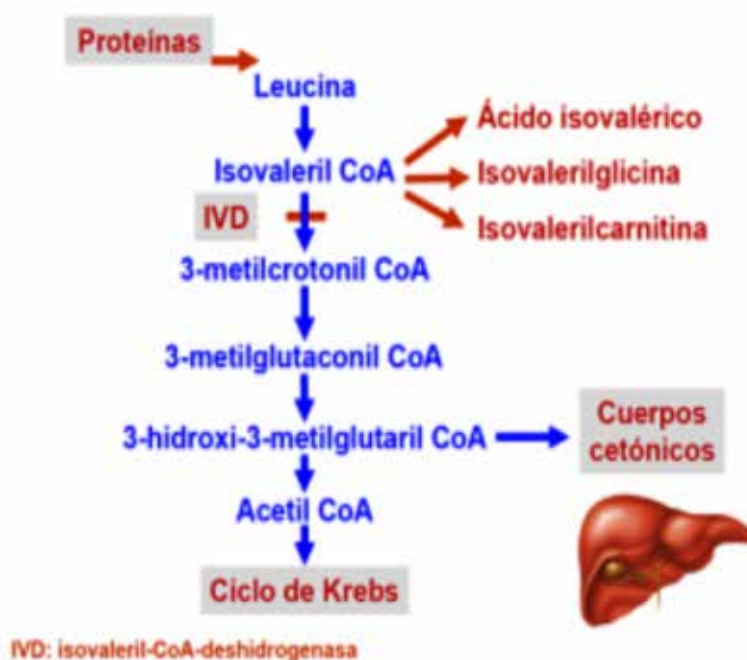
Traído por familiares al servicio de urgencias del Hospital de Referencia por crisis estereotipadas, progresiva somnolencia y sensación nauseosa con nula tolerancia oral. En la exploración: normotenso, taquipneico con una frecuencia respiratoria de 32, con signos clínicos de deshidratación y fetor característicos. Neurológicamente irritable, discurso incoherente con mioclonías tanto positivas como negativas inducibles. En la analítica urgente extraída, destaca creatinina sérica de 5 mg/dL, Urea 186 mg/dL y cifras de amonio elevadas (176,3 $\mu\text{mol/L}$). Dados los hallazgos clínicos y analíticos junto con los antecedentes personales del paciente, se inicia terapia intensiva basada en aporte de glucosa a razón de 5 mL Kg/h de Suero glucosado al 10% y L- Carnitina consiguiendo mejoría progresiva del cuadro neurológico, decidiendo finalmente ingreso en planta de medicina interna para continuar control evolutivo y tratamiento. Inicialmente evolución tórpida, marcada por crisis metabólica grave que condiciona una clínica neurológica severa a pesar del tratamiento basado en soporte nutricional (con exclusión de LEU, derivando el consumo energético a glucídico y lipídico). Finalmente, situación de estatus epiléptico con crisis tipo clónicos que conducen al paciente a ingreso en unidad de Cuidados Intensivos. La situación clínica del paciente se ve sustentada en una enfermedad metabólica de difícil manejo clínico, con cifras permanentemente

elevadas de amonemia ($> 150 \mu\text{mol/L}$) consecuencia del déficit enzimático congénito de isovaleril-CoA Deshidrogenada. Esta condición además se ve subrogada por varias problemáticas concomitantes que sirven de sustrato como son la enfermedad renal crónica con cifras elevadas de urea, la derivación porto-sistémica, el daño orgánico elevado junto con importante comorbilidad del paciente. Finalmente, se decide iniciar terapia de sustitución renal externa mediante catéter vascular, logrando control de las cifras de urea-amonio elevadas en sangre y secundariamente mejoría clínica, con control de clínica neurológica precisando dos fármacos antiepilépticos. De esta forma, se decide nuevo ingreso en planta, constatándose dicha evolución positiva y basada en aporte nutricional y terapia de sustitución renal, permitiendo el alta a domicilio con inclusión en programa de hemodiálisis.

DISCUSIÓN

La Acidemia Isovalérica (AIV) es una metabolopatía congénita rara con una prevalencia de 1: 526.000, de carácter autosómico recesivo causada por el déficit de la enzima mitocondrial isovaleril-CoA. Se trata de una flavoenzima que cataliza la α - β deshidrogenación del isovaleril-CoA hasta metilcrotonil-CoA provocando la acumulación de derivados isovaléricos que se pueden detectar tanto en sangre como en orina: isovalerilglicina e isovalerilcarnitina (Figura 1).

- **FIGURA 1:** Mecanismo fisiopatológico (Guía metabólica del Hospital San Joan de Deu de Barcelona)



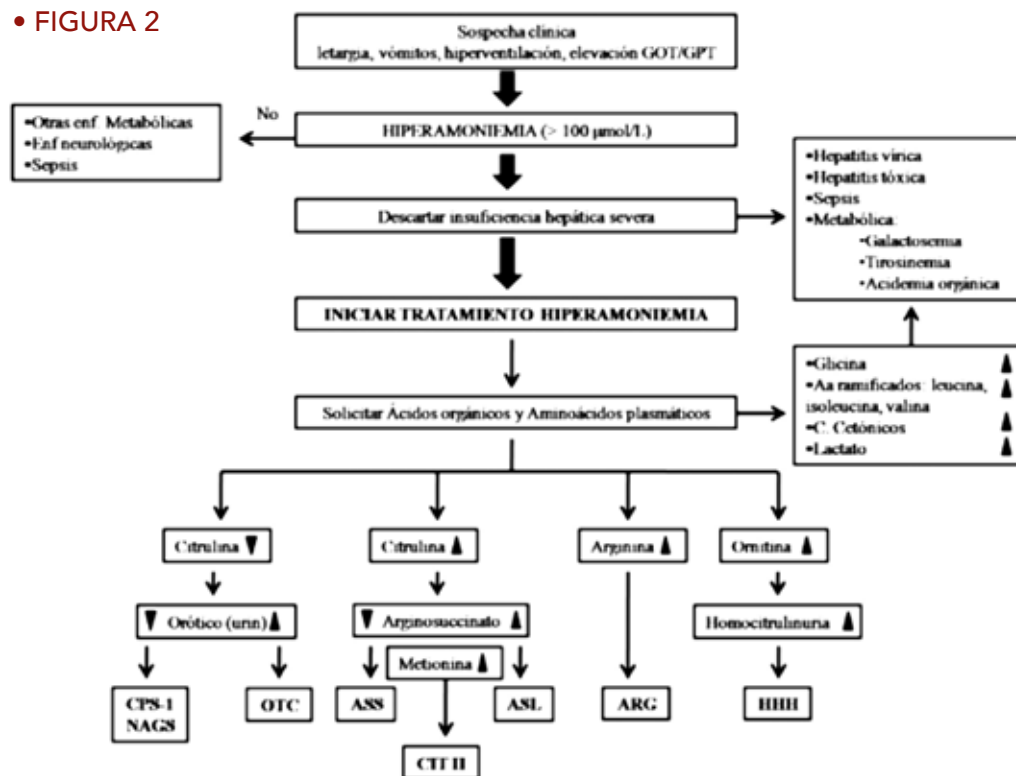
Fue la primera acidemia orgánica descrita en humanos. Se han definido tres fenotipos de presentación: una aguda neonatal, otra crónica intermitente y finalmente un tercero, más reciente, con alteraciones bioquímicas moderadas y que pueden permanecer asintomáticos, diagnosticándose mediante screening del recién nacido (identificación mediante espectrometría de masa de la mutación 932C>T), lo que

ha aumentado en los últimos años la incidencia de la enfermedad. En cuanto a la presentación clínica, varía en función de la edad, siendo en los recién nacidos inespecíficos (escasa ingesta, vómitos, disminución del nivel de consciencia y convulsiones). Ya en la infancia desarrollan, además, hipotermia, así como clínica de deshidratación, así como retraso mental y en el crecimiento. Los episodios agudos, se caracterizan por un olor típico "calcetines sucios" a través del sudor y que es secundario al ácido isovalérico no conjugado. Presentan además acidosis con anion GAP elevado, así como hipocalcemia, hipo o hiperglucemia e hiperamonemia. Ésta última, es secundaria a la inhibición de la N-acetilglutamato sintetasa y la consecuente disminución de la síntesis de N-acetilglutamato fundamental en el ciclo de la urea. Se puede producir además una pancitopenia secundaria a la supresión de la médula ósea. Sin tratamiento, estos pacientes suelen progresar a coma e incluso muerte secundarios a complicaciones graves como edema cerebral o hemorragias.

Normalmente los episodios agudos de descompensación metabólica se deben a patologías intercurrentes o diversas situaciones de estrés.

En cuanto al diagnóstico diferencial, hay que tener en cuenta principalmente una patología con la que incluso puede llegarse a confundir en situación aguda, como es la cetoacidosis diabética (hiperglucemia, acidosis y cuerpos cetónicos en sangre y orina) y el resto de acidemias orgánicas como son: el déficit de N-acetilglutamato sintetasa, def. de carbamifosfato sintetasa 1, def. de arginina transcarbamilasa o el síndrome HHH Hiperortinemia-hiperamonemia-homocitrulinemia (Figura 2)⁽⁹⁾

• FIGURA 2



Actualmente, el diagnóstico suele ser previo a la presentación de síntomas, ya que se disponen de varios métodos de screening neonatal que emplean como marcador el metabolito C5 acilcarnitina, siendo realizados de rutina a recién nacidos en

Andalucía como recoge en programade cribado de 2016. En los episodios agudos de descompensación, no suele detectarse en sangre ni orina el ácido isovalérico libre, debido a su rápida conjugación, por lo que se suelen emplear como marcadores la isovalerilcarnitina y la isovalerilglicina. Su cuantificación, suele correlacionarse con el genotipo de la enfermedad (fenotipo severo o intermedio). Estos metabolitos se acumulan también en el líquido amniótico por lo que se emplea para el diagnóstico prenatal.

No hay marcadores de laboratorio definidos para monitorizar el control terapéutico del paciente, por lo que se suele basar en parámetros clínicos como son la ganancia de peso y el crecimiento y desarrollo. Se recomienda para ello, la determinación de albúmina, prealbúmina y aminoácidos. La concentración de carnitina libre puede ser de ayuda para monitorizar el tratamiento y conocer las necesidades de suplementos de carnitina.

Respecto al screening neonatal, la principal mutación identificada en la mayoría de los pacientes se trata de la 932C>T; A282V. Sin embargo, aún se desconoce bien la relación entre esta mutación y las manifestaciones clínicas de la enfermedad, con un espectro amplio entre desarrollar la enfermedad, presentar clínica sólo ante situaciones desencadenantes o incluso mostrarse totalmente asintomáticos.

El manejo terapéutico de la enfermedad se basa en una serie de objetivos establecidos (Tabla 1). En primer lugar, prevenir las descompensaciones metabólicas en situaciones de estrés como son las enfermedades o el ayuno. En estos casos, de produce una situación de catabolismo de proteínas, con el correspondiente aumento de leucina endógena, que deriva a su vez en la producción de isovaleril-CoA. Por lo tanto, el objetivo principal sería aumentar el consumo calórico a través de suplementos ricos en azúcares simples reduciendo el aporte de leucina. Se recomienda por tanto aporte glucosa intravenoso cuando la vía oral se ve interrumpida.

Es fundamental asegurar el aporte proteico y calórico necesario para el correcto crecimiento, intentado mantener un estado metabólico anabólico. En muchos casos, puede ser suficiente con reducir la ingesta total de proteínas en la dieta, a aproximadamente 1.5mg/Kg/día. Aunque si los síntomas son recurrentes, será incluso necesario la restricción total de leucina.

• **TABLA 1:** Recomendaciones terapéuticas generales en la Acidemia Isovalérica.

TRATAMIENTO	FENOTIPO INTERMEDIO	FENOTIPO GRAVE
Dieta	Ninguna en particular	Restricción de proteínas
Suplementos	Carnitina (30-50 mg/Kg/día)	Carnitina (100 mg/Kg/día) + Glicina (150-250 mg/Kg/día)

Los episodios agudos de descompensación suelen presentarse con síntomas digestivos como vómitos, así como letargia y otra clínica neurológica. Es importante identificarlos, ya que requieren atención hospitalaria, con infusión de glucosa i.v a una dosis estimada de 8 mg/Kg/min. A veces será necesario añadir insulina para mantener niveles de glucemia normales. Está recomendado reintroducir la ingesta oral tan pronto como sea posible.

Como último objetivo y no menos importante, se debe prevenir la acumulación de metabolitos tóxicos derivados de la isovaleril-CoA. Este paso, lo podemos evitar o reducir con el aporte de glicina, ya que esta última se conjuga con el isovaleril-CoA y por tanto disminuyendo sus niveles en sangre. Aunque no está establecido, se recomiendan dosis de entre 150-60 mg/Kg al día de glicina. La terapia combinada con carnitina y glicina aumenta la conjugación de la isovaleril-CoA aunque no se han demostrado sus beneficios clínicos en estudios controlados.

No está claro, sin embargo, la necesidad o no de tratamiento en pacientes en los que se diagnostica la mutación 932C>T (A282V) en los screening neonatales, por lo que hasta ahora se recomienda vigilancia y observación estrecha, sobre todo en situaciones de estrés metabólico como puede ser una cirugía, además de recomendaciones generales nutricionales.

En algunos casos como es el caso presentado, en el que se dan simultáneamente varias limitaciones tales como gravedad neurológica, status epiléptico, disminución del filtrado glomerular previo es necesario realizar técnicas de depuración extrarrenal como diálisis venosa en conjunto o no a hemofiltración, en este caso en particular dicha terapia ha sido gratamente efectiva y se ha logrado el control a nivel sistémico del paciente, con mejoría clínica y alta hospitalaria, manteniéndose ambulatorio durante los siguientes meses de seguimiento así como recuperación de capacidad funcional previa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Olaf A Bodamer, MD, PhD, FAAP, FACMG. Organic acidemias: An overview and specific defects. 2019.
2. V. Reid Sutton , MD. Inborn errors of metabolism: Epidemiology, pathogenesis, and clinical features. Jul 2019.
3. María L Couce, Luis A-E, María A.B, Patricia Barros, et al. Genotype and phenotype characterization in a Spanish cohort with isovaleric acidemia. Journal of Human Genetics volumen 62, 355-360, 2017.

4. Cigdem S.K, Fathih S.E, et al. N-carbamylglutamate treatment for acute neonatal hyperammonemia in isovaleric acidemia. *European journal of pediatrics* 170 (6), 799-801, 2011.
5. Vockley J, Ensenauer R. Isovaleric acidemia: New aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet Part Semin Med Genet* 142C:95-103, 2006.
6. American College of Medical Genetics. Newborn Screening ACT Sheet [Elevated C5 Acylcarnitine]. Isovaleric Acidemia.
7. Jeffrey A.F, Kevin O. Acute metabolic decompensation in an adult patient with isovaleric acidemia. Case report. *Southern medical journal* 96 (5), 500-504, 2003.
8. Maurice E.S, Moshe S, A.C.R, Benjammin C, Robert J.C. (2005). *Modern Nutrition in Health and Disease*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
9. A. Hermida. Capitulo 4 Transtornos del ciclo de la Urea. *Enfermedades Minoritarias en el Adulto*. SEMI – FEMI 2019. ISBN 978-84-07440-2.
10. Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Endocrino-Metabólicas de Andalucía. 2016.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Herrera Montes I, Tenorio Jiménez C, Novo Rodríguez C, Guardia Baena JM, López de la Torre M.
- Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

INTRODUCCIÓN

La base molecular de los tumores hipofisarios se está investigando y elucidando a lo largo del tiempo, y algunas anomalías moleculares se han asociado inequívocamente con el inicio y/o la progresión de los somatotropinomas o adenomas hipofisarios secretores de hormona del crecimiento (GH). Entre las alteraciones moleculares conocidas están: las mutaciones del gen supresor tumoral MEN1, el oncogen *gsp*, la sobreexpresión de PTTG, y mutaciones en *p27/kip* ⁽¹⁾.

El producto del gen RB1, que está mutado en pacientes con retinoblastoma bilateral, tiene una función supresora tumoral al regular la progresión del ciclo celular desde la fase G1 a la fase S. Sus mutaciones se relacionan con la aparición de retinoblastomas, además de distintas clases de tumores, principalmente sarcomas ⁽²⁾.

Presentamos una paciente con un adenoma somatotropo hipofisario altamente invasivo, la cual fue tratada de un retinoblastoma bilateral en su primer año de vida.

CASO CLÍNICO

La paciente es una mujer de 44 años de edad, derivada al Servicio de Urgencias por su médico de atención primaria por presentar desde 10 días antes episodios de desconexión con el medio de varios minutos de duración, con recuperación espontánea progresiva.

Unos días antes había acudido a Urgencias por un cuadro de cefalea frontal opresiva, vómitos y febrícula, que se resolvió espontáneamente.

En el último año sus padres habían observado un cambio en su estado de ánimo, con mayor tristeza, desánimo y retraimiento, así como pérdida de 8 kgs en un año.

Entre sus antecedentes personales destacaban haber presentado un retinoblastoma bilateral que se trató en su primer año de vida (enucleación de ojo derecho y radioterapia para retinoblastoma en ojo izquierdo), un adenocarcinoma endometrial a los 38 años, aparentemente resuelto, hipotiroidismo primario en tratamiento con levotiroxina, y diabetes mellitus tipo 2, de aparición en el último año, en tratamiento con gliclazida.

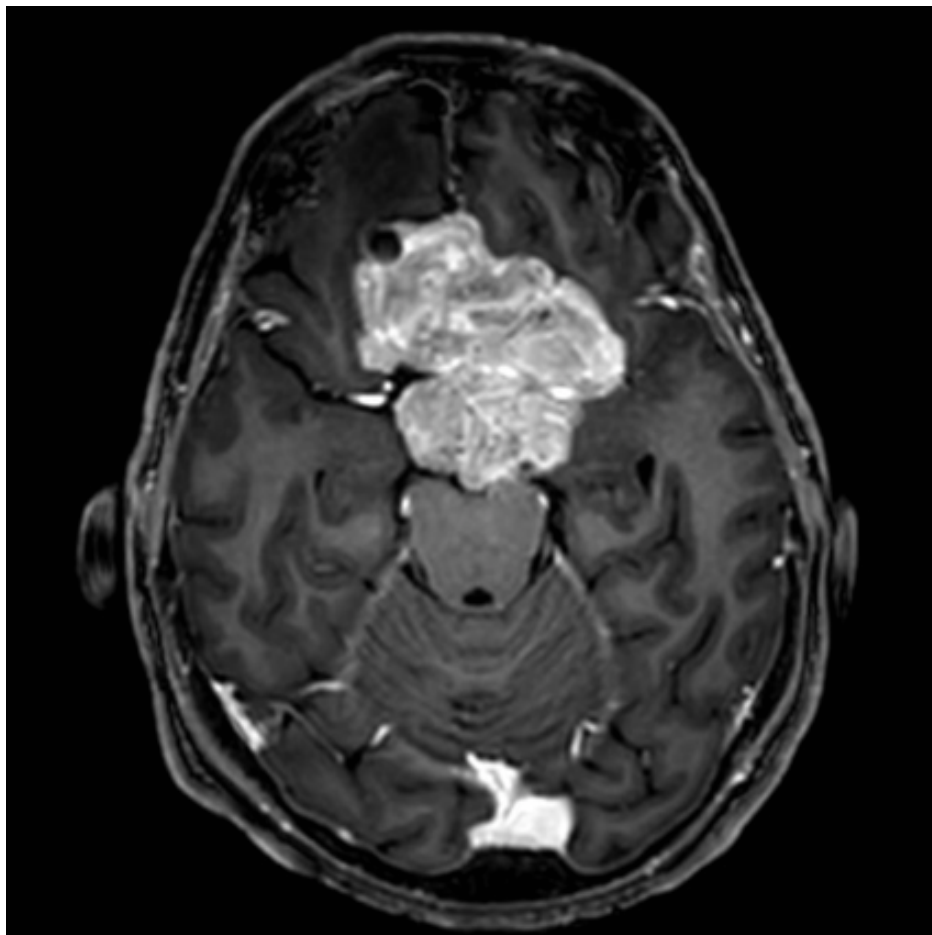
A la exploración física destacaba talla baja, ausencia de globo ocular derecho, sin prótesis ocular, así como hipoplasia de ambas regiones orbitarias, con predominio de la hipoplasia en lado derecho. Nariz acortada y elevada, con ensanchamiento lateral, labios engrosados y obesidad de predominio en tronco. No presentaba alteraciones frontales, en pabellones auriculares, anomalías en los miembros, alteración en la distribución del vello corporal, ni ninguna otra clase de alteración dismórfica.

En la TAC craneal se observaba una voluminosa tumoración extraaxial frontobasal e intra-supraselar, hipercaptante, de 53 AP x 53 T x 37 CC mm., que comprime la cara basal del lóbulo frontal y el suelo diencefálico, y se relaciona íntimamente con el polígono de Willis y engloba la porción supraclinoidea y bifurcación de la arteria cerebral inferior. La tumoración presentaba áreas quísticas periféricas anteriores e impronta en el III ventrículo, probablemente por atrapamiento de líquido cisternal. No se apreciaba hidrocefalia. Los hallazgos eran compatibles con meningioma del plano esfenoidal y tubérculo selar de las características referidas.

La RMN craneal mostraba imágenes compatibles con una voluminosa tumoración dependiente del tubérculo selar y porción posterior de la lámina cribosa de aproximadamente 50 mm CC, 52 mm T y 56 mm AP, con intenso realce contrastado, mostrando áreas de degeneración quística en su interior. Producía atrapamiento de los espacios subaracnoideos a nivel frontal bilateral, generando compresión o invasión de la silla turca con erosión del cuerpo del esfenoides, así como erosión de la porción posterior de la lámina cribosa y de las estructuras que conforman el canal óptico y el área de las fisuras orbitarias, por lo que generaba compresión del nervio óptico izquierdo. La lesión también producía invasión supraselar con compresión de la vía óptica y el área hipotalámica, produciendo impronta sobre recesos supraselar del tercer ventrículo y generando hidrocefalia moderadamente hipertensiva, así como edema evidente en ambos lóbulos frontales. Presentaba mayor lateralización izquierda con invasión de ambos senos cavernosos, especialmente el seno cavernoso izquierdo. La tumoración producía compresión de las dos porciones intracavernosas de las arterias carótidas internas y englobaba la porción supraclinoidea de la arteria cerebral inferior izquierda y segmentos A1, principalmente el izquierdo. También englobaba las primeras porciones de los segmentos A2, así como prácticamente todo el segmento M1 izquierdo y la porción más proximal del segmento M1 derecho. El límite posterior de la tumoración invadía la cisterna interpeduncular

comprimiendo la cara medial de ambos pedúnculos cerebrales. Por su aspecto se diagnosticó de meningioma con algunas características de atipicidad, dada la erosión que generaba a nivel del cuerpo del esfenoides y de la porción posterior del etmoides. Por su localización no se descartó radicalmente la posibilidad de neuroblastoma olfatorio o de adenoma hipofisario invasivo (Figura 1).

• **FIGURA 1:** RNM craneal del tumor.



Tras la valoración anestésica, la paciente es intervenida quirúrgicamente mediante craneotomía, dado el tamaño y extensión de la tumoración, realizándose exéresis parcial de la misma. El diagnóstico patológico intraoperatorio de la tumoración fue de adenoma hipofisario.

El estudio hormonal hipofisario postoperatorio presentó valores de GH >40 ng/ml, IGF1 741 ng/ml, ACTH 5 pg/ml, cortisol 0,9 ug/dl, PRL 4,4 ng/ml, FSH 0,1 mUI/ml, LH 0,1 mUI/ml y estradiol <10 pg/ml.

El estudio anatomopatológico de la tumoración describe una neoplasia epitelial positiva para queratina (CAM5.2, CK18), con positividad difusa citoplasmática, cuyas células presentan características semejantes a las células adenohipofisarias, positivas para cromogranina A, con citoplasma eosinófilo y núcleos discretamente

irregulares; el patrón de crecimiento es predominantemente sólido y se observa pérdida del patrón de reticulina normal. En el estudio inmunohistoquímico se advierte positividad difusa para GH, y muy ocasionales células positivas para prolactina. La tinción para P27 es positiva nuclear de forma difusa y con la tinción para p53 se observa tinción sólo en núcleos ocasionales. El índice de proliferación determinado con la tinción para Ki67 es entre un 9-12% (altamente proliferativo). El diagnóstico anatomopatológico es de adenoma somatotropo de adenohipófisis densamente granulada, con alto índice de proliferación, lo que, junto a los signos radiológicos de invasión y crecimiento rápido, se caracterizan en la última revisión de la OMS de tumores endocrinos (2017) como de tumores de alto riesgo, los cuales presentan mayor frecuencia de recurrencia y de resistencia al tratamiento.

DISCUSIÓN

La aparición de un adenoma hipofisario de comportamiento agresivo en nuestra paciente podría tener en origen la mutación del gen RB1 presente en los casos de retinoblastoma bilateral.

El gen RB1, localizado en el cromosoma 13q14, fue identificado en 1986. Su producto, la proteína pRb, es un sustrato clave para el complejo G1 ciclina-cdk, que fosforila productos génicos clave que se requieren para la transición de la célula en la fase G1 del ciclo celular a la fase S. La proteína pRb activa funciona como un supresor tumoral, y es el principal controlador en este punto crítico de la regulación del ciclo celular.

En pacientes con retinoblastoma bilateral existe una pérdida bialélica del gen RB1, la cual se requiere para el desarrollo del tumor. RB1 tiene un importante papel en el mantenimiento de la estabilidad genómica, y la inactivación del gen RB1 podría producir inestabilidad cromosómica, permitiendo mutaciones secundarias y terciarias en vías clave para el desarrollo del cáncer⁽³⁾. En concordancia con lo expuesto, en la paciente que estudiamos, además del retinoblastoma bilateral, se han producido un adenocarcinoma endometrial y un adenoma hipofisario somatotropo altamente agresivo.

La denominación "retinoblastoma trilateral" se refiere a la asociación de retinoblastoma bilateral con un tumor intracraneal asíncrono, y se produce en menos del 10% de los casos bilaterales⁽⁴⁾. Los tumores que comprenden el retinoblastoma trilateral son tumores neuroectodérmicos primitivos, que presentan grados variables de diferenciación neuronal o de fotorreceptor, lo que sugiere un origen de la capa germinal de células primitivas. La mayoría de estos tumores son de la región pineal (pineoblastomas), pero en un 20% a 25% de los casos los tumores son supraselares o paraselares, como el que afectaba a nuestra paciente. En el caso que estudiamos, se puede descartar que se trate de un retinoblastoma trilateral, dado que la estirpe celular de las células de adenoma hipofisario no se corresponde con un origen

neuroectodérmico, sino del ectodermo del estomodeo (oral) de la bolsa de Rathke. Algunos pacientes con retinoblastoma bilateral presentan características faciales dismórficas que pueden recordar las de nuestra paciente ⁽⁵⁾, pero en la paciente que nos ocupa, sus características faciales se explican por la enucleación ocular en las primeras fases de la vida, tras la que, si no se implanta prótesis ocular, se produce una hipoplasia de la región orbitaria. Por otra parte, la radioterapia sobre la región orbitaria izquierda ha producido una detención del desarrollo óseo regional, lo que ha contribuido a las alteraciones craneofaciales de la paciente.

El tratamiento inicial del retinoblastoma en nuestra paciente se realizó en dos etapas. En primer lugar se efectuó una enucleación del ojo derecho, por tener en el mismo la enfermedad más avanzada, y posteriormente se trató el retinoblastoma en ojo izquierdo con radioterapia, en un intento de preservar la visión, lo cual era una práctica habitual en la época en que se trató inicialmente la paciente. La incidencia acumulativa de segundas neoplasias en pacientes con mutaciones de la línea germinal del gen RB1 se incrementa ampliamente con el uso de la radioterapia. Se ha publicado que esta incidencia aumenta gradualmente con la edad, alcanzando hasta un 40% a 60% a los 40 a 50 años de edad ⁽⁶⁾. Se ha comunicado casi cualquier tipo de neoplasia en supervivientes de retinoblastoma bilateral, y 60% a 70% de las mismas se localizan en cabeza y cuello, probablemente en relación con el uso de radioterapia externa para el tratamiento del tumor. En el caso de la hipófisis, la consecuencia más frecuente de la radiación es la aparición de panhipopituitarismo, pero también puede producirse la mutación de alguna línea celular de las células adenohipofisarias que acabe por dar lugar a un adenoma hipofisario, como acabó sucediendo en nuestra paciente.

La asociación de adenomas hipofisarios con mutaciones de genes supresores tumorales está descrita en distintos síndromes, como MEN 1, aunque su asociación con la mutación del gen RB1 no está bien documentada ⁽⁷⁾.

En estudios de histoquímica realizados sobre piezas de resección de hipófisis en pacientes con adenomas hipofisarios somatotropos, se ha confirmado en muchos casos la ausencia o deficiencia de proteína pRb normal, por lo que se postula que la mutación de RB1 sería un evento precoz en la génesis del tumor hipofisario. En algunos trabajos, la asociación de ausencia de proteína normal de pRb se asoció con un comportamiento tumoral más agresivo, como el del tumor del caso que nos ocupa (8). En el estudio histopatológico de la pieza tumoral de nuestra paciente no se realizó el estudio inmunohistoquímico de pRB, por lo que no disponemos del dato para confirmar este punto.

Destacamos la importancia de la vigilancia activa de los pacientes afectos de mutaciones genes supresores tumorales a lo largo de la vida para diagnosticar la aparición de tumores de forma precoz y prevenir complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Donangelo I, Pereira-Marcos H, Bruna Araujo P, et al. Expression of retinoblastoma protein in human growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Endocr Pathol* 2005; 1: 53-62.
2. Rodriguez-Galindo C, Orbach DB, VanderVeen D. Retinoblastoma. *Pediatr Clin N Am* 2015; 62: 201-223.
3. Dimaras H, Khetan V, Halliday W et al. Loss of RB1 induces non-proliferative retinoma: increasing genomic instability correlates with progression to retinoblastoma. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 1363-1372.
4. Holladay DA, Holladay A, Montebello JF et al. Clinical presentation, treatment, and outcome of trilateral retinoblastoma. *Cancer* 1991; 67: 710-715.
5. Baud O, Cormier-Daire V, Lyonnet S et al. Dysmorphic phenotype and neurological impairment in 22 retinoblastoma patients with constitutional cytogenetic 13q deletion. *Clin Genet* 1999; 55: 478-482.
6. Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2272-2279.
7. Zhuang Z, Ezzat SZ, Vortmeyer AO, et al. Mutations of the MEN1 tumor suppressor gene in pituitary tumors. *Cancer Res* 1997; 57: 5446-5451.
8. Pei L, Melmed S, Scheithauer B, et al. Frequent loss of heterozygosity at the retinoblastoma susceptibility gene (RB) locus in aggressive pituitary tumors: evidence for a chromosome 13 tumor suppressor gene other than RB. *Cancer Res* 1995; 55: 1613-1616.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Damas-Fuentes M, Martínez-Montoro JI, Hernández-García C, Picón-César MJ, Tinahones-Madueño FJ.
- Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga)

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de diabetes en mujeres en edad reproductiva ha aumentado progresivamente en los últimos años; y con ello la proporción de embarazos con complicaciones atribuibles a la diabetes pregestacional. La prevalencia de diabetes en el sexo femenino era del 8.4% en 2017, lo que se traduce en 219.3 millones de mujeres conviviendo con esta patología. Se espera que la prevalencia de diabetes en mujeres alcance el 9,9% en el año 2045 ⁽¹⁾. Estudios con datos de alta hospitalaria sugieren que la diabetes pregestacional complica el 1-2% de todos los embarazos, alcanzando un 13-21% de los embarazos en pacientes con diabetes, en los que sigue predominando la diabetes gestacional. La prevalencia de diabetes tipo 2 está aumentando rápidamente hasta convertirse en un problema de salud pública, en relación al aumento en la población general de sobrepeso y obesidad.

Las complicaciones de esta patología en el embarazo incluyen aborto espontáneo, anomalías congénitas, macrosomía, preeclampsia, parto prematuro, parto por cesárea y mortalidad perinatal ⁽³⁻⁶⁾. Los riesgos para la madre incluyen la progresión de la retinopatía y la neuropatía diabéticas, mayor incidencia de cetoacidosis diabética y complicaciones relacionadas con la gastroparesia ⁽⁷⁻⁹⁾.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de 33 años, en seguimiento previo en nuestras consultas por diabetes mellitus conocida desde los 11 años y en principio catalogada como diabetes tipo 1, replantándose a los 24 años el diagnóstico a causa de la importante obesidad (grado 2) que asociaba. Se constataron en ella niveles de péptido C en rango de normalidad.

Aunque sus padres no padecían esta enfermedad fueron estudiados mediante reserva pancreática, con resultando normal. La paciente tiene además un hermano doce años menor sin enfermedades conocidas, y un antecedente de un abuelo

paterno ya fallecido con diabetes de inicio en la juventud, del que desconocemos tratamiento inicial, pero que acabó requiriendo tratamiento insulínico.

Con estos datos se solicitó estudio genético de diabetes tipo MODY cuyo informe genético es el siguiente: dos polimorfismos (5'UTR-84 C>G, IVS9+8 C>T, estando éste último descrito en población china asociado a diabetes mellitus tipo 2), sin objetivarse mutación típica de MODY. Desde entonces mantiene seguimiento en Atención Primaria en tratamiento con antidiabéticos orales (metformina 850 mg medio comprimido diario en comida y vildagliptina 50 mg en desayuno y cena), con buen control metabólico con hemoglobina glicosilada de 6 % en noviembre de 2015 y de 6,2 % en febrero de 2016.

En abril de 2016 es remitida a consulta de embarazo por gestación en curso no programada. En la exploración destacaba una talla de 159 cm, peso de 93,8 Kg e IMC de 37.1 Kg/m², acantosis nigricans en cuello y axilas e hirsutismo leve. De inicio se le indicó mantener la metformina y suspender vildagliptina. Durante este embarazo, precisó insulinización con pauta bolo-basal, necesitando desde final de primer trimestre cantidades importantes de insulina (en semana 13; 0.326 UI/Kg de peso); alcanzando en tercer trimestre requerimientos de 0.704 UI/kg, asociado a medio comprimido de metformina en desayuno y cena.

El embarazo finaliza en semana 38, precisando inducción que acaba en cesárea por falta de progresión del trabajo de parto. Nace un varón, con un peso de 2820 gramos (percentil 21, -0.82 DE) y una longitud de 49 centímetros (percentil 39, -0.28 DE). La lactancia fue artificial por hipogalactia materna. Tras el parto la paciente suspende toda la insulina y mantiene los dos comprimidos de metformina; presentando cinco meses posparto una hemoglobina glicosilada de 4.9%; tras la cual se deriva a Atención Primaria para seguimiento.

Ante un cuadro diarreico que fue atribuido a metformina, ésta fue suspendida con empeoramiento metabólico a los tres meses (HbA1c 8.5%), por lo que se inicia tratamiento con dapagliflozina 10 mg un comprimido diario y vildagliptina 50 mg cada 12 horas. En ese momento no se retoma metformina pues la paciente la rechazaba al relacionarla con cuadros diarreicos tras el embarazo que mejoraron al suspenderla.

En junio de 2018, la paciente manifiesta en consulta su deseo de nueva gestación, objetivándose en este momento un peso de 98.5 Kg. y una HbA1c de 8.1%. Mantenía desde el embarazo anterior buenos hábitos higiénico-dietéticos, con una dieta variada y ejercicio físico tres veces por semana. Dado el mal control metabólico y la dificultad para pérdida ponderal, en este momento se demora el visto bueno de embarazo, se suspende la vildagliptina y se inicia liraglutide 1.8 mg diarios (indicándole subida progresiva de dosis desde 0.6 mg diarios), con un doble objetivo: alcanzar un buen control metabólico y disminuir el peso previo al embarazo.

En noviembre 2018, tras cinco meses de tratamiento con liraglutide, la paciente había conseguido una pérdida ponderal de 4.5 Kg. y un control metabólico aceptable, con Hba1c de 6,7%. En este momento se suspende tanto dapagliflozina como liraglutide, y se inicia insulinización con pauta bolo-basal con Levemir y Novorapid con ajuste progresivo, indicándole que en la próxima cita se le daría visto bueno para embarazo si mantenía buen control glucémico.

Cinco semanas después la paciente contacta telefónicamente por test de gestación positivo. Se le cita a la semana, mostrando Hba1c capilar de 6,5% con controles de glucemia capilar postprandiales de 160-170 mg/d, con basales de alrededor de 140-150 mg/dl. A pesar de instruir a la paciente en subida de insulina basal, la paciente se muestra reacia por frecuentes hipoglucemias nocturnas, unas cinco horas después de la cena. Una vez objetivadas, ante lo que parece un fenómeno de alba, se le plantea a la paciente instauración de infusora subcutánea de insulina (ISCI) durante el embarazo para poder conformar tramos horarios.

En el momento actual, la gestación progresa adecuadamente habiendo alcanzado veintinueve semanas con elevadas necesidades insulínicas a pesar de la terapia con infusora de 0.909 UI/kg de peso. La paciente se ha adaptado perfectamente a la infusora de insulina y en la última visita había alcanzado un excelente control metabólico: HbA1c 5.1%, controles basales y postprandiales en rango y un único episodio de hipoglucemia registrado en las últimas dos semanas.

DISCUSIÓN

La utilización de liraglutide en la paciente del caso clínico que presentamos tuvo un importante efecto beneficioso en control de peso en un momento esencial como es la preparación de gestación. Las últimas guías clínicas de atención a la paciente con obesidad en el embarazo remarcan la importancia de los cuidados pregestacionales, que obligatoriamente deben incluir la oportunidad de optimizar el peso previo al embarazo, inicialmente mediante el consejo sobre mejora de estilos de vida⁽¹⁰⁾.

Las mujeres en edad fértil con un IMC mayor o igual a 30 kg/m² deben recibir información y asesoramiento sobre los riesgos de la obesidad durante el embarazo y el parto, y apoyo para perder peso. La pérdida ponderal reduce el riesgo de muerte fetal, complicaciones hipertensivas y macrosomía fetal, además de aumentar las posibilidades de parto vaginal exitoso después de cesárea⁽¹⁰⁾.

Ningún fármaco está aprobado en el embarazo para pérdida de peso, por lo que las opciones una vez alcanzada la gestación son escasas. Este caso clínico muestra la oportunidad que tenemos en la visita pregestacional para establecer medidas que disminuyen el riesgo de complicaciones y mejoran el pronóstico fetal. Hasta la fecha, no se han publicado estudios que evalúen el impacto del uso de análogos de GLP-1 antes de la gestación en resultados obstétricos y perinatales.

Consideramos a la paciente una candidata ideal al presentar en el momento de la primera visita preconcepcional una diabetes con regular control metabólico, alejado del control deseable durante el embarazo. Sin embargo, dados los buenos resultados en pérdida ponderal de liraglutide, creemos necesarios más estudios que evalúen la posibilidad de generalizar esta opción terapéutica en pacientes con obesidad sin diabetes asociada.

Respecto a la insulinización durante el embarazo, la utilización de ISCI requiere de una alta motivación por parte de la paciente. Las principales ventajas de esta terapia son una disminución del número de hipoglucemias, mejor control de hiperglucemia y la posibilidad de un estilo de vida más flexible. En general, las guías clínicas recomiendan plantear el cambio antes de la gestación a una terapia con infusora solo en pacientes con mal control previo al embarazo, particularmente en aquellas con diabetes tipo 1 ⁽¹¹⁾.

Sin embargo, estudios recientes han demostrado mejoría del control metabólico con infusora en pacientes con diabetes tipo 2 ^(12,13), por lo que al detectarse una indicación clara para esta terapia como es el fenómeno de alba, se decidió instaurar en esta paciente, considerándola idónea por su alta motivación y por su alta educación diabetológica tras haber sido tratada durante la adolescencia con pauta bolo-basal mediante multidosis de insulina.

CONCLUSIONES

El control preconcepcional en pacientes con obesidad y/o diabetes pregestacional, supone una ventana de oportunidad para establecer medidas encaminadas a mejorar los resultados maternos, obstétricos y perinatales. La eficacia de los análogos de GLP-1 y su rápida mejora de control glucémico y peso podrían ser aprovechadas con este objetivo. Además, el uso de infusora subcutánea de insulina puede y debe plantearse en pacientes en programación de embarazo que no alcanzan control metabólico adecuado con multidosis, tanto en diabetes tipo 1 como en tipo 2. Sin embargo, se necesitan más estudios que evalúen de manera formal estas dos intervenciones durante el embarazo y sus resultados maternos, obstétricos y perinatales.

BIBLIOGRAFÍA

1. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Cho, N., Shaw, J., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J., Ohlrogge, A. and Malanda, B. *Diabetes Research and Clinical Practice*. Volume 138, April 2018, 271-281.
2. Trends and racial and ethnic disparities in the prevalence of pregestational type 1 and type 2 diabetes in Northern California: 1996-2014. Peng TY, Ehrlich SF, Crites Y, et al. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216:177.e1.
3. Preconception care for women with diabetes and prevention of major congenital malformations. Kitzmiller JL, Wallerstein R, Correa A, Kwan S. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010 Oct; 88(10):791-803.
4. Remsberg KE, McKeown RE, McFarland KF, Irwin LS. Diabetes in pregnancy and cesarean delivery. *Diabetes Care* 1999;22:1561-7. (Level II-3)
5. Reece EA, Sivan E, Francis G, Homko CJ. Pregnancy outcomes among women with and without diabetic microvascular disease (White's classes B to FR) versus nondiabetic controls. *Am J Perinatol* 1998;15:549-55. (Level II-2)
6. Sibai BM, Caritis SN, Hauth JC, MacPherson C, VanDorsten JP, Klebanoff M, et al. Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. The National institute of Child health and Human Development Maternal- Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1520-4
7. Purdy LP, Hantsch CE, Molitch ME, Metzger BE, Phelps RL, Dooley SL, et al. Effect of pregnancy on renal function in patients with moderate-to-severe diabetic renal insufficiency. *Diabetes Care* 1996;19:1067-74.
8. Temple RC, Aldridge VA, Sampson MJ, Greenwood RH, Heyburn PJ, Glenn A. Impact of pregnancy on the progression of diabetic retinopathy in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2001;18:573-7.
9. Bryant SN, Herrera CL, Nelson DB, Cunningham FG. Diabetic ketoacidosis complicating pregnancy. *J Neonatal Perinatal Med* 2017;10:17-23.
10. Denison FC, Aedla NR, Keag O, Hor K, Reynolds RM, Milne A, Diamond A, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of Women with Obesity in Pregnancy. Green-top Guideline No. 72. *BJOG* 2018

11. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:336–47.
12. Reznik Y, Cohen O, Aronson R, Conget I, Runzis S, Castaneda J, et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial. OpT2mise Study Group. *Lancet* 2014;384:1265–72.
13. Aronson R, Reznik Y, Conget I, Castaneda JA, Runzis S, Lee SW, et al. Sustained efficacy of insulin pump therapy compared with multiple daily injections in type 2 diabetes: 12-month data from the OpT2mise randomized trial. OpT2mise Study Group. *Diabetes Obes Metab* 2016;18: 500–7.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Ávila Rubio V.¹, Novo Rodríguez C.², Muñoz Torres M.¹
- 1. UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario San Cecilio de Granada.
2. UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

INTRODUCCIÓN

La hipofosfatemia ligada a X (XLH, por sus siglas en inglés) es una enfermedad rara (prevalencia de 1:20.000), aunque es la forma más común de raquitismo hereditario. Se manifiesta tanto en la infancia como en la adolescencia o en la edad adulta, y afecta de manera muy diversa a familias enteras con diferente expresividad ^(1,2).

La XLH se debe a mutaciones inactivantes del gen PHEX (gen phosphate regulating endopeptidase analog, X-linked) localizado en el locus Xp22.1 y que se transmite en forma dominante ligada al cromosoma X ⁽³⁾. Estas mutaciones conducen a un aumento de los niveles circulantes de factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) y, como consecuencia, a un defecto en la reabsorción tubular renal de fosfato y a una menor síntesis renal de la forma activa de la vitamina D (1,25OH₂D₃) ⁽⁴⁻⁸⁾.

Las manifestaciones clínicas varían en gravedad. Desde el punto de vista óseo, los niños suelen presentar raquitismo, deformidades óseas en miembros inferiores como genu varo o genu valgo, coxa vara y tibias en forma de sable, alteraciones de la placa de crecimiento, ampliación de la base de sustentación, y retraso del crecimiento con talla baja ^(1,2). Los adultos presentan osteomalacia, artropatías degenerativas, entesopatías (es muy frecuente la calcificación del tendón de Aquiles), fracturas por insuficiencia y complicaciones a nivel de la columna vertebral como estenosis espinal o calcificación del ligamento longitudinal posterior. También son frecuentes las manifestaciones odontológicas, por defecto en la mineralización de la dentina y la integridad del esmalte, como abscesos dentarios, caries, enfermedad periodontal y caída de piezas dentarias; así como las alteraciones auditivas como hipoacusia, tinnitus y vértigo ^(2,9).

Las alteraciones bioquímicas básicas son la hipofosfatemia, valores de 1,25OH₂D₃ circulantes bajos, aumento de la fosfaturia y disminución de la reabsorción tubular de fosfato (RTP). Los niveles séricos de fosfatasa alcalina (FA) se encuentran elevados, particularmente en los niños con evidencias de raquitismo. La concentración de calcio sérico y la 25-hidroxivitamina D (25OHD) circulante son normales. La PTH suele estar normal o elevada ^(1,2).

El tratamiento convencional basado en sales de fósforo y análogos de la vitamina D activa (calcitriol) tiene una eficacia universalmente reconocida en la edad pediátrica. Los objetivos son curar el raquitismo, disminuyendo así sus signos y síntomas (dolor óseo, valores de FA, signos radiológicos y deformidades esqueléticas), y mejorar el crecimiento. Pero es importante tratar de conseguirlos evitando la aparición de efectos secundarios como la intolerancia digestiva al fosfato, y las complicaciones derivadas del tratamiento como la nefrocalcinosis, la hipercalciuria, el hiperparatiroidismo persistente y la hipercalcemia, por lo que se requiere un seguimiento continuo. Es necesario señalar que la normalización de la concentración sérica de fosfato no debe ser uno de los objetivos del tratamiento. De hecho, la normofosfatemia puede indicar un exceso de tratamiento y provocar un hiperparatiroidismo secundario. El valor de la FA sérica, por el contrario, es el marcador bioquímico más útil para valorar la curación del raquitismo, junto con el seguimiento radiológico y la velocidad de crecimiento ^(2-5,10).

En adultos asintomáticos la indicación del tratamiento farmacológico es controvertida. En líneas generales se debe indicar para mejorar el dolor esquelético, para favorecer la consolidación de las fracturas y la recuperación tras cirugías y procedimientos ortopédicos programados, ante la evidencia bioquímica de osteomalacia, y también para mejorar la salud bucodental; si bien los datos clínicos que respaldan la evidencia de la eficacia del tratamiento convencional para conseguir estos objetivos son limitados ^(4,5,11).

Recientemente se ha aprobado una novedosa estrategia terapéutica dirigida al mecanismo fisiopatológico fundamental de la XLH y basada en el empleo de anticuerpos monoclonales frente al FGF-23 (Figura 1) ^(5,8,10). Burosumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano (IgG1) que se une al FGF-23 e inhibe su actividad, aumentando la reabsorción tubular renal de fosfato y las concentraciones séricas de 1,25OH₂D₃ y de fósforo ^(8,12). En niños, la administración de burosumab subcutáneo cada 2 semanas (dosis media de 0.98 mg/kg de peso, hasta un máximo de 2 mg/kg de peso) consigue mejorar el índice radiológico de raquitismo, la velocidad de crecimiento, así como aumentar los valores de fósforo sérico con buena tolerancia y pocos efectos secundarios (37% reacciones cutáneas transitorias) ⁽¹³⁾. En adultos, inyecciones mensuales de burosumab (1 mg/kg de peso) consiguen corregir los niveles séricos de fósforo, mejorar los índices de funcionalidad física y músculoesquelética, disminuir la intensidad del dolor, y también favorecer la consolidación de las fracturas y pseudofracturas. Todo ello con un buen perfil de seguridad y una baja incidencia de efectos secundarios (12% reacciones locales en la zona de administración) ^(14,15). Esta nueva terapia supondrá probablemente una mejoría de la calidad de vida de estos pacientes y evitará las complicaciones a largo plazo asociadas al tratamiento convencional.

A continuación se presentan cuatro casos clínicos de pacientes afectados de XLH pertenecientes a dos familias, como muestra de la historia natural de esta entidad, su diferente expresividad y las complicaciones derivadas del tratamiento convencional.

CASO 1:

Mujer de 32 años diagnosticada de XLH a los cuatro años de edad tras estudio por genu varo y signos clínicos y radiológicos de raquitismo. A nivel analítico se objetivó una hipofosfatemia de 2.5 mg/dl, con aumento de FA de 1208 UI/L, RTP baja de 65% y concentraciones séricas de 1,25OH₂D₃ por debajo de la normalidad. Tras dos años de tratamiento con sales de fósforo y calcitriol, la paciente desarrolló una nefrocalcinosis bilateral que se mantiene en la actualidad bajo vigilancia con función renal normal. Como complicaciones de la enfermedad, presenta además un acortamiento de miembro inferior izquierdo con disimetría de 1.3 cm a pesar de haber sido sometida a osteotomía de realineación y enclavado endomedular de fémur izquierdo con 18 años de edad; pérdida de piezas dentarias y quistes dentarios con una compleja intervención y reconstrucción por maxilofacial (Figura 2). Respecto a la estatura, la paciente ha alcanzado una talla final de 157 cm (p12, -1.19 DE), dentro de su talla genética.

Actualmente la paciente se encuentra en tratamiento con fosfato 1750 mg/día (repartidos en cuatro dosis) y calcitriol 0.5 mcg cada 12h, con buen control de parámetros analíticos (función renal normal, fósforo 2.4 mg/dl, calcio 8.9 mg/dl, FA 87 UI/L, PTHi 43 pg/ml, 25OHD 22 ng/ml, calciuria normal) y sin otras complicaciones derivadas del tratamiento.

Recientemente se ha realizado el estudio molecular, que ha confirmado la delección en heterocigosis del gen PHEX, asociada además a una delección del gen SMS (relacionado con el Síndrome de Retraso Mental Ligado a X tipo Snyder-Robinson). La paciente ha recibido consejo genético e información sobre las opciones reproductivas.

Sobre la historia familiar de esta paciente, durante su estudio en la infancia se identificó a su madre como afecta de XLH, sin otros antecedentes relacionados. Se presenta a continuación como Caso 2.

CASO 2:

Mujer de 59 años de edad con diagnóstico bioquímico de XLH a los 31 años con motivo del diagnóstico de su hija (Caso 1). Se detectó hipofosfatemia de 2 mg/dl, una baja RTP de 73% y una FA elevada de 821 UI/L, sin otras manifestaciones clínicas o radiológicas. A los 43 años inició tratamiento con sales de fósforo y calcitriol, lo cual sería discutible en la actualidad dados los conocimientos sobre la patología y las recomendaciones vigentes de tratamiento en el adulto ⁽⁴⁾. Tras 15 años de tratamiento con dosis estables de fosfato (1000 mg/día) y calcitriol (0.5 mcg/día), la paciente fue remitida a nuestra Unidad para continuar el seguimiento. En el despistaje de complicaciones se detectaron signos de nefrocalcinosis ecográfica sin otros hallazgos, con parámetros bioquímicos adecuados (función renal normal, fósforo 2.5 mg/dl, calcio 9.3 mg/dl, FA 62 UI/L, PTHi 64 pg/ml, 25OHD 37 ng/ml, calciuria normal) y sin otras manifestaciones clínicas derivadas de la propia XLH, por lo que se decidió disminuir progresivamente la dosis de fosfato. También se ha solicitado el estudio molecular, que actualmente se encuentra pendiente de resultados.

CASO 3:

Varón de 57 años diagnosticado de XLH a los 41 años de edad tras estudio por sus antecedentes clínicos y familiares. Como antecedentes personales destacan múltiples fracturas patológicas de miembros inferiores, la primera de ellas con un año y medio de edad y a partir de ahí otras 18 fracturas con múltiples osteotomías y cirugías ortésicas en diferentes hospitales hasta quedar imposibilitado para la deambulaci3n a los 18-20 años de edad. A los 30 años haba perdido casi todas las piezas dentarias, y padece de hipoacusia catalogada como s3ndrome de M3ni3re. Otros antecedentes relevantes son talla baja, una osteoartrosis muy avanzada, luxaci3n temporomaxilar bilateral, psoriasis y un s3ndrome depresivo de larga evoluci3n. En su historia familiar destaca la presencia de rasgos cl3nicos y fenot3picos de raquitismo en uno de sus hermanos, su madre, su abuelo materno y su bisabuela materna.

A los 41 a3os comenz3 tratamiento con sales de f3sforo y calcitriol. Unos 10 a3os despu3 ya haba desarrollado un hiperparatiroidismo secundario persistente tratado con cinacalcet (aunque con mal cumplimiento) y sin localizaci3n de adenoma paratiroideo en el estudio de imagen, nefrolitiasis y signos ecogr3ficos de nefropat3 m3dica.

Cuando recibimos al paciente por primera vez en nuestra Unidad, llevaba un a3o sin tomar el tratamiento. Cl3nicamente presentaba un importante dolor esquel3tico generalizado y como par3metros anal3ticos destacables una hipofosfatemia de 1.5 mg/dl con RTP baja de 65%, FA y PTHi elevadas de 172 UI/L y 199 pg/ml, respectivamente, y una hipovitaminosis D de 8 ng/ml con funci3n renal, calcemia y calciuria normales. Tras instaurar su tratamiento habitual (2000 mg de f3sforo/24h en tres dosis y calcitriol 0.5 mcg/12h) los niveles de PTHi alcanzaron un valor de 360 pg/ml sin otras repercusiones. Este aumento de PTHi est3 relacionado con el aporte de sales de fosfato, por ello al inicio del tratamiento se recomienda instaurar de forma escalonada primero el calcitriol y luego el fosfato ^(3,4). Tras sucesivos ajustes de dosis (f3sforo 1250 mg/24h, calcitriol 0.5 mcg/12h) y reintroducci3n de cinacalcet 30 mg/d3a, en la actualidad mantiene par3metros bioqu3micos estables con disminuci3n de los niveles de FA: f3sforo 2.5 mg/dl, calcio 9.3 mg/dl, FA 124 UI/L, PTHi 157 pg/ml, 25OHD 21.5 ng/ml, funci3n renal y calciuria normales.

CASO 4:

Var3n de 52 a3os, hermano del Caso 3, diagnosticado de XLH a los 36 a3os. Antecedentes de talla baja, varias fracturas de miembros inferiores con osteotom3as y cirug3as ort3sicas hasta en tres ocasiones durante la infancia, hipoacusia y tinnitus, e HTA. Inici3 tratamiento con sales de f3sforo y calcitriol a los 36 a3os de edad y como complicaciones tras nueve a3os de tratamiento desarroll3 una ERC grado 3b por nefropat3 m3dica y un hiperparatiroidismo secundario persistente con posibles adenomas paratiroideos detectados en ecograf3a pero sin confirmaci3n mediante gammagraf3a/SPECT-TC de paratiroides.

Cuando recibimos al paciente en nuestra Unidad, se encontraba en tratamiento con fósforo 1500 mg/24h en tres dosis y calcitriol 0.5 mcg/24h, con los siguientes parámetros analíticos: creatinina 1.8 mg/dl, filtrado glomerular 42 ml/min/1.73m², fósforo 4.5 mg/dl, RTP 47%, calcio 10.3 mg/dl, FA 71 UI/L, PTHi 185 pg/ml, 25OHD 27 ng/ml, calciuria normal. Dado el grado de insuficiencia renal, los valores séricos de fósforo y el hiperparatiroidismo, se redujo la dosis de fosfato y se introdujo cinacalcet 30 mg/24h. En uno de los controles posteriores se detectó una hipercalcemia de 10.9 mg/dl por lo que también se disminuyó la dosis de calcitriol. Actualmente en tratamiento fósforo 250 mg/24h y calcitriol 0.25 mcg/24h (sin cinacalcet por falta de cumplimiento), mantiene una función renal estable, fósforo sérico de 3.2 mg/dl, calcio sérico de 9.1 mg/dl, FA de 79 UI/L, PTHi 227 pg/ml, 25OHD 24.5 ng/ml y calciuria normal.

El hiperparatiroidismo secundario y la ERC en este caso condicionan un complejo manejo terapéutico y ponen de manifiesto la importancia del seguimiento continuo y el abordaje multidisciplinar.

CONCLUSIÓN

La XLH se presenta con una gran variabilidad genotípica y fenotípica, incluso entre pacientes con la misma mutación y dentro de una misma familia, que condicionan una gran heterogeneidad clínica. Esta variabilidad podría explicar incluso las diferentes respuestas al tratamiento y las diferencias en cuanto al desarrollo de complicaciones ^(2,6,16).

A pesar de que las características clínicas y bioquímicas de la XLH parecen claras, es necesaria una alta sospecha clínica para el diagnóstico precoz y es posible que existan pacientes no diagnosticados ⁽²⁾.

Es muy importante el abordaje multidisciplinar y el equilibrio entre el beneficio del tratamiento, que no siempre consigue sus objetivos, y la posible aparición de complicaciones por lo que es necesario un seguimiento continuo. Las nuevas estrategias terapéuticas abren perspectivas esperanzadoras para la mejoría de la calidad de vida de estos pacientes ^(5,8,10).

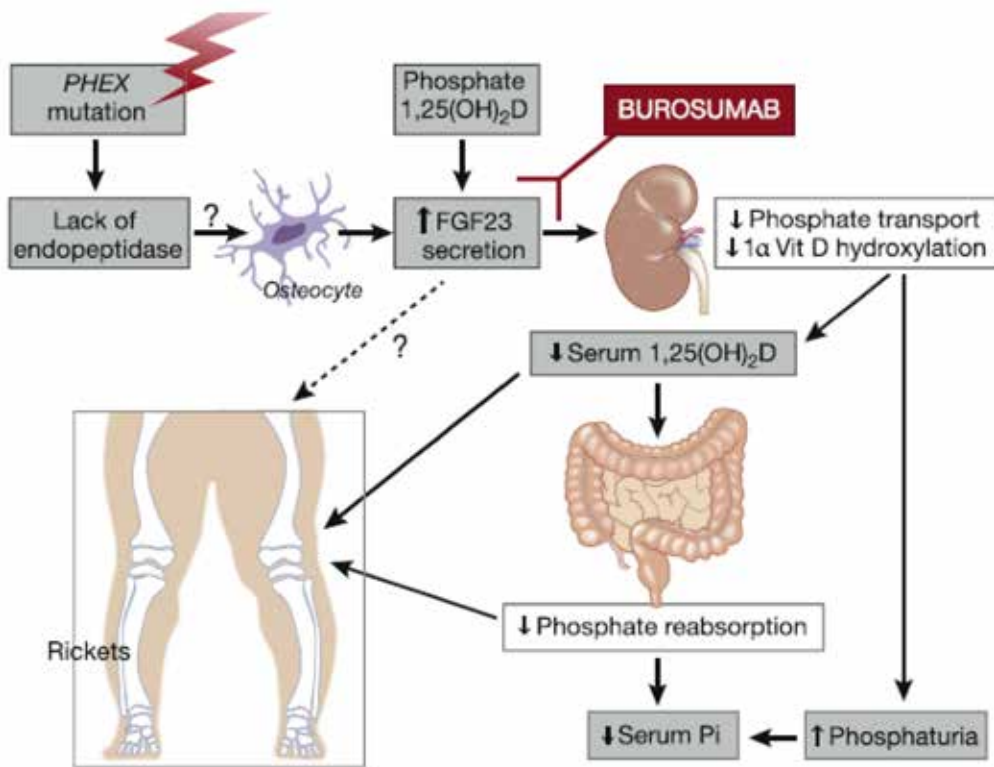
BIBLIOGRAFÍA

1. Velásquez-Jones L, Medeiros-Domingo M. Raquitismos hipofosfatémicos hereditarios. Bol Méd Hosp Infant México. 2013;70:421-31.
2. Luis-Yanes MI, Marín del Barrio S. Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X: de la clínica al diagnóstico. Med Clin Monogr (Barc). 2018;19(1):18-22.

3. Del Pino M, Gisela V, Fano V. Guías de Atención Pediátrica (GAP) 2017. Manejo de Niños con Raquitismo Hipofosfatémico Familiar. 2017.
4. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 2011;26(7):1381-8.
5. Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, Ward LM, Abrams SA, Pettifor JM. Rickets. *Nat Rev Dis Primer.* 2017;3:17101.
6. Razali NN, Hwu TT, Thilakavathy K. Phosphate homeostasis and genetic mutations of familial hypophosphatemic rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(9-10):1009-17.
7. Christov M, Jüppner H. Phosphate homeostasis disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(5):685-706.
8. Emma F, Haffner D. FGF23 blockade coming to clinical practice. *Kidney Int.* 2018;94(5):846-8.
9. Chesher D, Oddy M, Darbar U, Sayal P, Casey A, Ryan A, et al. Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(5):865-76.
10. Kinoshita Y, Fukumoto S. X-Linked Hypophosphatemia and FGF23-Related Hypophosphatemic Diseases: Prospect for New Treatment. *Endocr Rev.* 2018;39(3):274-91.
11. Biosse Duplan M, Coyac BR, Bardet C, Zadikian C, Rothenbuhler A, Kamenicky P, et al. Phosphate and Vitamin D Prevent Periodontitis in X-Linked Hypophosphatemia. *J Dent Res.* 2017;96(4):388-95.
12. Imel EA, White KE. Pharmacological management of X-linked hypophosphataemia. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(6):1188-98.
13. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högl W, Linglart A, et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 2018;378(21):1987-98.
14. Insogna KL, Briot K, Imel EA, Kamenický P, Ruppe MD, Portale AA, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis. *J Bone Miner Res.* 2018;33(8):1383-93.
15. Portale AA, Carpenter TO, Brandi ML, Briot K, Cheong HI, Cohen-Solal M, et al. Continued Beneficial Effects of Burosumab in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: Results from a 24-Week Treatment Continuation Period After a 24-Week Double-Blind Placebo-Controlled Period. *Calcif Tissue Int.* 2019;In press.
16. Martos Moreno GÁ, Aparicio C, de Lucas C, Gil Peña H, Argente J. Raquitismo hipofosfatémico ligado a X por mutaciones en PHEX: variabilidad clínica y evolutiva. *An Pediatría.* 2016;85(1):41-3.

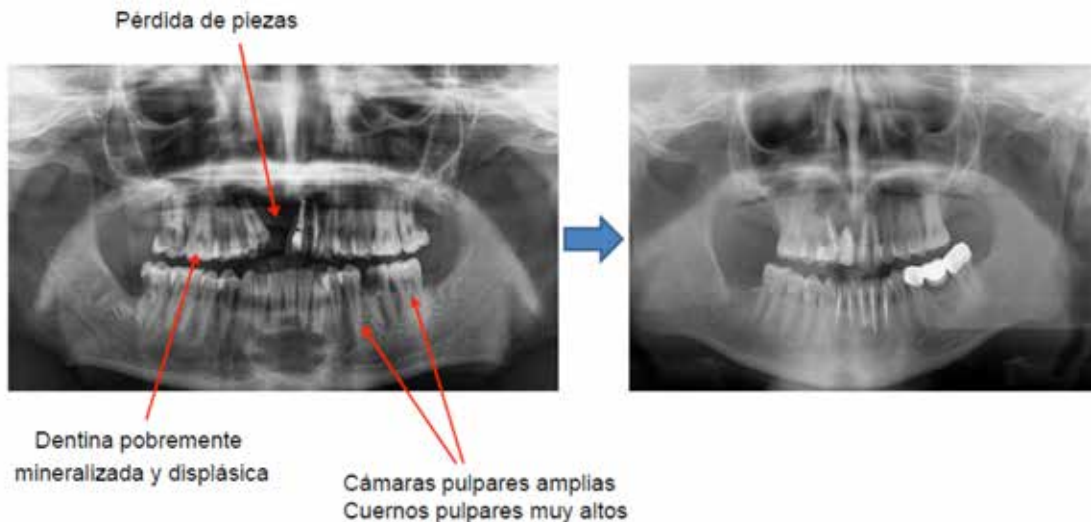
ANEXO

• FIGURA 1: Fisiopatología de XLH y bloqueo de FGF-23.



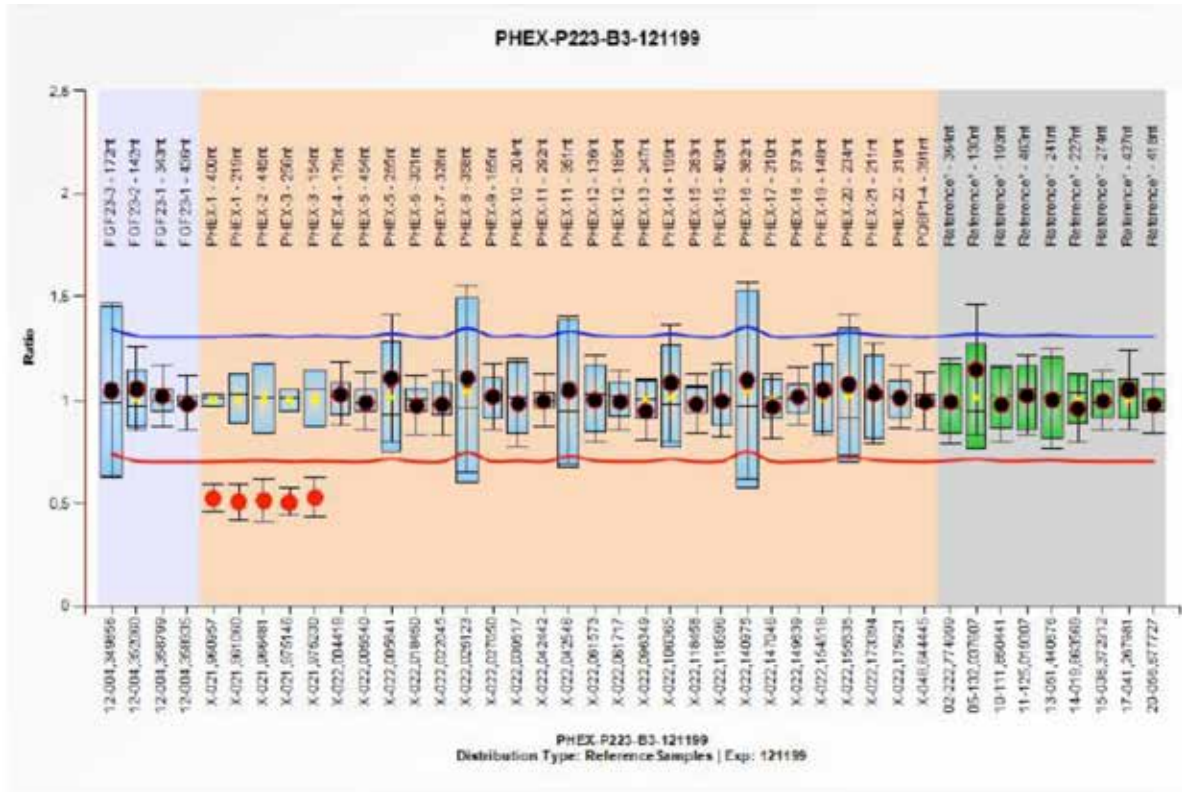
Tomado de Emma F. & Haffner D., Kidney Int 2018 ⁽⁸⁾.

• FIGURA 2: Complicaciones odontológicas de la XLH (Caso 1)



Pérdida de piezas dentarias por hipoplasia del cemento radicular y, por tanto, defecto en el anclaje del diente en su alveolo dentario. Escasa mineralización de los dientes (para ello es fundamental la vitamina D) con dentina pobremente mineralizada y displásica (coronas reducidas) y esmalte fino, lo que favorece la formación de abscesos y fístulas. Cámaras pulpares amplias y cuernos pulpares muy altos que llegan a la corona (no debe ocurrir en condiciones normales).

• FIGURA 3: Estudio molecular gen PHEX (Caso 1)



INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Rango de normalidad: 0,65–1,35

Duplicación: > 1,35

Delección: < 0,65

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Abuín Fernández J , Doulatram Gamgaram VK, Sánchez Torralvo FJ, Contreras Bolívar V, Morillas Jiménez V, Vallejo Herrera MJ, Ruiz García I, Hevilla Sánchez F, Oliveira Fuster GO.
- Hospital Regional Universitario de Málaga.

CASO CLÍNICO

Varón de 23 años que es inicialmente derivado por Urología por encontrar cifras de testosterona muy bajas con gonadotrofinas bajas; había consultado hace un año por dificultad para mantener la erección. Refiere eyaculación con volumen escaso y líquido. Mantiene erecciones aunque con disminución de libido. No anosmia.

Desarrollo pondoestatural y cognitivo normal. Inicio del desarrollo puberal sobre los 12 años con pubarquia. No hábito eunucoide, testes de 12 mL bilaterales. Poco vello facial (su padre sí tiene barba). Refiere su madre que pensaba que era por la quemadura de tercer grado que tuvo de recién nacido.

No refiere consumo de drogas o anabolizantes. No malformaciones tipo hendidura palatal. No apariencia sindrómica ni impresión clínica de enfermedad inflamatoria sistémica o enfermedad crónica.

Como antecedentes familiares relevantes su madre padece de hipotiroidismo primario, hermana monorrena, una prima con enfermedad celíaca y otra prima por parte materna con hiperamonemia neonatal diagnosticada en cribado neonatal (actualmente tiene 13 años y es una niña sana).

Se le solicita estudio hormonal completo donde se vuelve a objetivar el resultado analítico del hipogonadismo secundario pero no se observan otras alteraciones hormonales; se descarta hemocromatosis en estudio analítico. Se solicita resonancia magnética nuclear de hipófisis en la que no se objetiva alteración alguna.

Dado que se había realizado el estudio completo se plantea el diagnóstico de síndrome de Kallman normósmico, por lo que se solicita estudio genético de genes GNRHR, KISS1R o KISS1, actualmente en curso.

Inicialmente se le pauta Cipionato de Testosterona intramuscular cada 21 días y el paciente refiere significativa mejoría en vitalidad, libido y volumen de las eyaculaciones. Se planteará el uso de análogos de gonadotrofinas en el caso de que el paciente tenga deseo gestacional.

A pesar de que inicialmente el caso pudiera parecer un hipogonadismo secundario adquirido dada la edad tardía de su inicio no existe aparentemente desencadenante etiológico conocido para ello. Revisando la literatura se habla de que el síndrome de Kallman pueda manifestarse de forma tardía, a pesar de no ser frecuente.

DISCUSIÓN

Despistaje etiológico.

Tras haberse establecido el diagnóstico clínico y analítico de hipogonadismo es relativamente sencillo diferenciar si es primario (gonadotropinas elevadas) o secundario (gonadotropinas bajas). Siendo el caso a tratar claramente secundario podemos proceder al despistaje de causas concretas.

Dichas causas se pueden dividir entre adquiridas y congénitas, todas las causas y el motivo de haberse descartado está en la tabla 1.

• **TABLA 1:** Causas de hipogonadismo hipogonadotropo (secundario)

Tipo	Grupo	Causa	Motivo del descarte
Adquiridas	Tumores	Benignos y quistes	RMN craneal normal
		Craneofaringiomas	
		Germinomas, meningiomas, gliomas, astrocitomas	
		Metástasis (mama, pulmón, próstata)	Pruebas de imagen negativas
	Funcionales	Enfermedades crónicas	No clínica o analítica compatible
		Enfermedades agudas	
		Desnutrición	
		Hipotiroidismo, hiperprolactinemia, diabetes mellitus, Cushing	
		Anorexia nerviosa, bulimia	
	Enfermedades infiltrativas	Hemocromatosis	RMN craneal normal
		Enfermedades granulomatosas	
		Histiocitosis	
	Trauma craneal		No referidos
Apoplejía hipofisaria		RMN craneal normal	
Drogas	Marihuana	No consumo referido	
	Opioides		
	Anabolizantes		
Congénitas	Déficit de GnRH aislado	Sin anosmia	
		Con anosmia (síndrome de Kallman)	No anosmia
		Asociado con hipoplasia adrenal congénita	Adrenarquia y pubarquia presentes
	Déficit de GnRH asociado con retraso mental/obesidad	Síndrome de Laurence-Moon-Biedl	No retraso mental ni obesidad
		Síndrome de Prader-Willi	
Alteraciones hormonales hipofisarias múltiples de origen idiopático		No otras alteraciones hipofisarias	
Malformaciones congénitas asociadas con anomalías craneofaciales		No anomalías craneofaciales	

Tras haberse descartado las causas aquí expuestas el diagnóstico que se plantea es el del déficit de GnRH aislado sin anosmia.

Presentación clínica

El hipogonadismo hipogonadotropo aislado puede afectar a ambos sexos pero es más frecuente en varones.

Los signos y síntomas son muy variados ya que dependen del momento de manifestación de la causa etiológica; por tanto, nos encontraremos ante presentaciones clínicas distintas en función del periodo en el que ocurran:

- Periodo neonatal: criptorquidia, microfalo en varones; en mujeres puede no haber manifestaciones tan obvias. Puede acompañarse de malformaciones craneofaciales.
- Periodo infantil: anosmia, paladar hendido, déficits auditivos o sindactilia.
- Pubertad: falta de caracteres secundarios, amenorrea primaria en mujeres y crecimiento escaso.
- Existen formas parciales en las cuales puede haber un desarrollo estatural correcto y cierto grado de diferenciación sexual (crecimiento testicular, adrenarquia/menarquia) aunque en la mayor parte de los casos esto se hace evidente con la infertilidad y la disfunción sexual.

Genética

Tras hacer un despistaje del resto de causas se plantea el estudio genético para filiación del caso, lo cual puede suponer todo un reto para el facultativo dado que:

- Existen multitud de genes identificados, varios de ellos que pueden tener o no anosmia dependiendo de la penetrancia.
- No existe disponibilidad para el análisis en array de muchos de estos genes por lo que apenas hay laboratorios disponibles para ello.
Algunos de los genes que deberíamos analizar en las formas normósmicas del hipogonadismo hipogonadotropo aislado son:
- KISS1R
- KISS1
- GNRHR: éste debería ser el primero que se analizase en el caso de que hubiese familiares afectados con herencia recesiva.

Manejo terapéutico

En varones (como el caso que nos atañe) deberíamos plantear si se desea únicamente el desarrollo de caracteres sexuales secundarios o si además existe deseo genésico y por tanto debemos estimular la espermatogénesis.

El uso de hCG y análogos de FSH para el estímulo de la espermatogénesis ha de monitorizarse analíticamente y controlando el espermiograma de los pacientes.

CONCLUSIONES

El diagnóstico inicial del hipogonadismo puede considerarse relativamente sencillo pero un diagnóstico definitivo del mismo representa un gran reto para el facultativo dada la limitada disponibilidad de pruebas genéticas por su alto coste.

La presentación clínica del caso ayuda mucho en su filiación, aunque en algunas ocasiones la clínica es escasa.

Afortunadamente existen tratamientos muy efectivos tanto para la resolución de los efectos visibles de la enfermedad (falta de desarrollo de caracteres sexuales) como para la inducción de la fertilidad.

BIBLIOGRAFÍA

Kallmann FJ, Schoenfeld WA, Barrera SE. The genetic aspects of primary eunuchoidism.

Am J Mental Def 1944; 48:203.

Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol 2015; 11:547.

Stamou MI, Cox KH, Crowley WF Jr. Discovering Genes Essential to the Hypothalamic Regulation of Human Reproduction Using a Human Disease Model: Adjusting to Life in the "-Omics" Era. Endocr Rev 2015; 36:603.

Spratt DI, Carr DB, Merriam GR, et al. The spectrum of abnormal patterns of gonadotropin-releasing hormone secretion in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: clinical and laboratory correlations. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64:283.

Hoffman AR, Crowley WF Jr. Induction of puberty in men by long-term pulsatile administration of low-dose gonadotropin-releasing hormone. N Engl J Med 1982; 307:1237.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Muñoz-Garach A, Damas-Fuentes M, Martínez-Montoro JI, Tinahones FJ, Mancha-Doblas I.
- Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

CASO CLÍNICO

Paciente de 17 años derivada por Ginecología para valoración por amenorrea, según comentaba la paciente, manchado único con 14 años. Previo a la llegada a nuestra consulta se había propuesto usar medroxiprogesterona pero no menstruó. Como antecedentes familiares, madre con menarquia a los 13 años. Sin otros antecedentes de interés.

A la exploración: Talla 149 cm (p2,-2.26 DE) /peso 69 Kg / IMC 31 Kg/m², además presentaba telarquia 2-3, pubarquia y axilarquia completas. Los genitales externos eran femeninos.

Aportaba Ecografía pélvica donde no se observaban útero (en su lugar se apreciaba área hipoecoica sin morfología uterina sugestiva de agenesia). No se observaban estructuras ováricas (en su lugar estructuras alargadas hipoecoicas: que podrían corresponder a restos de conductos Muller o Wolff). Antes estos hallazgos, se decide ampliar estudio y se solicita resonancia magnética pélvica en la que se describe útero y ovarios infantiles sin otras alteraciones asociadas. Se solicita analítica con perfil hormonal donde destaca Triglicéridos 249 mg/dl, TSH 1.79 μ UI/ml, 17-OH progesterona 0.33 ng/mL, FSH 32 mUI/L, LH 15 mUI/L, Prolactina 5.56 mcg/L, Estradiol 21 pg/mL, Progesterona <0.2 ng/mL, Testosterona 0.29 ng/ml., Androstendiona 0.62ng/ml. Se añade también estudio de Cariotipo con resultado 46 XY. Ante este resultado, con niveles androgénicos bajos, apropiados a sexo femenino y gonadotropinas propias de hipogonadismo primario se decide solicitar nuevo cariotipo a Unidad de Genética. En el segundo estudio citogenético realizado en laboratorio externo en 50 metafases, analizadas en muestra de sangre periférica, se detecta la presencia de dos líneas celulares (Mosaicismo), una línea mayoritaria de 46 cromosomas y dotación sexual XY en 31 metafases y otra línea 45X (Monosomía) en 19 metafases. Fórmula cromosómica: Mosaico 45,X(19)/46,XY(31). Adicionalmente se realizaron dos técnicas de hibridación "in situ" con fluoresceína (FISH): 1º FISH mediante la utilización de sonda XA X/Y/18 (Metasystems), donde, tras analizar 200 núcleos interfásicos 54 presentan una única señal para el cromosoma X (27%) y 146 presentan dos señales normales una para el cromosoma X y otra para el

cromosoma Y (73%). Posteriormente, 2º FISH mediante la sonda LSI SRY analizando 200 núcleos de los cuales 45 no presentan señal para el locus SRY (22,5%) (presencia de locus SRY en mosaico). Estos tres estudios confirman la presencia de dos líneas celulares y se establece el diagnóstico de mosaicismo 46 X0/46 XY.

En el informe adjunto informaban como este cariotipo puede presentarse con manifestaciones clínicas muy variables, desde virilización parcial y genitales ambiguos a pacientes con un fenotipo completamente masculino o femenino. Cuando se presentan como un fenotipo femenino, este cariotipo se asocia a una variante de síndrome de Turner con cariotipo 45X/46XY. Según la bibliografía que argumentaban, un 2% al 5% de los pacientes con síndrome de Turner presentan una línea acelular que contiene un cromosoma Y, y se recomienda realizar diagnóstico diferencial con disgenesia gonadal mixta. Además, estas pacientes tienen un mayor riesgo de gonadoblastoma y es más elevado en las pacientes no virilizadas.

Se amplió estudio y se solicitaron interconsultas a distintos especialistas. Por parte de Ginecología se realizó gonadectomía bilateral; Anexectomía bilateral laparoscópica. El resultado definitivo de anatomía patológica mostraba trompa derecha con parénquima tubárico sin alteraciones y presencia de tejido correspondiente a epidídimo. Hallazgos compatibles con disgenesia gonadal mixta. En la trompa izquierda no existían alteraciones relevantes. En cuanto a los ovarios, el resultado estaba artefactuado por fallo eléctrico durante procesamiento.

Por parte de Cardiología se realizó despistaje de cardiopatía, con hallazgo de válvula aórtica bicúspide y regurgitación AO leve. Actualmente está seguimiento en consulta específica de cardiopatía congénita del adulto. En la Ecografía abdominal, para despistaje de malformaciones renales, se evidenció esteatosis hepática y ambos riñones en herradura.

Una vez llegado todo el estudio se decidió iniciar tratamiento hormonal sustitutivo con estradiol dado desarrollo femenino puberal, con ascenso de dosis en visitas sucesivas. Se ha utilizado EVOPAD 25 g/24 h parches transdérmicos (1,55 mg de estradiol formulado como 1,6 mg de estradiol hemihidrato), empezando por dosis de medio parche lunes y jueves y tras 6 meses se subió la dosis a parche completo lunes y jueves. En las próximas revisiones se planteará subir la dosis a 37.5 g o 50 g según aparición de sangrado y evolución.

En la última ecografía tras 18 meses de tratamiento hormonal se aprecia útero regular de 41x20mm y endometrio que parece regular de 5 mm de espesor. Permanece en seguimiento para ajuste de dosis de su tratamiento hormonal.

DISCUSIÓN

Se define la amenorrea primaria como la ausencia de menstruación a los 15 años de edad con crecimiento y caracteres sexuales secundarios normales. Sin embargo, se debe iniciar su estudio a los 13 años si hay ausencia completa de caracteres sexuales secundarios ¹.

• **TABLA 1:** Etiología de la amenorrea.

Amenorrea primaria- Hipogonadismo hipergonadotropo

1) Origen genético:

- Síndrome de Turner.
- Disgenesia gonadal mixta. Hermafroditismo verdadero.
- Síndrome de Swyer.
- Síndrome de Noonan.
- Mutaciones en el gen FMR1 (X frágil).
- Mutaciones del receptor de FSH o LH.
- Galactosemia.
- Mutaciones en enzimas implicadas en la esteroidogénesis: CYP17 α , aromatasa.

2) Origen autoinmune. Autoinmunidad aislada frente al ovario o asociada a otras enfermedades autoinmunes (síndrome poliglandular autoinmune).

3) Yatrogenia: radiación, quimioterapia (agentes alquilantes), cirugía, torsión vascular, tabaco.

4) Síndrome de resistencia ovárica.

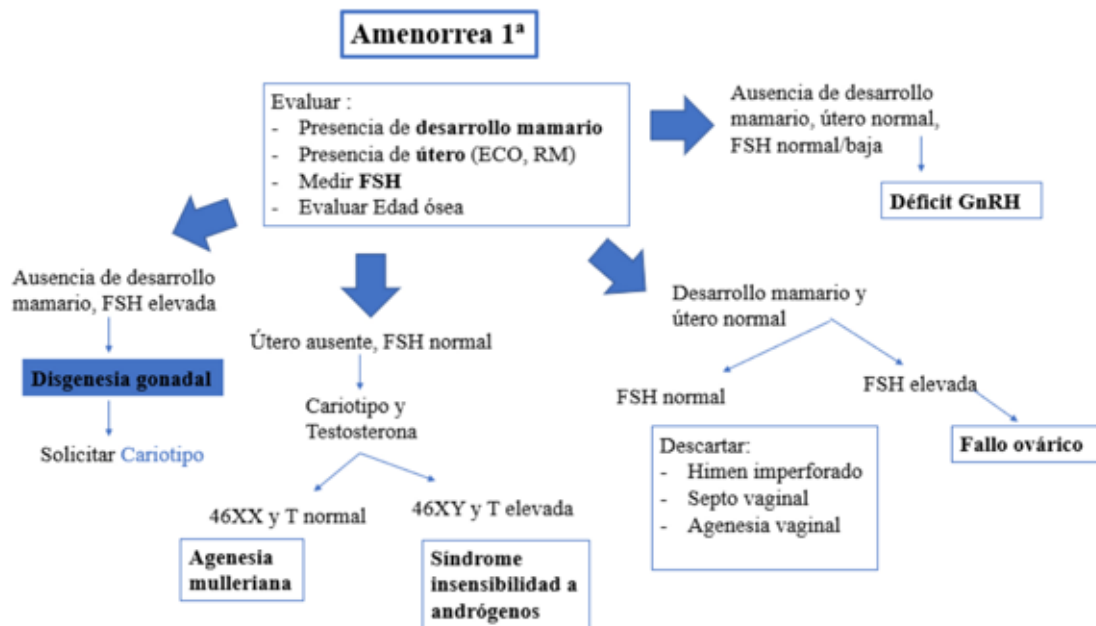
5) Idiopático (>50% de los casos).

Amenorrea primaria- Hipogonadismo hipogonadotropo

Amenorrea hipotalámica funcional.

- **Déficit congénito de GnRH.** Hipogonadismo hipogonadotropo idiopático y síndrome de Kallman (anosmia) (Genes: KAL1, KAL2, KAL3, KAL4, FGF8, KISS, KISS1R, GnRH1, TAC3, TAC3R, SEMA3A). Mutaciones del receptor de GnRH. Síndrome de CHARGE (coloboma, orejas dismórficas, sordera, anomalías cardíacas, retraso del crecimiento y desarrollo).
- **Retraso constitucional del desarrollo.**
- **Hiperprolactinemia.**
- **Enfermedades tumorales o infiltrativas de la región hipotálamo-hipofisaria** (craneofaringioma, adenomas hipofisarias, germinoma, histiocitosis de Langerhans, sarcoidosis, hemocromatosis) y el **tratamiento de las mismas** (cirugía y/o radioterapia).
- **Otras causas de hipopituitarismo.**
- **Hipoplasia adrenal congénita** (mutación DAX1).

Las disgenesias gonadales son la causa más frecuente de amenorrea 1ª e hipogonadismo hipergonadotropo. La gran mayoría de los pacientes presenta un síndrome de Turner (45,X0 o mosaicismos 45,X0/46,XX), seguido en orden de frecuencia de la disgenesia gonadal 46,XX y mucho menos frecuente la disgenesia 46,XY o síndrome de Swyer. Las pacientes con síndrome de Turner padecen una fibrosis progresiva del tejido ovárico que precluye la producción de estrógenos 2. Las estructuras müllérianas y genitales son normales hasta el momento de la pubertad. Las pacientes con mosaicismos pueden presentar menstruación espontánea y en algún caso una gestación normal. La disgenesia gonadal mixta describe la presencia de aneuploidías con un componente cromosómico Y, que pueden cursar con ambigüedad genital y anomalías en las estructuras müllérianas 3. Entre un 10-30% de los pacientes con presencia de material cromosómico Y desarrollarán neoplasias gonadales (gonadoblastomas, y otros tumores gonadales) que pueden ser hormonalmente activas, siendo el riesgo aún mayor en el caso de mutaciones en el gen SRY del cromosoma Y, por este motivo está indicada la exéresis gonadal al diagnóstico.



• **FIGURA 1:** Algoritmo diagnóstico amenorrea 1^a

Ante un caso como el de nuestra paciente, el estudio debe iniciarse por una anamnesis y exploración física completa que incluya la historia familiar. Además, valorar si se ha producido la menarquía e incluir en el diagnóstico diferencial un posible retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, de mayor prevalencia que las disgenesias^{3,4}. Es importante preguntar sobre el tratamiento recibido, posibles fármacos etc. Se debe descartar galactorrea por hiperprolactinemia y otras causas que asocian amenorrea como la desnutrición, el ejercicio excesivo que provoca una amenorrea hipotalámica funcional y en caso de cefalea o alteración de la visión un posible macroadenoma hipofisario. En los casos que se presenten con hirsutismo o acné descartar hiperandrogenismo. Por último, resaltar la valoración de otros ítems pubertad como son la axilarquia, pubarquia y telarquia, con sus diferentes escalas. En el caso de un Síndrome de Turner, algunos rasgos característicos ayudan a establecer el diagnóstico: micrognatia, epicanto, orejas de implantación baja, boca de pez, paladar ojival, ptosis, estrabismo, cuello corto, ancho y alado, tórax ancho "en escudo", con las mamilas separadas, escoliosis, cúbito valgo, acortamiento del cuarto metacarpiano y metatarsiano, escoliosis, cifosis, deformidad de Madelung de la muñeca².

Para el diagnóstico, se debe incluir un estudio hormonal completo que incluya LH, FSH, Estradiol, Prolactina, TSH, Testosterona total y SHBG (ante evidencia de hiperandrogenismo). En los casos de hipogonadismo hipogonadotrofo evaluar resto de función hipofisaria. Será necesario también, evaluar edad ósea y es imprescindible la colaboración con el servicio de Genética para la obtención del cariotipo, tan importante en nuestro caso.

Una vez establecido el diagnóstico definitivo se deberá aplicar el tratamiento adecuadamente^{1,5}. No se debe comenzar terapia antes de los 12 años para evitar comprometer la talla final. El tratamiento estrogénico, para mantener el desarrollo

de los caracteres sexuales secundarios, suele iniciarse con una dosis baja y puede hacerse por vía oral o vía transdérmica, con una menor incidencia de complicaciones trombóticas por esta vía. La dosis se suele aumentar cada 3 a 6 meses. Los estrógenos contribuyen a desarrollar y mantener los caracteres sexuales secundarios y previenen la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular. A este tratamiento se le añadirán progestágenos, siempre que haya útero.

BIBLIOGRAFÍA

1. Primary Amenorrhea: Diagnosis and Management. Courtney AM et al. Obstetrical and Gynecological Survey. Volume 69, Number 10 (2014).
2. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:1487-1495.
3. Wolffenbuttel KP, Hersmus R, Stoop H, Biermann K, Hoebeke P, et al. Gonadal dysgenesis in disorders of sex development: Diagnosis and surgical management. J Pediatr Urol. 2016 Dec;12(6):411-416.
4. Santoro N. Update in hyper- and hypogonadotropic amenorrhea. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(11):3281-88.
5. Unuane D et al. Endocrine disorders & female infertility. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011; 25(6):861-73.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Vallejo Herrera MJ, Ruiz García I, Bautista Recio C, Fernández García-Salazar R, González Molero I, Doulatram Gamgaram V, Hevilla Sánchez F, González Romero S.
- Hospital Regional de Málaga. Servicio de Endocrinología y Nutrición.

ANTECEDENTES PERSONALES

Mujer de 68 años.

HTA. No DM previa conocida, ni dislipemia ERGE no erosiva. Anillo de Schatzkzy. Lesión submucosa antral en estudio.

Hipertrofia de ventrículo izquierdo. Ergometría submáxima positiva ECG, en espera de CNG.

Intervenida colecistectomía. Quiste hepático.

Tratamiento habitual: losartan/HCTZ, ranitidina/12h, simvastatina, bisoprolol, amitriptilina/medazepam, furosemida/24h (desde hace 1 mes), lorazepam, bromazepam.

MOTIVO DE PRIMER INGRESO

Ingreso en Cardiología en Noviembre 2018 para cateterismo programado por angor inestable.

Nos consultan por hipopotasemia en relación al tratamiento diurético y por hirsutismo marcado de aparición hace un año. Además en analíticas de ingreso destaca hiperglucemia de hasta 282 mgr/dl. La paciente refería aumento de vello facial y corporal tratado con láser, así como caída de vello en cuero cabelludo. Su médico de cabecera solicitó estudio analítico con gonadotrofinas y hormonas sexuales normales (pero no estudio de hirsutismo).

Por otra parte en cuanto a la hipopotasemia, no refería síntomas. Temblor en cabeza y manos. Tratamiento con ClK 80 mEq/día. Revisamos analíticas del último año donde destacaban niveles de potasio ligeramente disminuidos.

En la exploración destacaba alopecia androgénica en cuero cabelludo. Hirsutismo grave facial, mamario, abdominal y espalda. No estigmas de Cushing. Temblor en cabeza y manos. Edemas bilaterales en MMII.

En analítica de control se detecta glucosa 150 mgr/dl, potasio 3.18 mEq y se solicita estudio de hirsutismo. Se realiza cateterismo con arterias coronarias sin alteraciones significativas.

Avisan del laboratorio de hormonas por DHEAs >15000 y testosterona 9.11 por lo que la paciente pasa a cargo de Endocrinología para continuar estudio, solicitando Tc t-a. En resto de estudio hormonal destaca hipercortisolismo (cortisol 67.1, CLU 3998).

En Tc se detecta una masa suprarrenal de 11cm con metástasis pulmonares, adenopatías mediastínicas y retroperitoneales, hepáticas y óseas líticas. Moderado derrame pleural compatible con proceso neoplásico estadio IV.

Se contacta con Oncología Médica para valoración que indica biopsia para confirmación histológica.

Durante el ingreso la familia nos informa de que la paciente presenta alteración del comportamiento, irritabilidad y pérdida de memoria negándose a la toma de medicación. Tc cráneo normal.

Tras comprobar que las catecolaminas son normales, se procede a biopsia de LOE hepática por parte de Rx vascular y se inicia tratamiento con mitotane.

La paciente presentó deterioro clínico, con aumento de disnea y EAP tras lo cual se inicia VMNI, NTG iv y se intensifica el tratamiento deplectivo con escasa respuesta, por lo que contactamos con Cuidados Paliativos para valoración y sedación paliativa, siendo finalmente exitus (20/12).

La Anatomía Patológica definitiva de la biopsia hepática fue de carcinoma suprarrenal.

DISCUSIÓN

El carcinoma córtico-adrenal es un tumor raro y agresivo, que representa del 0,05%-0,2% de las neoplasias malignas.¹ Entre las lesiones suprarrenales los carcinomas córtico-adrenales corresponden al 4,7%.

Su presentación es bimodal, con un pico de incidencia hacia los 5 años y otro durante la cuarta-quinta década de la vida. La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo²; sin embargo, al momento del diagnóstico más de la mitad de los pacientes presenta metástasis a distancia.

Son tumores funcionales con exceso de hormonas esteroideas adrenales en el 60% de los casos. El síndrome de Cushing rápidamente progresivo es la presentación más habitual en adultos. El carcinoma córtico-adrenal con exceso de producción de andrógenos representa el 12% de los casos; con hirsutismo, cambios de la voz, calvicie de patrón masculino, oligoamenorrea y virilización en las mujeres o pueden ser mixtos (virilización y síndrome de Cushing).³

Una buena historia clínica y examen físico sobre el exceso de producción hormonal son la clave para el diagnóstico. La mayoría son esporádicos, pero pueden asociarse a trastornos hereditarios como el síndrome de Li-Fraumeni, Lynch, MEN1 o poliposis adenomatosa familiar.

Debemos solicitar un estudio hormonal detallado respecto al exceso de secreción autónoma de cortisol, hormonas sexuales, aldosterona, precursores de esteroides adrenales, así como descartar feocromocitoma y una técnica de imagen centrada en adrenal-TC toraco abdomino pélvico.

No usar la biopsia adrenal, salvo en enfermos metastásicos en que sea preciso para decidir un tratamiento oncológico.⁴

Los sitios más comunes de metástasis de estos tumores son los pulmones y el hígado.

El diagnóstico histológico es fundamental en el carcinoma córtico- adrenal. Se basa en la escala de Weiss, que evalúa 9 características; cada una tiene valor de 1 punto. Una puntuación <2 sugiere el diagnóstico de carcinoma córtico-adrenal. Los marcadores de inmunohistoquímica, como el Ki67, brindan información adicional para confirmar la malignidad.

El principal sistema de estadificación de los carcinomas córtico-adrenales es el sistema propuesto por ENSAT en 2008 que los clasifica en estadios del I a IV. Este estadio, va a determinar la supervivencia a los 5 años, siendo del 60-80% en confinados a espacio adrenal, 35-50% en localmente avanzados y 0-28% en metastásicos.⁵

Una vez diagnosticado, el carcinoma córtico-adrenal requiere un manejo multidisciplinario: endocrinólogo, oncólogo, patólogo, radiólogo, cirujano; el tipo de tratamiento debe elegirse de acuerdo con el estadio clínico del paciente. Las estrategias de tratamiento incluyen el control de la secreción hormonal, la resección quirúrgica, la quimioterapia y la radioterapia.

La resección quirúrgica completa es el único tratamiento potencialmente curativo para pacientes con carcinoma córtico-adrenal. Se realiza una adrenalectomía abierta con extirpación completa del tumor por cirujanos expertos en cirugía adrenal y oncológica.⁶

Las opciones terapéuticas para el control de la secreción hormonal son el mitotane, el ketoconazol, la metirapona y el etomidato.

El mitotane es el agente quimioterapéutico más efectivo para el tratamiento del carcinoma córtico- adrenal, ya que bloquea la síntesis de los esteroides córtico-adrenales.⁷

Se utiliza de forma adyuvante si no hay enfermedad macroscópica tras la cirugía, pero con alto riesgo de recurrencia, comenzando lo antes posible tras la cirugía (mejorando la supervivencia) o en carcinomas avanzados en monoterapia o en combinación con quimioterapia.

Debe iniciarse a una dosis de 1-2 g/día y realizar incrementos diarios de 1-2 g cada 1-2 semanas, hasta una dosis máxima tolerada de 6 g/día; usualmente una dosis de 4-6 g/día es suficiente para lograr el control de la secreción hormonal. Los niveles de mitotane deben ser monitorizados inicialmente a intervalos de 4-8 semanas, hasta alcanzar un nivel terapéutico de >14 mg/dl.

Una limitación del uso de mitotane es su marcada toxicidad. La mayoría presentan efectos adversos gastrointestinales, como anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. Otros efectos descritos son las manifestaciones neuromusculares como ataxia, alteración en el lenguaje, confusión, somnolencia, temblores y vértigo, la hiperbilirrubinemia, la hipercolesterolemia y el rash cutáneo.

La quimioterapia es una opción terapéutica para el paciente con enfermedad irrecable: los esquemas recomendados como primera línea de tratamiento son etopósido, doxorubicina y cisplatino más mitotane, o estreptozotocina más mitotane.

La radioterapia puede emplearse para pacientes con cirugía R1 o Rx, en la enfermedad en recaída o en la enfermedad metastásica con intención paliativa.⁸

Los factores más importantes de mal pronóstico son: enfermedad avanzada, resección quirúrgica incompleta (márgenes de sección positivos, nódulos positivos), pobre diferenciación tumoral, edad >55 años, hipersecreción hormonal, sexo femenino, gran tamaño tumoral, expresión de ERCC1 y Ki67 >20%.⁹

Por último, el seguimiento debe hacerse con screening periódico de la secreción hormonal y TC toraco abdómino pélvico cada 3 meses durante los primeros 2 años pudiendo espaciarse posteriormente.⁴

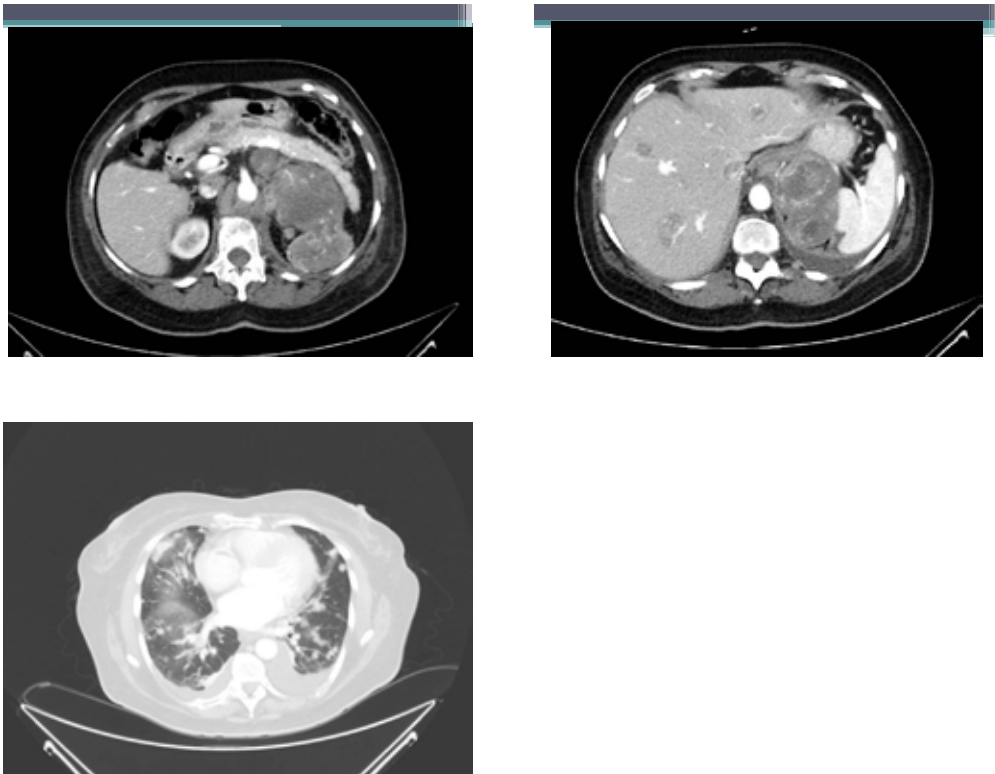
CONCLUSIÓN

Con este caso clínico ponemos de manifiesto la importancia de realizar una buena anamnesis y exploración. Nuestra paciente presentaba clínica de hirsutismo severo e hipopotasemia desde hacía un año.

La analítica de estudio de hirsutismo y posteriormente el Tc, fueron la clave para el diagnóstico de carcinoma. La afectación cardiológica y la hipopotasemia resultaron secundarias a la alteración hormonal.

Dado el estadio tan avanzado de la enfermedad y la evolución desfavorable en menos de 1 mes, no hubo tiempo para aumentar la dosis de mitotane o iniciar tratamiento con QT paliativa.

• **FIGURA 1:** Imágenes de TAC toraco-abdominal



BIBLIOGRAFÍA

1. Rivas G et al. Adrenal-Cortical Carcinoma: A Review of the Literature. *Rev Colomb Cancerol.*2012; 16(2):119-129.
2. Guelho D, Paiva I, Vieira A, Carrilho F. Adrenocortical carcinoma: Retrospective analysis of the last 22 years. *Endocrinol Nutr.* 2016 May;63(5):212-9. doi: 10.1016/j.endonu.2015.12.009. Epub 2016 Mar 9.
3. Almeida MQ, Bezerra-Neto JE, Mendonça BB, Latronico AC, Fragoso MCBV. Primary malignant tumors of the adrenal glands. *Clinics (Sao Paulo).* 2018 Dec 10;73(suppl 1):e756s. doi: 10.6061/clinics/2018/e756s.
4. Fassnacht M et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the Management of Adrenocortical Carcinoma in Adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2018 Jul 24. pii: EJE-18-0608. doi: 10.1530/EJE-18-0608. [Epub ahead of print]
5. Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev.* 2014;35(2):282-326, <http://dx.doi.org/10.1210/er.2013-1029>.

6. Polanía D, García Linares J, García Linares C, Cristina Ruiz P, Mejía Rivera O. Carcinoma corticoadrenal. Revisión del tema. Rev fac med. 2011; 19(2):207-216.
7. Terzolo M1, Zaggia B, Allasino B, De Francia S. Practical treatment using mitotane for adrenocortical carcinoma. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014 Jun;21(3):159-65. doi: 10.1097/MED.0000000000000056.
8. Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(12):4551-64, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-3020>.
9. González Calero TM, Conesa González AI, Hernández Martínez JC, Leal Curi L. Rapidly evolving adrenal carcinoma. Rev Cubana Endocrinol.2013; 24(2):270-278.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- de Damas Medina M, Álvarez O'Dogherty A, Contreras Bolívar V, Barranco Ochoa JD, Moreno Martínez M, Prior Sánchez I, Gutiérrez Alcántara C, Martínez Ramírez MJ.
- UGC Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Jaén.

CASO CLÍNICO

Paciente de 55 años con los siguientes antecedentes personales: fumador de 35 años de evolución (consumo acumulado de 20 paquetes/año), bebedor ocasional, artritis reumatoide, hipoacusia moderada, operado de vasectomía y hernia inguinal. Sin tratamiento crónico domiciliario. En Julio de 2016 ingresa en Medicina Interna para estudio de tumoración cervical derecha. En la radiografía simple de tórax se objetiva masa mediastínica con desplazamiento traqueal, por lo que se amplía el estudio con las siguientes pruebas complementarias:

- TAC de cuello se detectan múltiples adenopatías cervicales a nivel IIB, III, y IV. Conglomerado adenopático cérvico-torácico de 7,3 cm que infiltra el plano graso de la tráquea, lóbulo tiroideo derecho, tronco arterial braquiocefálico derecho e izquierdo, carótida derecha y vena cava superior izquierda (Imagen 1).
- Analítica general sin hallazgos significativos, ecografía y TAC de abdomen sin lesiones. Baciloscopia, cultivo y PCR de micobacterias negativas.

Se realizó biopsia del conglomerado adenopático con el resultado anatómopatológico de "carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado (G3), CK 7 y TTF1 positivos", ki 67: 28%. Ante estos hallazgos, el paciente es derivado a cargo de Oncología Médica, con diagnóstico de tumor neuroendocrino mediastínico irreseccable de origen desconocido. En los siguientes dos años se trata con dos líneas de quimioterapia y radioterapia secuenciales por progresión tumoral, recibiendo en total 6 ciclos de Cisplatino-Etopósido y otros 6 ciclos de Paclitaxel -Gemcitabina.

En Septiembre de 2018 se detecta en analítica hipotiroidismo primario. En controles de imagen:

- Octreoscan: Expresión positiva a nivel del lóbulo tiroideo izquierdo (Imagen 2)
- PET-TAC: se verifica un aumento del metabolismo glucídico tiroideo bilateral. (Imagen 3)

Se decide completar estudio con ecografía cervical, observándose “tiroides pequeño con estructura heterogénea y varias calcificaciones groseras en LTD, sin evidenciarse ninguna lesión susceptible de PAAF” (Imagen 4), y analítica con calcitonina 212 pg/ml y CEA 484 ng/ml. Comentado el caso en comité multidisciplinar de tumores endocrinos, se revisa la muestra de anatomía patológica inicial, realizándose inmunohistoquímica para calcitonina que resulta positiva. Se realiza PAAF de tejido tiroideo a pesar de que no se delimita una clara lesión nodular, siendo la anatomía patológica compatible con Carcinoma Medular de Tiroides.

El paciente es remitido a cirugía para tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar, destacando en la intervención “Glandula tiroidea sustituida en su totalidad por tumor leñoso con infiltración de todos los planos y edema cervical”, lo que justificaría la ausencia de nódulos delimitables en la ecografía previa. En seguimiento por oncología en los meses posteriores a la cirugía se detecta progresión a nivel cerebral, mediastínico y ganglionar por lo que se inicia tratamiento con radioterapia holocraneal y Vandetanib. La evolución es desfavorable, con rápido deterioro del estado general siendo finalmente exitus por infección respiratoria consolidativa como causa inmediata.

DISCUSIÓN

El carcinoma medular de tiroides es un tumor maligno neuroendocrino derivado de las células parafoliculares o células C del tiroides, derivadas de la cresta neural y se caracteriza por la secreción de varios péptidos, entre otros la calcitonina. Es un tumor poco frecuente y representa alrededor de un 5-8% de los casos de cáncer de tiroides. Si bien el carcinoma medular esporádico es la forma de presentación más frecuente y representa en torno al 75% de los casos, el otro 25% de los casos son hereditarios y forman parte del síndrome MEN2. La presentación clínica en la mayoría de los casos corresponde con un nódulo tiroideo acompañado o no de adenopatías palpables, que pueden ser en ocasiones el signo de alarma y motivo del estudio. La prueba de imagen de elección es la ecografía tiroidea, que mostrará habitualmente un nódulo de alta sospecha ecográfica: sólido, hipoecoico, con aumento de vascularización, ausencia de halo sonoluciente periférico y posibles microcalcificaciones en su interior. Sin embargo, en nuestro caso, tal y como se comprobó en la cirugía posterior, el tumor invadía la práctica totalidad del tiroides por lo que no se distinguían nódulos en las pruebas de imagen susceptibles de estudio y no se consideró la opción de un posible origen tiroideo del tumor hasta años después.

La histología del carcinoma medular de tiroides en los aspirados citológicos por es muy variable, con una precisión diagnóstica por PAAF <50%. Por este motivo la American Thyroid Association recomienda determinación de calcitonina en líquido de aspirado e inmunohistoquímica de la muestra para detectar calcitonina, cromogranina A, antígeno carcinoembrionario (CEA) y ausencia de tiroglobulina siempre que los hallazgos en citología no sean concluyentes o sean sugestivos de carcinoma medular. La biopsia de las adenopatías compatible con un carcinoma

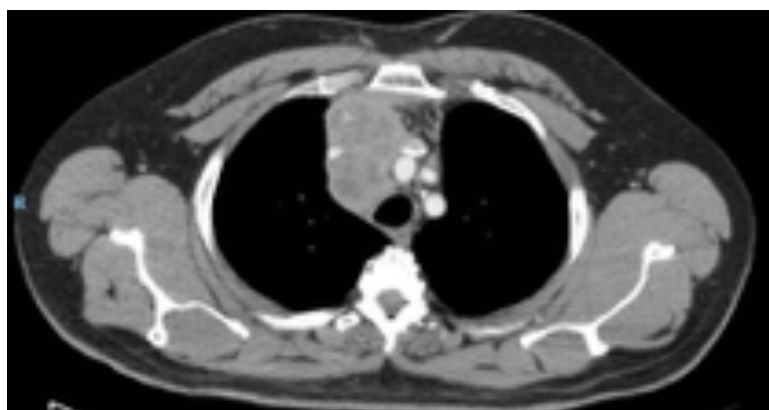
neuroendocrino pobremente diferenciado (G3), CK 7 y TTF1 positivos, ki 67: 28%, pero sin determinación específica de calcitonina en la muestra junto con la presencia de imagen dudosa en páncreas llevaron al error diagnóstico.

El tratamiento de elección y el único curativo hasta la fecha es la cirugía cuando la enfermedad está localizada en el cuello. La cirugía de elección es la tiroidectomía total con disección de las adenopatías cervicales con extensión variable dependiendo de los niveles preoperatorios de calcitonina y los hallazgos ecográficos. Las recomendaciones de la guía de la ATA son las siguientes: Tiroidectomía total y disección de compartimento central del cuello (nivel VI) en aquellos pacientes sin anomalías ecográficas de metástasis ganglionares. Si ecográficamente se comprueba la existencia de adenopatías está indicada la disección ipsilateral de los compartimentos afectados. Si los niveles de Ct son superiores a 200 pg/ml está indicado realizar también disección de compartimentos laterales contralaterales.

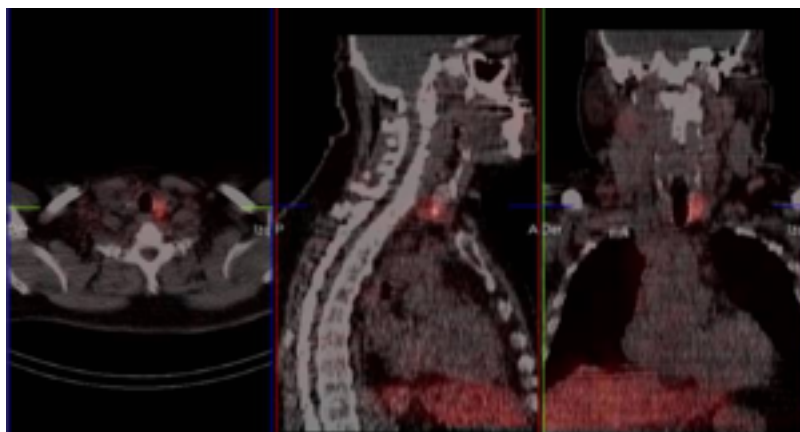
Cuando existe enfermedad persistente o recurrente puede considerarse tanto la radioterapia como la terapia sistémica. La radioterapia externa de cuello y mediastino podría ser beneficiosa en pacientes con alto riesgo de recurrencia local y aquellos con riesgo de obstrucción de la vía aérea, pero hay que tener en cuenta que la radioterapia no reduce los niveles de calcitonina y produce fibrosis y dificulta la posibilidad de cirugías posteriores. En cuanto a la terapia sistémica, dada la baja tasa de respuesta demostrada con quimioterapia convencional, en los últimos años se está desarrollando el uso de inhibidores de la tirosin-quinasa. Actualmente están aprobados dos fármacos para el tratamiento del carcinoma medular de tiroides avanzado y progresivo: Vandetamib y Cabozantinib. Vandetamib ha demostrado en ensayos fase III frente a placebo un incremento de la supervivencia libre de progresión y respuesta parcial en un 45% de los casos tratados, por lo que se indicó en nuestro paciente. Sin embargo, el grado de progresión de la enfermedad cuando se llegó al diagnóstico correcto y el retraso en la cirugía, que como se ha comentado es el único tratamiento curativo en la actualidad, ensombrecieron el diagnóstico justificando la escasa respuesta al tratamiento sistémico.

IMÁGENES

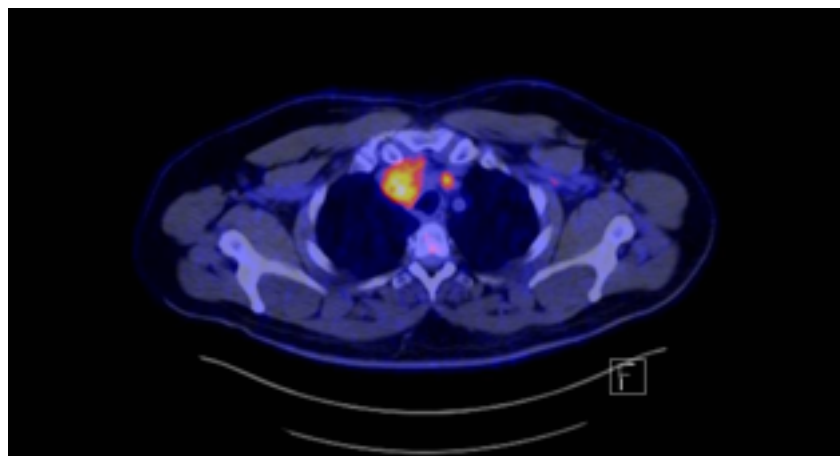
1 TAC de cuello



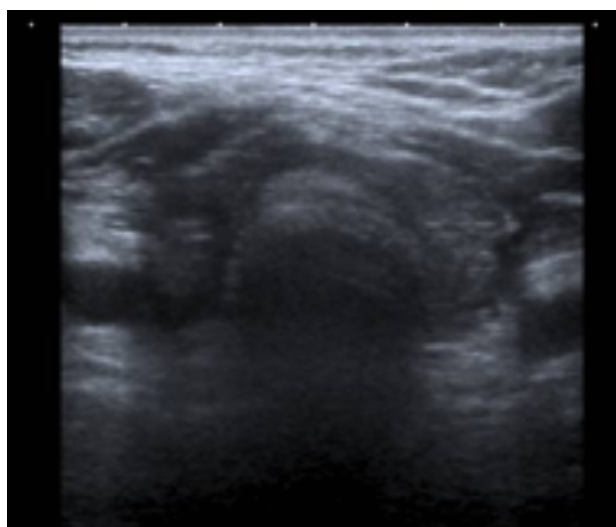
2 Octreoscan



3 PET - TAC



4 Ecografía de Tiroides



BIBLIOGRAFÍA

1. Hazard JB, Hawk WA, Crile G. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; 19:152-61
2. Hundal SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menk HR. A national Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S. 1895-1995. *Cancer* 1998;83:2638-48
3. Hu MI, Ying AK, Jimenez C. Update on medullary thyroid cancer 2014. *Endocrinol Metab Clin N Am* 43:423-42
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015. American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015; 26(1):1-112
5. Wells Jr, Samuel A., et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25(6): 567-610.
6. Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, Romanelli F, Nigri G, Valabrega S, et al. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2015; 82: 280-85.
7. Trimboli P, Cremonini N, Ceriani L, Saggiorato E, Guidobaldi L, Romanelli F, et al. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: retrospective multicenter study. *Clin Endocrinol* 2014; 80:135-40
8. Terezakis SA, LEE NY. The role of radioiodine therapy in the treatment of medullary thyroid cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8:532-40
9. Wells SA, 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; 30:134-41

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- María Molina Vega¹, Antonio Omiste Romero, Carmen María Cortés Salazar², Óscar Raya Narváez, José Carlos Fernández García¹.
- 1. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.
2. Centro de Salud de Alora (Málaga)

INTRODUCCIÓN

Un porcentaje elevado de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no alcanzan objetivos de control glucémico a pesar de utilizar dosis muy elevadas de insulina. Se considera que existe una resistencia severa a la insulina si se requieren dosis de insulina >2 UI/kg o >200 UI/24h ^{1,2}. Aunque existen múltiples causas de resistencia a la insulina, siempre se debe descartar la existencia de una pseudoresistencia, debido a mala técnica de inyección, almacenamiento incorrecto de insulina u omisión de dosis ¹.

CASO CLÍNICO

Varón de 54 años, diagnosticado de diabetes mellitus con 29 años, autoinmunidad negativa y mal control metabólico crónico, a pesar de usar diversos antidiabéticos orales, múltiples pautas insulínicas y elevadas dosis de insulina. Es derivado al Hospital de Día de Diabetes del Hospital Virgen de la Victoria para valoración.

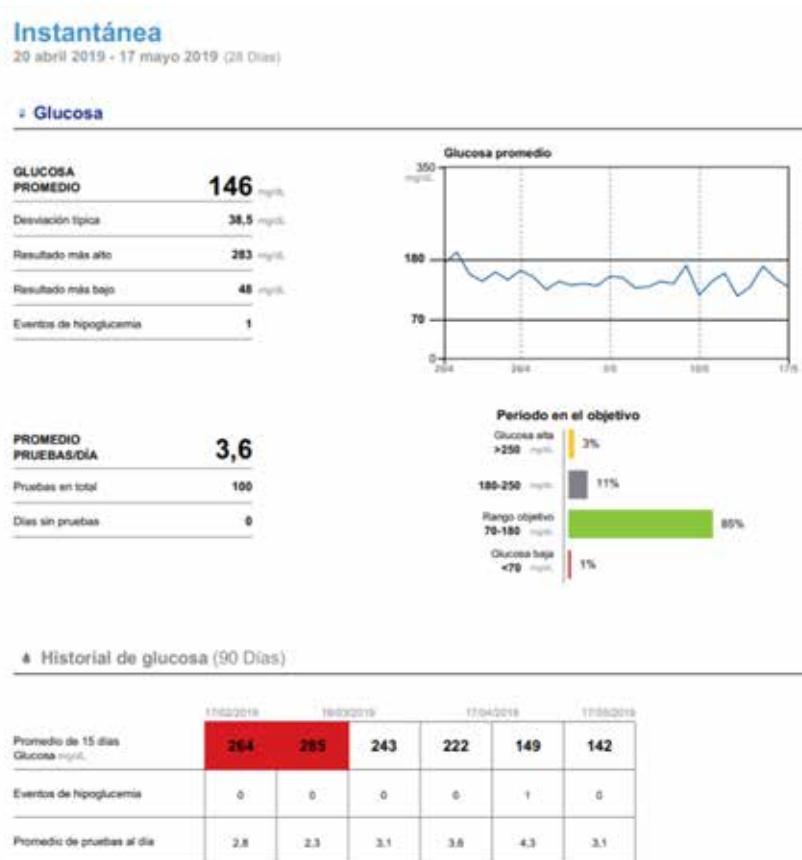
Visita basal: Peso 71.5 kg, IMC 23.3 kg/m². Tratamiento: insulina mixta 50/50 140I U/24h (1.95 UI/kg). HbA1c $>14\%$. El paciente refiere técnica de inyección adecuada. Se modifica a pauta bolo-basal: glargina U300 50 UI + lispro U200 10 UI en cada comida + pauta correctora.

En sucesivas revisiones y tras varios cambios de terapia, el control metabólico sigue siendo pésimo, con HbA1c $>12-14\%$.

Última visita de revisión: Glargina U300 105 UI/día + insulina faster aspart 188 UI/día (total 293 UI/24h; 4.09 U/kg) + dapagliflozina 10 mg + sitagliptina 100 mg. HbA1c $>14\%$, antiGAD y antiIA2 negativos, péptido C 1.78 ng/ml (0.81-3.85). El paciente vuelve a referir a adherencia y técnica adecuada.

Se plantea derivación a Genética para descartar síndrome de resistencia a la insulina, pero previamente enfermero educador repasa técnica de inyección, detectándose que el paciente no retira el capuchón de la aguja para administrarse la insulina. Tras subsanar este error, se mantienen antidiabéticos orales y se modifica pauta insulínica: glargina U300 16 UI/día + aspart con pauta correctora si precisara.

Tras un mes: no requiere insulina rápida, glucemia media 146 ± 38.5 mg/dl (3.6 controles/día). HbA1c 9.2%. En la figura 1 se muestra la descarga del glucómetro en la última visita.



- **FIGURA 1:** Descarga del glucómetro en la última visita. Podemos observar la media de glucemia >200 mg/dl en las visitas previas.

DISCUSIÓN

La resistencia a la insulina se caracteriza por una respuesta alterada a la insulina endógena o exógena³. Aunque la resistencia a la insulina es común en sujetos con DM2, los casos de resistencia severa a la insulina siguen siendo relativamente poco frecuentes¹.

Existen múltiples causas conocidas de resistencia a la insulina², tal como se muestra en la tabla 1, incluyendo trastornos poco frecuentes y de causa genética.

• **TABLA 1:** Causas de resistencia a la insulina.

Síndromes de resistencia grave a la insulina: <ul style="list-style-type: none">• Tipo A, debido a alteraciones en el gen del receptor de la insulina• Tipo B, debido a anticuerpos frente al receptor de la insulina• Tipo C, causa desconocida o síndrome HAIR-AN (Hyperandrogenism, Insulin Resistance, and Acanthosis Nigricans)
Fármacos: <ul style="list-style-type: none">• Glucocorticoides• Antipsicóticos atípicos• Inhibidores de la calcineurina• Inhibidores de la proteasa• Anticonceptivos orales
Enfermedades endocrinas: <ul style="list-style-type: none">• Acromegalia• Glucagonoma• Tirotoxicosis• Síndrome de Cushing• Feocromocitoma
Anticuerpos antiinsulina
Lipodistrofia asociada al VIH
Causas fisiológicas: <ul style="list-style-type: none">• Estrés grave: trauma, sepsis, cirugía, cetoacidosis diabética• Embarazo• Pubertad
Pseudorresistencia: <ul style="list-style-type: none">• Mala técnica de inyección de insulina• Almacenamiento incorrecto• Trastorno facticio

En los casos de resistencia grave a la insulina, antes de modificar o intensificar el tratamiento, debe descartarse que no se esté haciendo correctamente, es decir, la presencia de una pseudorresistencia a la insulina. La pseudorresistencia a la insulina puede ser resultado de falta de adherencia al tratamiento, mala técnica de inyección de insulina, almacenamiento inadecuado de la misma o trastorno facticio u omisión consciente de la dosis con el objetivo de obtener un beneficio.

La pseudoresistencia a la insulina se puede descartar realizando una prueba de tolerancia a la insulina². El paciente debe estar en ayunas y tener una glucemia >150 mg/dl. Durante esta prueba se administra una dosis de insulina de acción rápida que se puede calcular con la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis de insulina} = \frac{\text{Glucosa en sangre } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right) - 100}{\frac{1500}{\text{peso (kg)} \times 1}}$$

La glucemia capilar se debe controlar cada 30 minutos durante un período de 4-8 horas. Si no se consigue producir normoglucemia o hipoglucemia en las primeras 4 horas se debe administrar una segunda dosis de insulina. Si aun así, a las 8 horas, no se ha inducido normo o hipoglucemia, se considera el test confirmatorio de la presencia de resistencia grave a la insulina.

En este caso, el repaso de la técnica de inyección con el enfermero educador nos llevó a detectar dónde radicaba el problema. Sin embargo, el paciente ha estado, durante mucho tiempo, no controlado sin detectarse el error. Una correcta técnica de inyección de insulina es esencial para el control óptimo de la diabetes, atendiendo tanto a la elección de la zona de inyección, la aguja, el procedimiento de la administración de insulina como tal y el cuidado de la piel⁴.

Algunos estudios han evaluado los errores relacionados con la administración de la insulina. Un estudio transversal⁵ cuyo objetivo era identificar los fallos más comunes en la técnica de autoadministración de la insulina, encontró que el 21% de los participantes presentaban falta de conocimiento de los distintos pasos para la administración de la insulina y que de media el 61% de los pasos se realizaron correctamente. Por otro lado, De Coninck et al.⁶ utilizaron un cuestionario sobre la técnica de inyección de insulina desarrollado por ellos mismos para consultar a los pacientes sobre cómo se administraban la insulina, detectando varios errores que incluían el no cambiar el punto de inyección, administrar la insulina en lesiones lipohipertróficas, la reutilización de agujas o la inyección a través de la ropa. Cuando se les preguntó a los pacientes la razón por la que cometían estos errores muchos lo atribuían a no haber adquirido las habilidades para administrarse la insulina. Por su parte, Trief et al.⁷, también a través de un cuestionario en una población de pacientes con diabetes identificaron que el 43.3% de los pacientes no siempre administraba la dosis correcta de insulina, que el 71.7% no siempre la administraba en el horario indicado, que más del 38% presentaba lesiones lipohipertróficas y que más de un 25% de los pacientes no rotaba el sitio de inyección. Sin embargo, más del 80% referían encontrarse seguros realizando la autoinyección de insulina.

CONCLUSIONES

Cuando nos encontremos ante casos de pacientes con una resistencia a la insulina grave, antes de aumentar la dosis de insulina de forma progresiva se debe descartar que la falta de efecto de la misma se deba a una mala administración, no sólo preguntando al paciente, que puede tener una percepción incorrecta de su propia habilidad y conocimientos, sino con la ayuda de un enfermero educador que repase la técnica de inyección de insulina. Todos los pacientes que vayan a administrarse insulina deben recibir una formación adecuada para llevar a cabo este proceso, ya que tiene una gran importancia para el control de la diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

1. CHURCH, Timothy J. & HAINES, Stuart T. "Treatment Approach to Patients with Severe Insulin Resistance". Clin Diabetes. 2016;34(2):97–104.
2. OVALLE, F. "Clinical approach to the patient with diabetes mellitus and very high insulin requirements". Diabetes Res Clin Pract. 2010 Dec;90(3):231-42.
3. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. "Consensus development conference on insulin resistance". Diabetes Care 1997;21:310–314
4. MOLINA-VEGA, María & FERNÁNDEZ-GARCÍA, Diego J. Insulin injection technique: step by step review and recent advances. Educación Diabetológica Profesional. 2016 Dec; 3: 42-45
5. STACCIARINI, TSG et al. "Insulin self-administration technique with disposable syringe among patients with diabetes mellitus followed by the family health strategy". Rev Latino-am Enfermagem. 2009;17(4):474–80.
6. DE CONINCK, C et al. "Results and analysis of the 2008–2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey". J Diabetes. 2010;2(3):168–79
7. TRIEF, PM et al. "Incorrect Insulin Administration: A Problem That Warrants Attention". Clin Diabetes. 2016 Jan;34(1):25-33.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Del Can-Sánchez, DJ; Dueñas-Disotuar, S; Piñar-Gutiérrez, A; Déniz-García, A; De Lara-Rodríguez, I; Soto-Moreno, A; Mangas-Cruz, MA.
- Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente con asignación de sexo femenino al nacimiento que consultó inicialmente a los 12 años en Endocrinología Pediátrica de otro centro manifestando una identidad de género masculina. Se inició estudio constatándose en los años siguientes la presencia de amenorrea primaria (con ausencia de respuesta a estrógenos + progestágenos), cariotipo 46XY y respuesta normal al test de estimulación con 2500 UI de HCG con elevación de testosterona, siendo catalogado de pseudohermafroditismo masculino (o Síndrome de Morris). Posteriormente se identificaron entre los familiares: 1 hermana y 2 primas diagnosticadas también de pseudohermafroditismo masculino.

El paciente abandonó el seguimiento y a los 24 años lo retomó acudiendo a Ginecología con el objetivo de terminar el estudio y reafirmar su identidad masculina mediante cirugía de reasignación de sexo. La exploración física en ese momento era correspondiente a un fenotipo femenino con mamas Estadio III-IV de Tanner, vulva y clítoris de tamaño normal, sin masas palpables en ingles y vagina de longitud normal, con ausencia de útero y ovarios en ecografía transrectal. En la analítica destacaba LH 24.5 mUI/ml (ligeramente elevada), FSH 2.3 mUI/ml, Testosterona 8.8 nmol/L (ligeramente disminuida), Estradiol 12 pg/ml, Progesterona 0.80 ng/ml y Prolactina 149 µUI/ml. Se realizó estudio genético detectándose mutación puntual del gen del receptor de andrógenos (cambio de Citosina por Guanina en el exón 2) confirmándose el diagnóstico de Síndrome de Morris y fue derivado posteriormente a la Unidad de Atención a Personas transexuales por su deseo de reasignación de sexo mediante cirugía donde se completó el estudio con RM abdomino-pélvica visualizándose criptorquidia bilateral.

Actualmente el paciente está a la espera de gonadectomía bilateral y pendiente de decidir la mejor opción de tratamiento sustitutivo postgonadectomía con la dificultad que conlleva el tener una identidad de género claramente sentida y expresada como masculina y la resistencia intrínseca a los andrógenos que presenta.

DISCUSIÓN

El presente caso fue diagnosticado como Síndrome de Morris.

El síndrome de Morris es causado por una mutación en el gen que codifica el receptor de andrógenos (RA), localizado sobre el cromosoma X y tiene una prevalencia de 1 caso por cada 20.000-64.000 RN varones.¹

Las mutaciones inactivadoras del gen RA pueden causar anomalías cualitativas o cuantitativas en la función de los receptores condicionando diferentes grados de resistencia a la acción androgénica. Dependiendo del grado de resistencia se manifestarán distintos fenotipos: desde sujetos con diferentes grados de virilización, hipospadias o escroto bífido¹ (resistencia parcial); a individuos con caracteres sexuales secundarios femeninos, genitales externos femeninos y criptorquidia (feminización testicular completa/resistencia completa o Sd de Morris).

Nuestro caso presenta un trastorno de la diferenciación sexual definido como síndrome de insensibilidad a los andrógenos en su forma completa o Sd de Morris. Este síndrome se caracteriza por la resistencia completa de los tejidos diana a la acción de las hormonas masculinas, desarrollando estos individuos un fenotipo femenino a pesar de tener un cariotipo XY, presencia de testes y concentraciones normales de testosterona.

Dentro del diagnóstico diferencial, en el Síndrome de Klinefelter (47XXY), existe una virilización incompleta manifestada con micropene, ginecomastia y niveles disminuidos de testosterona por hialinosis y atrofia testicular. Por otro lado, podemos hacer referencia a la disgenesia gonadal completa o síndrome de Swyer (46XY) y al síndrome de Mayer-Rokitansky-Hauser (M-R-H). Ambos manifiestan un fenotipo femenino. Sin embargo, ni en el Swyer ni en el síndrome de M-R-H hay testículos. En el Swyer, hay un sexo cromosómico XY pero hay un silenciamiento del gen SRY, por tanto, no hay una diferenciación de la gónada bipotencial primitiva a testículo. En cambio, en el Síndrome de M-R-H, hay un sexo cromosómico XX y ovarios presentes aunque cursa con ausencia de estructuras Mullerianas (trompas, útero y dos tercios de vagina).

Dado que el Síndrome de Morris suele asociar criptorquidia, el riesgo de tumorigénesis en las gónadas intraabdominales está presente, siendo del 2% a partir de los 35 años. Los tumores (tumores de células germinales y gonadoblastomas) se generan aproximadamente del 1.5 al 2 % de los testículos no descendidos, más a menudo en los testículos abdominales que en los inguinales.²

Por ello, se sugiere que la gonadectomía se retrase hasta después de la aceleración del crecimiento puberal y la feminización. Este enfoque también respeta la autonomía del paciente. Sin embargo, en algunas situaciones, la necesidad de aliviar los síntomas de incomodidad de los testículos labiales o inguinales puede justificar la extracción de los testículos antes de la pubertad.³

Habitualmente en el Síndrome de Morris, el sexo asignado al nacer suele ser el femenino y el tratamiento sustitutivo postgonadectomía consiste en la administración de estrógenos.⁴

Nuestro caso presentaba una asignación de sexo al nacer femenino pero una identidad de género claramente masculina, motivo por el que consultó desde la infancia. Hemos encontrado 2 casos similares descritos de alteraciones de la diferenciación sexual asociadas a incongruencia de género.^{5,6,7}

T'Sjoen et al.^{5,7}, describen a un sujeto con Síndrome de Morris sometido a gonadectomía con 18 años y sustituido hormonalmente a posteriori con estrógenos. El desarrollo mamario potenciado por estos estrógenos propició rechazo hacia sus caracteres sexuales secundarios y por este motivo, acudió a consulta con deseo de ser sometido a cirugía de reasignación de sexo. A continuación, se le trató con testosterona como tratamiento hormonal sustitutivo, sin conseguir resultados de virilización, aunque objetivando una densidad mineral ósea normal. Actualmente no se dispone de más seguimiento del paciente.

Kulshreshtha et al.,^{6,7} relatan el caso de otro Síndrome de Morris con identidad de género masculina. Se trataba de un paciente hindú que ya había manifestado identidad masculina a los 11 años, y que consultó para ser sometido a cirugía de reasignación de sexo con el objetivo de conseguir un mayor reconocimiento social al presentar un fenotipo masculino. Al ser paciente aún prepúber, el equipo médico desaconsejó la cirugía genital y decidieron reevaluar al paciente tras la misma para decidir la actitud a seguir.

Las alteraciones de la diferenciación sexual son condiciones que pueden interferir con aspectos complejos de la identidad de género, el rol de género, el funcionamiento sexual y psicológico de la persona. Además, las decisiones que los médicos y los padres toman sobre la asignación del sexo de un niño no siempre suelen ser adecuadas.

Nuestro caso presentaba una clara manifestación de identidad masculina. Administrar estrógenos sería una acción contraproducente y ocasionaría una sensación de rechazo hacia su cuerpo aún mayor. Por otro lado, la opción de THS con testosterona podría resultar controvertida e ineficaz ya que existe una resistencia completa a los andrógenos.⁸ Por este motivo se está considerando como opción terapéutica en este caso realizar la mastectomía como primer paso y utilizar un modulador selectivo de receptor de estrógenos (MSRE), que actúan como agonistas selectivos a nivel óseo, pero no en el resto de los tejidos logrando así evitar la desmineralización ósea, y como segunda opción, la utilización de estrógenos una vez intervenido el paciente.

En el Síndrome de Insensibilidad Parcial a los Andrógenos (SIPA), con asignación de género masculino sí hay más experiencia a corto plazo. A un niño prepuberal se le administraron altas dosis de testosterona, lo que resultó en un mayor crecimiento fálico que las dosis habituales⁹, y dos niños prepúberes fueron tratados exitosamente con dihidrotestosterona transdérmica (DHT)¹⁰, pero no se han evaluado sistemáticamente la eficacia y seguridad de estos tratamientos a largo plazo para superar la resistencia a los andrógenos.

El uso de un inhibidor de la aromatasa o tamoxifeno puede ayudar a prevenir el desarrollo de la ginecomastia en sujetos con SIPA, pero esto sólo se ha publicado en algunos casos^{11,12}. Grino PB et al¹², defiende el uso de tamoxifeno como tratamiento eficaz de la ginecomastia puberal en pacientes con SIPA.

En conclusión, este caso, al tratarse de un paciente con Síndrome de insensibilidad androgénica en su forma completa (fenotipo femenino) e identidad de género masculina, es relevante por la dificultad que engloba su manejo terapéutico, ya que el uso de testosterona postgonadectomía como tratamiento hormonal sustitutivo es ineficaz y no existe evidencia científica actualmente sobre otras opciones terapéuticas que permitan el manejo adecuado de estos pacientes haciendo que prevalezca su identidad de género.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hughes IA, Werner R, Bunch T, Hiort O. Androgen insensitivity syndrome. *Semin Reprod Med.* 2012;30(5):432-442.
2. Dönert U, Wünsch L, Hiort O. "Gonadectomy in complete Androgen Insensitivity Syndrome: Why and When?". *Sex Dev* 2017;11:171–174 DOI: 10.1159/000478082.
3. Purves JT, Miles-Thomas J, Migeon C, Gearhart JP. Complete androgen insensitivity: the role of the surgeon. *J Urol* 2008; 180:1716.
4. Jorgensen PB, Kjartansdóttir KR, Fedder J. Care of women with XY karyotype: a clinical practice guideline. *Fertil Steril* 2010; 94:105.
5. T'Sjoen G, De Cuypere G, Monstrey S, Hoebeke P, Freedman FK, Appari M, Holterhus PM, Van Borsel J, Cools M. Male gender identity in complete androgen insensitivity syndrome. *Arch Sex Behav.* 2011 Jun;40(3):635-8. doi: 10.1007/s10508-010-9624-1
6. Kulshreshtha et al. Philibert P, Eunice M, Khandelwal SK, Mehta M, Audran F, Paris F, Sultan C, Ammini AC. Apparent male gender identity in a patient with complete androgen insensitivity syndrome. *Arch Sex Behav* (2009) 38: 873–875.
7. Meyer-Bahlburg HF. Gender outcome in 46,XY complete androgen insensitivity syndrome: comment on T'Sjoen et al. (2010). *Arch Sex Behav.* 2010 Dec;39(6):1221-4. doi: 10.1007/s10508-010-9640-1.
8. Birnbaum W, Marshall L, Werner R, Kulle A, Holterhus PM, Rall K, Köhler B, Richter-Unruh A, Hartmann MF, Wudy SA, Auer MK, Lux A, Kropf S, Hiort O. Oestrogen versus androgen in hormone-replacement therapy for complete androgen insensitivity syndrome: a multicentre, randomised, double-dummy, double-blind crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Oct;6(10):771-780. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30197-9.

9. Grino PB, Isidro-Gutierrez RF, Griffin JE, Wilson JD. Androgen resistance associated with a qualitative abnormality of the androgen receptor and responsive to high dose androgen therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:578.
10. Ong YC, Wong HB, Adaikan G, Yong EL. Directed pharmacological therapy of ambiguous genitalia due to an androgen receptor gene mutation. *Lancet* 1999; 354:1444.
11. Warne GL, Grover S, Zajac JD. Hormonal therapies for individuals with intersex conditions: protocol for use. *Treat Endocrinol* 2005; 4:19.
12. Saito R, Yamamoto Y, Goto M, et al. Tamoxifen treatment for pubertal gynecomastia in two siblings with partial androgen insensitivity syndrome. *Horm Res Paediatr* 2014; 81:211.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Doulatram Gamgaram VK; Gonzalo Marin M ; Abuín Fernández J ; Sánchez Torralvo FJ ; González Molero I ; Ruíz García I ; Vallejo Herrera MJ ; Hevilla Sánchez F ; Ruiz de Adana M ; Oliveira Fuster G.
- Hospital Regional Universitario de Málaga.

INTRODUCCIÓN

La aciduria 3OH metilglutárica es una rara enfermedad metabólica que se produce por el déficit de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa, que participa en el metabolismo de la leucina y en la formación de cuerpos cetónicos.

CASO CLÍNICO

Niña de 18 meses que acude al Hospital por crisis convulsiva, hipotonía muscular con sospecha de encefalitis. En la analítica destaca hipoglucemia (19mg/dl) no cetósica y acidosis metabólica con anión GAP elevado. Se realiza estudio de hipoglucemia en la edad infantil con el siguiente resultado: Excreción muy amentada de metabolitos de leucina, niveles disminuidos de carnitina libre y normales de carnitina total y esterificada. Se llega al diagnóstico de sospecha de aciduria 3 OH metilglutárica, que se confirma con biopsia de piel.

La clínica de la aciduria 3OH metilglutárica se suele dar en los 2 primeros años de vida y consiste en náuseas, vómitos, diarrea, hipotonía muscular, disminución del nivel de conciencia. Durante las crisis se produce hipoglucemias y acidosis metabólica (por acúmulo de metabolitos), se desencadenan por infecciones, ayuno prolongado o infecciones.

Se inicia tratamiento con dieta baja en proteínas de alto valor biológico, suplemento de aminoácidos exento de leucina y carnitina y se indica evitar ayunos prolongados. Con las correcciones la paciente presenta buena evolución presentando únicamente un ingreso por hipoglucemia asociado a una gastroenteritis por rotavirus. En el seguimiento se realiza estudio genético: variante probablemente patogénica en aparente homocigosis: c.575t>C (p.Phe192Ser) en el gen HMGCL

A los 21 años presenta debut de diabetes con clínica cardinal asociada por lo que se inicia insulinización en terapia basal bolo. En analítica presenta péptido C:0.54ng/ml, Ac. anti Insulina Negativo, Ac. anti Tirosina fosfatasa (IA2) Negativo, Ac. anti Glutamato descarboxilasa, GAD65 >250 UI/ml U/mL. Actualmente la paciente presenta buen control metabólico con Hemoglobina Glicosilada de 6.1%

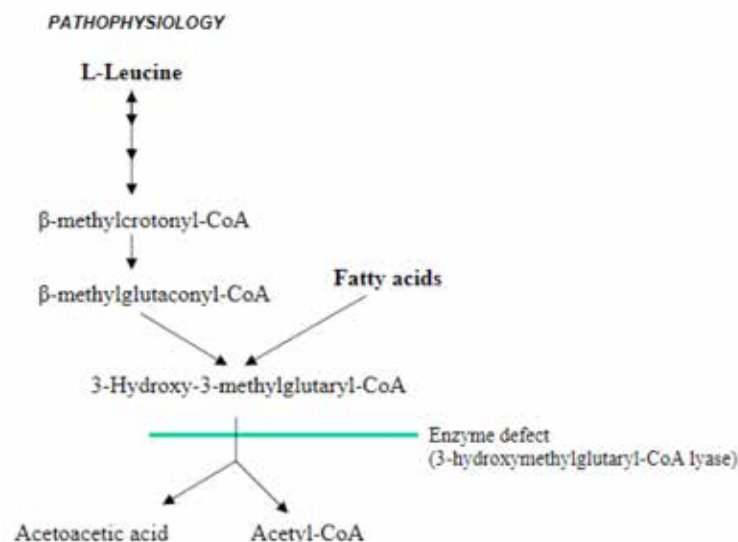
La asociación de ambas enfermedades no está descrita previamente en la literatura. Nos encontramos ante una paciente con DM tipo 1 que no puede presentar cetoacidosis metabólica debido al déficit que presenta de la enzima HMGCL.

DISCUSIÓN

Aciduria 3OH metilglutárica

La deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa (también conocida como deficiencia de HMG-CoA liasa) es un trastorno hereditario poco común (fue descrito por primera vez en 1976) con herencia autosómica recesiva en el que se encuentra alterado el metabolismo de la leucina. Además, el trastorno impide que el cuerpo produzca cuerpos cetónicos, que son compuestos que se utilizan para obtener energía durante los períodos en ayunas. Los signos y síntomas de la deficiencia de HMG-CoA liasa generalmente aparecen en el primer año de vida. La enfermedad cursa con episodios de vómitos, diarrea, deshidratación, cansancio extremo (letargo) y tono muscular débil (hipotonía). Hay casos descritos a miocardiopatía y pancreatitis aguda.

Durante las crisis, los hallazgos analíticos más frecuentes son hipoglucemia hipocetósica y acidosis metabólica con anión GAP elevado. Se produce aumento de la excreción urinaria de los siguientes ácidos orgánicos: ácido 3-hidroxi-3-metilglutárico, ácido 3-metilglutárico, Ácido 3-metil-glutacónico y ácido 3-hidroxi-isovalérico.

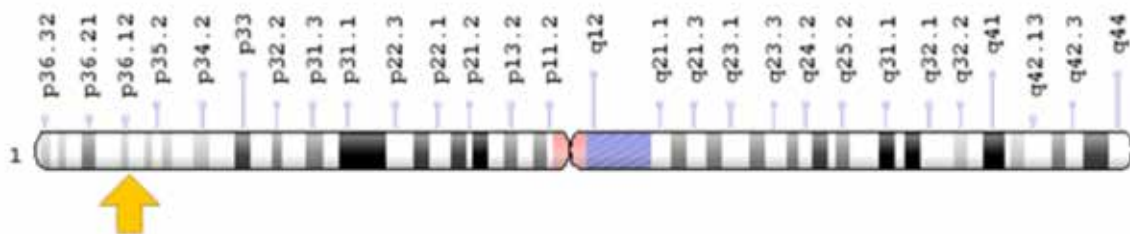


• FIGURA 1: (Fisiopatología de la aciduria 3-OH metilglutárica)

Si no se trata, el trastorno puede provocar problemas respiratorios, convulsiones, coma y muerte. Los episodios a menudo son desencadenados por una infección, ayuno, ejercicio intenso u otros tipos de estrés. La deficiencia de HMG-CoA liasa a veces se confunde con el síndrome de Reye.

La deficiencia de HMG-CoA liasa es una condición rara; Se ha informado en menos de 100 personas en todo el mundo. La mayoría de las personas diagnosticadas con este trastorno han sido de Arabia Saudi, Portugal o España.

Se han identificado más de 25 mutaciones en el gen HMGCL (brazo corto del cromosoma 1) en personas con deficiencia de 3-hidroximetil-3-metilglutaril-CoA liasa (también llamada deficiencia de HMG-CoA liasa). La mayoría de estas mutaciones cambian los aminoácidos individuales en la enzima liasa HMG-CoA



• FIGURA 2: (Genética)

Tratamiento

1) Alimentación

Limitar ingesta de Leucina (proteínas de alto valor biológico a 1.5gr/kg/día) Se considera 0gr de PAVB las frutas, verduras y patatas, alimentos bajos en PAVB especiales (spaguetti, harina)

Proporcionar suficientes aminoácidos esenciales: MAXAMAID X LEU (de SHS) que contiene 25gr de proteínas sin leucina/100gr de polvo.

Evitar ayunos prolongados. Dar por la noche agua+ dextrinomaltosa o maicena para evitar ayunos superiores a 6h si está normal y superiores a 4h si tiene fiebre

2) Cofactores: La carnitina se une a los metabolitos tóxicos intermedios del metabolismo de la leucina, y los elimina a través de la orina. La liasa no tiene tratamiento específico. Por tal motivo conviene administrar tratamiento con carnitina

3) Controles:

Sangre: Carnitemia libre y total, aminoácidos cada 4 meses. Recomendable carnitemia > 40 umoles/l. Análítica general cada 6 meses-1 año

Orina: Ácidos orgánicos en orina 24h, cada 4 meses el primer año de tratamiento, el 3OH 3metilglutárico no desaparece nunca pero si se mantiene <2000mml/mol de creatinina está controlado. Los valores pueden aumentar con fiebre, infecciones o al estar descompensada. Se debe realizar en situación estándar.

Ecocardiograma cada 2-3 años o en situación de fracaso cardíaco.

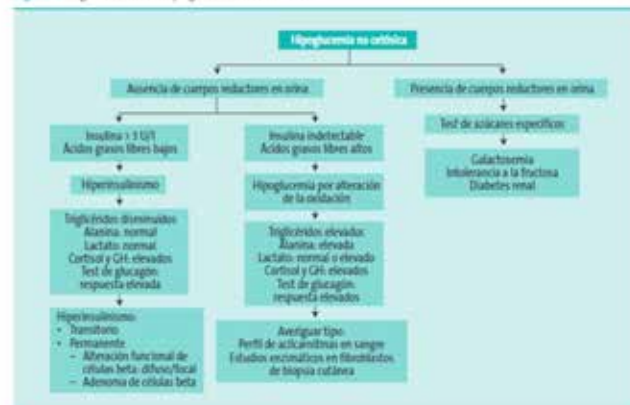
4) En caso de hipoglucemia con pérdida de conocimiento (vía nasogástrica, iv o rectal, suero glucosado al 10%), si no hay pérdida de conocimiento (suero glucosado al 10% por vía oral). Corregir exceso de bases, sueroterapia, carnitina iv 25mg/kg/día

Se denomina hipoglucemia a la existencia de cifras de glucosa en sangre inferiores a las consideradas normales, es decir, valores de glucemia plasmática por debajo de 45 mg/dl (2,5mmol/l) a partir de las 24 horas de vida.

En la aproximación diagnóstica de la hipoglucemia es esencial la extracción de muestras en el momento de la hipoglucemia (punto crítico), además de una cuidadosa anamnesis, la búsqueda de antecedentes familiares y la exploración física. A veces es preciso realizar pruebas funcionales, como tests de ayuno o pruebas de estimulación y sobrecarga para llegar al diagnóstico etiológico. El objetivo terapéutico consiste en recuperar la glucemia con aportes orales o parenterales de glucosa y evitar su repetición, con medidas dietéticas o farmacológicas dependiendo de la etiología.

En el algoritmo diagnóstico de la hipoglucemia, la primera cuestión a resolver es conocer si la hipoglucemia es cetósica o no cetósica. En nuestro caso nos encontramos ante una hipoglucemia no cetósica.

Figura 2. Algoritmo de la hipoglucemia no cetósica.



• FIGURA 3: (algoritmo de la hipoglucemia no cetósica)

Diabetes tipo 1

Los principales genes de susceptibilidad para la diabetes tipo 1 (llamados IDDM1 para el locus del complejo de histocompatibilidad principal [MHC]) se encuentran en la región HLA en el cromosoma 6p. En particular, más del 90 por ciento de los pacientes con diabetes tipo 1 tienen HLA-DR3, DQB1 * 0201 (también denominado DR3-DQ2) o -DR4, DQB1 * 0302 (también conocido como DR4-DQ8), frente a 40 porcentaje de controles con cualquiera de los haplotipos; además, aproximadamente el 30 por ciento de los pacientes tienen ambos haplotipos (heterocigotos DR3 / 4), lo que confiere la mayor susceptibilidad.

CONCLUSIÓN

Presentamos el caso de una paciente diagnosticada en la infancia de aciduria 3OH metilglutárica, posteriormente con 21 años se diagnosticada de DM tipo1.

La asociación de ambas enfermedades no está descrita previamente en la literatura. Dado que la mutación del gen de la aciduria 3OH metilglutárica se produce en el brazo corto del cromosoma 1 y los principales genes de susceptibilidad para la diabetes tipo 1 se encuentran en el brazo corto del cromosoma 6, parece que no existe relación entre ambas.

Dado que la paciente no puede producir cuerpos cetónicos, pueden ser útiles en el tratamiento los iSGLT-2 y ser usados con mayor seguridad.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Lonlay P, Giurgea I, Touati G, Saudubray JM. Neonatal hypoglycaemia: etiologies. *Semin Neonatol*. 2004;9:49-58.
2. Ferrer A, Torres M, Rodríguez Hierro F. Hipoglucemia. Algoritmos Diagnóstico-Terapéuticos en endocrinología pediátrica. Madrid: Editorial Semfar; 1998. p. 233-48.
3. Sperling MA, Menon RK. Differential diagnosis and management of neonatal hypoglycemia. *Pediatr Clin N Am*. 2004;51: 703-23.
4. Stanley CA, Barker L. The causes of neonatal hypoglycemia. *N Engl J Med*. 1999;340:1200.

5. Martínez-Pardo M. Hipoglucemias de etiología metabólica. *Anales Esp Ped.* 2000;52 Supl 1:S1-18.
6. Pié J, Lopez-Vinas E, Puisac B, Menao S, Pié A, Casale C, et al. Molecular genetics of HMG-CoA lyase deficiency. *Mol Genet Metab* 2007;92(3):198-209.
7. Wysocki S, Hähnel R. 3-Hydroxy-3-methylglutaric aciduria: 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase levels in leucocytes. *Clin Chim Acta* 1976;73(2):373-5.
8. Faull KF, Bolton PD, Halpern B, Hammond J, Danks DM. The urinary organic acid profile associated with 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria. *Clin Chim Acta* 1976;73(3):553-9.
9. Gibson KM, Breuer J, Nyhan WL. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: review of 18 reported patients. *Eur J Pediatr* 1988;148(3):180-6.
10. Reimão S, Morgado C, Almeida I, Silva M, Real HC, Campos J. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: Initial presentation in a young adult. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(1):49-52.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Carmen Carretero Marín, Guillermo Martínez de Pinillos Gordillo, Juan Manuel García de Quirós Muñoz, Andrés Jiménez Sánchez, Ruth Lourdes Elizondo González, María Victoria Cózar León.
- Hospital Universitario de Valme.

Paciente de 71 años que solicitó asistencia en urgencias por dolor en miembro superior derecho. Como únicos antecedentes personales presentaba bocio multinodular de más de 40 años de evolución con abandono del seguimiento por su parte y síndrome del túnel carpiano derecho intervenido hace 20 años.

Acudió al servicio de urgencias por dolor en miembro superior derecho de más de tres meses de evolución, localizado en tercio medio humeral derecho en plano posterior de tipo mecánico. El dolor había ido aumentando de manera progresiva, hasta hacerse de reposo. Presentaba limitación funcional para los movimientos en esta extremidad por el dolor y poca respuesta a analgesia habitual.

A la exploración, la paciente presentaba buen estado general; normotensa, eupneica y afebril. Auscultación cardiopulmonar anodina, sin hallazgos en la exploración abdominal. Molestias a la palpación de tercio medio humeral derecho, con dolor a la flexo-extensión forzada y abducción del hombro y codo. Exploración neurológica normal.

Se realizó radiografía simple de miembro superior derecho (imagen 1), en la que se identificó una lesión osteolítica en tercio medio de húmero, compatible con metástasis ósea.

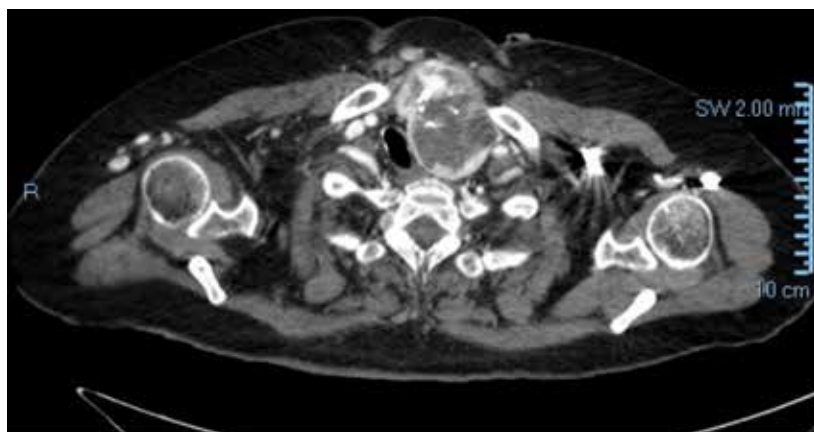
• IMAGEN 1



En analítica de urgencias presentaba discreta linfocitosis (13.000 leucocitos, 60% linfocitos), hemoglobina 11.9 g/dl, bioquímica normal.

Ante estos hallazgos, se cursó ingreso en planta de Medicina Interna para realizar estudio de extensión y localización la neoplasia primaria. Durante la hospitalización se solicitó TAC corporal completo, en el que como hallazgos reseñables se describió la presencia de un bocio intratorácico a expensas de lóbulo izquierdo con lesión de densidad líquida, compatible con quiste, a completar estudio con ecografía (imagen 2), y lesiones pulmonares escasas diseminadas por ambos pulmones, la mayor de ellas en base derecha de 6 mm, descritas como probables granulomas. Hidronefrosis en riñón izquierdo y quistes hepáticos simples. No se describieron lesiones sospechosas de malignidad. En mapa óseo no presentaba más lesiones, aparte de la ya conocida en húmero derecho.

• IMAGEN 2



Ante los resultados descritos se comentó el caso con Traumatología, que decidió realizar biopsia de húmero derecho, previo enclavijado profiláctico dado que riesgo de fractura. El procedimiento se realizó en régimen ambulatorio tras el alta, dada la estabilidad de la paciente y el control de síntomas.

El resultado de la biopsia de húmero se informó como metástasis de carcinoma tiroideo, por lo que se remitió de manera preferente a nuestras consultas.

Al valorar inicialmente a la paciente en consultas se realizó una ecografía tiroidea, en la que se describió un bocio multinodular, con tiroides aumentado de tamaño a expensas de lóbulo tiroideo izquierdo. El lóbulo tiroideo derecho presentaba un nódulo sólido hipoecoico contactando con cápsula tiroidea y protruyendo en ella, junto con una calcificación tosca, se midió este nódulo en 11.4 x 9.7 x 15.5 mm. LTI muy aumentado de tamaño, desplazando tráquea hacia la derecha con gran nódulo heterogéneo que alterna zonas quísticas y espongiiformes, con distinta ecogenicidad, en él se aprecian numerosas calcificaciones, algunas de ellas toscas y otras que impresiones de microcalcificaciones, este nódulo se midió en 65.5 x 26.6 x 68.8 mm. En cadena lateral derecha parecen existir dudosas adenopatías.

Se solicitó PAAF del nódulo de gran tamaño en LTI, así como extracción de tiroglobulina, calcitonina y antígeno carcinoembrionario. Siendo los resultados de

tiroglobulina muy elevados sin anticuerpos interferentes (1715 ng/ml) y los niveles de calcitonina y CEA normales. Por su parte, el resultado de la punción resultó no diagnóstico.

Dada la complejidad del caso se comentó en comité multidisciplinar para realizar el manejo terapéutico más adecuado de la paciente, dada la atípica presentación del caso. Se invitó a participar en este caso a Oncología y Traumatología, junto con los miembros habituales (Endocrinología, Cirugía General, Radiología y Anatomía Patológica).

Durante el comité se decidió la exéresis quirúrgica del bocio como primera medida a realizar y ampliar el estudio de extensión con una gammagrafía ósea para descartar afectación esquelética a otros niveles. Por parte de Traumatología se indicó que, en caso de plantear la escisión quirúrgica de la metástasis ósea humeral, debería hacerse en centro de referencia, dado que esta técnica no se realiza en nuestro hospital, previa valoración por el comité local del centro de referencia. En caso de descartarse abordaje quirúrgico, se plantearía radioterapia externa.

La paciente se sometió a tiroidectomía total con linfadenectomía central, sin incidencias tras el procedimiento, presentando disfonía tras la cirugía pero no hipocalcemia. En el resultado de la biopsia se describió como carcinoma papilar variante folicular en LTI de 95mm, sin invasión extratiroidea pero con permeación linfovascular y otro carcinoma papilar variante folicular de 10 mm en LTD, sin angioinvasión ni extensión extratiroidea.

La gammagrafía ósea (imagen 3) realizada tras la intervención, identificó la captación ósea ya conocida en húmero derecho, compatible con metástasis, sin otros focos sugestivos de malignidad. En este punto la paciente presenta niveles de TG descendidos, en 421 ng/dl.

• IMAGEN 3



La paciente se derivó para tratamiento quirúrgico de la lesión ósea. Se remitió a Comité de Tumores Óseos, donde se descartó inicialmente la cirugía y se indicó el tratamiento con radioyodo de la misma. Sin embargo, las lesiones óseas es esperable que sean resistentes a este tratamiento y que no consiguiéramos el objetivo de dejar a la paciente con la menor carga de enfermedad posible. Dado que una dosis de I-131, sin la exéresis previa de la lesión humeral no sería eficaz e interferiría con el posible efecto terapéutico en los restos postquirúrgicos o metástasis a otro nivel.

Tras reevaluar el caso se indicó la intervención quirúrgica. Sometiéndose la paciente a una resección segmentaria de 12.5 cm de húmero, junto con todo el braquial anterior, parte del tríceps y deltoides. En la pieza anatomopatológica se describe infiltración por metástasis de carcinoma de tiroides con patrón folicular que respeta márgenes de resección. Tras la intervención, tuvo una evolución post-operatoria satisfactoria, sin embargo, precisó un nuevo reingreso y reintervención precoz por movilización del material protésico, realizándose recambio del mismo por una prótesis con anclaje cubital. Durante este segundo ingreso se realizó un TC de tórax de control, por mal control del dolor, en el que se sigue describiendo datos de enfermedad micronodular pulmonar, en probable realización con el proceso oncológico actual, con aumento del tamaño de alguna de ellas.

Se revisó en consultas un mes tras la segunda cirugía, en esta visita se observó un descenso de los niveles de tiroglobulina de 360 ng/dl a 9.54 ng/dl. Se remitió para tratamiento ablativo con yodo radioactivo, previa suspensión durante un mes del tratamiento con levotiroxina. Se administraron 140 mCi de I-131, con una TSH adecuadamente estimulada los niveles de TG ascendieron a 30.9 ng/dl con anticuerpos antitiroglobulina negativos (imagen 4).

El rastreo describió un foco de captación cervical compatible con restos postquirúrgicos junto con otros dos focos en ambas bases pulmonares, posibles metástasis descritas en TC de tórax.

Se solicitó un nuevo TC de tórax a los 6 meses de la dosis de I-131, en la que se observó una disminución del tamaño de la lesión en base pulmonar derecha de 9,7 a 4,5 mm, sin cambios en otros micronódulos pulmonares y disminución del tamaño de las adenopatías paratraqueales derechas. En este momento la TG con supresión está en 0.17 ng/dl.

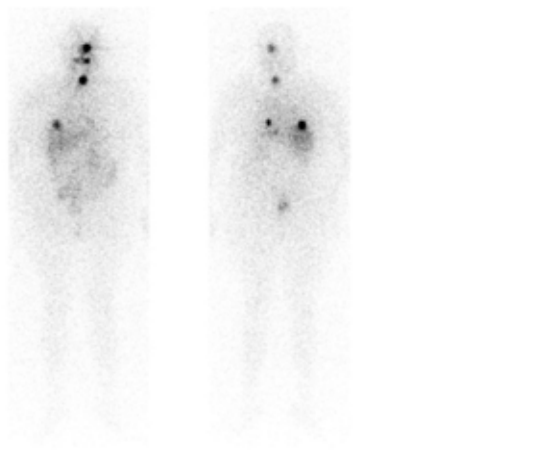
En la ecografía cervical realizada al año de la extirpación del bocio, no se observan restos en lecho quirúrgico y se decidió solicitar nuevo rastreo corporal.

En este rastreo, mostró persistencia de captación en base pulmonar izquierda, sin captación en hemitórax derecho (imagen 5).

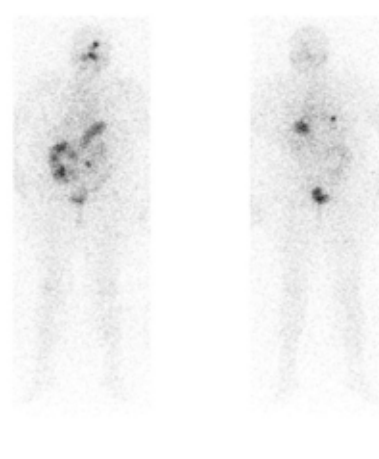
En este rastreo con retirada de tratamiento la tiroglobulina estimulada se encontraba en 1.03 ng/dl. Se administró nueva dosis de 160 mCi de I-131.

En la última revisión tras la segunda dosis de radioyodo, la paciente se encontraba clínicamente asintomática, con TG en supresión <0.04 ng/dl. Clínicamente, asintomática con una leve afonía residual, ya permanente tras la intervención.

• IMAGEN 4



• IMAGEN 5



DISCUSIÓN

Los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (DTC) suelen tener un buen pronóstico, con una tasa de supervivencia a los 10 años del 80-95%. Las metástasis a distancia del CDT se producen en un 5-25% de los pacientes y es la principal causa de mortalidad asociada a esta neoplasia. Después de los pulmones, el hueso es el lugar donde más frecuentemente aparecen metástasis de CDT. El manejo de estas lesiones es importante por el efecto que tiene sobre la calidad de vida de los pacientes y el aumento de la tasa de mortalidad. Sin embargo, dada la escasa frecuencia de estas lesiones, su manejo clínica continua siendo complejo por los pocos datos de los que disponemos.

Las lesiones óseas pueden implicar un aumento de la morbilidad, incluyendo fracturas patológicas, dolor intenso, déficits neurológicos, inmovilidad y deterioro de la calidad de vida. Los datos de distintos estudios sugieren que el tratamiento con I-131 de las metástasis óseas puede mejorar la supervivencia, aunque la misma guía de la ATA 2015 expone que en estos casos rara vez se conseguirá la curación con este tratamiento.

En un estudio reciente aporta datos que apoyan el uso combinado de radioyodo junto con tratamientos localizados de las lesiones óseas vs el tratamiento exclusivo con I-131, puede mejorar la supervivencia global de los paciente con metástasis óseas secundarias a CDT. El individualizar el tratamiento en función del número de metástasis óseas y la aidez de las mismas por el tratamiento con radioyodo puede mejorar la supervivencia en estos pacientes, haciendo que pasemos de un tratamiento paliativo a curativo. Por este motivo, en este caso se decidió realizar un manejo multidisciplinar y, más agresivo del caso, dado que se trataba de un

única metástasis ósea, con posibilidad de exéresis quirúrgica de la misma; se insistió en la intervención para eliminar el hueso como foco de enfermedad, ya que, las metástasis pulmonares también presentes, tendrían una mejor respuesta al tratamiento con radioyodo. Este manejo, nos ha permitido que en la actualidad la paciente sólo presente en una de las bases pulmonares restos de enfermedad y se mantenga con tiroglobulina en supresión indetectable.

Entre las distintas opciones para el manejo de las lesiones óseas se ha descrito el uso de resección quirúrgica, radioterapia, embolización, crioterapia, ablación por radiofrecuencia, anti-resortivos o terapias sistémicas. Estos tratamientos tienen un efecto a nivel local, mejorando el control de síntomas, pero también pueden estar influenciando la supervivencia a largo plazo.

Por ello, creemos que es importante individualizar el manejo de los pacientes con CDT y enfermedad a distancia para asegurar una mejor supervivencia. Es necesaria la realización de más estudios controlados para valorar cual es la mejor opción terapéutica en nuestros pacientes, con el objetivo de mejorar, no solo su calidad de vida sino la expectativa de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L 2016 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 26:1-133.
- Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, Enkaoua E, Turpin G, Chiras J, Saillant G, Hejblum G 2001 Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1568-1573.
- Qiu ZL, Song HJ, Xu YH, Luo QY 2011 Efficacy and survival analysis of 131I therapy for bone metastases from differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 96:3078-3086.
- Wu D, Gomes Lina CJ, Moreau SL, Kulkarni K, Zeymo A 2019 Improved survival after multimodal approach with 131I treatment in patients with bone metastasis secondary to differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. Epub 2019 Apr 24.
- Mazziotti G, Formenti AM, Panarotto MB, Arvat E, Chiti A, Cuocolo A, Dottorini ME, Durante C, Agate L, Filetti S, Felicetti F, Filice A, Pace L, Pellegrino T, Rodari M, Salvatori M, Tranfaglia C, Versari A, Viola D, Frara S, Berruti A, Giustina A, Giubbini R 2018 Real-life management and outcome of thyroid carcinoma-related bone metastases: results from a nationwide multicenter experience. *Endocrine* 59:90-101.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Ruiz García I, Vallejo Herrera MJ, Hevilla Sánchez F, Kishore Doulatram VK, Abuín Fernández J, Sánchez Torralvo FJ.
- Hospital Regional Universitario de Málaga.

INTRODUCCIÓN

Presentamos el caso de una mujer de 37 años con anorexia nerviosa tipo restrictivo que había comenzado 13 años antes. La evolución era tórpida; había precisado numerosos ingresos hospitalarios por peso muy disminuido u otras alteraciones clínicas derivadas del infrapeso. A continuación se describe la sucesión de alteraciones óseas que va padeciendo y que son derivadas de la restricción nutricional autoimpuesta, la poca adherencia al tratamiento nutricional y farmacológico, y la realización de ejercicio físico intenso.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

La paciente acude a urgencias por presentar edema generalizado tras llegar al peso mínimo desde el comienzo del trastorno alimentario, 39 kg. La talla es de 1,67 m y el IMC de 13,9. Había faltado a las últimas consultas en endocrinología. En la última densitometría presentaba un Z score de -5,1 a nivel femoral y no estaba utilizando los bisfosfonatos prescritos.

Durante el ingreso, refiere dolor en talón derecho espontáneo que aumenta con el apoyo. A la palpación, se aprecia una deformidad con aumento del volumen en el talón. En la radiografía se identifica una fractura por avulsión de la tuberosidad posterior del calcáneo derecho originada por la osteoporosis y el uso intensivo diario de la musculatura posterior de la pierna; antes del ingreso caminaba más de 2 horas diarias.

Revisando la historia se determina que ha perdido más de 10 cm de su talla máxima. En la exploración llama la atención una cifosis muy acentuada. Se realizan radiografías de columna, en las que se identifican fracturas grado 2 de T7 y T3, y grado 3 de T9 y T10. Traumatología valora las lesiones y determina que las fracturas son subsidiarias solo de tratamiento farmacológico.

Pocos días después, la paciente relata dolor en la mano derecha desde que cayó por unas escaleras días antes de la hospitalización. En la radiografía de la mano se encuentra una fractura conminuta del quinto metacarpiano. Traumatología decide tratar con la colocación de una férula.

Cuando se diagnosticaron las fracturas descritas, se inició tratamiento con teriparatida (que se mantuvo durante dos años. Posteriormente se instauró tratamiento con denosumab). Se dio de alta cuando hubo mejoría del estado nutricional.

Un mes más tarde acude a urgencias por presentar celulitis necrosante en miembro inferior derecho que se produjo a raíz de una herida en el talón derecho facilitada por la fractura del calcáneo y rozaduras frecuentes con el calzado por el ejercicio físico diario. En el ingreso necesitó tres intervenciones quirúrgicas para desbridamiento y una para injerto.

4 meses más tarde acude a urgencias en silla de ruedas, sin poder caminar desde 3 semanas antes por intenso dolor a nivel lumbar. Se realiza una RM magnética, en la que se encuentra retropulsión del cuerpo de T12 y proliferación discoosteofitaria de T10; ambas lesiones provocan compresión del cordón medular. En quirófano se le realiza fusión lumbosacra.

Tras este último proceso, la paciente queda en silla de ruedas y solo puede caminar distancias cortas con ayuda de un andador.

DISCUSIÓN

La prevalencia de alteraciones óseas en la anorexia nerviosa es muy elevada. Se ha descrito que hasta el 90% de estos pacientes tienen osteopenia y hasta el 40% osteoporosis. El riesgo de fracturas es hasta 7 veces mayor que en sujetos sin el trastorno alimentario.

En la etiología de la osteoporosis en anorexia nerviosa se implican varios factores:

- Hipogonadismo secundario causado probablemente por el déficit de masa grasa y, por tanto, de leptina.
- Hipercortisolismo por la situación de estrés física y psicológica.
- Disminución de la conversión de GH a IGF1 por resistencia a la GH producida por el estado de disminución de ingesta.
- Déficits nutricionales.

Se recomienda realizar una densitometría ósea basal y seguimiento periódico en mujeres que están persistentemente en infrapeso. Además deben considerarse otros factores de riesgo de osteopenia, como historia reproductiva, hábito de

fumar, alcoholismo y medicamentos que afecten al metabolismo óseo; también puede considerarse la presencia de celiaquía o hiperparatiroidismo, sobre todo en mujeres con pérdida ósea grave.

Como en población general con osteoporosis, se recomienda un aporte adecuado de calcio y vitamina D con la dieta, los suplementos y la exposición solar. Hay que ser cautos a la hora de prescribir ejercicio físico, y las recomendaciones deben ser individualizadas. El sobreentrenamiento puede perpetuar la pérdida de peso y amenorrea, y por tanto conducir a pérdida ósea. Además las mujeres con pérdida ósea grave están en riesgo de sufrir fracturas de estrés relacionadas con el ejercicio. El aumento de peso y la restauración de los ciclos menstruales puede aumentar de forma independiente la densidad mineral ósea, y debe ser el primer objetivo.

En cuanto al tratamiento farmacológico, hay varias consideraciones:

- Bisfosfonatos. Hay experiencia limitada de que pueden mejorar la pérdida ósea en mujeres con anorexia nerviosa. Esto no se ha demostrado en adolescentes y hay preocupaciones sobre su seguridad en ambos grupos. No se deben prescribir en pacientes que estén buscando embarazo. Se debe descartar embarazo previamente al inicio del tratamiento. Cuando se prescribe, debe recomendarse anticoncepción incluso en mujeres con amenorrea.
- Teriparatida: existen datos de que puede mejorar la densidad mineral ósea en mujeres adultas, pero no está claro su papel en la pérdida ósea inducida por la anorexia nerviosa. En ficha técnica solo tiene indicación para osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, en varones con aumento de riesgo de fractura, y en el tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica con glucocorticoides en personas con riesgo aumentado de fracturas.
- Denosumab: no hay estudios descritos con su uso.

En el caso de nuestra paciente, se inició tratamiento con teriparatida tras el diagnóstico de las múltiples fracturas descritas, por el mayor potencial teórico tras fracturas establecidas. Posteriormente se inició tratamiento con denosumab. Está descrito en la literatura el uso puntual de denosumab en pacientes con osteoporosis asociada a anorexia nerviosa, sin reportar aumento de las reacciones adversas.

El caso que hemos presentado es un ejemplo del potencial efecto invalidante de una de las complicaciones frecuentes en la anorexia nerviosa, la osteoporosis. Además pone de manifiesto la necesidad de cribar la presencia de un descenso en la densidad mineral ósea en estos pacientes y la falta de evidencia científica sobre el uso de tratamiento farmacológico específico en esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

- Grinspoon S et al. Prevalence and predictive factors for regional osteopenia in women with anorexia nervosa. *Ann Intern Med.* 2000 Nov 21
- Biller BM et al. Mechanisms of osteoporosis in adult and adolescent women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989 Mar
- Inghal V et al. Impaired bone strength estimates at the distal tibia and its determinants in adolescents with anorexia nervosa. *Bone.* 2018 Jan
- Waugh EJ et al. Effects of exercise on bone mass in young women with anorexia nervosa. *Med Sci Sports Exerc.* 2011 May
- Miller KK et al. Effects of risedronate and low-dose transdermal testosterone on bone mineral density in women with anorexia nervosa: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul
- Fazeli PK et al. Teriparatide increases bone formation and bone mineral density in adult women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Apr

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Cózar Dueñas M, Dios Fuentes E, Déniz García A, Del Can Sánchez D, De Lara Rodríguez I, Piñar Gutiérrez A, Benítez Ávila R, Soto Moreno A, Venegas Moreno E.
- Hospital Universitario Virgen del Rocío.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de 26 años que comienza seguimiento en nuestra consulta de metabolopatías en 2016.

En cuanto a antecedentes personales destacar diagnóstico de glucogenosis tipo IIIa al año de edad mediante biopsia hepática, por tanto, con afectación hepática –hipoglucemias como principal problema- y muscular.

Realiza también seguimiento en Cardiología por miocardiopatía hipertrófica secundaria con disfunción sistólica severa -FEVI 35% en última ecocardiografía- con clase funcional reducida -categoría II de la NYHA- y portadora de DAI subcutáneo, encontrándose actualmente en lista de espera de trasplante cardiaco.

En cuanto a otros antecedentes personales destacar hipotiroidismo subclínico y crisis migrañosas con aura.

A su llegada a la unidad realizaba tratamiento con bisoprolol 1.25 mg, ramipril 2.5 mg, pitavastatina 1 mg, carnitina 1 mg/día y eutirox 25 mcg, además de dieta fraccionada con suplementación con harina de maíz nocturna para evitar hipoglucemias, aunque con seguimiento irregular por miedo a ganancia ponderal. La paciente tenía que realizar siempre una toma de madrugada.

En última analítica presentaba glucemia basal 60 mg/dl, transaminasas discretamente elevadas pero mantenidas, láctico normal, así como perfil vitamínico y carnitina (44 mcmol/l).

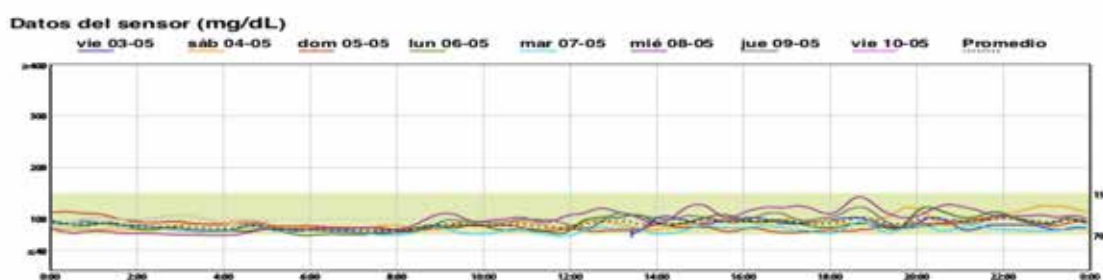
Realiza revisiones periódicas por Digestivo con diagnóstico de leve citolisis y función hepática normal. En la ecografía abdominal presenta hepatomegalia con hepatopatía difusa.

Se recomienda incrementar el aporte proteico a 10 g/día, carnitina 4 g/día e iniciar suplementación con biotina 5 g/día, tras lo cual la paciente alerta sobre el

incremento del número de hipoglucemias y suspende dicho tratamiento. En la siguiente revisión se recomienda monitorización continua de glucosa (MCG) para analizar sobre todo eventos nocturnos, dado que la paciente no presentaba una situación clínica estable -afectación cardíaca severa y mala adherencia terapéutica-.

Se completa además el estudio genético detectando dos variantes tipo polimorfismos en el gen AGL en heterocigosis potencialmente patológicas: exón 26 c.3444C>A; p.Tyr1148Ter. Exón 30 c.3980G>A; p.Trp1327Ter. Ambas producen una terminación prematura del gen.

En cuanto a los resultados de la descarga de MCG se aprecia una reducción llamativa de los eventos de hipoglucemia (en última revisión sólo un 2% del tiempo en hipoglucemia), tanto de forma global como nocturna en relación con ajuste de terapia nutricional, ya que se propone dieta hiperproteica –revisada por dietista de la unidad- consistente en un 25% de proteínas, 50% de hidratos de carbono complejos y evitar azúcares simples, manteniendo Snack de maíz crudo antes de acostarse.



• **FIGURA 1:** Descarga datos de monitorización continua de glucosa MCG (iPro2, Medtronic) durante 7 días (del 3 al 10 de mayo de 2019).

	vie 03-05	sáb 04-05	dom 05-05	lun 06-05	mar 07-05	mié 08-05	jue 09-05	vie 10-05	Promedio
N° valores del sensor	127	288	288	288	288	288	288	61	1.916
Máxima	105	126	114	123	94	143	123	108	143
Mínima	72	79	74	68	66	68	73	86	66
Promedio	92	93	88	89	80	99	93	98	90
Dev. estándar	8	12	9	12	6	19	11	6	13
% dif. media absoluta	21,7	14,6	14,1	5,5	12,2	17,1	19,3	N/A	14,9
Correlación	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
N° calibraciones válidas	2	4	4	3	4	4	5	0	26
Designación	X						X	C	

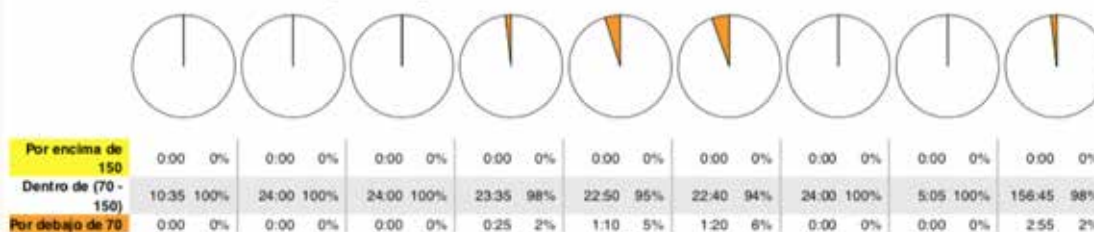
X: Utilice el criterio clínico S: No hay datos del sensor C: No hay valor GS de calibración

• **FIGURA 2:** Descarga MCG, se observa una glucemia promedio en torno a 90 mg/dl con valor mínimo en rango de hipoglucemia en 3 de los 7 días.

Resumen de excursiones (mg/dL/día)

	vie 03-05	sáb 04-05	dom 05-05	lun 06-05	mar 07-05	mié 08-05	jue 09-05	vie 10-05	Promedio total
N° excursiones	0	0	0	1	2	1	0	0	4
N° excursiones altas	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N° de excursiones bajas	0	0	0	1	2	1	0	0	4
Área bajo la curva por encima del límite	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Área bajo la curva por debajo del límite	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0

Distribución de la duración (hh:mm)



• FIGURA 3: Descarga MCG, se describen sólo 4 eventos de hipoglucemia (valor inferior a 70 mg/dl).

Se presenta el caso por su excepcionalidad y por la posibilidad de aunar el tratamiento nutricional y las nuevas tecnologías para mejorar la calidad de vida de este tipo de pacientes, mostrando que la MCG tiene aplicaciones más allá de la diabetes.

DISCUSIÓN

La glucogenosis tipo III o enfermedad de Cori-Forbes es una patología poco frecuente, con una prevalencia aproximada en Europa de 1:80.000 nacidos vivos. Se hereda con patrón autosómico recesivo.

Su fisiopatología se basa en el depósito tisular de glucógeno estructuralmente anormal, existiendo afectación muscular y hepática en el tipo IIIa (85%) y afectación sólo muscular en el tipo IIIb (15%). La elevación de CPK identifica las formas musculares. normalmente resuelto tras la pubertad disminuyendo los requerimientos de glucosa.

Existe un déficit en la enzima desramificante a nivel del gen AGL, si bien se han descrito hasta 30 mutaciones diferentes.

Respecto al espectro clínico, en la infancia y adolescencia cursa con hepatomegalia, hipoglucemia, dislipemia y retraso del crecimiento.

Los síntomas hepáticos mejoran con la edad y desaparecen después de la pubertad, además la mayoría de los pacientes alcanzan la edad adulta, salvo en casos de afectación cardíaca severa. Se han descrito adenomas hepáticos en el 4-25% de los casos, con aumento de riesgo de hepatocarcinoma.

La afectación miopática y cardíaca es muy variable, respecto a esta última se describe hipertrofia ventricular concéntrica en el 30-80% de los casos, incrementándose el riesgo de insuficiencia cardíaca. Suele aparecer en la 3ª-4ª décadas de la vida. Existen pocos datos en la literatura al respecto, sólo hay descrito un caso de trasplante cardíaco.

Respecto al despistaje de complicaciones a largo plazo, se ha constatado recientemente que los pacientes adultos con los subtipos IIIa y IIIb pueden sufrir una significativa pérdida de densidad de masa ósea si se compara con las personas sanas, lo que provocaría un mayor riesgo de potenciales fracturas en cualquier parte del cuerpo y, de manera particular, en la zona lumbar de la columna vertebral. Como medida preventiva puede ser recomendable un aporte suplementario de calcio en situaciones de baja ingesta de calcio a través de la dieta, especialmente en las fases de rápido crecimiento en la infancia.

De forma concreta, se recomienda realización de ecocardiografía basal y repetir cada 12-24 meses salvo anomalías, así como electrocardiograma basal y luego cada 2 años.

En cuanto a despistaje de hepatopatía se recomienda realizar analítica cada 6 meses con perfil general y hepático, ecografía abdominal cada 12-24 meses e incluso RMN/TC abdominal cada 6-12 meses en pacientes de más edad; y en cuanto a despistaje de miopatía realizar exploración física cada 6 meses, electromiografía si presenta clínica sugestiva y órtesis con seguimiento por rehabilitación si precisa.

Respecto al tratamiento nutricional de estos pacientes, como la ruta metabólica de la gluconeogénesis está intacta, la dieta puede incluir todos los precursores de la glucosa (proteínas, lactato, piruvato, glicerol,...). Al contrario de los pacientes con glucogenosis tipo I no hay restricciones para el consumo de sacarosa, lactosa, galactosa y fructosa, debido a que estos carbohidratos no son fuentes de ácido láctico en pacientes con glucogenosis tipo III. Los ácidos grasos no se pueden convertir a glucosa, por lo que el mejor método es restringir el contenido en grasas en la dieta a no más del 20-25% del valor energético total; una limitación que tiene el beneficio añadido de ser saludable para el corazón.

Las miopatías en las glucogenosis tipo IIIa y IIIb son una posible consecuencia de la degradación proteica muscular para proporcionar aminoácidos como sustratos para la gluconeogénesis. El tratamiento recomendado para superar este problema es una dieta de alto valor proteico (alrededor del 25% del valor energético total). Además, se recomienda suplementación con hidratos de carbono de lenta absorción a intervalos de unas seis horas con una dosis de 1.75-2.5 g/Kg de masa corporal, con el propósito de mantener las glucemias en valores normales y la cetonemia por debajo de 0.3 mmol/L. Debe ajustarse la cantidad de almidón de maíz administrada al mínimo posible porque el sobretratamiento puede dar lugar a hipoglucemias sintomáticas por hiperinsulinismo inducido.

Recientemente se ha aprobado el empleo de Glycosade en España, procedente de almidón modificado, que permite mantener la euglucemia durante intervalos más largos de tiempo.

Existen pocos datos en la literatura sobre monitorización continua de glucosa y glucogenosis. Son pocos estudios de pequeño tamaño muestral al tratarse de una enfermedad poco prevalente, y de escasa duración –en torno a 72 h de MCG- pero todos concluyen de forma similar que el ajuste de terapia nutricional con aporte hiperproteico mejora el tiempo total en hipoglucemia en estos pacientes.

CONCLUSIONES

- La glucogenosis tipo IIIa es una enfermedad poco prevalente con afectación clínica variable.
- El objetivo principal mediante tratamiento nutricional es conseguir el máximo control del tiempo total en hipoglucemia, sobre todo en nuestro caso con afectación cardíaca y elevado riesgo de arritmias. Además, las hipoglucemias suponen el principal limitante de la calidad de vida de estos pacientes.
- Resulta fundamental la colaboración multidisciplinar, podemos observar la mejoría de resultados tras la intervención dietética, tanto en nuestro caso como en lo descrito en la literatura.
- Debe tenerse en cuenta la aplicabilidad de las nuevas tecnologías en pacientes complejos más allá de la diabetes, incluso valorarlo como herramienta de mejora de la adherencia al tratamiento, en relación con un mayor acceso a información que les permite tomar decisiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. KISHAMI PS, et al. "Glycogen Storage Disease Type III diagnosis and management guidelines". *Genetics in Medicine*, 2010;12(7):446-6.
2. KASAPKARA CS, et al. "Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I". *European Journal of Clinical Nutrition*, 2014; 68: 101–105.
3. HOOGEVEEN IJ, et al. "A preliminary study of telemedicine for patients with hepatic glycogen storage disease and their healthcare providers: from bedside to home site monitoring". *J Inher Metab Dis*. 2018;41(6):929-936.
4. HERSHKOVITZ E, RACHMEL A, BEN-ZAKEN H. "Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I". *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2001; 24: 863–869.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

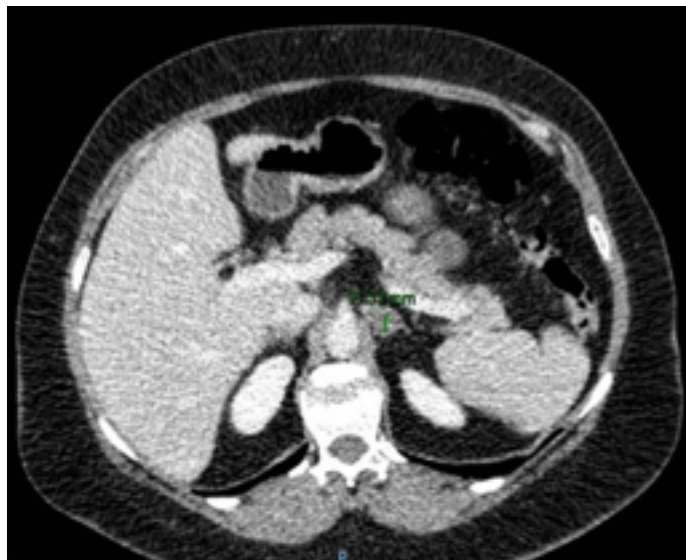
- De Lara Rodríguez, Irene; Martínez Ortega, Antonio Jesús; Cózar Dueñas, Miriam; Déniz García, Alejandro; Piñar Gutiérrez, Ana; Soto Moreno, Alfonso.
- Hospital Regional Universitario de Málaga.

INTRODUCCIÓN

Los luteomas estromales son raros tumores ováricos con comportamiento clínico benigno. Por lo general se observan en mujeres postmenopáusicas. Los efectos estrogénicos son comunes, sin embargo, algunas personas experimentan manifestaciones androgénicas. El diagnóstico es un reto debido al pequeño tamaño de los mismos y a su baja frecuencia lo que obliga a descartar otros tumores productores de hormonas sexuales, aun así, hay que considerarlo como un diagnóstico diferencial en mujeres posmenopáusicas con hiperandrogenismo. Se presenta un caso de una paciente postmenopáusica con hiperandrogenismo y masa suprarrenal que no mejora tras su extirpación.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 60 años con antecedentes de fibromialgia, osteoporosis y gonartrosis además de una hipercolesterolemia, como antecedentes ginecológicos destaca menopausia a los 52 años y tres gestaciones, dos de ellas a término. Se encuentra en estudio por nuestro servicio por una hiperparatiroidismo primario. Durante el seguimiento de dicha patología la paciente refiere comenzar con hirsutismo y caída del cabello frontoparietal junto con un marcado aumento de las cifras de testosterona plasmática con DHEAS y Delta 4 Androstendiona en rango (Tabla 1) Se realiza TAC abdominal en que se aprecia un adenoma suprarrenal izquierdo con discreto aumento del tamaño (Imagen 1), ecografía tiroidea en la que se aprecia lesión nodular sólida en relación con la paratiroides de unos 8 mm en borde inferior del lóbulo tiroideo derecho, además de un discreto aumento de tamaño del tiroides con presencia de múltiples nódulos. En la ecografía ginecológica se observan ovarios de pequeño tamaño, atróficos sin evidencia de patología. Y un útero con aumento del grosor endometrial sin observarse lesiones focales significativas en el mismo.



Se descarta la presencia de hipercortisolismo endógeno con test Nugent negativo, metabolitos de catecolaminas negativos y coeficiente Aldosterona/ARP normal. Así mismo se descartan déficits enzimáticos tras la estimulación con ACTH (tabla 2).

Test Nugent	23,7 nol/l CP 0,8 ug/dll
Ac. Vanil Mandélico	15 nmol/mgCr [0-45.2]
AC. Homovanillinico	34 nmol/mgCr [0-56.5]
Metanefrinas	0.4 nmol/mgCr [0-0.90]
Normetanefrinas	1.3 nmol/mgCr [0-2.00]
5-OH-Indol Acético	10 nmol/mgCr [0-34]
Cociente Aldosterona/ARP	20,3

• TABLA 2

Dado los hallazgos en las pruebas complementarias y ante la sospecha de un probable adenoma suprarrenal izquierdo se decide realizar una suprarrenalectomía izquierda y una paratiroidectomía inferior izquierda. De los resultados anatomopatológicos de la pieza suprarrenal se desprende una formación nodular de apariencia quística con hemorragia intramedular sin células neoplásicas y en la paratiroides se confirma la presencia de adenoma.

Tras la cirugía la paciente mantiene cifras de Testosterona en ascenso con hiperandrogenismo marcado por lo que se realiza nuevo TAC abdominal en el que no descartan nueva colección suprarrenal, se decide no realizar nueva cirugía ya que estos hallazgos no son concluyentes sumado a que no se ha resuelto la sintomatología. En dicho momento la paciente comienza con sangrado vaginal.

Es entonces cuando se plantea una más que probable patología ovárica a pesar de la normalidad de las pruebas complementarias por lo que se deriva a ginecología donde se practica una salpingooforectomía bilateral y encontrándose como hallazgo anatomopatológico un luteoma estomal ovárico. En el perfil inmunohistoquímico destaca positividad para alfa-inhibina, calretinina y receptores de andrógenos en las células tumorales.

Tras la cirugía la paciente presenta una mejoría ostensible de la clínica hiperandrogénica y desaparición del sangrado vaginal con normalización de las cifras de testosterona.

	Inicialmente	Precirugía Adrenal	Postcirugía Adrenal	Precirugía Ovárica	Postcirugía Ovárica
Testosterona (nmol/L) [0,22-2,9]	4,5	8	10,9	14,3	0,6
DHEAS (μmol/L) [1,8-9,25]	1,7	1		1,8	1,8
Delta 4 Androstendiona (nmol/L) [1-11,5]	8,87				5,76

• TABLA 1

DISCUSIÓN

Los luteomas ováricos son poco frecuentes ya que presentan el 0,1% de los tumores ováricos. En un 80% de los casos aparecen en mujeres postmenopáusicas. Aunque en la mayoría de los casos se presentan como un aumento de la sintomatología causada por un exceso de estrógenos, en raras ocasiones, predomina la clínica androgénica como es en nuestro caso destacando la presencia de hirsutismo. Son poco estudiados debido a su escasa incidencia, así mismo, hay pocos casos publicados, probablemente por su difícil diagnóstico que suele ser de exclusión una vez descartadas otras causas.

Son tumores pequeños, de menos de 3 cm, unilaterales y bien circunscritos. Están formados por células esteroideas que derivan del estroma ovárico especialmente si hay hipertecosis a diferencia de los tumores de células de Leyding que suelen aparecer en el hilio. Más detalladamente proceden de células indiferenciadas fusiformes de dicho estroma o de sus células derivadas que son las llamadas células luteinizadas. En su estudio anatomopatológico no se encuentran cristaloides de Renke tal y como se descartó en el caso presentado.

Presentan variables presentaciones clínicas debidas a la producción de hormonas como los estrógenos, la testosterona o los progestágenos. El síntoma clínico más común es el sangrado vaginal tal y como presentaba nuestra paciente, que aparece hasta en un 60% de los casos. Sin embargo, los signos de virilización como el hirsutismo del caso, no son tan frecuentes ya que solo están descritos en el 12% de las pacientes. Si encontramos signos de virilización junto con testosterona elevada y DHEA normales y ausencia de déficit de 21-hidroxilasa debemos plantearnos la presencia de un tumor anexial ya que estas causas nos descartan que la fuente productora de andrógenos sea la glándula suprarrenal. Aun así, en nuestro caso, se realizó la resección del posible adenoma adrenal objetivado en las pruebas de imagen, sin embargo, no hubiera sido necesario dado los hallazgos analíticos, por esta razón así como por los resultados anatomopatológicos de la pieza no se llevó a cabo una segunda intervención para resecar el remanente postquirúrgico.

Al ser tumores tan pequeños y con ecogenicidad moderada el diagnóstico mediante técnicas de imagen es difícil, tal y como ocurrió en el caso, en ningún momento se visualizó ni por TAC ni por ecografía trasvaginal por lo que supone un reto diagnóstico.

Con respecto al tratamiento, aunque son tumores benignos, en un elevado porcentaje de los casos se opta por la salpingo-oufrectomía bilateral por la necesidad del control de los síntomas asociados a la virilización como en el caso expuesto. En los casos en que no esté claro que el exceso estrogénico haya provocado atipias endometriales se opta por realizar en el mismo acto quirúrgico una histerectomía.

CONCLUSIÓN

En casos de clínica androgénica y estrogénica con elevación de la testosterona con el resto las determinaciones analíticas y funcionales dentro de la normalidad debemos pensar en tumores virilizantes ováricos. Además, debemos tener en cuenta que debido a su tamaño y características pueden no ser visibles mediante técnicas de imagen. Por todo ello este tipo de tumores supone un reto diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bulun, SE. Fisiología y anatomopatología del eje reproductor femenino. En: Melmed, S., Polonsky, Ks., Larsen, P., Kronenberg, HM. Williams tratado de Endocrinología. 13. Elsevier; 2013. 590-663.
2. Higón, M., Pardo, J. F., Vila, M. J., Domingo, S., Lázaro, G., & Pellicer, A. (2006). Tumor ovárico secretor de andrógenos en una mujer posmenopáusica. *Progresos En Obstetricia y Ginecología*, 49(2), 77–81.
[https://doi.org/10.1016/S0304-5013\(06\)72570-5](https://doi.org/10.1016/S0304-5013(06)72570-5)
3. Martín, P., Díaz, J. A., & Charro, A. (2009). Tumor de células de Leydig en mujer posmenopáusica. *Endocrinología y Nutrición*, 52(2), 51–53.
[https://doi.org/10.1016/s1575-0922\(05\)70986-4](https://doi.org/10.1016/s1575-0922(05)70986-4)
4. Suárez, L., & Fresco, R. (2004). Tumor de células de Leydig del ovario como causa de virilización en una paciente posmenopáusica. *Clinica e Investigación En Ginecología y Obstetricia*, 31(2), 67–70.
[https://doi.org/10.1016/S0210-573X\(04\)77305-0](https://doi.org/10.1016/S0210-573X(04)77305-0)
5. Abehsera Davó, D., Prieto Pozuelo, M., Hardisson Hernáez, D., Hernández Gutiérrez, A., López Carrasco, A., & Riveiro Villanueva, J. (2012). Luteoma estromal ovárico como causa de virilización en la mujer posmenopáusica. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 55(3), 125–129.
<https://doi.org/10.1016/j.pog.2011.09.004>
6. Ramírez, J. A., Suescún, Ó., & Palomino, M. C. (2010). A case report and literature review of steroid cell tumours, not otherwise specified. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 61(1), 61–66.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Sánchez Torralvo FJ, Gonzalo Marín M, Abuín Fernández J, Ruiz García I, Vallejo Herrera MJ, Hevilla Sánchez F, Doulatram Gamgaram VK, Olveira G.
- Unidad de Nutrición. UGC de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario de Málaga.

CASO CLÍNICO

Tratamos el caso de una mujer de 66 años, independiente para las actividades de la vida diaria. Como antecedentes médicos de interés, destacan dislipemia y diverticulosis colónica. Estenosis del canal lumbar por hernia discal complicada, de la cual se intervino y es portadora de electroestimulador medular por radiculopatía residual.

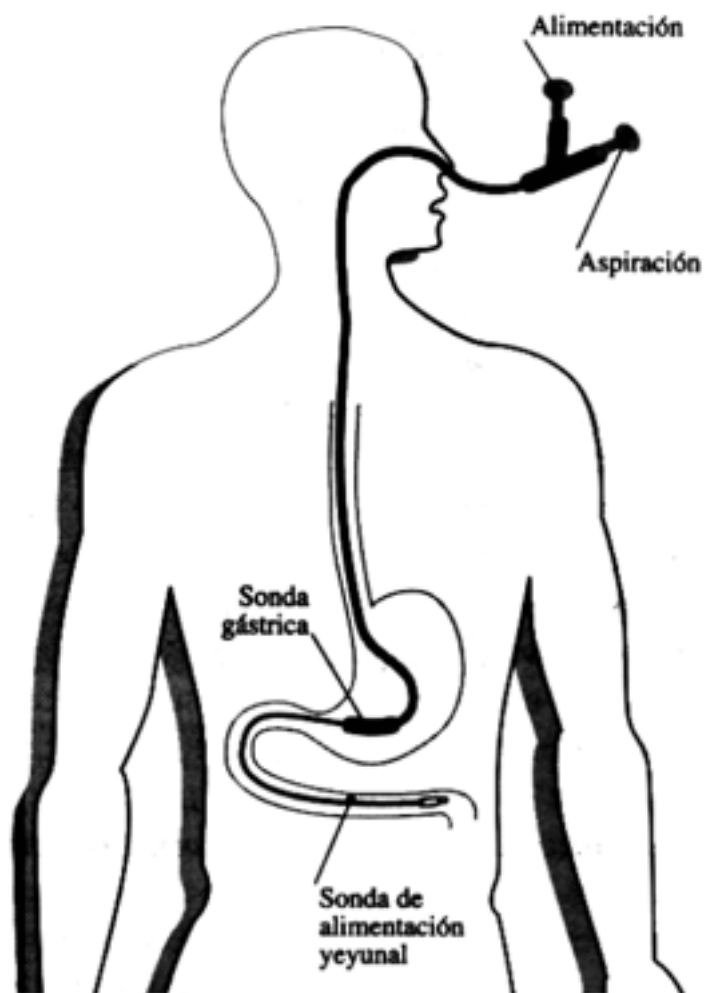
En tratamiento con Simvastatina, Demilos, Alendronato, Topiramato, Omeprazol y analgésicos.

Acude a urgencias por dolor abdominal y vómitos de semanas de evolución, que se habían exacerbado. En las pruebas de imagen se visualiza una masa en la encrucijada duodenopancreática, con infiltración vascular, estómago de retención y dilatación de vías biliares. Ingresó para estudio en Medicina Interna.

En endoscopia digestiva alta se apreció estenosis moderada de segunda porción duodenal por compresión extrínseca y estómago de retención secundario. Se realizó biopsia con resultado de neoplasia retroperitoneal de origen renoureteral estadio IV. Se decidió cambio de cargo a Oncología Médica, donde se desestimó cirugía por irresecabilidad y se decidió quimioterapia paliativa, a iniciar durante el ingreso.

Durante el ingreso, la paciente permaneció en dieta absoluta y sonda nasogástrica a bolsa durante los primeros cinco días. Tras la realización de la endoscopia diagnóstica, se interconsultó a nuestra Unidad de Nutrición para valorar la mejor alternativa nutricional debido a la imposibilidad de tolerancia oral.

Tras evaluar las pruebas de imagen y conocer la situación anatómica del tracto intestinal se decidió, en conjunto con la Unidad de Endoscopias, la colocación de una sonda nasoyeyunal con doble luz, una de aspiración gástrica (16F) y otra para nutrición enteral (9F), franqueando la zona estenótica (figura 1). La nueva endoscopia se realizó sin incidencias y, tras comprobar ubicación mediante radiología y permeabilidad, se inició satisfactoriamente la nutrición enteral.



• FIGURA 1: Sonda de nasoyeyunal de doble luz (stay-put)

Según los cálculos de gasto energético, la paciente tenía un GET de unas 1500kcal diarias, por lo que se inició nutrición enteral con Nutrison Multifibre, un total de 1500ml diarios, mediante bomba de infusión, comenzando por 20ml/h y aumentando progresivamente hasta los 65ml/h finales. La paciente toleró la nutrición sin incidencias, habiendo cedido la sintomatología gastrointestinal tras la colocación de la sonda.

Fue dada de alta tras los dos primeros ciclos de quimioterapia.

A las cuatro semanas del alta, vuelve a acudir al área de urgencias por cuadro de debilidad generalizada y somnolencia de unos tres días de evolución. En las pruebas complementarias destacó hiponatremia de 113mEq/L, hipopotasemia de 2.97mEq/L y alcalosis metabólica. Tras estos hallazgos, fue trasladada al área de observación para iniciar corrección electrolítica.

Tras infusión de sueroterapia con suero fisiológico, la natremia se corrigió progresivamente, llegando a normalizarse ya en planta de Oncología Médica. En la valoración durante el ingreso, tanto paciente como familia refirieron en todo momento una correcta administración tanto de la nutrición enteral como de la cantidad de agua prescrita por la Unidad de Nutrición. Sin embargo, los días posteriores, tras la retirada de la sueroterapia, se pudo comprobar de nuevo un descenso paulatino de la natremia en el contexto de un importante débito (>1000ml diarios) por la luz de aspirado gástrico.

Se llegó al diagnóstico de hiponatremia, hipokaliemia y alcalosis metabólica por pérdidas digestivas.

Se calculó la pérdida aproximada de sodio por el débito gástrico, según los aportes de sueroterapia que se estaban requiriendo para mantener la eunatremia (unos 2000ml de suero fisiológico). Esto implicaba un aporte de 300mEq de Na, lo cual es equivalente a unos 7000mg diarios. Se pautó una dosis de tres cucharaditas de sal, a administrar diariamente por la sonda nasoyeyunal, junto con los lavados de agua. La paciente evolucionó correctamente durante el ingreso y fue dada de alta, con varios controles analíticos en semanas posteriores en la consulta de Nutrición, donde presentó natremias en torno a 134-138mEq/L, sin incidencias con el modo de administración del aporte salino ni la nutrición enteral.

DISCUSIÓN

Las sondas de doble luz o nasogástrico-yeyunales, como su nombre indica, poseen dos luces; el extremo de una de ellas finaliza en el estómago, y permite aspirar su contenido, mientras que el otro extremo termina en duodeno o en yeyuno, lo que posibilita el aporte nutricional a este nivel. Están especialmente indicadas para aquellas situaciones en que existe disminución del vaciamiento gástrico, ya sea por disminución de la motilidad o por impedimento mecánico.

Las complicaciones metabólicas asociadas a la nutrición enteral suelen ser raras, y cuando aparecen, normalmente, son fácilmente controlables.

La deshidratación hipertónica puede aparecer en aquellos pacientes que reciben formulaciones enterales hiperosmolares en los que, como consecuencia de la presión osmótica del contenido intestinal, se produce el paso del agua extracelular de la mucosa intestinal hacia la luz. También puede aparecer deshidratación si el aporte hídrico es menor al necesario para las características del paciente.

El caso contrario, la hiperhidratación o la sobrecarga hídrica es una complicación potencial de todos los pacientes bajo nutrición enteral. Los pacientes con fallo cardíaco y renal toleran mal los líquidos, y hay que vigilar la sobrecarga de volumen.

Ésta se manifiesta con aumento de peso, una mayor diuresis, y una disminución de hematocrito, nitrógeno uréico y natremia. Como consecuencia puede aparecer edema cerebral con náuseas y vómitos, así como convulsiones. La hiponatremia que se presenta puede desencadenar manifestaciones neurológicas desde los primeros compases, entre las que destacan inestabilidad, mareo, cefalea o somnolencia. En estos casos, en lugar de aumentar el aporte de sodio en la nutrición o en los fluidos intravenosos, el tratamiento suele basarse en una restricción de hídrica. Además, la administración de potasio para estimular el intercambio de sodio de membrana celular puede resultar útil.

En el caso que tratamos se descartó la hiperhidratación, puesto que la paciente estuvo recibiendo en domicilio un total de 2000ml diarios, un volumen adecuado para sus características.

Una situación que ocurre en aproximadamente un 10% de los pacientes con nutrición intrayeyunal, es la hipersecreción gástrica, quizás por hiperestimulación gástrica refleja. El volumen de secreción puede llegar hasta los 2-3 litros, con las características de no presentar alto grado de acidez o de contenido de moco y no reduciéndose con la administración de antagonistas de H₂ ni IBPs. Su tratamiento se basa en la evacuación gástrica mediante sonda y reemplazo del volumen y electrolitos perdidos. En un principio, no se encuentra indicada la suspensión de la dieta.

En nuestro caso se produjo una hiperestimulación gástrica que, junto a la práctica imposibilidad de tránsito intestinal por el impedimento mecánico, motivó un importante débito por la sonda de aspiración gástrica. La marcada eliminación de electrolitos desencadenó una hiponatremia severa que no tardó en manifestarse mediante síntomas neurológicos. La restricción hídrica se muestra insuficiente, incluso contraindicada para esta complicación. La infusión de NaCl mediante la luz de alimentación resultó suficiente para mantener el aporte de sodio necesario y corregir el trastorno electrolítico en nuestra paciente, con el cese de la sintomatología acompañante.

CONCLUSIÓN

La sonda de yeyunostomía de doble luz se muestra como una alternativa útil en casos de disminución de la motilidad gástrica o impedimento mecánico a nivel gástrico o dudoneal. Sin embargo, es necesario un seguimiento estrecho tanto clínico como analítico del paciente, en orden de identificar posibles complicaciones derivadas de su uso.

En caso de trastornos electrolíticos por aumento del débito gástrico, la infusión de NaCl por la sonda, ya sea en forma de solución o disuelta en agua, se muestra como una alternativa útil y de bajo coste para controlar la hiponatremia.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.** Grant JP. Técnicas de acceso no invasivas para nutrición enteral. En: A. Esteban, S. Ruiz Santana, T. Grau. (ed): Alimentación enteral en el paciente grave. 2ª Ed. Barcelona, Springer-Verlag Ibérica S.A, 1994, pp. 99-118.
- 2.** Kripke SA, Rombeau JL. Técnicas invasivas para nutrición enteral. En: A. Esteban, S. Ruiz Santana, T. Grau. (ed): Alimentación enteral en el paciente grave. 2ª Ed. Barcelona, Springer-Verlag Ibérica S.A, 1994, pp. 109-118.
- 3.** Vanlandingham S, Simpson S, Daniel P, et al. Metabolic abnormalities in patients supported with enteral tube feeding. *J Parenter Enteral Nutr*1981;5:322–4.
- 4.** Stroud, M., Duncan, H., Nightingale, J., & British Society of Gastroenterology. (2003). Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients. *Gut*, 52 Suppl 7(suppl 7), vii1-vii12.

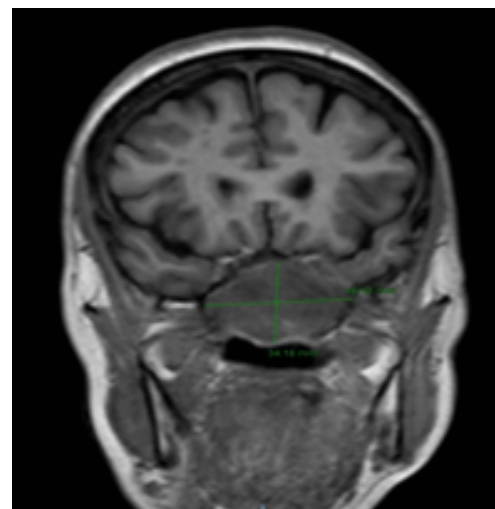
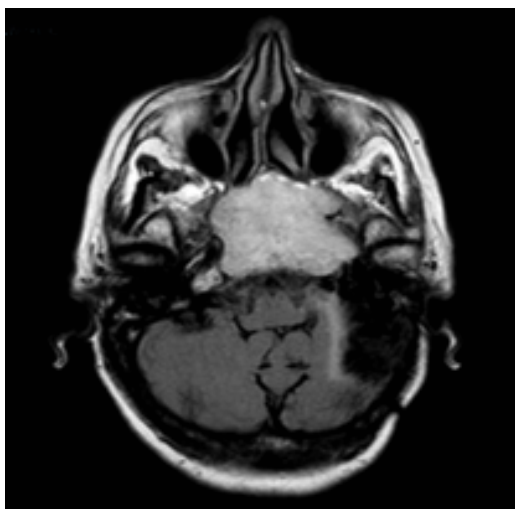
AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Piñar Gutiérrez, Ana ; Déniz García, Alejandro ; Romero Lluch, Ana ; Cózar Dueñas, Miriam ; Del Can Sánchez ; Diego J. ; De Lara Rodríguez, Irene ; Navarro González, Elena.
- UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

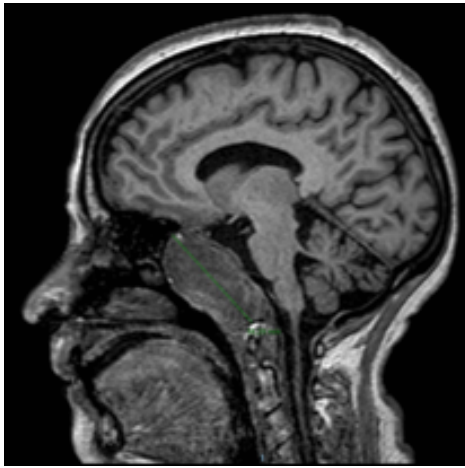
Mujer de 60 años con antecedentes de diabetes tipo 2, HTA y dislipemia. En el año 1977 se extirpó parcialmente un paraganglioma cerebral que posteriormente fue tratado con radioterapia, pero no disponemos de más información sobre la historia previa.

Se revisa en nuestras consultas desde el año 2008, momento en el que se encontraba asintomática salvo por cefaleas. Realizaba tratamiento con fenoxibenzamina (30mg diarios, repartidos en 3 dosis), metformina, glimepiride, propranolol y tegretol. En la analítica presentaba buen control de la diabetes y la dislipemia y elevación de normetanefrinas en orina de 5.5 nmol/mgCr [0-2], siendo el resto de catecolaminas urinarias normales.

En RMN se apreció un meningioma frontal, cambios postquirúrgicos en la fosa posterior y una tumoración en clivus hiperintensa con extensión medial de 48x34x56mm compatible con restos del paraganglioma parcialmente extirpado. Se planteó el caso en comité con Neurocirugía y, dado el riesgo operatorio y la dificultad para conseguir R0, se descartó la realización de cirugía.



- **IMAGENES 1 y 2:** Cortes axial (1) y coronal (2) de la RMN realizada en 2008 donde se aprecia tumoración en clivus.(stay-put)



- **IMAGEN 3:** Corte sagital de la RMN realizada en 2008 donde se aprecia tumoración en clivus.

Dado que la paciente se encontraba asintomática y bien alfa-bloqueada, se decidió continuar seguimiento con RMN de periodicidad semestral.

Hasta 2014 continuó realizando seguimiento semestral, asintomática, con buen control de TA, comprobándose estabilización de tamaño de la lesión en las pruebas de imagen y también en los niveles de normetanefrinas en orina (en torno a 4-6nmol/mgCr). A partir del año 2014 la normetanefrina urinaria comenzó a elevarse de forma progresiva, a pesar de lo cual siguió asintomática. Se solicitó, además de la RMN de control que mostraba estabilización de la lesión, un PET-TC con 18F-DOPA y un estudio genético para mutaciones en los genes de la succinato-deshidrogenasa (SDH) B, C, D y AF2. La paciente rechazó realizarse dichas pruebas.

En 2015 continuó la elevación progresiva de normetanefrina urinaria (12nmol/mgCr) coincidiendo con la aparición en RMN de un nuevo meningioma en fosa temporal media izquierda y una imagen compatible con tumor del glomus carotídeo laterocervical derecho que fue evaluada selectivamente mediante TC, comprobándose tamaño de 52x28x19mm. Dados estos hallazgos, se insistió nuevamente en realizar tanto el estudio PET/TC como el estudio genético. En el análisis molecular directo del exón 4 del gen SDHB se detectó la mutación c.293G>A en heterocigosis. En PET/TC con 18F-FDG sólo se apreciaron las lesiones ya conocidas (paraganglioma en clivus estable en tamaño y paraganglioma de glomus carotídeo).



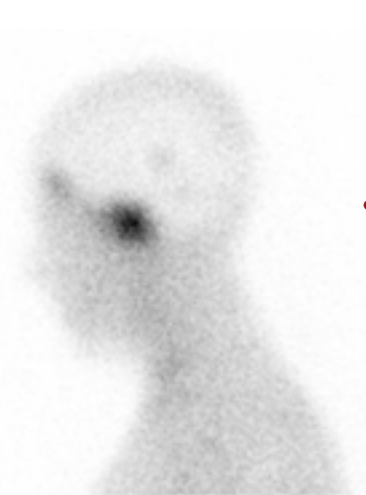
- **IMAGENES 4 y 5:** Cortes coronal (4) y sagital (5) del TC realizado en 2015 donde se aprecia tumoración en glomus carotídeo laterocervical derecho.

Dado que la nueva tumoración en glomus carotídeo podía explicar el peor control tensional y la elevación de normetanefrinas, se decidió de manera conjunta en comité la extirpación de la misma que se realizó en octubre de 2015 sin complicaciones. En la anatomía patológica se confirmó paraganglioma de 3.5cm de tamaño, positivo para cromogranina y S-100 y con un Ki67<5%.

A pesar de la cirugía, las normetanefrinas continuaron en aumento, por lo que se volvió a solicitar PET-/TC 18F-DOPA. Por motivos técnicos (no disponibilidad del radioisótopo) se le realizó de nuevo un PET/TC con 18 F-FDG comprobándose estabilidad en la lesión del clivus sin recidiva del tumor del glomus carotídeo y sin otras captaciones patológicas en PET/TAC FDG en el año 2016 y también en el año 2017. Aunque en éste último el tamaño de la lesión permanecía estable, presentaba un aumento de captación (SUVmáximo en 2016 de 10.0 y en 2017 de 22.02).

En 2018 la normetanefrina urinaria seguía en ascenso (18 nmol/mgCr), y en PET-18F-DOPA se apreció un aumento de captación en clivus de aspecto lobulado hacia la región de la apófisis mastoides izquierda, con SUV máximo 19.3. Actualmente continúa con elevación progresiva de normetanefrina (27 nmol/mgCr) y una estabilización del tamaño de la lesión en PET DOPA, aunque con mayor captación (SUV máximo 30.3) y sin que exista captación patológica en ninguna otra región. Clínicamente se mantiene bastante estabilizada, con aceptable control de TA.

Ante estos hallazgos se solicita un Octreoscan que muestra una captación patológica en la región frontal izquierda (localización del supuesto meningioma frontal) y en base del cráneo (paraganglioma del clivus) compatible con lesión con aumento de densidad de receptores de somatostatina. Con este resultado se plantea inicio de tratamiento con análogos de somatostatina.



- **IMAGEN 6:** Imagen sagital del Octreoscan realizado en 2019, con captación patológica en región frontal izquierda y base del cráneo.

Se ha ampliado el estudio genético al resto de sus familiares de primer grado, comprobándose varios hermanos y sobrinos portadores de la mutación.

DISCUSIÓN

El interés de nuestro caso deriva especialmente de las características poco comunes del mismo en una patología ya de por sí poco frecuente como se expone a continuación.

En primer lugar, los paragangliomas de cabeza y cuello generalmente derivan del sistema parasimpático y son no secretores en un 95%⁽¹⁾. Sin embargo, nuestro caso tiene producción propia del sistema simpático. Cuando esto ocurre, se recomienda descartar la existencia de un feocromocitoma o un paraganglioma toraco-abdominal añadido que realmente sea el origen de la secreción, pero en nuestro caso se descartó que el origen fuera otro que el de los propios paragangliomas de cabeza y cuello.

En segundo lugar, existen diferentes mutaciones que crean predisposición al desarrollo de paragangliomas (tienen base genética conocida en línea germinal hasta en el 40% de los casos), siendo las más comunes las que se producen en genes que codifican las distintas subunidades de SDH. En nuestro caso la mutación se produce en el gen que codifica la SDHB, lo que supone el 20-35% de las mutaciones SDH⁽²⁾. La mutación SDHB tiene una herencia autosómica dominante con penetrancia variable. En cuanto a la clínica, la mutación en SDHB presenta un mayor riesgo de malignidad que el resto de mutaciones en SDH (hasta $\frac{1}{3}$ de las lesiones pueden asociarse a metástasis a distancia)(3)(4). En nuestro caso, a pesar de los años de evolución, el tamaño del tumor y las características del mismo, la paciente se ha mantenido asintomática y hasta el momento no ha desarrollado metástasis.

En tercer lugar, la paciente llegó a nuestra consulta ya tratada con cirugía y radioterapia, por lo que es importante plantearse qué seguimiento debería realizar. Actualmente no existe un consenso sobre el seguimiento postquirúrgico de los pacientes con mutaciones en SDH, pero en general se recomienda un seguimiento semestral los primeros 5 años tras la cirugía y posteriormente anual de manera vitalicia con prueba de imagen (preferentemente RMN para evitar radiación) y control de catecolaminas en sangre u orina(5). Consideramos que nuestro caso apoya esta recomendación de un seguimiento de por vida en los pacientes con paraganglioma y mutaciones genéticas. Nuestra paciente desarrolló la primera lesión con 29 años, momento en el que se desconocía la mutación que portaba (las mutaciones en SDHB se identificaron en la primera década del siglo XXI, pero no fue hasta más adelante cuando estuvieron disponibles para su determinación). Si se hubiera abandonado el seguimiento, la lesión que ha presentado en glomus carotídeo no se hubiera conocido hasta estadíos más avanzados.

Por último, nuestro caso plantea el dilema de la actitud terapéutica a seguir en un paciente con estas características, especialmente teniendo en cuenta los siguientes aspectos: la lesión del clivus está estable en tamaño pero va aumentando el grado de captación; la paciente se encuentra asintomática y con buena calidad de vida; la cirugía ya se descartó por parte de Neurocirugía en 2010; la lesión ya

fue radiada; y no se han visto lesiones en otras localizaciones ni con PET-DOPA (alta sensibilidad para detectar paragangliomas de cabeza y cuello) ni con PET-FDG (muy sensible para detectar paragangliomas con alto índice proliferativo y descartar metástasis a distancia). En los paragangliomas de cabeza y cuello, especialmente en los secretores, la cirugía es la primera opción de tratamiento si el paciente es joven y el tumor no es de gran tamaño ni está localizado en una zona de difícil acceso quirúrgico. Sin embargo, si el paciente es de edad avanzada y/o pluripatológico y si el tumor es de gran tamaño y/o se encuentra en una zona de difícil acceso, como ocurre en nuestro caso, se prefiere una actitud de vigilancia ⁽¹⁾ ⁽⁵⁾ ⁽⁶⁾. Otra opción de tratamiento actual es la radiocirugía, pero en nuestro caso la lesión ya fue sometida a radioterapia y no debemos olvidar los efectos secundarios que produce, especialmente dado que la paciente se encuentra asintomática y la lesión es estable en tamaño ⁽¹⁾ ⁽⁵⁾ ⁽⁶⁾. Por último, existe la posibilidad de tratamiento con análogos de somatostatina o con radionúclidos (MIBG- I 131 si capta en la gammagrafía con MIBG o Lu177 DOTATATE si presenta un Octreoscan positivo). En cuanto a los análogos de somatostatina, existen series de casos publicadas con datos indicativos de que pueden estabilizar lesiones. En cuanto a los radionúclidos, éstos han sido utilizados en la mayoría de los casos en lesiones metastásicas, pero se ha planteado también como tratamiento estabilizador en lesiones cuyo abordaje quirúrgico no es posible ⁽¹⁾ ⁽⁶⁾ ⁽⁷⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taïeb D, et al. Current Approaches and Recent Developments in the Management of Head and Neck Paragangliomas. *Endocrine Reviews*, October 2014, 35(5):795– 819.
2. Baysal B, Maher E. Genetics and mechanism of pheochromocytoma-paraganglioma syndromes characterized by germline SDHB and SDHD mutations. *Endocrine-Related Cancer*, 2015, 22:71-78.
3. Benn D, et al. Clinical manifestations of paraganglioma syndromes type 1-5. *Endocrine-Related Cancer*, 2015, 22:91-103.
4. Neimeijer N, et al. The phenotype of SDHB germline mutation carriers: a nationwide study. *European Journal of Endocrinology*, 2017, 177:115-125.
5. Plouin P, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. *European Journal of Endocrinology*, 2016, 174:1-10.
6. Capatina C, et al. The management of head and neck paragangliomas. *Endocrine-Related Cancer*, 2013, 20:291–305.
7. Castinetti F, et al. Imaging and imaging-based treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine-Related Cancer*, 2015, 22:135–145.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Vidal Suárez, A; Cornejo Domínguez, JM; Roca Rodríguez, MM; Torres Barea, I; Carral San Laureano, F; Lara Barea, A; Sánchez Toscano, E; Aguilar Diosdado, M.
- Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de una mujer de 76 años, con antecedentes médicos de hipertensión arterial en tratamiento con amilorida, intervenida de cataratas bilaterales, y diagnosticada hace años de bocio multinodular normofuncionante sin seguimiento. Vida activa e independiente, sin otros antecedentes de interés.

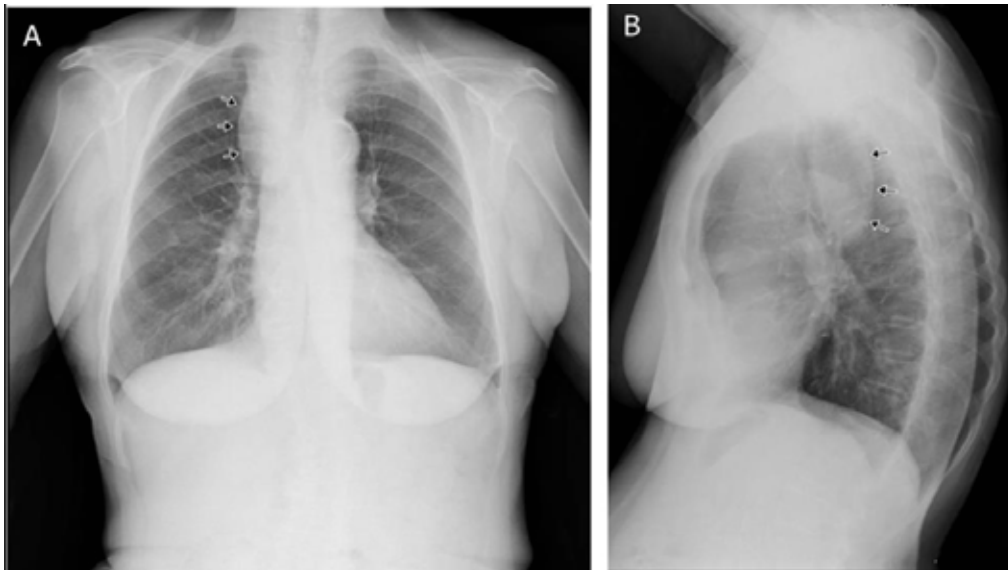
Durante el estudio ambulatorio de un cuadro de debilidad de miembros inferiores, sugestivo de radiculopatía, junto a síndrome constitucional, estreñimiento y trastornos cognitivos incipientes, se detecta en una analítica sanguínea una hipercalcemia grave de 18,3 mg/dl, con deterioro de la función renal, con creatinina de 2,3 mg/dl. La paciente ingresa desde Urgencias para tratamiento y estudio de la hipercalcemia.

Revisando analíticas previas, se objetiva hipercalcemia desde al menos 2012, con una calcemia de 12,5 mg/dl, que persistía elevada hasta un año antes, con valor de 15 mg/dl. Se trataban de analíticas realizadas en su Centro de Salud sin que hubiera sido tratada ni estudiada la hipercalcemia.

En el estudio durante su ingreso destacaba en analítica sanguínea una PTH de 2310,7 pg/ml [15-68], 25-OH-Vitamina D de 12 ng/ml [30-100] y TSH 0,12 mcUI/ml con FT4 normal. A la exploración presentaba un bocio palpable, que se confirmaba con la ecografía tiroidea donde se describía un aumento del tamaño del tiroides con múltiples nódulos en su interior (de hasta 27 mm), compatible con bocio multinodular. No se visualizaban glándulas paratiroideas mediante esta técnica.

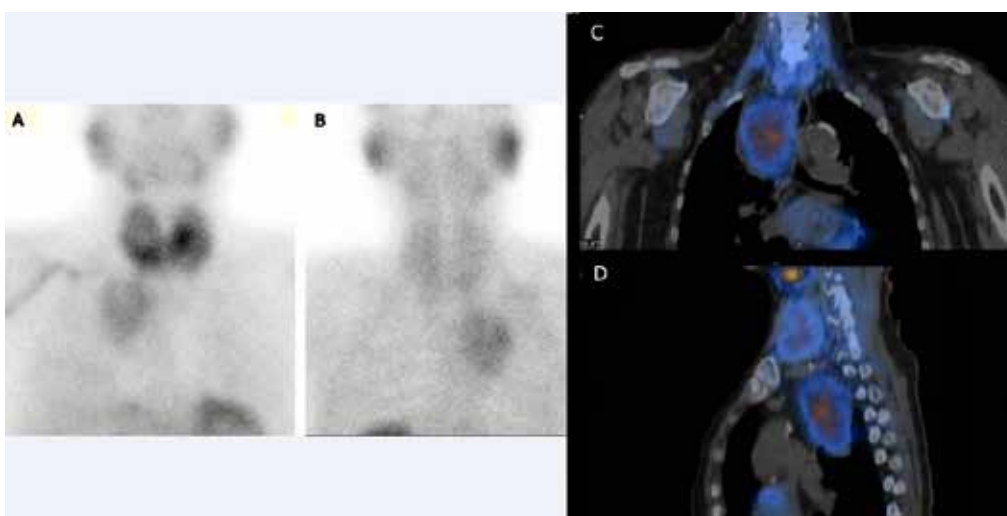
Se realizó una radiografía de columna dorsolumbar con aplastamiento/fractura de L4-L5, así como una densitometría ósea con diagnóstico de osteoporosis. Por otro lado se llevó a cabo una PAAF del nódulo tiroideo dominante, con estudio citológico compatible con hiperplasia nodular.

Llamaba la atención el hallazgo en la radiografía de tórax de un aumento de densidad bien delimitado en la región paramediastínica derecha, de importante tamaño.



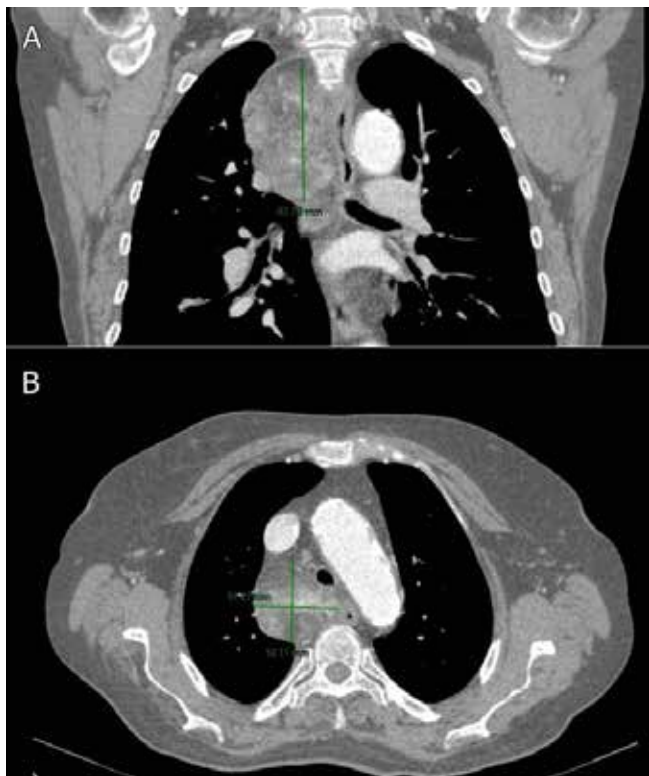
- **FIGURA 1:** Radiografía de tórax. En proyección posteroanterior (A) y lateral (B) se puede apreciar una masa bien delimitada en localización paramediastínica superior derecha (flechas).

Se realizó una gammagrafía-SPECT de paratiroides que informaba de una masa paratraqueal derecha con captación heterogénea del radiotrazador, que ejerce efecto masa, así como captación heterogénea en glándula tiroidea compatible con bocio multinodular.



- **FIGURA 2:** Gammagrafía-SPECT de paratiroides. En la gammagrafía, tanto en proyección anteroposterior (A) como posteroanterior (B) se puede apreciar un aumento de densidad paramediastínico derecho. En el SPECT-TC, corte coronal (C) y sagital (D), se observa una masa que coincide con dicha captación.

Posteriormente en el TAC cervico-torácico se describe una voluminosa masa paratraqueal derecha de bordes bien delimitados y densidad heterogénea combinando áreas de densidad grasa y sólidas, con medidas de 5x5x8 cm, que abarca desde polo inferior de tiroides hasta bifurcación bronquial; efecto masa sobre tráquea y esófago, adenopatías subcentimétricas y bocio multinodular con componente intratorácico.



En el informe del TAC el radiólogo considera varias posibilidades diagnósticas, entre ellas el de teratoma inmaduro mediastínico, liposarcoma o lipoblastoma, recomendando estudio anatómico-patológico de la masa. Por este motivo se realiza una biopsia con aguja gruesa de dicha masa, cuya anatomía patológica informa de lipoadenoma paratiroideo con características de benignidad.

- **FIGURA 3:** TAC cervico-torácico. En corte coronal (A) y axial (B) se puede observar la masa ya visualizada en SPECT-TC, de 8 centímetros en el eje craneocaudal y 5 centímetros en eje laterolateral y anteroposterior.

Tras realizar todas las pruebas complementarias y confirmar benignidad de la lesión mediante estudio histológico, se programa intervención quirúrgica mediante tiroidectomía total y resección de masa intratorácica. Previamente a la cirugía la paciente presentaba cifras corregidas de calcemia, en tratamiento domiciliario con cinacalcet, y mejoría de la función renal.

Se interviene finalmente, con determinación de PTH intraoperatoria, con una reducción significativa de sus valores (basal: 609,8 pg/ml; 5': 240 pg/ml; 10': 155,6 pg/ml; 20': 132,6 pg/ml). Como complicación postquirúrgica, presentó una hipocalcemia leve transitoria que precisó tratamiento con calcio y calcitriol. En el estudio histológico definitivo se confirmó hiperplasia nodular tiroidea en la pieza de la tiroidectomía, y lipoadenoma de paratiroides correspondiendo a la masa mediastínica.

Al alta hospitalaria se encontraba estable clínicamente, con cifras de calcemia de 9,34 mg/dl, y en tratamiento con levotiroxina 75 mcg/24 horas y suplementos de calcio y vitamina D. En la última revisión, 5 meses tras la cirugía, se mantenía sin cambios clínicos, con calcemia de 9,6 mg/dl, PTH de 43,3 pg/ml [15-68] y vitamina D 42,3 ng/ml [30-100].

DISCUSIÓN

El lipoadenoma de paratiroides es una variante inusual de adenoma paratiroideo, que puede cursar con hiperparatiroidismo primario. Su histología se caracteriza por una mezcla de células propias de paratiroides (células principales y células oxífilas) mezcladas en un abundante estroma predominantemente graso.

Fue descrito por primera vez en 1958 por Ober y Kaiser, en un paciente varón de 43 años con una masa cervical no dolorosa. En el análisis histológico de la pieza se observó una masa grasa, compuesta por células paratiroides principales y un estroma fibro-graso al que denominaron hamartoma paratiroideo. En 1962, Abul-Hay describió el primer tumor hiperfuncionante de similar histología y lo denominó lipoadenoma paratiroideo, término más ampliamente usado en la literatura ⁽¹⁾.

En una revisión reciente publicada en 2016 ⁽²⁾, se describen las características de los 66 casos descritos hasta la fecha. Se describe un ratio 1:1,5 entre varón y mujer, con una edad media al diagnóstico de 56 años (rango 20-94 años). La mediana de tamaño tumoral son 2,3 centímetros, aunque se han descrito lipoadenomas de hasta 15 centímetros. La localización fundamentalmente corresponde a la región donde asientan las paratiroides, sin una clara lateralización, aunque se han descrito casos intratiroides, y ectópicos, estos últimos sobre todo en mediastino e intratímicos.

En más del 75% de los casos se tratan de lipoadenomas hiperfuncionantes, siendo la manifestación clínica habitual al debut consistente en nefrolitiasis, fracturas óseas patológicas o hipercalcemia asintomática. En general los niveles de calcemia no son tan elevados como en el caso de adenomas a igualdad de tamaño tumoral debido a la mayor infiltración de grasa en los lipoadenomas ⁽³⁾.

No se ha descrito asociación a MEN ni a hiperparatiroidismo familiar ⁽⁴⁾. Tampoco se han descrito recidivas postquirúrgicas en un seguimiento medio de 2 a 3 años.

En nuestro caso clínico cabía la sospecha en el diagnóstico diferencial de un carcinoma de paratiroides, dados los niveles tan elevados calcemia y de PTH, dado que es habitual en el momento del diagnóstico de un carcinoma de paratiroides encontrarse con hipercalcemia superior a 14 mg/dl, con PTH francamente elevada, con un tamaño habitualmente superior al de un adenoma paratiroideo. No obstante esta posibilidad se descartó tras el estudio histológico en primer lugar mediante biopsia y en segundo lugar con la pieza quirúrgica definitiva.

Existen otros casos publicados sobre lipoadenomas paratiroides con PTH muy elevada, donde se describe una PTH de 638 pg/ml con un tamaño tumoral de 8x4x4 centímetros ⁽⁴⁾, o bien 716 pg/ml con un tamaño de 8,3 centímetros ⁽⁵⁾, y también una PTH de 1345 pg/ml con un tamaño tumoral de 5,1x3,6x2,7 centímetros ⁽⁶⁾.

Histológicamente, las características de un lipoadenoma son la presencia de una proporción muy elevada (en general superior al 50%) de células adiposas, encontrándose las células paratiroides principales entremezcladas en un estroma muy graso, dando una impresión de aparente baja celularidad que puede llegar a confundirse con un tejido paratiroideo sano. Entre las características citológicas no se encuentran signos de malignidad, sin presencia de atipias ni mitosis, ausencia de invasión capsular o perineural, cápsula respetada y sin extensión locorregional.

Estas características difieren de la histología de una paratiroides sana, que aunque también presenta células adiposas en su estroma, estas no suelen suponer más del 25% de la celularidad, aunque puede aumentar con la edad avanzada y la obesidad⁽⁷⁾. En el lado contrario tendríamos al adenoma paratiroideo, cuya histología se caracteriza por una hiper celularidad de células principales paratiroides, con prácticamente ausencia de tejido adiposo.

En cuanto a las características radiológicas, el lipoadenoma paratiroideo presenta una mayor dificultad para la localización mediante las técnicas radiológicas habituales, debido a su mayor componente graso, con una sensibilidad significativamente inferior (en torno al 55%)⁽⁵⁾.

Mediante ecografía cervical los adenomas paratiroides se aprecian como lesiones claramente hipoecoicas, mientras que el lipoadenoma paratiroideo suele ser más hiperecogénico, de manera homogénea o de forma más parcheada, según la proporción de tejido adiposo. En TAC cervical también es más difícil de localizar, por ser una lesión de densidad grasa que en caso de lesiones pequeñas se puede confundir con un lipoma. En la gammagrafía de paratiroides, los lipoadenomas captan en menor medida el radiotrazador por la menor densidad de células funcionantes.

CONCLUSIONES

El lipoadenoma paratiroideo se trata de una variante inusual de adenoma paratiroideo, caracterizado por abundante estroma graso, que puede ser causa de hiperparatiroidismo primario. Debido a sus características histológicas puede no detectarse en estudios de localización. En este caso presentamos un caso de lipoadenoma paratiroideo atípico, dada su evolución avanzada con tamaño y localización inusuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Turner WJ, Baergen RN, Pellitteri PK, Orloff LA. Parathyroid lipoadenoma: case report and review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996 Feb; 114(2):313-6.
2. Hycza MD, Sargin P, Mete O. Parathyroid Lipoadenoma: a Clinicopathological Diagnosis and Possible Trap for the Unaware Pathologist. *Endocr Pathol.* 2016; 27 (34-41).
3. Cetani F, Torregrossa L, Marcocci C. A large functioning parathyroid lipoadenoma. *Endocrine.* 2015; 53(2):615-6.
4. Aggarwal A, Wadhwa R, Aggarwal V. Parathyroid Lipoadenoma: A Rare Entity. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018 Jan-Feb; 22(1):174-176.
5. Özden S, Güreşci S, Saylam B, Dağlar G. A rare cause of primary hyperparathyroidism: Parathyroid lipoadenoma. *Auris Nasus Larynx.* 2018 Dec; 45(6):1245-1248.
6. Yoon V, Treat K, Maalouf NM. Ectopic atypical parathyroid lipoadenoma: a rare cause of severe primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab.* 2013 Sep; 31(5): 595-600.
7. Chow LS, Erickson LA, Abu-Lebdeh HS, Wermers RA. Parathyroid lipoadenomas: a rare cause of primary hyperparathyroidism. *Endocrine practice.* 2006; 12 (2).

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Domínguez Rabadán R, Jiménez Varo I, Sevillano Jiménez M, Ravé García R, García González JJ, González Rivera N, Martínez-Brocca MA.
- UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen Macarena.

INTRODUCCIÓN

El síndrome autoinmune de insulina (IAS) o enfermedad de Hirata, es una causa rara de hipoglucemia autoinmune.

Se caracteriza por hipoglucemias en ayunas repetidas o episodios de hipoglucemias tardías después de las comidas, junto con niveles de insulina sérica elevados y positividad para los autoanticuerpos de insulina (IAA) o anticuerpos del receptor de insulina (IRA).

Fue descrito por Hirata, en Japón, en 1970, constituyendo la tercera causa principal de hipoglucemia entre los japoneses, siendo poco frecuente en caucásicos.

Suele estar relacionado por un lado con la toma de ciertos fármacos, como ácido alfa lipoico, así como aquellos que contienen el grupo sulfidrilo en su molécula como procainamida y metimazol; y por otro lado, con enfermedades reumatológicas.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso clínico de un paciente varón de 42 años, con los antecedentes personales de alergia a ácido acetil salicílico; Dislipemia en tratamiento con atorvastatina; y Trombopenia Autoinmune con adecuada respuesta a tratamiento corticoideo, a pesar de varias recaídas.

No refiere antecedente familiar ni personal de Diabetes Mellitus, ni otras endocrinopatías.

El paciente es derivado a nuestra consulta desde el servicio de Urgencias, por clínica recurrente de epigastralgia, mareos y temblor, la cual aparece en el periodo postprandial inmediato del desayuno; y cede con la ingesta de carbohidratos.

Durante dichos episodios se realiza, en domicilio, medición de glucemia capilar con resultados próximos a 45 mg/dl.

Refiere episodios similares desde hace 5 años, pero con exacerbación en el último mes coincidiendo con la reducción del tratamiento corticoideo por enfermedad hematológica de base.

Como pruebas complementarias se realiza analítica reglada en la que destaca glucemia 62 mg/dl, Hemoglobina glicada 5.2%, elevación de insulina > 1000 (2-60-24.90) Unidades/mililitros (Ui/ml), y de Péptido C 6.07 (1.10-4.40) nanogramo/mililitro (ng/ml). Perfil tiroideo y cortisol basal normal.

Ante la clínica del paciente y hallazgos analíticos, ingresa para realización de Test de Ayuno de 72 horas.

Clínicamente, el paciente no manifiesta ninguna sintomatología durante toda la estancia hospitalaria.

Los resultados analíticos del Test de Ayuno demuestran valores de hiperinsulinemia; así como glucemias dentro de rango prácticamente durante toda la prueba (Cuadro 1), y tras realización de Test de Glucagón. (Cuadro 2).

• CUADRO 1:

MUESTRAS	GLUCOSA (mg/dl) VR: 70-100	INSULINA (Ui/ml) VR: 2.60-24.90	PÉPTIDO C (ng/ml) VR: 1.10-4.40
BASAL	71	> 1000	6.58
4H	63	> 1000	6.65
8 H	70	> 1000	5.69
12 H	70	> 1000	5.79
16 H	69	> 1000	5.45
20 H	74	> 1000	5.08
24 H	76	> 1000	5.43
28 H	69	> 1000	5.24
32 H	63	> 1000	4.25
36 H	56	993	4.27
40 H	60	846	3.88
44 H	65	838	3.87
48 H	62	914	4.15
52 H	61	> 1000	4.04
56 H	58	900	3.63
60 H	62	816	3.63
64 H	58	745	3.47
68 H	72	933	3.86
72 H	68	> 1000	3.84

*VR: valor de referencia del laboratorio

• CUADRO 2:

MUESTRAS	GLUCOSA (mg/dl) VR: 70- 100
10 minutos tras test de glucagón	98
20 minutos tras test de glucagón	106
30 minutos tras test de glucagón	104

Ante dichos hallazgos, se procede a cuantificar Anticuerpos Antiinsulina en una de las muestras recibidas, obteniéndose títulos inapropiadamente elevados: > 175 Ui/ml (VR: 0.0-20).

Por otra parte, también se determinan anticuerpos anti- IA2, y antiGAD, los cuales fueron negativos: 7.11 Ui/ml (0.00-27); y 5.29 Ui/ml (0.00-17) respectivamente.

No se realizó ninguna prueba de imagen ni otros procedimientos diagnósticos ante los resultados obtenidos.

Por tanto la clínica del paciente, unida a anticuerpos antiinsulina elevados, junto con concentraciones altas de insulina y péptido C, y en ausencia de exposición a insulina exógena, hace que dichos hallazgos sean compatibles con Hipoglucemia de origen Autoinmune.

A nivel de tratamiento, se le indicó al paciente dieta fraccionada en 5 ó 6 tomas, con mejoría de la clínica de hipoglucemia inicial.

DISCUSIÓN

La causa más frecuente de la hipoglucemia por insulinismo en el adulto es la farmacológica secundaria a la administración de insulina o antidiabéticos orales; en segundo lugar la hipoglucemia reactiva; y como tercera causa, los tumores productores de insulina (insulinomas).

En los últimos años se ha visto un aumento en la incidencia de cuadros hipoglucémicos causados por anticuerpos específicos contra la insulina, su receptor o la propia célula beta, que se agrupan en el síndrome autoinmunitario de secreción de insulina (IAS).

La hipoglucemia autoinmune, también conocida como síndrome de Hirata, es una causa de hipoglucemia extremadamente rara en poblaciones occidentales, pero con alta prevalencia en raza oriental, donde existen aproximadamente 200 casos descritos, en comparación con los 58 recogidos en la raza caucásica.¹

El primer caso clínico fue descrito por Yukimasa Hirata en 1970, y en la actualidad constituye la 3º causa principal de hipoglucemia espontánea en Japón, después del insulinoma y neoplasias extrapancreáticas.¹

El síndrome afecta predominantemente a personas mayores de 40 años, con un pico de edad entre 60 y 69 años, sin diferencia entre sexos.

El síndrome autoinmunitario de secreción de insulina se relaciona con fármacos que tienen un grupo sulfhidrilo como el metimazol, varios antimicrobianos y ciertos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.² Varias publicaciones determinan que aproximadamente un 70% de los pacientes diagnosticados de hipoglucemia autoinmune, habían recibido previamente medicación que contenía el grupo sulfhidrilo. Los que principalmente se relacionaron fueron metimazol en 49%, alfa-mercaptopropionilglicina en 43% y glutatión en 8%.²

También se ha demostrado una asociación con el ácido lipólico, dato importante dado el incremento actual de complementos alimenticios que tienen este componente.²⁻³

Por otro lado, se ha relacionado con otras enfermedades autoinmunitarias, como tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico. Además, se ha visto asociación del desarrollo de anticuerpos antiinsulina con algunas enfermedades hematológicas, que van desde gammapatía monoclonal benigna hasta mieloma múltiple, y en algunos cuadros urticariformes y asma bronquial.²

Respecto al diagnóstico de la enfermedad, se basa fundamentalmente en hipoglucemia espontánea inferior a 45 mg/dL, sin un patrón definido, de ayuno o posprandial, asociada con hiperinsulinismo endógeno y concentraciones de péptido C elevadas.⁴

La prueba confirmatoria consiste en demostrar la presencia de títulos de anticuerpos antiinsulina (AIAb) muy elevados, en ausencia de:

- anormalidades patológicas de páncreas
- ausencia de exposición previa a insulina exógena
- negatividad de sulfonilureas en orina
- ausencia de neoplasia.

El mecanismo de la hipoglucemia inducida por autoanticuerpos endógenos se basa en que tras la ingesta, dichos autoanticuerpos se unen a la insulina y proinsulina secretadas, inactivándolas y por tanto favoreciendo la hiperglucemia posprandial, y una mayor liberación de insulina. La posterior disociación de la insulina de los autoanticuerpos, conlleva la presencia de niveles extremadamente altos de insulina no enlazada y por tanto, hipoglucemia.⁵

El diagnóstico diferencial debe establecerse con otras entidades que son causas más frecuentes de hipoglucemia, como insulinoma, hipoglucemia facticia o consumo concomitante de fármacos hipoglucemiantes.

El tratamiento actual se basa en la suspensión del fármaco desencadenante; dieta fraccionada en 5 ó 6 tomas, y escasa en hidratos de carbono, excepto en el momento de la hipoglucemia; y corticoides: prednisona 30-60 mg/día. Un estudio japonés demostró que la terapia con corticoides reducía la unión de los anticuerpos antiinsulina al receptor, evitando las hipoglucemias. Hay un caso descrito en el cual, dichos autoanticuerpos se negativizaron después del tratamiento con prednisona 10 mg diarios, durante 12 semanas.⁶

Por otra parte, pueden administrarse diazóxido, acarbosa, octreótido, somatostatina, 6-mercaptopurina, azatioprina e, incluso, plasmaféresis. En casos excepcionales resistentes a tratamiento y con hipoglucemias graves sintomáticas, la pancreatometomía, parcial o incluso total, podría ser una opción, aunque la cirugía no está indicada como tratamiento.⁶

El síndrome autoinmune de secreción de insulina tiende a la remisión espontánea en un 80% de los casos, en un periodo de tres a seis meses posteriores a la retirada del fármaco causante. No suele haber recurrencia a pesar de las concentraciones elevadas de Anticuerpos Antiinsulina.⁷

CONCLUSIÓN

El síndrome autoinmune de insulina debe encuadrarse en el diagnóstico diferencial de todo paciente que presente hipoglucemia hiperinsulinémica, particularmente en aquellos en los cuales se ha demostrado la ausencia de neoplasia tanto intra- como extrapancreática y/o tratamiento con insulina exógena.

El diagnóstico se basa principalmente en demostrar la presencia de títulos de anticuerpos antiinsulina muy elevados.

Existen varias hipótesis para determinar origen: idiopática, farmacológica, así como una posible asociación causal entre la insulina y diversas enfermedades de origen autoinmune, pero se requiere una mayor investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hirata Y, Ishizu H, Ouchi N, Motomura S, Abe M, Hara Y, et al. Insulin autoimmunity in a case of spontaneous hypoglycemia. *J Jpn Diabetes Soc* 1970; 13:312–20.
2. Lupsa MD, Chong AY, Cochran EK, Soos MA, Semple RK, Gorden P. Autoimmune forms of hypoglycemia. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88:141–53. 3.
3. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:709–28.
4. Pooja S, Nitin T, Abdulkadir O. Insulin Autoimmune Syndrome: a rare cause of postprandial hypoglycemia. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism*.2016.
5. Pineda P. Endogenous hypoglycemia. study and management. *Med. clin. Condes* 2013; 24(5): 839-44.
6. Fangyuan C, Jianming Y, Yanqun L, Wen W ,et al. Insulin autoimmune síndrome. *Medicine* 2018; 97:51.
7. Orozco P, Romero RD, Quintero M, Ahumada M. Hipoglucemia autoinmunitaria (síndrome de Hirata). Comunicación de un caso en la Ciudad de México. *Med Int Méx* 2015; 31: 465-72.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

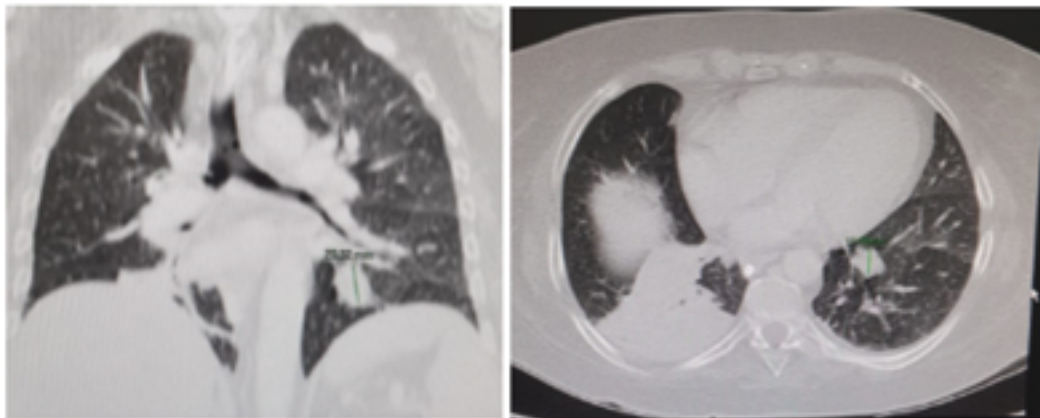
- Cornejo Dominguez JM, Lara Barea A, Vidal Suarez A, Torres Barea I, Vilchez Lopez F, Lopez Tinoco C, Lopez Tinoco E, Roca-Rodriguez MM, Aguilar Diosdado M.
- Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Presentamos un caso de un síndrome de Cushing ACTH-dependiente de origen ectópico secundario a un tumor carcinoide pulmonar en lóbulo inferior izquierdo de difícil control.

Se trata de una paciente de 66 años con antecedente de DM tipo 2 con mal control glucémico y retinopatía diabética con pérdida de visión de ojo izquierdo y nefropatía diabética con función renal normal, dislipemia y obesidad mórbida (IMC 35,2).

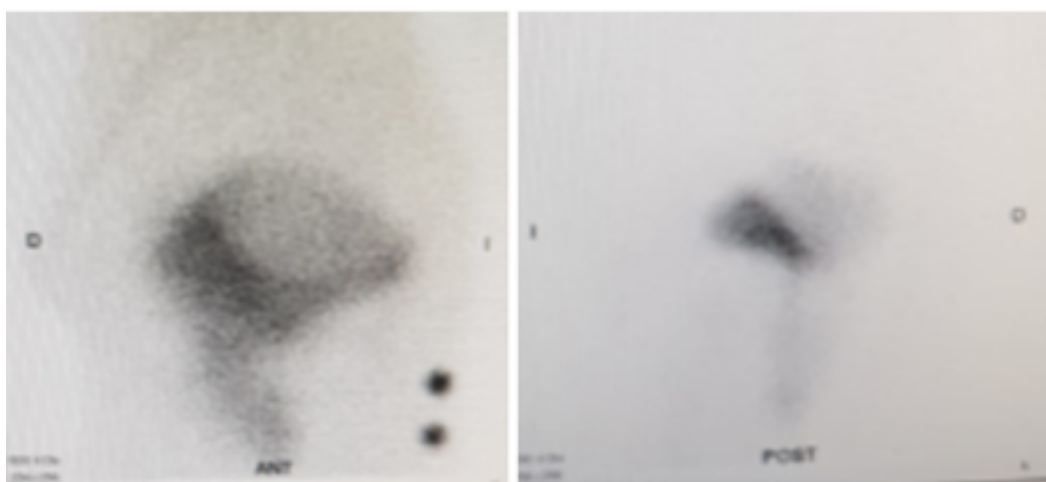
A raíz de ingreso prolongado en UCI, enero 2017, secundario a bajo a nivel de consciencia por posible crisis comicial tónica-clónica con evolución tórpida que requirió soporte ventilatorio prolongado, que presentó parada cardiorrespiratoria, en contexto de shock séptico por broncoaspiración con múltiples infecciones nosocomiales. Presenta durante la hospitalización hipopotasemia severa con unos elevados requerimientos tanto orales como endovenosos con elevada dificultad para alcanzar valores en rango de potasio, alcalosis metabólica y tendencia a la HTA por lo que realiza interconsulta a servicio de endocrinología que decide estudio de hipercortisolismo.

Durante el estudio es traslado Abril 2017 desde la unidad de cuidados intensivos a unidad de cuidados transicionales, con evolución lenta pero favorable corrigiéndose los déficit de hipopotasemia. Durante su estancia en dicho servicio se detecta clínica de hipercortisolismo franco, presentando analíticamente Cortisol libre en orina 2082mcg/dl, ACTH 179,1 pg/ml, test supresión con 1mg dexametasona 35.05mcg/dl y test de supresión 8mg dexametasona 27,4mcg/dl. Ante la sospecha de síndrome Cushing ACTH dependiente que no frena con dosis altas de dexametasona se realiza, eco abdomen sin hallazgos de interés y TC tórax (15/6/2017), donde se visualiza nódulo pulmonar en lóbulo inferior izquierdo que podría ser el origen de síndrome de Cushing ectópico sugestivo de tumor carcinoide.



- **FIGURA 1:** TAC TÓRAX: Nódulo pulmonar en el lóbulo inferior izquierdo que podría ser el origen del síndrome de Cushing ectópico. En TAC previos ya se visualizaba dicha imagen, pero estaba rodeado de consolidaciones parenquimatosas.

Ante esta sospecha diagnóstica se completa con Octreoscan (21/6/2017) que muestra captación en dicha región confirmando la hipótesis inicial.



- **FIGURA 2:** OCTREOSCÁN: GANMAGRAFÍA CON OCTEOTRIDE. Estudio con receptores de somatostatina que muestra captación patológica focal en hemitórax izquierdo.

Se planteó en sesión multidisciplinaria el manejo terapéutico y se decidió iniciar de tratamiento médico con Ketoconazol 600mg/día, monitorizando cifras de CLU, con mejoría inicial, pero con elevación posterior de cifras de cortisoluria, necesitando elevar ketoconazol hasta dosis máxima y añadiendo metirapona hasta 2750mg y posteriormente realizar tratamiento con radioterapia estereotáctica de cuerpo (SBRT) con intención radical, ante las comorbilidades de la paciente que desaconsejaban cirugía.

Se realizó radioterapia estereotáctica de cuerpo (SBRT) en octubre 2017.

En noviembre 2017, Ante el control subóptimo, se decidió iniciar tratamiento con Octeotride 50mcg/8h, con disminución progresiva tanto de metirapina y ketoconazol hasta suspensión definitiva.

En Enero 2018 con octeotride 100mcg/8h presenta dosis cortisol basal bajas 3,46mcg/dl y Cortisol libre en orina 38mcg/dl por lo que se decide reducir hasta 50mcg/8h.

Finalmente es dado de alta en febrero 2018 con Octeotride 10mg 1 inyección cada 40 días. Entre las complicaciones que presenta al alta, presenta tetraparesia del enfermo crítico, insuficiencia respiratoria multifactorial, infecciones respiratorias de repetición con episodios de broncoaspiración repetidas que han requerido varios ingresos entre 2018-2019. Ante la necesidad de continuidad de cuidados es trasladada a institución socio sanitaria con desarrollo de infecciones multirresistentes asociadas a cuidados socio sanitarios.

Revaluamos a la paciente en nuestro servicio en diciembre de 2018 con franca mejoría tanto de la clínica de hipercortisolismo como de las complicaciones, a excepción, de mal control glucémico, necesitando revisiones periódicas para tratamiento del mismo. Presenta analítica con cortisol libre en orina 22 mcg/dl, cortisol basal 9.1mcg/dl y ACTH 41.58 pg/ml.

En Tc control febrero 2019 se observan restos fibróticos del nódulo pulmonar con Cortisol libre en orina dentro de rango de normalidad.

DISCUSIÓN

El tumor carcinoide pulmonar es un tumor poco frecuente 1-2% de los tumores pulmonares. ⁽¹⁾.

No está asociado con el tabaco y hasta el 5% pueden estar asociados a neoplasia endocrina múltiple tipo 1 ⁽²⁾

La localización pulmonar se encuentra aproximadamente un 10% en tráquea y bronquio principal, mientras que un 75% se encuentra en bronquio segmentario (como en nuestro caso). ⁽³⁾

Histológicamente el tumor carcinoide típico presenta bajo índice de mitosis menor 2% y sin áreas de necrosis. El tumor carcinoide atipo presenta un índice de mitosis entre (2-8%) con áreas de necrosis ⁽³⁾

Para el diagnóstico se ha utilizado tanto estudios convencionales con Tomografía axial computarizada como con estudios funcionales con gammagrafía con octeotride y PET-TAC.⁽⁴⁾

La cirugía se considera el tratamiento de elección para el tumor carcinoide es estadios precoces localizados.⁽⁴⁾

La radioterapia tradicionalmente no se ha considerado un tratamiento de primera línea ya que se considera un tumor relativamente radio resistente, aunque los últimos estudios planifican tratamientos en caso donde la cirugía está contraindicada, con radioterapia estereotáctica del cuerpo (SBRT), altas dosis de radioterapia hipofraccionadas podrían actuar por una nueva vía biológica, lo cual podría superar la radio resistencia relativa de los tumores carcinoides, concretamente, dosis única de 8-10 Gy, producen apoptosis celular, con disrupción endotelial microvascular y muerte del tejido suministrado de dicha vasculatura. Dosis fraccionadas, podrían, además, realizar un papel en la estimulación del sistema inmune, estimulando la migración del tejido madre de tejidos celular sano hacia el tejido celular dañado. Por otro lado, aumentará la dosis biológicamente efectiva con menor afectación de los tejidos normales expuestos.⁽⁵⁾

En la literatura hay varios estudios publicados con resultados de tratamiento con SBRT en paciente con tumor carcinoide pulmonar.

Singh D (2019): 10 pacientes tratados de 12 tumores con SBRT hipofraccionada para tumores pulmonares carcinoides. La histología resultó 9 pacientes con tumor carcinoide típico y un paciente con histología de tumor carcinoide atípico, con un seguimiento medio 14.4 meses, media de edad 66.6 años y un tamaño tumoral de entre 1.5y 6.4 cm, con una supervivencia media de 27.1 meses.⁽⁴⁾

Colaco RJ (2015): 4 pacientes tratados de 5 tumores con SBRT hipofraccionada para tumores pulmonares carcinoides. Dos pacientes con tumores con histología de tumor carcinoide típico y dos pacientes con tumores con histología de tumor carcinoide atípico, con seguimiento a 14.6 meses, media de edad 73.3 años y un tamaño tumoral. De los 4 pacientes, un paciente progresó en dos meses y falleció por complicaciones de la enfermedad, otro paciente falleció 14 meses después por enfermedad secundaria a su comorbilidad. Los otros dos pacientes permanecieron estables de enfermedad al finalizar el seguimiento sin progresión al realizar estudios de imagen.⁽¹⁾

CONCLUSIONES

El tratamiento con radioterapia estereotáctica del cuerpo (SBRT) para los tumores carcinoides, es un tratamiento prometedor para los pacientes con comorbilidades que contraindican el tratamiento quirúrgico. Por ser una técnica novedosa se necesitan más estudios sobre el pronóstico a largo plazo del tratamiento con SBRT respecto a otros tratamientos. Presentamos un paciente con una evolución favorable que, debido a las comorbilidades, no se habría beneficiado de otros tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Colaco RJ, Decker RH. Stereotactic radiotherapy in the treatment of primary bronchial carcinoid tumor. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2015;16(2):e11–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clc.2014.12.005>
2. Phan AT, Öberg K, Choi J, Harrison LH, Hassan MM, Strosberg JR, et al. NANETS Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2010;39(6):784–98.
3. Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Semin Roentgenol*. 2005;40(2):90–7.
4. Singh D, Chen Y, Cummings MA, Milano MT. Inoperable Pulmonary Carcinoid Tumors: Local Control Rates With Stereotactic Body Radiotherapy/Hypofractionated RT With Image-Guided Radiotherapy. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2019;20(3):e284–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clc.2019.02.003>
5. Milano MT, Constine LS, Okunieff P. Normal tissue toxicity after small field hypofractionated stereotactic body radiation. *Radiat Oncol*. 2008;3(1):1–10.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Jiménez Sánchez A., Fernández Peña J.I., Elizondo González R., Martínez de Pinillos Gordillo G., Cózar León M.V.
- UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Nuestra Señora de Valme.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso índice de una mujer de 22 años con la siguiente anamnesis:

Antecedentes familiares:

- Hermano con diabetes mellitus (DM) 1B diagnosticado a los 5 años de edad.
- Padre con DM 2 diagnosticado a los 55 años, sin sobrepeso al debut, con buen control metabólico actual (HbA1c 6.7%), sin lesiones de órgano diana (LOD), en tratamiento con metformina 850 mg 1 comprimido al día. Resto de rama paterna: abuelo y abuela del probandus con DM, esta última con debut antes de los 40 años, insulinizada y con amputación de MMII. Dos primos hermanos del probandus con DM diagnosticada antes de los 30 años de edad, ambos sin sobrepeso e insulinizados.
- Madre con DM 2 diagnosticada a los 50 años, con sobrepeso al debut, con buen control metabólico actual (HbA1c 6.9%), en tratamiento con repaglinida 500 µg 4 comprimidos al día. Resto de rama materna: abuelo del probandus con DM. Cuatro tíos y una tía con DM diagnosticada antes de los 40 años, uno de ellos insulinizado.

Antecedentes personales:

- Sin reacciones adversas a medicamentos ó hábitos tóxicos.
- Sin actividad laboral.
- Sobrepeso grado I, sedentarismo y baja adhesión a dieta Mediterránea.
- Sin antecedentes pediátricos de interés ni historia ginecológica relevante.
- Previamente estudiada en Endocrinología por una discordancia en tests de función tiroidea (TSH 1.3-5.1 µU/ml [0.12-5.0] para T4L 0.87-0.94 mg/dl [0.8-1.8]) y un incidentaloma hipofisario.
- Sin otras comorbilidades reseñables ó tratamiento habitual.

Enfermedad actual:

la paciente consulta derivada desde Urgencias refiriendo glucemias capilares > 200 mg/dl sin semiología cardinal. A la exploración, BMT 118 mg/dl, IMC 26.5 Kg/m² y ausencia de signos de insulinresistencia. Analíticamente, glucemias basales alteradas (109-101-117-105 mg/dl) desde hacía 12 meses, HbA1c 6.8%, colesterol total 223 mg/dl [80-200], triacilglicéridos 201 mg/dl [50-150] y resto de parámetros habituales dentro de la normalidad.

Evolución:

ampliamos estudio con HOMA-IR 3.4 [0.0-4.0], HLA, sin alelos de riesgo para diabetes mellitus autoinmune y anticuerpos anti-pancreáticos (GAD-65 e IA2) negativos. Con restricción de grasas saturadas en la dieta y de hidratos de carbono de elevado índice glucémico se consiguió un control hidrocarbonado excelente (HbA1c 6.1%) sin necesidad de fármacos, manteniendo la dislipemia. Dada la alta sospecha de diabetes MODY por la edad de debut, agregación familiar y atipicidad de su hermano, se solicitó un estudio genético mediante MLPA de los loci asociados con diabetes MODY (ABCC8, GCK, HNF1A, HNF1B, INS y KCNJ11), que mostró una única mutación en heterocigosis en KCNJ11, consistente en la sustitución de guanina por adenina a +481 pb (c.481G>A), con cambio de alanina por treonina en posición 161 (p.A161T). El análisis de predicción in silico de esta mutación mediante las herramientas informáticas SIFT, PolyPhen, MutationTaster, PROVEAN human genomevariants, LTR, SVM, FATHMM y GERP++ score mostró que el cambio era probablemente patogénico. Aunque este gen había sido previamente identificado como causante de MODY13, se trataba de una mutación diferente a la entonces descrita (Glu227Lys).⁽¹⁾

Tras confirmar el diagnóstico de sospecha, procedimos a revalorar el caso de su hermano de 34 años:

Antecedentes personales:

- Sin reacciones adversas a medicamentos ó hábitos tóxicos.
- Sin actividad laboral. Independiente para actividades básicas.
- Normopeso. Estilo de vida activo.
- Retraso psicomotor leve con parkinsonismo, sin diagnóstico definitivo. Sin otros antecedentes pediátricos de interés.
- DM 1 diagnosticada a los 13 años de edad (no encontramos estudio de autoanticuerpos en el archivo histórico), con aceptable control habitual (7.5%), sin complicaciones conocidas realizando un adecuado cribaje, sin hipoglucemias de nivel 2, con un estilo de vida activo y necesidades insulínicas de 0,38 UI/Kg/día. Nunca había presentado cetoacidosis diabética durante 18 años de evolución.
- Tratamiento habitual: insulina Levemir 12-0-10 UI, Novorapid 3 UI en almuerzo.

Evolución:

ampliamos estudio con HOMA-IR 0.3 [0.0-4.0], péptido C 0.34 ng/ml, HbA1c 7.4%, glucosuria 150 mg/dl para glucemia plasmática 138 mg/dl en ayuna, colesterol LDL 148 mg/dl, colesterol HDL 50 mg/dl, triacilglicéridos 118 mg/dl [50-150] con resto de parámetros habituales dentro de la normalidad. Dada la sospecha dirigida, el estudio genético solicitado en esta ocasión fue una secuenciación por Sanger del gen KCNJ11, mostrando la misma mutación: sustitución de guanina por adenina en posición 481 (c.481G>A), con cambio de alanina por treonina en posición 161 (p.A161T). Nuevamente, los estudios in silico predecían que la mutación era patológica con un 99% de probabilidad. Tras confirmarse el diagnóstico, se inició una desescalada progresiva de la insulinización con introducción paulatina de una sulfonilurea, sin haber desarrollado efectos adversos y presentando actualmente un buen control metabólico (HbA1c 6.8%) sin hipoglucemias con gliclazida 30 mg 1,5 comprimidos de liberación modificada al día.

EXPOSICIÓN

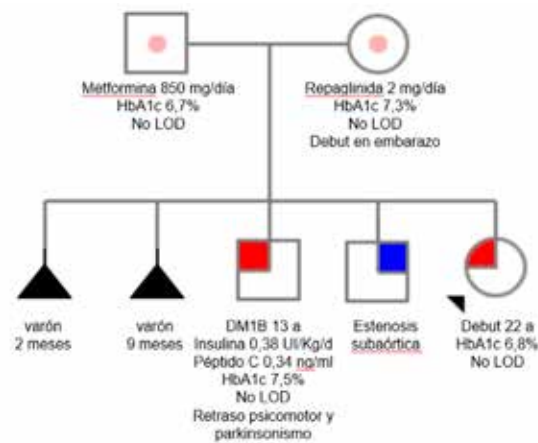
Presentamos una nueva mutación con ganancia de función en *KCNJ11* como causante de MODY13 en una familia de nuestro Área de Gestión Sanitaria. La diabetes juvenil al comienzo de la edad adulta (MODY) es un grupo heterogéneo de enfermedades monogénicas que aparecen por mutación de elementos necesarios para el normal desarrollo ó función de la célula β pancreática y otros tipos celulares. Las MODY cursan con diversos grados de insulinopenia, insulinresistencia hepática y otras manifestaciones según el tipo de mutación. Esto conlleva que presentan complicaciones micro y macrovasculares, comorbilidades y tratamientos específicos, de ahí la importancia de su diagnóstico molecular específico. Realizar una terapia dirigida puede mejorar el control metabólico, evitar complicaciones, simplificar terapias e incluso aumentar la calidad percibida por el paciente. En este sentido, hemos resumido la etiopatogenia y tratamiento de los subtipos de MODY en la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de la etiopatogenia y tratamiento de los subtipos de MODY. Modificado de Naylor y col. (8) y completado con Genetics Home Reference y OMIM							
Nomenclatura	Gen	Localización	Proteína	Afectación	Dieta	ADO	Insulina
MODY1*	<i>HNF4A</i>	20q13.12	HNF4A (factor hepatocítico nuclear 4 α)	Disfunción de célula β , insulinopenia		Sulfonilureas	
MODY2	<i>GCK</i>	7p13	GCK (glucoquinasa ó hexoquinasa IV)	Disfunción de célula β por alteración del sensor de glucosa		Tratamiento necesario en ciertos embarazos**	
MODY3	<i>HNF1A</i>	12q24.31	HNF1A (factor hepatocítico nuclear 1 α)	Disfunción de célula β , insulinopenia		Sulfonilureas Meglitinidas aRGLP-1	En ocasiones
MODY4	<i>PDX1</i>	13q12.2	PDX1 (proteína de homeocaja páncreas-duodeno tipo 1)	Disfunción de célula β Afectación hepática	X	X	X
MODY5	<i>HNF1B</i>	17q12	HNF1B (factor hepatocítico nuclear 1 β)	Disfunción de célula β Afectación hepática, alteraciones neuropsiquiátricas y genitourinarias		En ocasiones, sulfonilureas	Habitualmente
MODY6	<i>NEUROD1</i>	2q31.3	NEUROD1 (factor de diferenciación neurogénica tipo 1)	Disfunción de célula β	X	X	X
MODY7	<i>KLF11</i>	2p25.1	KLF11 (factor similar a Kruppel tipo 11)	Menor sensibilidad a la glucosa en la célula β		X	X
MODY8	<i>CEL</i>	3p14.3	CEL (lipasa de carboxil-éster)	Disfunción pancreática endocrina y exocrina (alteración del metabolismo lipídico)		X	X
MODY9	<i>PAX4</i>	7q23.1	PAX4 (factor de caja de genes pareados tipo 4)	Disfunción de célula β	X	X	X
MODY10	<i>INS</i>	11p15.5	Insulina	Disfunción de célula β	X	X	X
MODY11	<i>BLK</i>	8p23.1	Blk (tirosín quinasa específica de linfocitos B)	Insulinopenia por afectación su secreción y síntesis por falta de desarrollo de la célula β	X	X	X
MODY12	<i>ABCC8</i>	11p15.1	SUR1 (receptor de sulfonilurea 1)	Insulinopenia por disfunción del K_{ATP}		Sulfonilureas	
MODY13	<i>KCNJ11</i>	11p15.1	Kir6.2 (canal de potasio de rectificación interna)	Insulinopenia por disfunción del K_{ATP}	X	Sulfonilureas	X
MODY14	<i>APPL1</i>	3p14.3	APPL1 (adaptador proteico que contiene dominio PH, dominio PTB y motivo de cremallera de leucina)	Insulinopenia por alteración del trafficking	X	X	X

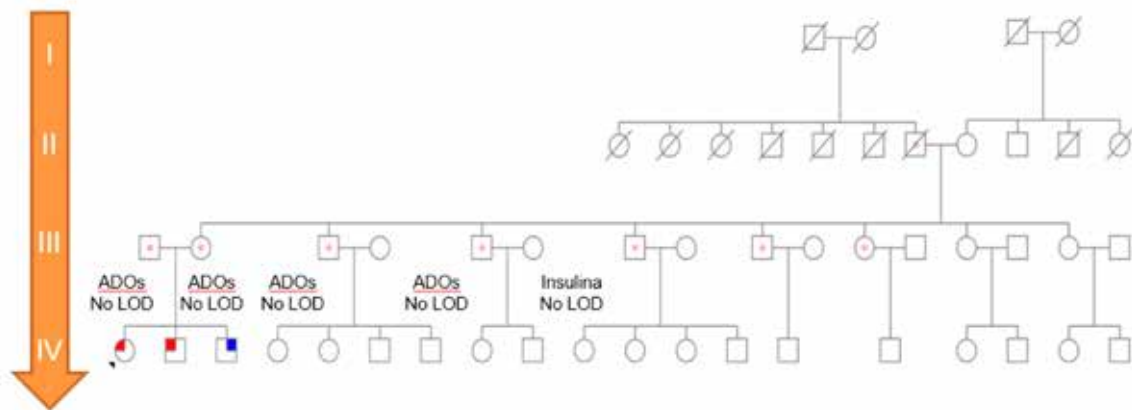
*Riesgo de macrosomía e hipoglucemia neonatal en neonatos portadores independientemente del control metabólico ó mutación materna
 **Si el feto de una madre portadora tiene una circunferencia abdominal superior a su edad gestacional, entonces el feto no es portador y existe riesgo de macrosomía si la madre no recibe tratamiento con insulina para mejorar el control preprandial. Si el feto de una madre portadora tiene un tamaño normal, entonces también es portador y la madre no requiere tratamiento. Si el feto presenta una mutación de novo ó heredada del padre, existirá un retraso del crecimiento intrauterino, no existiendo tratamiento posible.

Se consideran entidades poco prevalentes: hasta el 3% en caucásicos^(2,3) pueden estar infrarepresentadas por falta de diagnóstico y ausencia de estudios en otras etnias. La frecuencia es máxima para MODY2 (1,1 casos por cada 1.000 mujeres embarazadas)⁽⁴⁾ seguida de MODY3, representando ambas hasta el 60% de casos, mientras que MODY1 y MODY5 suman un 10%. A pesar de lo que indica su nombre, pueden debutar a partir de 6 meses de edad hasta llegar a la adulta (habitualmente en < 35 años). Al tener herencia autosómica dominante, suele haber múltiples familiares afectados, siendo aconsejable un estudio de extensión familiar y consejo genético

individualizado. Si bien no disponemos de confirmación genética en los padres del probandus, una alta prevalencia de diabetes con patrón de herencia claramente autosómico dominante apuntan a la rama materna. El pedigree del núcleo familiar y de la rama materna puede consultarse en las Figuras 1 y 2, respectivamente.



• **FIGURA 1:** Árbol genealógico del núcleo familiar. DM señalada en rosa en los padres y en rojo en sus descendientes. Los triángulos negros representan abortos.



• **FIGURA 2:** Árbol genealógico de la rama materna. Nuevamente, DM señalada en rosa en generaciones II y III y en rojo en la IV.

Para el diagnóstico de sospecha es necesario realizar una anamnesis minuciosa, pudiendo apoyarnos en tests de laboratorio rutinarios. Hemos resumido los criterios clínico-analíticos sugestivos de MODY en la Tabla 2, señalando en cursiva las características que cumplían los casos a estudio. Con respecto a la diferente expresión fenotípica de los mismos (tiempo de debut, control metabólico, tipo de dislipemia asociada), creemos que puede deberse a la coexistencia de otras mutaciones ó más probablemente factores externos no controlados como estilos de vida.

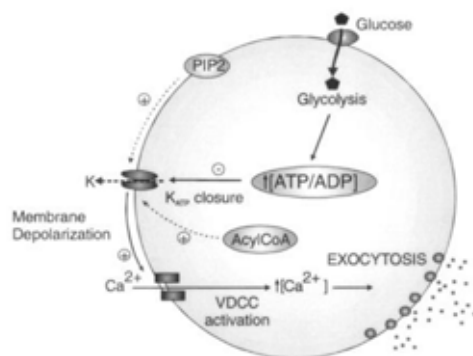
Tabla 2. Criterios de sospecha de MODY. Modificado de Naylor y col. (5)

Patrón de herencia autosómico dominante (probabilidad del 50% de descendencia de primer orden afectada): <i>Hermana, hermano</i>
- DM 1: sólo 2-6% de casos tienen un progenitor afectado.
- DM 2: patrón de herencia poligénica, debut habitualmente en > 45 años con síndrome metabólico.
Diabetes mellitus diagnosticada como tipo 1 con características atípicas:
- Ausencia de autoanticuerpos anti-isletos. <i>Hermano</i>
- Péptido C ≥ 0.60 ng/mL fuera del periodo de luna de miel.
- Requerimientos insulínicos <0.5 U/kg/d. <i>Hermano</i>
- Ausencia de cetoacidosis con omisión insulínica.
Diabetes mellitus diagnosticada como tipo 2 con características atípicas:
- Diagnóstico <45 años.
- Falta de obesidad significativa. <i>Padre</i>
- Falta de acantosis nigricans.
- Niveles normales de triglicéridos y/o colesterol HDL normal ó elevado.
Otros hallazgos:
- Hiperglucemia basal leve que no progresa ni responde de manera apreciable al tratamiento farmacológico. <i>Padre, hermana</i>
- Sensibilidad extrema a las sulfonilureas. <i>Hermano</i>
- Hallazgos extrapancreáticos (renales, hepáticas, gastrointestinales, neuropsiquiátricas).
- Antecedentes personales o familiares de diabetes neonatal o hipoglucemia neonatal.

Además, existe una herramienta online para calcular la probabilidad de MODY (<https://www.diabetesgenes.org/mody-probability-calculator/>) validada para población europea de menos de 35 años, con sensibilidad (S) 91% y especificidad (E) 94% ⁽⁶⁾. Otras aproximaciones diagnósticas con menor rendimiento son: para diferenciar MODY3 de diabetes mellitus 2, PCR de alta sensibilidad (S 75%, E 70% si <0.75 mg/L) ⁽⁶⁾ y colesterol HDL (S 75%, E 54% si > 43 mg/dL). ⁽⁷⁾ Un criterio de IMC < 25 kg/m² y glucosa basal ≥ 5.5 mmol/L en tiene S 68% y E 96% para MODY2 en embarazadas, siendo el NNT 2,7 individuos.⁽⁴⁾

El diagnóstico de confirmación requiere un test genético, para lo cual se estudian 5-10 ml de sangre venosa en EDTA (cantidad mínima de DNA de 5µg). Habitualmente se realiza un panel multigenes para MODY mediante amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA), a no ser que exista una sospecha dirigida por fenotipo ó casos previos (como ocurrió con el segundo sujeto a estudio), solicitándose entonces una secuenciación mediante Sanger de un único gen. MLPA, basado en PCR, permite detectar de forma semicuantitativa diferencias en el número de copias de DNA de un determinado tamaño (detectado por electroforesis ó fluorescencia) de hasta 40 secuencias diana diferentes en una misma reacción. Utilizando dos sondas de hibridización por gen, las mutaciones que impiden la unión de alguna de las dos no se una al gen diana reducen por tanto el tamaño del amplicón. Esta prueba identificará los mismos tipos de variantes patógenas detectadas por Sanger, así como grandes deleciones o duplicaciones siempre y cuando hayan sido previamente identificadas por un ensayo de dosificación. No se detectarán translocaciones, inversiones y variantes intrínsecas equilibradas ubicadas fuera de las secuencias de empalme conservadas. Esta prueba permite, con una S > 97,5%, determinar ploidías, alteraciones en el número de copias de un gen, mutaciones y polimorfismos de un único nucleótido, caracterizar muestras tisulares ó líneas celulares, estudiar la metilación del DNA y realizar cuantificación relativa de RNAm. ⁽⁸⁾ El análisis de microarrays cromosómicos (CMA) con arreglos de hibridación genómica comparativa de oligonucleótidos (CGH) ó de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) puede considerarse en MODY5 con fenotipo sugestivo de una gran deleción (no se detectaría por MLPA).

A continuación, repasaremos la fisiología de la secreción de insulina estimulada por glucosa (GSIS), resumida en la Figura 3.

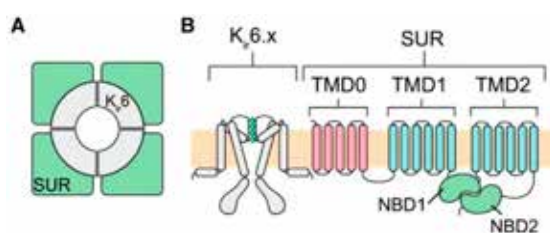


Para acoplar la secreción insulínica al estado metabólico, la glucosa actúa como su principal secretagogo, estimulando su transcripción (translocación de Pdx-1, fosforilación de Pdx-1 y MafA con unión al promotor del DNA del gen INS), splicing, estabilización y traducción del RNAm, procesamiento postraduccional y secreción.⁽⁹⁾ Por tanto, la célula β necesita una concentración intracelular de glucosa dinámica y en equilibrio con la extracelular. Para ello, cuenta con los transportadores GLUT2 (SLC2A2), GLUT1 y GLUT3, que permiten una difusión pasiva facilitada al interior independiente de insulina, así como una isoforma enzimática (hexoquinasa IV ó glucoquinasa) con baja afinidad por la glucosa, para disminuir su metabolización intracelular.⁽¹⁰⁾ El sensor de glucosa intracelular es el canal de potasio KATP, encargado de transformar el estado energético en una señal excitoconductor. Esta proteína transmembrana está compuesta de dos subunidades (α y β) cuyos loci colocalizan en 11p15.¹

La subunidad α está formada por un homotetrámero de canal de corriente rectificadora interna débil (Kir) tipo 6.2 (codificado por KCNJ11). Cada monómero cuenta con dos segmentos transmembrana (M1 y M2), un bucle formador de poro (1P con secuencia selectiva para K⁺ glicina-fenilalanina-glicina) y extremos amino-terminal (N-T) y carboxilo-terminal (C-T) intracitoplasmáticos con sitios de unión a nucleótidos (NBS1 en N-T y NBS2 y NBS3 en C-T) formados por residuos básicos. El canal es inhibido y cerrado (conformación KirBac) por ATP con una concentración inhibitoria máxima (IC₅₀) de 5-25 μ M y Mg²⁺+ATP (aunque éste activa SUR1, como veremos más adelante). La [ATP] intracelular normal es tres órdenes de magnitud superior (3-5 mM) a la IC₅₀ de Kir 6.2, por lo que existen varias teorías para explicar por qué no se encuentra plenamente cerrado en condiciones normales. Kir6.2 es estimulado y abierto (conformación KirG1) por Mg²⁺-ADP y fosfatidilinositol-difosfato (PIP₂). Este lípido actúa como antagonista competitivo del TNA-ATP (TNA: trinitrofenilciclohexadienilideno) en estudios in vitro, siendo su unión mutuamente excluyente. El sitio de unión a TNA-ATP está formado por NBS1 y 2 de subunidades Kir adyacentes (se forma a nivel intermolecular)⁽¹¹⁾. Se ha postulado un modelo de funcionamiento por el cual la unión de una sola molécula de ATP a cualquiera de estos bolsillos cierra el canal.⁽¹²⁾

La subunidad β está constituida por un homotetrámero de receptor de sulfonilurea (SUR), que pertenece a la familia de receptores con bolsillo de unión al ATP. La célula β expresa SUR1 (ABCC8). Cada monómero está formado por tres segmentos transmembrana (TMD0, TMD1 y TMD2) y dos dominios citosólicos de unión a nucleótidos (NBD1 y NBD2). Cada NBD tiene un subdominio de hélice α (con la secuencia LSGGQ) y un subdominio catalítico llamado sitio de unión a nucleótidos (NBS), formado por secuencias Walker A y B y residuos adyuvantes. NBS1 une ATP ó $Mg^{2+}ATP$ (aunque disponga de un dominio catalítico no lo hidroliza) y NBS2 (catalíticamente activo) une $Mg^{2+}ADP$ ó $Mg^{2+}ATP$. Los NBS también tienen otros residuos que facilitan la unión entre NBD1 y 2 (principalmente el bucle D de NBS1), de forma que cada sitio de unión al ATP está formado por el NBS de un NBD y la secuencia de hélice alfa del otro NBD. ⁽¹³⁾ La hidrólisis de los nucleótidos unidos a magnesio en los NBD fuerza un cambio conformacional en los TMD de SUR1 que antagoniza la unión de ATP, favoreciendo la apertura del KATP. ⁽¹⁴⁾ Su diana exógena son las sulfonilureas (SU), con dos puntos de unión en los bucles intracitoplasmáticos 3 (entre TM5 y TM6) y 8 (entre TM15 y TM16) de SUR1 ⁽¹⁵⁾ y con participación del extremo N-T de Kir6.2 en esta unión ⁽¹⁶⁾. La segunda generación de estos fármacos mejora el perfil de efectos secundarios al sustituir la cadena lateral alifática por un grupo ciclohexilo, aumentando su ya de por sí superior afinidad molecular al SUR1 frente al resto de isoformas (ver Tabla 3).

La unión de la subunidad α y β ocurre al interactuar el motivo lisina-arginina-lisina (RKR) del C-T de Kir6.2 con el RKR entre TMD1 y TMD2 de SUR1 ⁽¹⁷⁾ La representación esquemática del canal KATP puede verse en la figura 2 (extraído de Vedovato).



La combinación de distintas subunidades determina la isoforma de KATP (tabla 1).

Tabla 1. Isoformas de K _{ATP}		
Tejido	Subunidad α	Subunidad β
Tejido adiposo	Kir 6.1 (KCNJ8)	SUR2B
Célula β pancreática		SUR1 (ABCC8)
Músculo esquelético y cardíaco		SUR2A (ABCC9)
Músculo liso	Kir 6.2 (KCNJ11)	SUR2B (ABCC9)
Sistema nervioso central		SUR1, SUR2A, SUR2B

El KATP cuenta con agonistas alostéricos exógenos (diazóxido, minoxidil, nicorandil, cromakalim, levromakalim y pinacidil) y antagonistas exógenos, competitivos (bario) y alostéricos (las sulfonilureas ya descritas). Además, también es controlado por segundos mensajeros (proteína G).

El cierre del KATP genera una corriente de entrada de K^+ despolarizante que estimula la activación y apertura de canales de calcio voltaje-dependientes $Ca(V)$. El aumento de la concentración de calcio intracelular a su vez estimula la fusión de los

gránulos de secreción preformados y el reclutamiento de aquellos a menos de 100 nm de la membrana plasmática. Durante 1 hora de exposición a glucosa, se libera tan sólo un 1-2% de la insulina total. ⁽¹⁰⁾ Existe un segundo actor emergente en el control de la secreción de insulina: el AMPc, que estimula el promotor de la insulina vía elementos de respuesta a AMPc (CREB), estabiliza el RNAm de la preproinsulina e incrementa la expresión de un canal de cloro que al acidificar el pH favorece su secreción en forma hexamérica inactiva ¹⁸.

La inhibición del trafficking hacia la membrana plasmática del canal KATP inhibe la secreción insulínica. Puede ocurrir vía paracrina por leptina, que a su vez estimula la vía calcio/quinasa dependiente de calcio/calmodulina ó bien la vía AMPc-AMPK-Rac con fosforilación de la cadena reguladora de la miosina ⁽¹⁹⁾. También puede darse vía autocrina por insulina, mediante la vía PI3K con activación de VAMP2 ⁽²⁰⁾. A su vez, los niveles de KATP en membrana plasmática son inversamente proporcionales a los de la syntaxina 1 (Syn-1A), una proteína de trafficking intracelular, que aumenta con la expresión de insulina. ⁽²¹⁾

Con respecto a las mutaciones de Kir 6.2 (ó SUR1), podemos tener:

A. Pérdida de función: cierran el canal generando una despolarización constante. Son la causa más frecuente de hipoglucemia hiperinsulinémica neonatal tipo 2 (en torno al 70%, siendo el resto causadas por GCK, GLUD1, SLC16A1, HADH, UCP2, HNF4A y HNF1A). Como tratamiento médico disponemos de diazóxido y octreótide. Las formas focales son esporádicas, muestran captación localizada en PET-TC con 18-fluoro-L-DOPA y puede curarse con una enucleación de la lesión. Las difusas pueden tener herencia autosómica tanto recesiva como dominante, muestran captación difusa en PET-TC y suelen recidivar ó desarrollar diabetes tras la pancreatectomía subtotal. Las neuroglucopenias de repetición generan epilepsia, y si no se tratan, daño cerebral permanente.

B. Ganancia de función: abren el canal generando una hiperpolarización constante que provoca nesidioblastosis y diabetes insulinopénica, con herencia autosómica dominante. La forma neonatal puede ser permanente, transitoria ó recidivante (durante la adolescencia o a principios de la edad adulta) según la severidad de la mutación. La mayor parte de casos publicados tienen afectación de los residuos principales del NBS de Kir 6.2, que en su mayor parte sustituyen su aminoácido básico por otro neutro y/o apolar: en el extremo C-T, mutaciones R50P y R50Q y en el extremo N-T, mutaciones R201C, R201H y R201L. También se han descrito mutaciones KCNJ11 en diabetes gestacional. La mutación E23K deteriora la secreción insulínica y disminuye la respuesta a metformina, aumentando el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 con un odds ratio global en torno a 1.15. ⁽²²⁾ La mutación en un residuo del extremo N-T del NBS de Kir6.2 es otro locus de susceptibilidad para DM2. Por último, E227K, una mutación previamente relacionada con diabetes insulinopénica neonatal, se hereda con un patrón autosómico dominante en MODY13, con un todo tipo de tratamientos hipoglucemiantes y una edad de debut entre 13 y 59 años. ⁽¹⁾ Se ha generado un modelo animal para esta mutación con ovocitos de *Xenopus* heterocigotos, que muestra in vitro una mayor probabilidad de apertura del canal con insulinopenia. ⁽²³⁾

Para ver un listado de las mutaciones descritas de KCNJ11 hasta la fecha, recomendamos consultar Uniprot: <https://www.uniprot.org/uniprot/Q14654>.

En nuestro caso, hemos detectado una nueva mutación de cambio de sentido en el DNA de KCNJ11 al sustituir guanina por adenina a +481 pb (c.481G>A), lo cual a nivel traduccional supone el cambio de alanina por treonina en posición 161 (p.A161T). Este residuo estructural se localiza dentro del M2 (residuos 145-166). Aunque no hemos encontrado hasta el momento modelos in vitro que describan de forma específica las consecuencias estructurales de esta mutación, los estudios in silico muestran potencial patogénico altamente probable. Al tratarse de un segmento insertado en el interior de la membrana plasmática, la sustitución de un aminoácido neutro apolar por otro polar como es el caso puede inestabilizar el anclaje de Kir 6.2 a la región hidrofóbica de la membrana plasmática y por tanto dificultar el cierre del canal. Esta hipótesis cuadra con la expresión fenotípica de la mutación. Por tanto, como perspectivas futuras, hemos planeado completar el estudio genético de todos los casos familiares para desarrollar un pedigree completo, así como progresar en esta línea de investigación generando cultivos celulares humanos heterocigotos A161T para KCNJ11, dado que si bien los modelos de predicción (in silico) son una aproximación inicial adecuada, la demostración de la patogenicidad de estas mutaciones en modelos humanos in vitro es definitiva y hasta la fecha se ha generado por CRISPER/Cas9 un constructo con doble knockout para KCNJ11. ⁽²⁴⁾

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonnefond A, Philippe J, Durand E, Dechaume A, Huyvaert M, y col. Whole-Exome Sequencing and High Throughput Genotyping Identified KCNJ11 as the Thirteenth MODY Gene. Brusgaard K, editor. PLoS ONE. 2012;7(6):e37423.
2. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, y col. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? Diabetologia. 2010;53(12):2504-8.
3. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, Dabelea D, Davis C, Dolan LM, y col. Prevalence, Characteristics and Clinical Diagnosis of Maturity Onset Diabetes of the Young Due to Mutations in HNF1A, HNF4A, and Glucokinase: Results From the SEARCH for Diabetes in Youth. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(10):4055-62.
4. Chakera AJ, Spyer G, Vincent N, Ellard S, Hattersley AT, y col. The 0.1% of the Population With Glucokinase Monogenic Diabetes Can Be Recognized by Clinical Characteristics in Pregnancy: The Atlantic Diabetes in Pregnancy Cohort. Diabetes Care. 2014;37(5):1230-6.
5. Naylor R, Johnson AK. Maturity-Onset Diabetes of the Young Overview [internet]. Gene Reviews. [citado 19 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500456/>

6. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, y col. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(5):1265-72.
6. McDonald TJ, Shields BM, Lawry J, Owen KR, Gloyn AL, y col. High-Sensitivity CRP Discriminates HNF1A-MODY From Other Subtypes of Diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1860-2.
7. McDonald TJ, McEneny J, Pearson ER, Thanabalasingham G, Szopa M, y col. Lipoprotein composition in HNF1A-MODY: Differentiating between HNF1A-MODY and Type 2 diabetes. *Clin Chim Acta*. 2012;413(9-10):927-32.
8. Nygren AOH. Methylation-Specific MLPA (MS-MLPA): simultaneous detection of CpG methylation and copy number changes of up to 40 sequences. *Nucleic Acids Res*. 2005;33(14):128-33.
9. Melena D. Bellin EM. Secretion of Insulin in Response to Diet and Hormones [Internet]. The University of Michigan Library; [citado 19 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://pancreapedia.org/?q=node/9113>
10. Herranz A.B. PAPEL DE TSC2/mTORC1 EN PROLIFERACION, AUTOFAGIA Y ESTRES DE RETICULO ENDOPLASMATICO EN CELULA β PANCREATICA. 2012;220.
11. Dong K, Tang L-Q, MacGregor GG, Leng Q, Hebert SC. Novel nucleotide-binding sites in ATP-sensitive potassium channels formed at gating interfaces. *EMBO J*. 2005;24(7):1318-29.
12. Enkvetchakul D, Nichols CG. Gating Mechanism of K ATP Channels: Function Fits Form. *J Gen Physiol*. 2003;122(5):471-80.
13. Velasco M, Diaz-Garcia CM, Larque C, Hiriart M. Modulation of Ionic Channels and Insulin Secretion by Drugs and Hormones in Pancreatic Beta Cells. *Mol Pharmacol*. 2016;90(3):341-57.
14. Zingman LV, Alekseev AE, Bienengraeber M, Hodgson D, Karger AB, y col. Signaling in Channel/Enzyme Multimers: ATPase Transitions in SUR Module Gate ATP-Sensitive K Conductance.
15. Ashfield R, Gribble FM, Ashcroft SJ, Ashcroft FM. Identification of the high-affinity tolbutamide site on the SUR1 subunit of the K(ATP) channel. *Diabetes*. 1999;48(6):1341-7.
16. Vila-Carriles WH, Zhao G, Bryan J. Defining a binding pocket for sulfonylureas in ATP-sensitive potassium channels. *FASEB J*. 2007;21(1):18-25.
17. Zerangue N, Schwappach B, Jan YN, Jan LY. A New ER Trafficking Signal Regulates the Subunit Stoichiometry of Plasma Membrane KATP Channels. *Neuron*. 1999;22(3):537-48.

18. Fu Z, Gilbert ER, Liu D. Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2013;9(1):25-53.
19. Han Y-E, Lim A, Park S-H, Chang S, Lee S-H, Ho W-K. Rac-mediated actin remodeling and myosin II are involved in KATP channel trafficking in pancreatic β -cells. *Exp Mol Med.* 2015;47(10):190-5.
20. Xu S, Kim J-H, Hwang K-H, Das R, Quan X, Nguyen TT, y col. Autocrine insulin increases plasma membrane KATP channel via PI3K-VAMP2 pathway in MIN6 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;468(4):752-7.
21. Chen P-C, Bruederle CE, Gaisano HY, Shyng S-L. Syntaxin 1A regulates surface expression of β -cell ATP-sensitive potassium channels. 2011;300:12.
22. Florez JC, Jablonski KA, Kahn SE, Franks PW, Dabelea D, y col. Type 2 Diabetes-Associated Missense Polymorphisms KCNJ11 E23K and ABCC8 A1369S Influence Progression to Diabetes and Response to Interventions in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes.* 2007;56(2):531-6.
23. Girard CAJ, Shimomura K, Proks P, Absalom N, Castano L, y col. Functional analysis of six Kir6.2 (KCNJ11) mutations causing neonatal diabetes. *Pflugers Arch.* 2004;453(3):323-32.
24. Yuan F, Guo D, Gao G, Liu Y, Xu Y y col. Generation of a KCNJ11 homozygous knockout human embryonic stem cell line WAe001-A-12 using CRISPR/Cas9. *Stem Cell Res.* 2017;24:89-93.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Maldonado Araque C^{1,3}, Contreras Bolívar V^{1,3}, Omiste Romero A², Abuín Fernández J^{1,3,4}, Villena Ruiz MA^{4,5}, Sanjuán Pérez, T⁶.
- 1. Servicio de Endocrinología. Hospital Regional de Málaga.
- 2. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria.
- 3. Servicio de Endocrinología. Hospital QuironSalud Málaga.
- 4. Servicio de Medicina Interna. Hospital Quiron Salud Marbella.
- 5. Servicio de Medicina Interna. Hospital Costa del Sol.
- 6. Servicio de Neurología. Hospital Quiron Salud Málaga.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 31 años entre cuyos antecedentes destaca obesidad mórbida con realización de cirugía para tratamiento de la obesidad mediante gastrectomía tubular en julio de 2014. Tras dicho procedimiento inicia de forma precoz cuadro de náuseas y vómitos, con muy poca tolerancia oral. Se revisa en varias ocasiones por cirugía y digestivo sin encontrar causa orgánica.

Dos meses después de la intervención la paciente nota debilidad de miembro inferior derecho y tras esto experimenta deterioro progresivo, con dificultad para la marcha, siendo ingresada para estudio con pruebas neurológicas negativas (TC craneal, Resonancia magnética craneal, dorsolumbar y serologías), trasladándose a centro periférico con asistencia psiquiátrica. En dicho centro inicia cuadros sincopales-presincopales, crisis de ansiedad tratada con ansiolítico. Progresivamente, en cuestión de días, el deterioro neurológico continúa con debilidad de miembros inferiores, superiores, dolor de características neuropáticas y parestesias en manos y periorales; por lo que se traslada de centro e ingresa de nuevo en neurología para estudio. Calcula pérdida de peso de unos 30kg en 5 meses.

Se realiza exploración física que muestra a la paciente consciente, orientada y alerta. Lenguaje normal. Pupilas isocóricas y normo reactivas. Óculomotores y campimetría por confrontación normales. Resto de pares craneales normales.

Balance motor: Tetraparesia flácida, de predominio distal (aunque en algunos momentos impresiona de esfuerzo subóptimo).

- Miembros superiores:

- Proximal: aproximación hombro 5/5, separación hombro 5/5, rotación interna 5/5 y externa hombro 5/5, flexión codo 4+/5, extensión codo 4+/5.
- Distal: flexión muñeca 4/5, extensión muñeca 2/5 (no puede extender la muñeca con el brazo en prono, pero sí en supino, y después es capaz de mantener la postura en prono), flexión dedos 4/5, extensión dedos 3/5,
- Separación dedos 2/5, aproximación dedos 2/5. Mantiene postura distónica en ambas manos con flexión de 4° y 5° dedos y ligera flexión de muñeca.

- Miembros inferiores:

- Proximal: flexión cadera 4/5, extensión cadera 4/5, aproximación cadera 4+/5, separación cadera 4+/5, flexión rodilla 3/5, extensión rodilla 2/5.
- Distal: flexión dorsal pie 1/5, flexión plantar pie 4/5 (prácticamente normal mientras permanece en decúbito y presenta gran dificultad para este movimiento al intentarlo en sedestación), flexión dorsal dedos 1/5, flexión plantar dedos 3/5, inversión 4/5, eversión 4/5.

- Reflejo osteotendinosos hipoactivos-abolidos de forma global (difícil valorar por falta de relajación y obesidad).

- Reflejo cutáneo plantar indiferente bilateral. No clonus.

No rigidez ni espasticidad. No temblor.

- Sensibilidad: hipoestesia tacto-algésica leve hemicorporal izquierda.

- Sensibilidad vibratoria: normal en miembros superiores, normal a partir de rodilla en MID, normal a partir de tobillo en MII.

- Sensibilidad artrocinética conservada en miembros superiores.

Se mantiene en sedestación en la cama, aunque precisa ayuda para incorporarse de la cama. Intentamos bipedestación con ayuda de 2 personas, pero la paciente no es capaz de levantarse e incorporarse de la cama, (solo apoya los pies en el suelo)

Auscultación cardiorrespiratoria: tonos rítmicos sin soplos cardíacos ni carotídeos.

Pruebas complementarias:

TC tórax y abdomen muestra cambios de cirugía bariátrica sin complicaciones

RMN de cráneo, cérvico-dorso-lumbar sin alteraciones.

Electromiograma muestra cambios compatibles con polineuropatía sensitivo motora axonal y desmielinizante de grado intenso en miembros inferiores y moderado-intenso en miembros superiores.

Analíticas:

- ESTUDIO LCR (27/10/2014): Bioquímica: Leucocitos 0, Hematíes 9, Glucosa 58, Proteínas 48, Albúmina 40.1 (13-35)
Serología: FTA anti IgG-IgM negativo. Ac anti CMV IgM negativo, Ac anti VEB IgM negativo, Ac anti VEB IgG positivo (título 1/8), Ac anti Herpes 1 IgG-IgM negativo, Ac anti Herpes 2 IgG-IgM negativo, Ac anti HIV-1 y HIV-2 y antígeno P24 negativo, Ac anti Varicela Zoster IgM negativo.
Cultivo: no se aíslan microorganismos
- A. SANGRE (2/11/2014): hemograma normal. Coagulación básica normal.
Bioquímica: glucosa 118, creatinina 1.45 [VN 0,5 - 1,3], potasio 3.1 [VN 3,5 - 5,1], PCR 15.55
- A. SANGRE (16/12/2014): Hemograma normal. Coagulación básica normal.
Bioquímica destaca: Creatinina 0,41 [VN 0,5 - 1,3], Potasio 3,1 [VN 3,5 - 5,1], GPT/ALT 44 [VN 0 - 40], GGT 67 [0 - 55]. Perfil lipídico: Colesterol total 125 [VN 0 - 200], Colesterol HDL 22 [VN > 50], Colesterol LDL 87 [VN 0 - 130], Proteínas totales 54 [VN 60 - 80], Albúmina 28 [VN 35 - 52]. Perfil renal: Creatinina 0,44 [VN 0,5 - 1,3], Hierro 40 [VN 40 - 150]. Potasio 3,0 [VN 3,5 - 5,1]. Calcio total 7,7 [8,5 - 10,5]. Calcio corregido 8,7 mg/dl Perfil hepático, PCR normales.
- Ácido Fólico (Vitamina B9) 5,69 [> 3], Vitamina B1 2,3 (VN 3-9,5) (Vitamina B12 270 [VN 211 - 911], Vitamina D 25OH 19,66 (30-100). Inmunoglobulinas (IgA, IgM, IgG) normales. - Perfil tiroideo normal. Zinc 86 (VN 60-150) ANA negativos ANCA, anti-MAG, anti-Hu, ENA-screening negativos
- SEROLOGÍA: Anticuerpos anti Hepatitis A IgM, Antígeno de superficie de Hepatitis B, Anticuerpos anti Hepatitis B superficie, Anticuerpos anti Hepatitis B core, Anticuerpos anti Hepatitis C, Anticuerpos anti HIV 1 + HIV 2: negativos.

En analítica al ingreso se observa hipoproteinemia, hipopotasemia leve y déficit leve de vitamina B1, vitamina D y vitamina B12 en límite bajo. Serología viral negativa.

Durante el ingreso se inicia tratamiento con Inmunoglobulinas intravenosas, así como corticoides con escasa mejoría. Ante los hallazgos de analítica y dados los signos de desnutrición, se inicia suplementación con potasio, hierro, vitamina B1, B6 y D, así como tratamiento con fisioterapia. No se repiten dosis de inmunoglobulinas ni glucocorticoides.

En los meses posteriores se realiza reposición vitamínica y reeducación nutricional, continuando con tratamiento rehabilitador. A los 3 meses de inicio de terapia de suplementación nutricional se comprueba normalización de niveles sanguíneos de vitaminas.

El cuadro mejora progresivamente a lo largo del primer año, recuperando la movilidad, persistiendo cierta espasticidad en manos y dolor/parestesias controladas con medicación. El electromiograma muestra mejoría de los potenciales.

Dos años después de la intervención la paciente mantiene recuperación neurológica con mínima espasticidad en 4° y 5° dedo de mano izquierda y parestesias, niveles de proteínas y vitaminas normales con suplementación (colecalfiferol, ácido fólico, cianocobalamina, hierro y multivitamínico) e IMC estable en 27,29.

Se diagnosticó de polineuropatía sensitivo motora axonal-desmielinizante subagudo por déficit de tiamina. La evolución neurológica fue muy buena tras la normalización de los déficits, aunque la resolución del mismo llevó un curso más lento con vigilancia estrecha y tratamiento sustitutivo de las posibles carencias, dada la cirugía realizada.

DISCUSIÓN

En la actualidad la obesidad es un problema de salud de primer orden ⁽¹⁾. La gastrectomía tubular laparoscópica se ha convertido en uno de los métodos más populares para perder peso en poblaciones afectas de obesidad mórbida.

Dado que la resección solo elimina una porción del estómago, es una técnica con menor riesgo de malnutrición y complicaciones que otras técnicas que asocian componente malabsortivo como el bypass.

La técnica consiste en reducir la cantidad de alimentos ingeridos por dos mecanismos: elimina una porción del estómago, creando un espacio más pequeño y provocando antes sensación de plenitud y además disminuye la secreción de la hormona ghrelina y con ello el hambre ⁽²⁾.

En este tipo de cirugía se plantea la suplementación ya que inicialmente se hace una progresión de la dieta de líquidos a sólidos durante 6 a 8 semanas, que no cubre todas las necesidades de micronutrientes. Además, los pacientes con gastrectomía tubular tienen riesgo de deficiencias de nutrientes debido a la disminución del ácido clorhídrico y del factor intrínseco de las células parietales eliminadas, así como por la ingesta dietética reducida debido al descenso de los niveles de ghrelina; por lo tanto deben tomar suplementos diarios de micronutrientes, incluida la vitamina B-12 y el hierro para prevenir deficiencias ⁽³⁾.

El déficit de tiamina es común en procedimientos de cirugía bariátrica malabsortivos, estimándose su incidencia en aproximadamente 15,5% ⁽⁴⁾. En la gastrectomía vertical el riesgo es menor, pero existente, dada la restricción de alimentos a la que conduce; además algunos pacientes desarrollan hiperémesis como complicación temprana tras la cirugía, en ellos la demanda de vitaminas se ve aumentada, experimentando déficit habitualmente en los tres primeros meses ⁽⁴⁾, periodo tras el cual la situación digestiva se suele normalizar, tolerando de forma adecuada los alimentos.

La tiamina es un micronutriente esencial en el metabolismo de los carbohidratos. El requerimiento diario es de 0.5 mg de tiamina por cada 1000 kcal ingeridas, pero después de la cirugía bariátrica, el requerimiento aumenta a 1–1.5 mg al día ⁽⁵⁾. La deficiencia de tiamina se presenta clásicamente como la encefalopatía de Wernicke, caracterizada por la tríada de oftalmoplejía, ataxia y confusión.

El beriberi seco, es otra manifestación de deficiencia de tiamina, que se presenta como una neuropatía axonal progresiva con síntomas sensoriales en ambas piernas y dificultad para caminar. El pirofosfato de tiamina, una forma activa de tiamina, sirve como cofactor en el metabolismo de la glucosa y la energía y su deficiencia conduce a una disfunción energética dependiente del tiempo, al estrés oxidativo y las respuestas inflamatorias en el sistema nervioso, lo que finalmente resulta en una pérdida neuronal ⁽⁶⁾.

El tratamiento del déficit de tiamina debe ser precoz. En una revisión reciente sobre la prevención de complicaciones neurológicas tras cirugía bariátrica; de acuerdo con la Federación Europea de Sociedades Neurológicas ⁽⁷⁾ se deben administrar 500 mg de tiamina parenteral tres veces al día hasta que se resuelvan los síntomas agudos, posteriormente se puede pasar a suplementación oral e individualizar según la evolución del paciente.

En nuestra paciente el inicio del tratamiento fue tardío, dado que el establecimiento del diagnóstico se demoró en el tiempo, habiendo sido derivada erróneamente a un centro de Salud Mental. En ocasiones no se detectan alteraciones en las pruebas de imagen, resultando estas poco útiles en el diagnóstico del beriberi. De hecho las pruebas de imagen se muestran más útiles en el caso de alteraciones del estado mental propias de la encefalopatía de Wernicke, que nuestra paciente no presentó; que en el caso de sintomatología de ataxia ⁽⁸⁾. El retraso en el diagnóstico y tratamiento podría explicar el mayor daño neurológico causado y con ello la lenta evolución a lo largo de dos años, precisando fisioterapia, terapia ocupacional y estrecha vigilancia nutricional que la paciente padeció.

Se han descrito otros casos similares al nuestro, con desarrollo de polineuropatía tras realización de gastrectomía vertical, teniendo en común todas ellas el desarrollo de síndrome emético no adecuadamente tratado ^(9,10). Aunque el déficit de tiamina es presumiblemente más frecuente en técnicas malabsortivas, no debemos olvidar os de él en técnicas restrictivas, especialmente en aquellas que cursen con intolerancia digestiva como complicación precoz.

BIBLIOGRAFÍA

1. James WPT. WHO recognition of the global obesity epidemic. *Int J Obes* [Internet]. 2008 Dec 12;32(S7):S120–6. Available from: <http://www.nature.com/articles/ijo2008247>
2. Baltasar A, Serra C, Pérez N, Bou R, Bengochea M, Ferri L. Laparoscopic sleeve gastrectomy: a multi-purpose bariatric operation. *Obes Surg* [Internet]. 2005 Sep 1;15(8):1124–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1381/0960892055002248>
3. Snyder-Marlow G, Taylor D, Lenhard MJ. Nutrition Care for Patients Undergoing Laparoscopic Sleeve Gastrectomy for Weight Loss. *J Am Diet Assoc* [Internet]. 2010 Apr;110(4):600–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20338286>
4. Stroh C, Meyer F, Manger T. Beriberi, a severe complication after metabolic surgery - review of the literature. *Obes Facts* [Internet]. 2014;7(4):246–52. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/366012>
5. Solá E, Morillas C, Garzón S, Ferrer JM, Martín J, Hernández-Mijares A. Rapid onset of Wernicke's encephalopathy following gastric restrictive surgery. *Obes Surg* [Internet]. 2003 Aug 1;13(4):661–2. Available from: <http://link.springer.com/10.1381/096089203322190934>
6. Rindi G, Patrini C, Nauti A, Bellazzi R, Magni P. Three thiamine analogues differently alter thiamine transport and metabolism in nervous tissue: an in vivo kinetic study using rats. *Metab Brain Dis* [Internet]. 2003 Dec;18(4):245–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15128183>
7. Oudman E, Wijnia JW, van Dam M, Biter LU, Postma A. Preventing Wernicke Encephalopathy After Bariatric Surgery. *Obes Surg* [Internet]. 2018 Jul 24;28(7):2060–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11695-018-3262-4>
8. Antunez E, Estruch R, Cardenal C, Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Urbano-Marquez A. Usefulness of CT and MR imaging in the diagnosis of acute Wernicke's encephalopathy. *Am J Roentgenol* [Internet]. 1998 Oct;171(4):1131–7. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.171.4.9763009>
9. Samanta D. Dry beriberi preceded Wernicke's encephalopathy: Thiamine deficiency after laparoscopic sleeve gastrectomy. *J Pediatr Neurosci* [Internet]. 2015;10(3):297–9. Available from: <http://www.pediatricneurosciences.com/text.asp?2015/10/3/297/165732>
10. Scarano V, Milone M, Di Minno MND, Panariello G, Bertogliatti S, Terracciano M, et al. Late micronutrient deficiency and neurological dysfunction after laparoscopic sleeve gastrectomy: a case report. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2012 May 8;66(5):645–7. Available from: <http://www.nature.com/articles/ejcn201210>

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Alcántara Laguna MD; León Idougourram S; Rebollo Román Á; Moreno Moreno P; Gálvez Moreno MA.
- UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Presentamos el caso de un varón de 43 años en seguimiento por carcinoma papilar de tiroides e hipoparatiroidismo posquirúrgico.

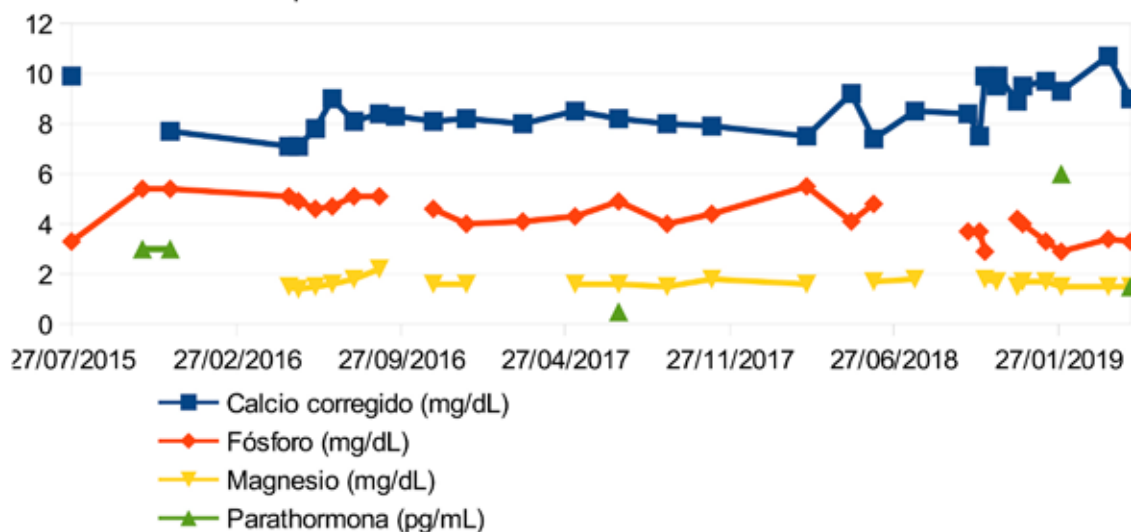
Entre sus antecedentes personales destacan una cirugía traumatológica cervical en 1991, que fue fumador hasta 2004 y bebe ocasionalmente bebidas alcohólicas no destiladas. Previamente a la cirugía por neoplasia tiroidea no recibía tratamiento. Niega antecedentes familiares de patología tiroidea y presenta antecedente en tío materno de cáncer oral.

El paciente es intervenido quirúrgicamente en septiembre de 2015 mediante tiroidectomía total y vaciamientos ganglionares central bilateral y lateral bilateral. Se confirma carcinoma papilar estadio II (según TNM octava edición) al diagnóstico, T3bN1bM1, con metástasis pulmonares múltiples y milimétricas y es tratado en octubre de 2015 con dosis terapéutica de 100 mCi de I131.

Tras la intervención quirúrgica desarrolla hipoparatiroidismo primario con hipocalcemia y síntomas consistentes en parestesias, irritabilidad y ánimo deprimido. No presenta alteraciones electrocardiográficas ni clínica de afectación cardíaca. Se inicia tratamiento dirigido y a lo largo del seguimiento, tras múltiples ajustes al alza de la medicación, el paciente no mejora clínica ni analíticamente de forma sustancial y no es capaz de llevar a cabo sus actividades habituales debido a ello. El 21 de septiembre de 2018, tras ser aprobado para este paciente por la comisión de farmacia, se inicia tratamiento con Parathormona recombinante 1-84 inicialmente 50 mg administrados de forma subcutánea diaria, con buena respuesta analítica y principalmente clínica, y con menor necesidad de medicación para este propósito.

A continuación representamos la evolución de parámetros analíticos y terapéuticos en relación al metabolismo óseo mineral.

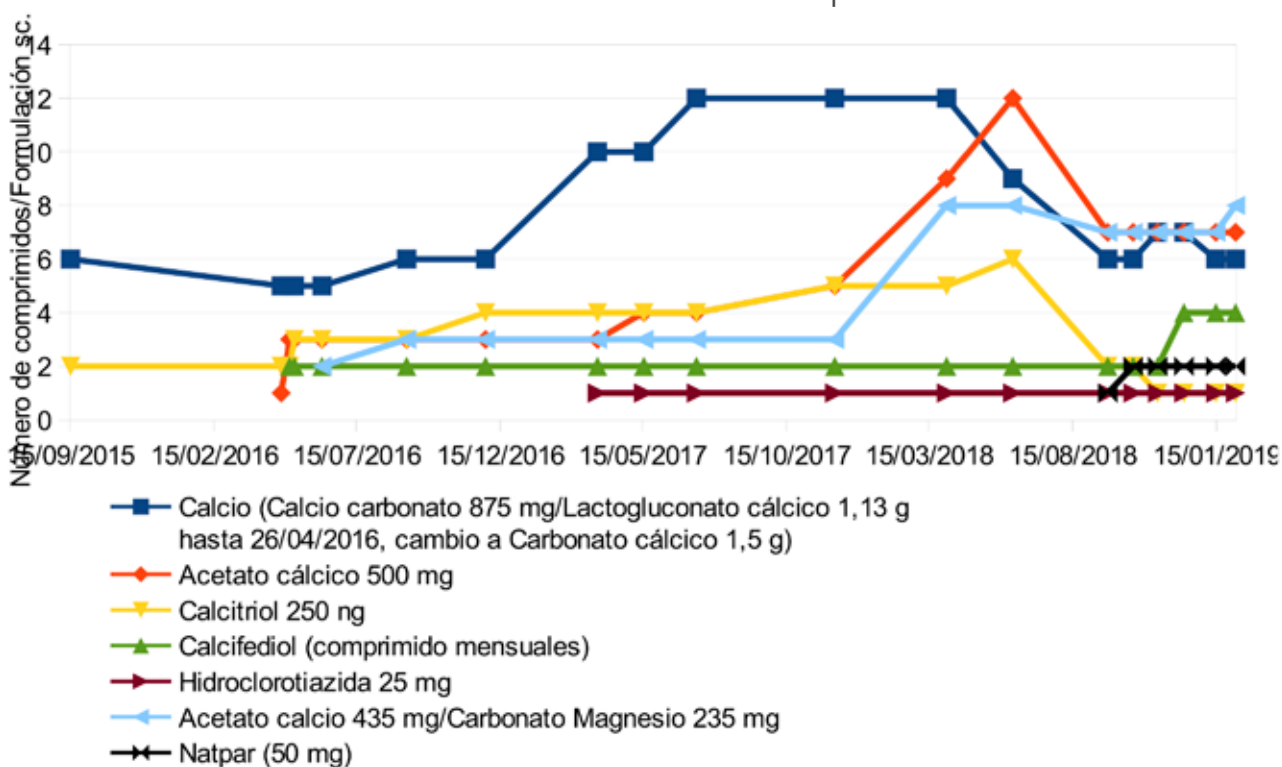
• GRÁFICA 1: Evolución de parámetros analíticos séricos.



• GRÁFICA 2: Evolución de calciuria.



• GRÁFICA 3: Evolución de tratamiento prescrito.



DISCUSIÓN

El hipoparatiroidismo es una de las causas más frecuentes de hipocalcemia siendo la cirugía de cuello la responsable del mayor número de casos. Puede presentarse rápidamente tras la cirugía y recuperarse al cabo de pocos días o prolongarse hasta pasados 6 meses, considerándose en este caso permanente según algunos autores; o bien, dejando esta denominación para casos que se prolonguen más de 1 año, según otros. El tipo de cirugía realizada se asocia con el riesgo de desarrollo de hipoparatiroidismo y será más elevado tras tiroidectomía total o resección ganglionar, alcanzando hasta el 50% según estudios recientes ^[1]. Los pacientes con hipoparatiroidismo crónico presentan una calidad de vida disminuida con astenia, debilidad, ansiedad y tendencia a la depresión además de mayor riesgo de hospitalización por trastornos renales e infecciones. En el caso que presentamos, el paciente fue sometido a una cirugía agresiva, ya que se realizó una tiroidectomía total junto con vaciamiento ganglionar central y lateral bilateral. Desde el primer momento el paciente presentó hipocalcemia con una sintomatología muy marcada y una calidad de vida afectada por las parestesias y la irritabilidad. A pesar de la suplementación con calcio y vitamina D, que fue aumentándose paulatinamente, los síntomas no cedían, por lo que nos planteamos otros tratamientos que normalizasen los niveles de calcio y mejoraran la sintomatología.

Fuller Albright y Read Ellsworth en 1929 fueron los primeros en describir la fisiología del hipoparatiroidismo y la mejoría de la hipocalcemia e hipofosforemia al aplicar extracto de parathormona (PTH) bovina en pacientes afectados ^[2]. Este hallazgo no se explotó hasta 1967 cuando Melick y colaboradores demostraron el desarrollo a corto plazo de anticuerpos frente al mismo ^[3]. Unos 30 años más tarde, en 1996, nuevamente hay un progreso con el estudio de formas puras de PTH humana por parte de Winer y colaboradores, con la comprobación, por primera vez, de la eficacia de la PTH (1–34) humana como un tratamiento para el hipoparatiroidismo ^[4]. A principios de los 2000 se puso el foco en la PTH(1–84) recombinante humana [rhPTH(1-84)], aprobándose su uso por la Food and Drug Administration (FDA) en 2015 como terapia de reemplazo hormonal para el hipoparatiroidismo con motivo de los resultados del estudio REPLACE ^[5]. La FDA limita el uso de rhPTH (1-84) a aquellos casos en los que la hipocalcemia no se puede controlar con el tratamiento convencional. En 2017 la comisión europea otorgó la Autorización de comercialización condicional para rhPTH (1–84) en Europa. En marzo de 2019, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y el ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social publica un informe de posicionamiento sobre el uso de rhPTH (1-84), considerándolo como una opción de tratamiento únicamente en pacientes adultos con hipoparatiroidismo crónico para los que el tratamiento con calcio y vitamina D (calcitriol o alfacalcidol) sea insuficiente para mantener los valores de calcio y fosfato adecuados y emitiendo la resolución de no financiación para el preparado comercial de rhPTH (1–84) ^[6].

El estudio REPLACE comparó el tratamiento con una dosis de 50 mcg diarios de rhPTH(1–84) frente a placebo, con una titulación posterior hasta 75 o 100 mcg diarios en la rama de tratamiento. Al finalizar el estudio el 53% de los pacientes en la rama de rhPTH(1–84) redujeron en al menos un 50% la dosis de calcio oral y vitamina D frente al 2% del grupo de placebo de forma estadísticamente significativa. Además el 43% de los pacientes pudieron reducir la suplementación de calcio hasta 500 mg diarios o menos y suspender la vitamina D activa (calcitriol) frente a un 5% de los que recibieron placebo ^[5]. Estos resultados de eficacia se han replicado en varios estudios posteriormente ^[7-9]. De ellos, el que más tiempo de seguimiento ha reportado ha sido un estudio de cohortes prospectivo de 8 años de duración, confirmando hallazgos similares a largo plazo con un buen perfil de seguridad ^[7]. Por otro lado, Rubin y colaboradores, en un análisis histomorfológico de muestras apareadas de biopsias de cresta ilíaca de 30 pacientes con hipoparatiroidismo primario, demostraron que el tratamiento con rhPTH (1-84) se asoció con un aumento de la tasa de remodelado en compartimento trabecular y cortical con resorción en túnel en compartimentos trabeculares, sugiriendo que la rhPTH 1-84 restablece el metabolismo óseo a niveles más típicos de personas euparatiroides ^[10]. Se ha comprobado también en varios artículos, que la calidad de vida se ve mejorada con el uso de rhPTH(1–84) de forma significativa al evaluarse mediante tests validados como el RAND 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) ^[11,12].

Antes de iniciar el tratamiento con rhPTH (1-84) hay que mantener unos niveles de 25-hidroxivitamina D suficientes y calcio sérico corregido por encima de 7,5 mg/dL. Inicialmente se deben administrar 50 mcg en inyección subcutánea diaria en muslos, rotando puntos de inyección. En los pacientes tratados con formas activas de vitamina D, se debe disminuir la dosis un 50% si el calcio sérico supera los 7,5 mg/dL. En pacientes con suplementos de calcio, estos se deben mantener en la misma posología. Entre los 3 y 7 días de la primera administración se debe medir el calcio sérico, ajustando dosis tanto de vitamina D activa como de suplementos de calcio en función del mismo y de la semiología del paciente según las recomendaciones de la siguiente tabla:

Calcio sérico corregido	Primer ajuste	Segundo ajuste
	Tratamiento 1,25-OH-Vitamina D	Suplemento de calcio
Superior al límite superior de la normalidad	Disminuir dosis o suspender *	Disminuir dosis
Entre 9 mg/dL y el límite superior de la normalidad	Disminuir dosis o suspender *	No cambiar o disminuir si se ha suspendido la 1,25-OH-Vitamina D
Entre 8 y 9 mg/dL	No realizar cambios	No realizar cambios
Menor a 8 mg/dL	Aumentar	Aumentar

* Suspender en pacientes que reciban la mínima dosis disponible.

Habrá que reevaluar cada 3 a 7 días hasta que los niveles de calcio corregido se sitúen en la mitad inferior del rango de normalidad, el tratamiento con vitamina D activa se haya suspendido y la suplementación con calcio sea lo más similar posible a los requerimientos diarios. La dosis de rhPTH (1-84) puede aumentarse de 25 en 25 mcg

mensualmente hasta una dosis diaria máxima de 100 mcg si el calcio sérico no se mantiene por encima de 8 mg/dL sin tratamiento con formas activas de vitamina D y/o suplementación con calcio oral. Asimismo, se puede disminuir a 25 mcg diarios si el calcio sérico es repetidamente superior a 9 mg/dL tras la suspensión de vitamina D activa y la disminución de suplementos de calcio hasta requerimientos diarios. Tras cada ajuste se debe monitorizar la respuesta clínica y la calcemia de la forma indicada anteriormente. Por lo tanto, la dosis de mantenimiento debe ser la mínima que consiga un calcio sérico corregido en la mitad inferior del rango de la normalidad, sin necesidad de suplementación de formas activas de vitamina D y de aporte de calcio superior a los requerimientos diarios ^[13].

El tratamiento con rhPTH(1-84) también tiene limitaciones, entre la que cabe destacar su elevado coste así como la forma de administración. A esto hay que añadir la poca experiencia que se dispone en uso y más específicamente en población no incluida normalmente en ensayos clínicos (niños, ancianos, embarazadas y pacientes con enfermedad renal crónica). En cuanto a los riesgos adversos se ha observado en modelos animales una mayor incidencia de osteosarcoma relacionado de forma directamente proporcional con la dosis y el tiempo de exposición, por lo que hay que evitarlo en aquellos pacientes con predisposición a este tipo de tumores. De igual forma, hay que monitorizar cuidadosamente los niveles de calcio para evitar tanto hipo como hipercalcemia, así como la interacción con otros fármacos cuyos niveles se alteran según la calcemia, como la digoxina ^[13].

En el caso que presentamos, tras iniciar la administración de rhPTH (1-84) se redujo la suplementación con calcio de 12 a 6 comprimidos y de 6 a 1 comprimido de calcitriol tras 1 año de tratamiento. Hubo paralelamente una mejoría clínica subjetiva aunque no tanto como se esperaba dada la buena respuesta analítica. No obstante disponemos de tests validados objetivos que comparen la calidad de vida antes y después de este tratamiento

CONCLUSIONES

Existe un número de pacientes que presentan un hipoparatiroidismo crónico difícil de controlar a pesar de los tratamientos disponibles actualmente. Ello conlleva a una pérdida de calidad de vida percibida y a complicaciones crónicas. Hasta el momento había pocas alternativas reales de tratamiento para estos pacientes pero el desarrollo de rhPTH (1-84) abre un nuevo horizonte para ellos. No obstante, es necesaria más experiencia para garantizar un perfil de seguridad asumible a largo plazo.

1. Díez JJ, Anda E, Sastre J et al. Prevalence and risk factors for hypoparathyroidism following total thyroidectomy in Spain: a multicentric and nation-wide retrospective analysis. *Endocrine* 2019. Jul 17. doi: 10.1007/s12020-019-02014-8.
2. Albright F, Ellsworth R. Studies on the physiology of the parathyroid glands. *J Clin Invest* 1929;7(2):183–201.
3. Melick RA, Gill JR Jr, Berson SA, Yalow RS, Bartter FC, Potts JT Jr, Aurbach GD. Antibodies and clinical resistance to parathyroid hormone. *N Engl J Med*. 1967 Jan 19;276(3):144-7.
4. Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB Jr. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA*. 1996 Aug 28;276(8):631-6.
5. Clarke BL, Vokes TJ, Bilezikian JP, et al. Effects of parathyroid hormone rhPTH(1–84) on phosphate homeostasis and vitamin D metabolism in hypoparathyroidism: REPLACE phase 3 study. *Endocrine* 2017;273–82.
6. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-parathormona-Natpar-hipoparatiroidismo.pdf>
7. Tay YD, Tabacco G, Cusano NE, Williams J, Omeragic B, Majeed R, Almonte MG, Bilezikian JP, Rubin MR. Therapy of Hypoparathyroidism with rhPTH(1-84): A Prospective Eight Year Investigation of Efficacy and Safety. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jul 16. pii: jc.2019-00893. doi: 10.1210/jc.2019-00893.
8. Rubin MR, Cusano NE, Fan W-W, et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH(1–84): a prospective six year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(7):2742–50.
9. Bilezikian JP, Clarke BL, Mannstadt M, Rothman J, Vokes T, Lee HM, Krasner A. Safety and Efficacy of Recombinant Human Parathyroid Hormone in Adults With Hypoparathyroidism Randomly Assigned to Receive Fixed 25- μ g or 50- μ g Daily Doses. *Clin Ther*. 2017 Oct;39(10):2096-2102. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.08.011. Epub 2017 Sep 21.
10. Rubin MR, Dempster DW, Sliney J Jr, Zhou H, Nickolas TL, Stein EM, Dworakowski E, Dellabadia M, Ives R, McMahon DJ, Zhang C, Silverberg SJ, Shane E, Cremers S, Bilezikian JP. PTH(1-84) administration reverses abnormal bone-remodeling dynamics and structure in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2011;26(11):2727.
11. Tabacco G, Tay YD, Cusano NE, Williams J, Omeragic B, Majeed R, Almonte MG, Rubin MR, Bilezikian JP. Quality of Life in Hypoparathyroidism Improves With rhPTH(1-84) Throughout 8 Years of Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jul 1;104(7):2748-2756. doi: 10.1210/jc.2018-02430.
12. Vokes TJ, Mannstadt M, Levine MA, Clarke BL, Lakatos P, Chen K, Piccolo R, Krasner A, Shoback DM, Bilezikian JP. Recombinant Human Parathyroid Hormone Effect on Health-Related Quality of Life in Adults With Chronic Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Feb 1;103(2):722-731. doi: 10.1210/jc.2017-01471
13. http://pi.shirecontent.com/PI/PDFs/Natpara_USA_ENG.pdf

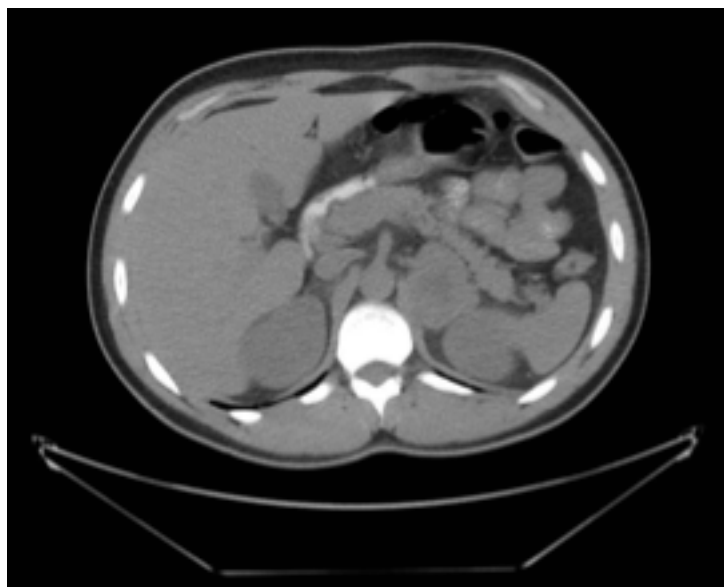
AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Berrío Miranda M, Serrano Laguna MC, León Utrero S, Redondo Torres E.
- Hospital Nuevo San Cecilio de Granada.

INTRODUCCIÓN

Varón de 33 años que en el año 2007, tras estudio de crisis hipertensiva se objetivan cifras de catecolaminas elevadas, a expensas de Normetanefrinas en orina de 24h: 2000mcgg/24h***.

Se realiza TAC abdominal, técnica inicial para localización del tumor, en la que se observa masa suprarrenal izquierda de aproximadamente 5,5x5.5 centímetros con área de necrosis central (Figura 1). Habitualmente, un tumor productor de catecolaminas (feocromocitoma) se presenta con una zona sólida, o semiquística con elevada atenuación; mayor a 10 Unidades Hounsfield (UH), y siendo retrasada la eliminación del contraste.



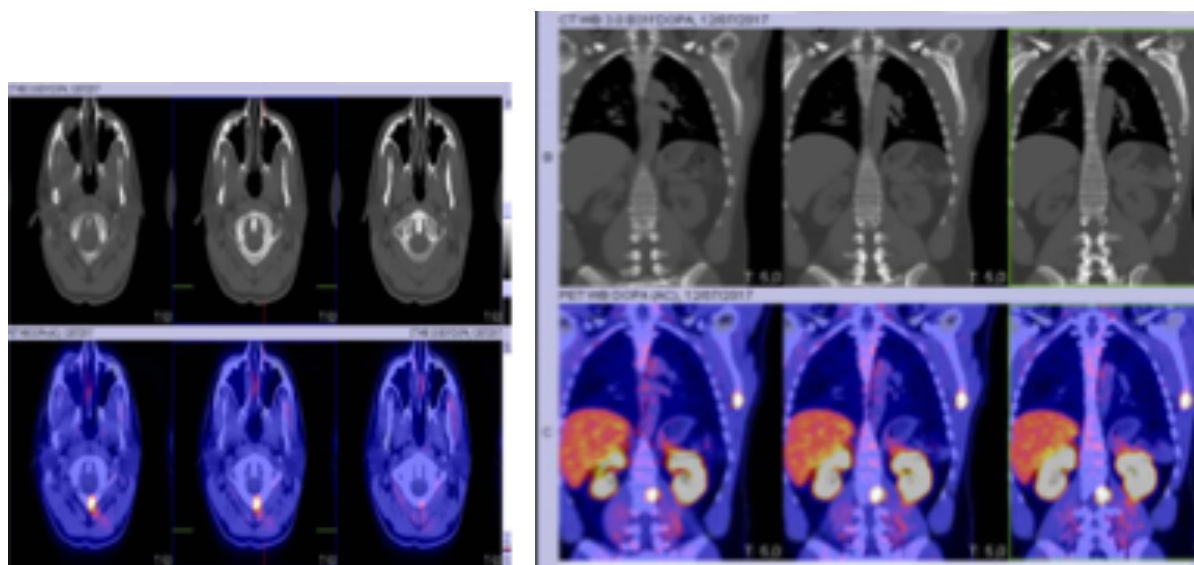
- **FIGURA 1:** TAC abdominal en la que se aprecia masa suprarrenal izquierda de 5 por 5 cm.

Ante la sospecha de feocromocitoma, se realiza suprarrenalectomía izquierda laparoscópica.

La Anatomía Patológica (AP) nos confirma la sospecha: "Pieza de glándula suprarrenal, que pesa 73 gramos y mide 10*5*4 cm de diámetros máximos, de consistencia sólida, con aspecto necrótico y áreas hemorrágicas que mide aproximadamente 4,5*3,5*3 cm. Parece contactar con los márgenes quirúrgicos de la pieza, sin llegar a sobrepasarla en ningún momento y con presencia de receptores de cromogranina (+), sinaptofisina (+), s-100 (+) y vimentina (+), rojo congo (-), HMB 45 (-)". En dicho estudio de anatomía patológica, no se nos informó de número de mitosis por campo ni de KI 67.

Previamente al tratamiento quirúrgico el paciente fue preparado con tratamiento oral antihipertensivo (inicialmente con alfabloqueantes y posteriormente con beta-bloqueantes). En tumores mayores de 6 centímetros se hubiera indicado abordaje vía laparoscópica, en vez de laparotomía media, por el menor riesgo de sufrir crisis hipertensiva durante el mismo.

El paciente realiza seguimiento cada seis meses, manteniéndose clínicamente asintomático y con niveles de catecolaminas normales durante 9 años. En el año 2017 encontramos elevación de metanefrinas en orina de 24h sin la presencia de clínica hipertensiva ni cefaleas o sofocos. Los valores que obtenemos de metanefrinas en orina de 24 horas son sospechosos de recidiva: noradrenalina 626 mcg/24h** (VN 15-90), normetanefrina 2239mcg/24h** (VN 80-500). Por lo que realizamos un PET-TAC de cuerpo entero (F18 Flúor-DOPA) en el que se objetivan focos hipermetabólicos en zona frontal derecha, L2 (segunda vértebra lumbar) y escápula izquierda (Figura 2). Correlacionándose dichas localizaciones tanto en la resonancia magnética y como por la captación positiva de Octeótrido.



• **FIGURA 2:** PET TAC (F18 Flúor-DOPA): focos en zona frontal derecha, L2 y escápula izquierda.

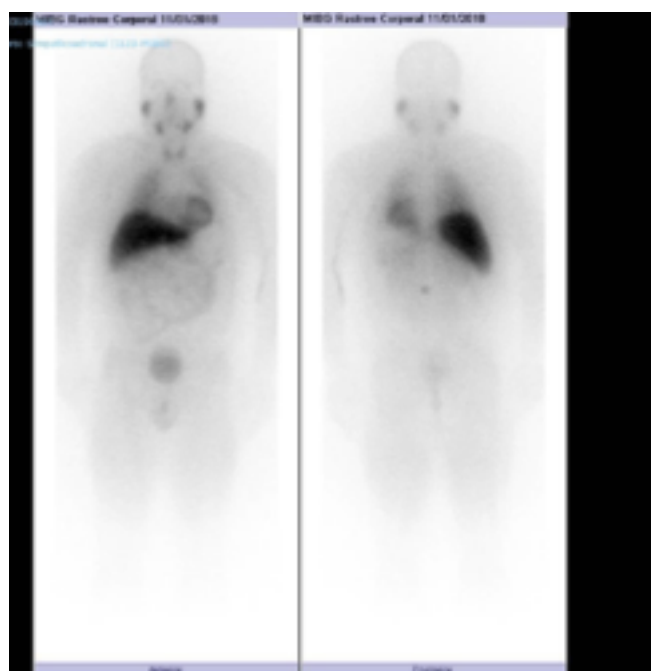
La biopsia ósea confirma metástasis por feocromocitoma y el Comité de tumores NE decide termoablación mediante radiofrecuencia paliativa-reductora, realizándose en octubre de 2017, siendo guiada por TAC a una temperatura de 70-80° durante 5-8 minutos en cada localización, obteniéndose respuesta casi completa en el control al mes, a excepción de L2, donde en la GA de cuerpo entero I123 se aprecia leve captación (Figura 3).



Fig. 1. Agujas de radiofrecuencia posicionadas para la ablación. Se aprecia el distinto grado de profundidad de ambas, la más superficial a la altura del muro posterior para el control de la temperatura (A) la más profunda posicionada para la ablación entre el tercio anterior y medio del cuerpo vertebral (B).

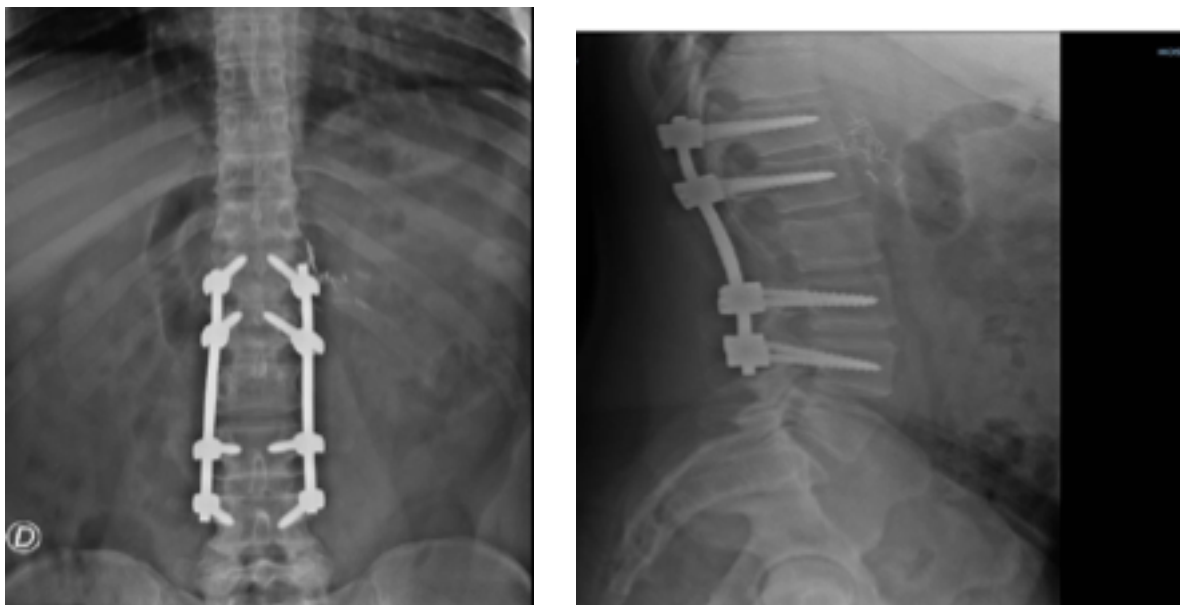
- **FIGURA 3:** Ablación por radiofrecuencia; agujas posicionadas para la ablación.

A los pocos meses de la ablación, y ante la elevación de catecolaminas, se realiza gammagrafía (GA) de cuerpo entero simpático adrenal (I123 MIBG) con la presencia de un foco muy leve a nivel de imágenes de L2, aunque con menor intensidad todavía que en el estudio previo.



- **FIGURA 4:** Gammagrafía I123 MIBG: foco hipercaptante a nivel de L2.

El Comité de tumores NE decide tratamiento quirúrgico con extirpación y artrodesis vertebral entre la primera y tercera lumbar (L1/L3). En la figura de abajo (Figura 5) se aprecia la realización.



• **FIGURA 5:** Radiografía posterior de la artrodesis lumbar.

Se envían muestras de sangre y tejido de la para estudio genético a CNIO durante el año 2018; en las que no se observan mutaciones germinales detectables en RET (exones 8-16), VHL, SDHD, SDHC; SDHAF2, SDHB, MDH2, NF1, FH, MEN1, KIF1Beta, EGLN1 y EGLN2.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

En el informe de AP del feocromocitoma no se nos informó de dos parámetros importantes para poder determinar el grado de agresividad: el Índice proliferativo KI 67 y el número de mitosis por campo (Tabla 2).

Neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas Clasificación OMS 2017		
Clasificación/grado	Índice proliferativo Ki67*	Índice mitótico*
Tumores neuroendocrinos bien diferenciados (TNE)		
Tumor NE Grado 1	<3%	<2
Tumor NE Grado 2	3-20%	2-20%
Tumor NE Grado 3	>20%	>20
Carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados		
Carcinoma NE Grado 3	>20%	>20
tipo célula pequeña		
tipo célula grande		

• **TABLA 2:** Clasificación de la OMS 2017 para la clasificación del tumor NE (neuroendocrinos): bien y mal diferenciados.

** El índice proliferativo Ki67 se basa en la evaluación más de 500 células en las áreas con mayor positividad nuclear (hotspots). El índice mitótico se valora en 50 campos de gran aumento (CGA) y se expresa como número de mitosis/10 CGA (2.0 mm²).

Puede, que estas dos características anatomo-patológicas nos habrían ayudado a la hora del seguimiento y realización de pruebas complementarias en nuestro paciente. Porque a pesar del paso del tiempo, no debemos de bajar la guardia ni en la intensidad ni en el seguimiento de un paciente con feocromocitoma, sobre todo en pacientes jóvenes, tumores de gran tamaño o con determinadas mutaciones.

En cuanto al tratamiento paliativo que se administra al paciente se comienza con técnica poco habitual, Ablación mediante Radiofrecuencia; que presenta una serie de ventajas importantes:

- Disminución del dolor. Nuestro paciente disminuye considerablemente del dolor óseo que presentaba.
- Es una técnica poco cruenta, que se puede repetir al cabo de los meses o de un año, sin complicaciones importantes asociadas.
- Hasta el año de un tratamiento con RF, podemos observar una disminución de las lesiones (tanto en número como en tamaño de las metástasis).
- No precisa ingreso hospitalario, dándose el alta a las 24 horas de la intervención. Precisa de alfa y beta bloqueo previamente a la radiofrecuencia, por riesgo de crisis hipertensiva durante la misma.
- Pocas complicaciones en comparación con cirugía abierta.

Finalmente, se decide exéresis de la lesión y artrodesis vertebral; con los riesgos que conlleva:

- Rechazo material implantado.
- Dolor. Limitación funcional. El paciente posterior a la artrodesis queda con ciatálgia y necesidad de rehabilitación y seguimiento por la unidad del dolor.
- Dificultad para una reintervención.

El estudio genético fue realizado en el centro nacional de investigaciones oncológicas (CNIO), para lo que se recogió material del tumor original (2018): "Paciente sin mutaciones germinales detectables en el onco gen RET (exones 8-16): VHL,EPAS1,HRAS, MAX, TMEM 127, SDHA, SDHAF2, MDH2, NF1, FH, MEN1, KIF1Beta, EGLN1 y 2. El estudio sugiere que el tumor se ha desarrollado como consecuencia de una mutación en el gen SDHA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jacques W.M Lenders, Quan-Yang Duh et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-1942. DOI: 10.1210/jc.2014-1498.
2. Zhang Wei, Bing Yi, Zhi Xiang, Jui Ping. Computed Tomography guided Cryoablation for Adrenal Pheochromocytoma: safety and clinical effectiveness. *Surg Laparosc Endosc percutan Tech.* Vol 00, num 01, 1824-36.
3. Breen William, Bancos Irina, Young William, Bible Keith. External beam radiation therapy for advanced unresectable malignant paraganglioma and pheochromocytoma. *Advances in Radiation Oncology* (2018) 3,23-25.
4. Lauren F, Orlowski R et al. Pheochromocytoma/Paraganglioma: Review of Perioperative Management of blood Pressure and Update on Genetic Mutations Associated with Pheochromocytoma. *The Journal of Clinical Hypertension* 2013;15(6). DOI: 10.1111/jch.12084.
5. Barrett C, Stan HM, Van Uum et al. Lenders Risk of catechominergic crisis following glucocorticoid administration in patients with an adrenal mass: a literatura review. *Clinical Endocrinology.* 2015;83;622-628. DOI: 10.1111/cen.12813.
6. Ibrahim M et al. Transient Transient cardiogenic shock during a crisis of pheochromocytoma triggered by highdose exogenous. DOI: 10.1136/bcr-2014-208683.
7. Pourian M, Davani B, Mostafazadeh et al. Does this patient have pheochromocytoma? A systematic review of clinical signs and symptom. *Journal of Diabetes and Metabolic disorders* 2016, 15:11. DOI: 10.1186/s40200-016-0230-1.
8. Eisenhofer G, Huynh TT, Hiroi M. Understanding catecholamine metabolism as a guide to the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *Rev Endocr Metab Disord.* 2001;2:297-311.

caso 44

MUJER CON ANOMALÍA DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL (ADS), 46,XY: DIAGNÓSTICO INCIDENTAL A LOS 54 AÑOS DURANTE UN ESTUDIO POR ABSCESO HEPÁTICO.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Luna López Victoria, Piédrola Maroto Gonzalo, García Calvente Carlos, Céspedes Mas Susana, Santiago Fernández Piedad, Tenorio Jiménez Carmen, Novo Rodríguez Cristina, Guardia Baena Juan Manuel, Herrera Montes Isabel y López de la Torre Casares Martín.
- Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica. Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

INTRODUCCIÓN

Las anomalías en la diferenciación sexual (ADS) o estados intersexuales constituyen un amplio grupo de alteraciones congénitas que conllevan discordancias entre los criterios cromosómico, gonadal y fenotípico que definen la diferenciación sexual de una persona. La incidencia aproximada es de 1/5.000 nacidos vivos. La nomenclatura de estos procesos ha evolucionado con los años y la tendencia actual es llamarlos Desarrollo sexual diferente (DSD).

Suelen detectarse al nacimiento por ambigüedad genital o en la pubertad en forma de retraso del desarrollo puberal con virilización excesiva y amenorrea primaria en las niñas o insuficiente virilización en los varones. Sin embargo, es muy infrecuente que su diagnóstico no se haga hasta la sexta década de la vida.

El tratamiento debe incluir la valoración de gonadectomía según su riesgo de malignización, la necesidad de tratamiento hormonal, el posible deseo de reasignación de género con o sin tratamiento quirúrgico, las posibilidades de técnicas de reproducción asistida para lograr fertilidad y por supuesto, el apoyo psicológico.

CASO CLÍNICO

Antecedentes personales: Mujer de 54 años con antecedentes de obesidad e HTA en tratamiento con Enalapril 20 mg/día. No alergias medicamentosas conocidas.

Antecedentes familiares: No consanguinidad de sus padres. Padre con Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 y fallecido de Cáncer de pulmón. Madre fallecida a los 94 años sin patologías de interés. Hermana vive sana y hermano con DM tipo 2.

Enfermedad actual: Acude al S. Urgencias del HUVN con cuadro febril asociado a dolor abdominal.

Exploración en Urgencias: Mal estado general, consciente, orientada y colaboradora. TA:105/67, T^a38°. Obesidad de predominio troncular; Hirsutismo generalizado.

Auscultación cardio-respiratoria: Eupneica, sin ruidos patológicos con Saturación de oxígeno: 96%, Frecuencia cardiaca: 102 lpm. Abdomen: palpación dolorosa en hipocondrio derecho. Miembros inferiores sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda.

Analítica general: Glu: 118 mg/dl, HbA1c: 5,8%; Cr: 0,75 mg/dl; Na+: 139 meq/L K+: 4,5 meq/l, GOT: 68 U/L; GPT: 71 U/L; GGT: 112 U/L; PCR: 312. Leucocitos: 18400 mil (86% N) Colesterol: 205 mg/dl; TG: 297 mg/dl.

TAC Abdominal en Urgencias: Existen 3 lesiones hepáticas de contornos irregulares confluyentes y que muestran una pared que se realza intensamente tras administración de contraste iv. La mayor de ellas se encuentra en el segmento 6-7 y tiene un tamaño aproximado de 6,5 x 6 x 4,5 cm. Las otras 2 lesiones encuentran en los segmentos 4 y 6 y tienen un diámetro aproximado de 2,5 cm.

Juicio clínico de ingreso: Absceso hepático (por cultivo del exudado y hemocultivos no se consigue realizar un diagnóstico microbiológico exacto).

Tratamiento: Ingresó en el Servicio de enfermedades infecciosas. Se trató con antibioterapia de amplio espectro, completándose la resolución del absceso hepático con drenaje del mismo mediante catéter Pigtail. La evolución clínica de la paciente fue positiva con cese del cuadro febril y del dolor abdominal.

Al cabo de las 2 semanas se realizó TAC abdominal de control donde se informaba de la buena evolución en la resolución del absceso hepático y la ausencia de útero y anejos.

Por estos últimos hallazgos inesperados se consultó con el Servicio de Endocrinología. La paciente confirmó que tenía amenorrea primaria por la que nunca había consultado e hirsutismo severo desde la pubertad.

Exploración endocrinológica: Obesidad de predominio troncular, Peso: 103,3 kg; T: 160; IMC: 40,35 kg/m². CC: 112 cm. No bocio. Hirsutismo leve-moderado facial pero severo en tórax. línea alba y distribución androgénica del vello pubiano. No voz de tonalidad grave. No alopecia androgénica. Hipoplasia mamaria. Genitales externos explorados en cama de hospital: Aparentemente femeninos con ausencia de masas inguinales.

Exploración ginecológica: Vulva con hipertrofia moderada de labios mayores y con nódulos palpables bilaterales, mínimo aumento del clítoris y agujero ciego vaginal de aproximadamente 1 cm de diámetro.

Estudio hormonal: LH: 12,3 mUI/ml; FSH: 29 mUI/ml, Testosterona (T): 364 ng/dl (N<75), T Libre: 8,42 ng/dl (N<0,95), Dihidrotestosterona (DHT): 0,42; TL/DHT: 20,04 (N<10). PSA: <0,01 ng/ml, Resto normal.

Cariotipo: 46,XY

Ecografía pélvica: No identificaba testículos ni próstata. Ecografía genitales externos: En labio mayor derecho se evidenciaba testículo derecho de ecoestructura homogénea, sin evidencia de lesiones nodulares sólidas. Dilatación del plexo vascular con un diámetro basal de 2.5 mm.

En labio mayor izquierdo se identificaba testículo izquierdo con ecoestructura heterogénea en el que se evidenciaba lesión intraparenquimatosa sólida con focos de calcificación grosera, contornos irregulares de aproximadamente 18 x 13 mm. No hidrocele. Aisladas adenopatías inguinales izquierdas.

Marcadores de tumores testiculares de células germinales: B-HCG: <0,5 mUI/ml, Alfa-Fetoproteína: 1,7 ng/ml (N<9), LDH: 205 U/L (N<247) .

Estudio genético: Se recogió sangre en Edta para aislar leucocitos y se realizó amplificación completa por PCR de los exones del gen SRD5A2 (codificador de la enzima 5-alfa reductasa2) localizado en el cromosoma 2p23.1. La paciente presentaba en heterocigosis compuesta 2 variantes patogénicas diferentes: c.344G>a (p. GLY115Asp) y c.679C>t (p.Arg227Ter).

Juicio clínico: ADS/DSD 46,XY por déficit de 5-alfa reductasa 2 con tumor testicular. Tratamiento: Se programa orquidectomía izquierda y se decide preservación del testículo derecho. La paciente desea reasignación a género masculino con cirugía reconstructiva para lo cual se deriva a Unidad de referencia del Servicio Andaluz de Salud.

DISCUSIÓN

La ausencia de restos mullerianos en nuestra paciente, la presencia de genitales externos poco masculinizados, los niveles elevados de testosterona y de T/DHT nos hizo dirigir la sospecha clínica a una ADS/DSD por Déficit de 5-alfa reductasa como 1ª posibilidad y en 2º opción por un Síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos. El estudio genético confirmó el diagnóstico del déficit de 5 alfa reductasa.

El déficit de 5 alfa reductasa tiene un patrón de transmisión autosómico recesivo y requiere para desarrollarse un cariotipo 46 XY y la presencia de mutaciones del gen que codifica la enzima SRD5A2 en homocigosis o en heterocigosis compuesta (los 2 alelos del mismo locus están alterados con mutaciones diferentes). Se han descrito más de 40 mutaciones del gen SRD5A2, las cuales provocan distintos grados de deficiencia en la actuación de la enzima 5 alfa reductasa 2, con distintos niveles de síntesis de Dihidrotestosterona y por tanto cuadros de ASD/DSD muy diferentes que abarcan desde genitales externos casi totalmente femeninos a distintos tipos de ambigüedad genital. Así mismo, es característico en estos sujetos, la ausencia de desarrollo prostático y de alopecia androgénica, para los que se requiere niveles adecuados de dihidrotestosterona. Se han descrito una mayor incidencia de casos en algunos países tales como, República Dominicana, Papúa Nueva Guinea, Egipto y Turquía.

Cuando el diagnóstico se realiza en un recién nacido con genitales ambiguos, las guías internacionales recomiendan reasignación inicial a género masculino, ya que al llegar a la pubertad es muy frecuente que estas personas adquieran una virilización de los genitales externos en mayor o menor intensidad y la adquisición de caracteres sexuales característicos del varón.

Por otra parte, es importante conocer que en los distintos tipos de ADS/DSD existe un diferente riesgo de malignización testicular que hay que tener en cuenta a la hora de adoptar una adecuada actitud terapéutica al respecto de forma individualizada. El riesgo de desarrollar un tumor testicular de células germinales en las disgenesias gonadales es muy elevado, por lo que se recomienda en estos sujetos una gonadectomía profiláctica cercana al diagnóstico; sin embargo, en el déficit de 5 alfa reductasa, el riesgo de malignización se considera bajo al no tener los testículos disgenesias ni estar habitualmente localizados intraabdominalmente, por lo que no está clara la indicación de gonadectomía preventiva, aunque sí de supervisión estrecha.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 415–29.
2. Guerrero-Fernández J, Azcona San Juliana C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castano González LA et al. Guía de actuación en las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) / desarrollo sexual diferente (DSD). *Anales de Pediatría* 2018; 89: 315-19.
3. León NY, Reyes AP, Vincent R Harley VR. Differences of sex development: the road to diagnosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019, Published online February 22, doi: 10.1016/S2213-8587(18)30339-5.
4. Leendert H.J et al. Gonadal tumours and DSD. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 24: 291–310.
5. Maimoun L, Philibert P, Cammas B, Audran F, Bouchard P, Fenichel P et al . Phenotypical, biological, and molecular heterogeneity of 5a-reductasa deficiency: an extensive international experience of 55 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 296-307.
6. Okeigwe I, Kuohung W. 5-Alpha reductase deficiency: a 40-year retrospective review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21:483-7.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- García Calvente Carlos, Luna López Victoria, Céspedes Mas Susana, Piédrola Maroto Gonzalo, Santiago Fernández Piedad, Guardia Baena Juan Manuel, Novo Rodríguez Cristina, Tenorio Jiménez Carmen, Herrera Montes Isabel y López de la Torre Casares Martín.
- Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

INTRODUCCIÓN

La aparición brusca de virilización en una mujer postmenopáusica obliga a descartar un tumor productor de andrógenos (ovárico o suprarrenal). Pero si además, el diagnóstico de hiperandrogenismo es concomitante con la presencia de un síndrome de Cushing ACTH independiente, la posibilidad de un carcinoma córtico-suprarrenal es muy elevada.

La incidencia aproximada de carcinoma suprarrenal en los adultos es 0,7- 2 por millón de habitantes y año. Éste tiene un pico de incidencia entre los 40 y los 60 años y es algo más frecuente en mujeres (60%). Aunque la mayoría de los carcinomas córtico-suprarrenales en los adultos son esporádicos, pueden también formar parte de algunos cuadros sindrómicos.

Cada vez son más frecuentes los casos en los que los carcinomas córtico-suprarrenales se diagnostican como incidentalomas (aproximadamente un 10-15%); no obstante, la mayoría (50-60%) se descubren como cuadros de producción autónoma de hormonas adrenales (virilización, síndrome de Cushing o mixtos, siendo muy raros los productores sólo de estrógenos o mineral-corticoides). Así mismo, con muy elevada frecuencia, secretan péptidos precursores de todas las hormonas adrenales. Otras veces, son síntomas y signos inespecíficos derivados del efecto masa en el abdomen del tumor o de la infiltración de órganos vecinos, como hiporexia, náuseas, vómitos, ictericia y dolor abdominal, los que dan la señal de alarma.

CASO CLÍNICO

Mujer de 67 años con antecedentes de obesidad, colecistectomía por litiasis biliar e HTA controlada en tratamiento con Enalapril 20 mg. No alergias medicamentosas conocidas.

Desarrolla un cuadro de 3-4 meses de evolución de hiperglucemia, hirsutismo severo y acné de predominio facial, alopecia androgénica, ganancia de 11 kg y empeoramiento de su HTA, que llega a requerir 3 fármacos para su control.

Exploración física: Hirsutismo con un score de 24 en la escala Ferriman-Gallwey, acné facial leve, rubicundez facial, ausencia de bocio, obesidad de predominio troncular sin estrías rojo-vinosas, IMC: 38,3 kg/m², TA: 187/117 mmHg. FC: 84 lpm.

Exploraciones complementarias: Glu: 194 mg/dl, K: 4,7 mEq/L; GOT: 41 U/L; GPT: 62 U/L; GGT: 88 U/L; Cortisol: 23,7 ug/dl, ACTH: 3 pg/ml, 17-OH progesterona: 8,16 ng/ml; Testosterona: 151 ng/dl (N<75), Testosterona libre: 3,8 ng/dl (N<0,95), Androstendiona: >10 ng/ml (N<4); DHEA-S: 410 ug/dl (N<133). Cortisol libre urinario: 1849 ug/24h (N<62). Cortisol nocturno salivar:10,41 ug/dl. Cortisol tras 1 mg de Dexametasona: 20 mg/dl. Catecolaminas y Metanefrinas en orina normales. TSH: 0,2 uU/ml (N:0,4-5,3) T4L:1,1 ng/dl (N: 0,34-1,5); LH: 12 uU/ml; FSH: 9,9 uU/ml; Estradiol: 20 pg/ml.

AC de suprarrenales: gran masa sólida en espacio subhepático derecho que depende de la glándula suprarrenal con 43 UH y cuyos diámetros aproximados son de 6.9 x 6.7 x 7.1 cm. Presenta realce heterogéneo tras la administración de contraste iv y un porcentaje de lavado absoluto del 57%. No se aprecian signos de infiltración a órganos vecinos ni adenopatías mesentéricas ni retroperitoneales.

PET-TAC: Gran masa hipermetabólica en hipocondrio derecho (SUV max 17,74) en íntimo contacto con el hígado. No se evidencian otras lesiones hipermetabólicas sugerentes de afectación tumoral macroscópica.

Juicio clínico: Carcinoma córtico-suprarrenal hiperfuncionante (productor de Síndrome de Cushing e hiperandrogenismo). Los niveles bajos de TSH y de gonadotrofinas fueron relacionados con el hipercortisolismo.

Tratamiento: tras 2 semanas previas con Ketoconazol 200 mg/12h, y control de la hiperglucemia e HTA severas, se procede a la extirpación quirúrgica del tumor mediante acceso subcostal derecho. Se realiza suprarrenalectomía derecha que resulta muy dificultosa por estar el tumor muy adherido a cápsula hepática y la vena cava inferior. Durante el procedimiento quirúrgico se produce rotura involuntaria de la cápsula tumoral.

En el postoperatorio inmediato sufre un tromboembolismo pulmonar subsegmentario que requiere tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis de anticoagulación y oxigenoterapia. Es dada de alta a su domicilio con el siguiente tratamiento: 40 mg/d de Hidrocortisona vía oral, insulina Glargina y Apidra, Losartán 100/Hidroclorotiazida 12,5 mg y HBPM.

Analítica a las 2 semanas de la adrenalectomía: Glu: 117 mg/dl; Cr: 0,83 mg/dl; Albúmina: 3,7 g/dl; GOT: 38 U/L; GPT: 166 U/L; GGT: 173 U/L; Sodio: 142 meq/L; K: 3,43 meq/L. Calcio: 9,9 mg/dl, P: 2,1mg/dl; PCR: 1,2. TSH: 1,14, T4L: 1,26; Cortisol: 5,7ug/dl. ACTH: 24,8 pg/ml, 17-OH progesterona 0,42 ng/ml. TSH: 1,3 uU/ml (N:0,4-5,3) T4L: 1,15 ng/dl (N: 0,34-1,5); LH: 58,9 uU/ml; FSH: 24 uU/ml; Estradiol: 20 pg/ml, Testosterona 9 ng/dl; Testosterona libre: 0,26 ng/dl, Androstendiona: 0,5 ug/dl, DHEA-S: 8 ug/dl.

Anatomía patológica de la pieza quirúrgica: Glándula suprarrenal derecha con una neoplasia de 9 cm de diámetro mayor con zonas de rotura de la cápsula por el proceso quirúrgico. Está formada por células de citoplasma eosinófilo con escasa

proporción de células claras y patrón de crecimiento principalmente sólido. Se advierten áreas de necrosis confluyentes y actividad mitótica superior a 5 mitosis por 50 CGA (campos de gran aumento). En el estudio inmunohistoquímico se observa positividad para SF-1 (factor esteroideogénico) y débil y focal para inhibina. Son negativas para Melan-A, HMB45, PAX-8, TFE3, catepsina K, actina de músculo liso, desmina, cromogranina. Índice proliferativo por zonas de un 10-15 % aproximadamente. Se advierten nódulos por fuera de la cápsula inmersos en el tejido adiposo periadrenal. Diagnóstico anatomopatológico definitivo: Neoplasia adrenal cortical de comportamiento maligno (carcinoma) que presenta rotura de la cápsula e infiltra focalmente el tejido adiposo periadrenal (pT3).

Se hace seguimiento posterior por parte de los Servicios de Oncología y Endocrinología, iniciándose tratamiento con Mitotane a dosis de 0,5 g/12 h, y ajustes periódicos de dosis de hidrocortisona.

DISCUSIÓN

Los carcinomas córtico-suprarrenales son tumores agresivos que tienen, según las distintas series, una supervivencia media a los 5 años del 60-75% si el tumor está localizado en la glándula adrenal, del 35-50% si la enfermedad está localmente avanzada y <5% si la enfermedad es metastásica.

La hiperproducción de cortisol por parte del tumor supone un factor de peor pronóstico en el tratamiento quirúrgico y quimioterápico por el incremento de riesgo de desarrollar complicaciones vasculares, metabólicas e infecciosas.

No existe ninguna célula típica que conduzca por sí sola al diagnóstico histológico de carcinoma de corteza suprarrenal. Por este motivo, se utilizan diversos sistemas de valoración para distinguir ambos tipos de neoplasias (Criterios de Weiss y sistemas de Van Slooten y Hough) que abarcan distintas características histológicas que se correlacionan con comportamiento maligno. En la neoplasia de esta enferma se observaron una actividad mitótica alta (>5mitosis/50campos de gran aumento), necrosis extensa confluyente, predominio de células compactas, arquitectura difusa y probable invasión capsular y por todo ello se catalogó de carcinoma.

El tratamiento de elección en estas neoplasias es el quirúrgico. Así mismo, el Mitotane es el fármaco indicado tras la cirugía (sólo o asociado a otros quimioterápicos). El Mitonane está indicado en pacientes con alto riesgo de recurrencia, como son aquellos con un Ki67>10%, > 20 figuras mitóticas por 50, invasión vascular o capsular o rotura intraoperatoria del tumor. Es un adrenocorticolítico que mejora el tiempo libre de recurrencia y la supervivencia de estos pacientes. La mayoría de las guías internacionales recomiendan un mínimo de 2 años de tratamiento, aunque el tiempo puede alargarse lo necesario. Se suele empezar con 0,5 g/12 h y se va subiendo la dosis progresivamente según tolerancia digestiva; por otra parte, su tendencia a acumularse en el tejido adiposo, obliga a mayores dosis del fármaco en pacientes con obesidad.

En pacientes en los que el Mitotane no es suficiente puede asociarse a otros quimioterápicos, tales como Etopósido, Doxorubicina y Cisplatino aunque con escasos resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fassnacht M, Dekkers OM; Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger R et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2018; 179:1-46.
2. Puglisi S, Perotti P, Cosentini D, Roca E, Basile V, Berruti A et al. Decision-making for adrenocortical carcinoma: surgical, systemic, and endocrine management options. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018 Nov; 18:1125-33.
3. Reidy-Lagunes DL, Lung B, Untch BR, Raj N, Hrabovsky A, Kelly C et al. Complete Responses to Mitotane in Metastatic Adrenocortical Carcinoma-A New Look at an Old Drug. *Oncologist.* 2017; 22:1102-6.
4. Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM et al. Adrenocortical Carcinoma. *Endocrine Reviews* 2014; 35: 282-326.
5. Kim Y, Margonis GA, Prescott JD, Tran TB, Postlewait LM, Maithel SK et al. Curative Surgical Resection of Adrenocortical Carcinoma: Determining Long-term Outcome Based on Conditional Disease-free Probability. *Ann Surg* 2017; 265: 197-204.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Martín López M, Cuéllar Lloclla EA, Rodríguez Ortega P, Rebollo Pérez MI.
- UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez (Huelva)

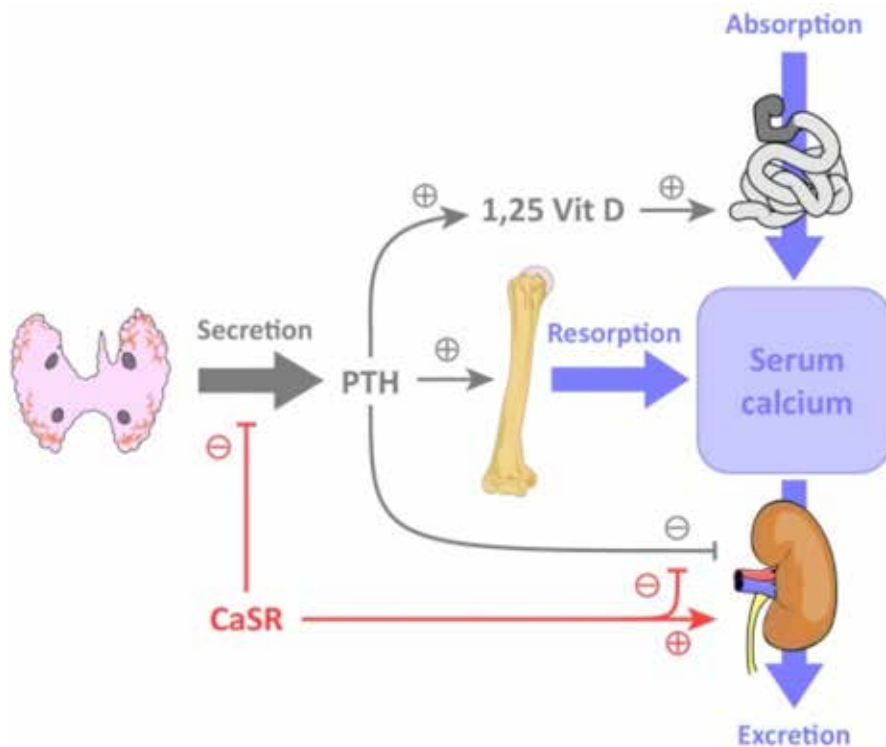
INTRODUCCIÓN

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (también conocida como hipercalcemia familiar benigna) es un trastorno endocrinológico poco frecuente (1-2% de las causas de hipercalcemia) que, pese a su escasa relevancia clínica, debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de cuadros clínicos sugerentes de hiperparatiroidismo primario (tabla 1). Este diagnóstico debe sospecharse en todos aquellos pacientes con hipercalcemia que presenten antecedentes familiares de hipercalcemia crónica, ausencia de sintomatología (de ahí que también se la conozca como hipercalcemia familiar benigna) y una excreción urinaria baja de calcio.

Se describe como un trastorno de carácter hereditario y de tipo autosómico dominante (aunque también existen casos esporádicos), debido a mutaciones del receptor-sensor de calcio (CaSR, siglas del inglés Calcium sensing-receptor) (figura 1) en las glándulas paratiroides y en otros órganos como el riñón, cuyos loci genéticos se encuentran en el brazo largo del cromosoma 3 y en los brazos largo y corto del cromosoma 19. Estas mutaciones dan como resultado la inactivación parcial del sensor comentado disminuyendo su sensibilidad, por lo que precisan de mayores niveles de calcio sérico para suprimir la secreción de hormona paratiroidea (también conocida como PTH); así mismo, la alteración de este sensor-receptor a nivel renal provoca un aumento de la reabsorción tubular de calcio a nivel del asa de Henle, lo que conlleva la baja excreción renal de calcio (hipocalciuria) que caracteriza al cuadro.

Clínicamente se manifiesta por una hipercalcemia leve-moderada (habitualmente la calcemia es menor de 11mg/dl) con escasa relevancia clínica, además de la hipocalciuria ya comentada en el párrafo anterior.

Es importante su diagnóstico diferencial con el hiperparatiroidismo primario, dado que la respuesta a la paratiroidectomía en el caso de la HHF es prácticamente inexistente y no se recomienda de forma habitual.



• FIGURA 1: Función del CaSR en la regulación de la función paratiroidea.

Por otra parte, los meningiomas son tumores intracraneales primarios frecuentes (15-25% de las neoplasias primarias cuya etiología depende del sistema nervioso central); aunque en la mayoría de los casos conforman tumores encapsulados y benignos, su localización intracraneal conlleva a menudo consecuencias graves y en ocasiones letales. Estos tumores (junto con los astrocitomas y otros subtipos de tumores de origen cerebral) presentan expresión del CaSR, sensor implicado en la regulación de los niveles de calcio sérico y en la función paratiroidea como hemos comentado previamente.

Dentro de los subtipos de meningioma, el meningioma cordoide constituye un subtipo infrecuente, que se presenta habitualmente con gran tamaño y localización supratentorial.

CASO CLÍNICO

Varón de 21 años, remitido por su médico de atención primaria para su valoración en consultas externas de Endocrinología y Nutrición por hipercalcemia crónica de carácter leve, conocido según refiere el paciente desde que tenía 7 años de edad. A la exploración física del paciente, destaca la presencia de hábito marfanoide y asimetría postural (compatible con escoliosis diagnosticada previamente durante la infancia).

Se confirmó mediante las pertinentes determinaciones analíticas de sangre y orina de 24 horas (en las que se objetivó hipercalcemia leve y calciuria baja) el diagnóstico de sospecha inicial (hipercalcemia hipocalciúrica familiar, HHF), tras lo cual se realizó al paciente un estudio genético, confirmándose la presencia en heterocigosis del cambio c.76G>T (p.Ala26Ser) en el gen CaSR, una mutación no descrita en las bases de datos habituales.

Dos años después del diagnóstico clínico y genético comentado, el paciente es remitido de nuevo tras consultar con su médico de atención primaria por clínica de cefalea holocraneal de varias semanas de evolución y hemianopsia bitemporal de evolución no claramente filiada. El estudio mediante pruebas de imagen (resonancia magnética nuclear cerebral) dio como resultado el hallazgo de una lesión sólida de origen pineal de 12x12x15mm e intenso realce tras la administración de contraste intravenoso. Ante dicho hallazgo, el paciente fue intervenido quirúrgicamente mediante incisión paramedial suboccipital izquierda para extirpar la lesión, cuyo estudio histológico posterior y pruebas de inmunohistoquímica asociadas fueron compatibles con el diagnóstico de meningioma cordoide grado II.

DISCUSIÓN

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) y el meningioma cordoide son dos patologías de muy baja frecuencia y diferente naturaleza. Mientras que la primera se caracteriza por su origen hereditario y su presentación generalmente asintomática y de baja relevancia clínica, el meningioma cordoide es un tumor intracraneal de naturaleza esporádica, habitualmente de gran tamaño al diagnóstico y que se presenta con sintomatología florida. La aparición de ambas patologías en el paciente comentado lo convierte en un caso singular y merecedor de estudio en profundidad. Como dato a tener en cuenta, la expresión del sensor-receptor de calcio (CaSR) en los meningiomas y la relación causal de la alteración en la función de dicho sensor con la fisiopatología de la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) nos hace plantearnos la existencia de una hipotética asociación etiológica entre ambas patologías, lo que requerirá de mayor investigación y

estudios dirigidos al respecto. Dado que el CaSR ha demostrado tener un papel promoviendo la proliferación, diferenciación y secreción en diversos tejidos fuera del sistema nervioso central, los futuros estudios podrían abordar la posibilidad de si el receptor CaSR modula el crecimiento y/o diferenciación de células neoplásicas en tumores como los meningiomas.

TABLAS Y FIGURAS

- **TABLA1:** Causas de hipercalcemia no dependientes de PTH:

<p>Neoplasias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mediación tumoral (PTH) - Tumores sólidos con metástasis óseas - Activación de 1-α-hidroxilasa (linfomas)
<p>Dependientes de vitamina D:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intoxicación por vitamina D - Enfermedades granulomatosas crónicas - Sarcoidosis - Beriliosis - Tuberculosis - Histoplasmosis - Coccidioidomicosis - Síndrome de Williams
<p>Medicamentosas – Farmacológicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tiazidas - Litio - Intoxicación por vitamina A - Intoxicación por aluminio
<p>Endocrinopatías:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de Paget - Hipertiroidismo - Feocromocitoma - Insuficiencia suprarrenal - Acromegalia
<p>Trastornos renales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Hipercalcemia hipocalciúrica familiar</i> - Síndromes leche-alcalino - Insuficiencia renal aguda
<p>Otras causas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inmovilización - Nutrición parenteral

BIBLIOGRAFÍA

1. Chattopadhyay N, Evlivaoglu C, Heese O et al. Regulation of secretion of PTHrP by Ca²⁺-sensing receptor in human astrocytes, astrocytomas, and meningiomas. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2000;279(3):C691-9.
2. Smirniotopoulos JG, Rushing EJ, Mena H. Pineal región masses: differential diagnosis. *Radiographics*. 1992;12(3):577-96.
3. Calleja Canelas A, García-Fernández N. Hipercalcemias no dependientes de PTH. En: Ballesteros Pomar MD, Corcoy Plá R, Riobó Serván P et al. Manual de Endocrinología y Nutrición. 3ª ed. Madrid: Gráficas Marte SA; 2015. p1-24.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Cuéllar Lloclla Eyvee Arturo, González Navarro Irene, Florencio Luna Ojeda, Martín López Manuel, Rebollo Isabel.
- Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez-Huelva.

INTRODUCCIÓN

Las metástasis en tiroides son muy raras, pueden presentarse de forma aislada o dentro del contexto de una enfermedad multidiseminada, y se diagnostican mayormente en las necropsias. El principal origen varía según las distintas series, siendo más frecuente secundarios a cáncer de riñón, pulmón, mama y tejido linfático⁽¹⁾.

El linfoma B es un linfoma no hodgkiniano de gran agresividad. Representa el 80% de los linfomas agresivos y el 30-35% de todos los LNH en el adulto⁽²⁾.

CASO CLINICO

Mujer de 72 años sin antecedentes de patología tiroidea, derivada por hallazgo incidental de bocio con nódulos tiroideos hipodensos además de lesiones pulmonares bilaterales en TAC de tórax, estudio solicitado por lesiones eritematosas en manos y pies. La paciente refería incremento progresivo de volumen en región cervical anterior de 2 meses de evolución. En la exploración inicial se palpó bocio difuso grado II y adenopatías cervicales izquierdas.

Se realizó ecografía tiroidea en el cual se observaron nódulos hipoecogénicos heterogéneos bilaterales con características ecográficas de alta sospecha de malignidad (figura 1) y adenopatías latero cervicales izquierdas de probable naturaleza metastásica. Ante estos hallazgos radiológicos se sospechó de un tumor primario en tiroides con posibles metástasis, siendo las primeras opciones por el bocio reciente y de rápido crecimiento el carcinoma anaplásico vs linfoma tiroideo, sin poder descartar metástasis en tiroides, por lo que se solicitó PAAF cuyo resultado se informó como extendido de células linfoides grandes con cuerpos linfoglandulares de fondo sugerentes de proceso linfoproliferativo, en la analítica solicitada presentaba perfil tiroideo, tiroglobulina, CEA y calcitonina normales. Paralelamente se solicitó PET-TC con 18FDG en el que se observaron focos hipermetabólicos en ambos lóbulos tiroideos, zonas linfáticas de región cervical izquierda, hiliar bilateral y en lóbulos pulmonares. Se solicitó para confirmar el

diagnostico biopsia con aguja gruesa con el propósito de evitar una intervención quirúrgica innecesaria en caso de confirmarse este proceso linfoproliferativo, sin embargo se optó por realizar una biopsia de los ganglios linfáticos cervicales por mejor accesibilidad técnica confirmándose infiltración por linfoma B de alto grado CD30+.



• FIGURA 1

Durante el seguimiento se detectó hipotiroidismo franco con autoinmunidad tiroidea negativa probablemente secundario a la infiltración tiroidea por el linfoma por lo que se inició tratamiento sustitutivo; la paciente inició con el tratamiento quimioterapico específico para su patología de base.

DISCUSIÓN

Las metástasis en la glándula tiroidea tiene una incidencia de un 0.5-4% ⁽³⁾, sin existir un claro predominio en el sexo femenino como en el cáncer diferenciado de tiroides, es llamativa esta baja incidencia a pesar de ser un órgano muy vascularizado que solo es superado por el flujo de la glandula suprarrenal, se describen posibles mecanismos que explicarían esta baja frecuencia como el efecto carcinostatico del yodo y las hormonas tiroideas, la alta saturación de oxígeno de la glándula tiroidea que inhibirían el crecimiento de las células malignas, la velocidad alta del flujo arterial que no permitiría la adhesión de las células malignas, y la presencia de filtros como son el pulmonar y el hepático ^(4, 5); existen otras hipótesis que describen que las metástasis en la glándula tiroidea son más frecuentes cuando tienen el suministro de flujo arterial alterado por bocio, neoplasia o tiroiditis, los cuales disminuirían su contenido en yodo y oxígeno. La vía de propagación de estas metástasis es a través de vía arterial, venosa (tumores renales y ginecológicos) y linfática (tumores bronquiales).

Los pacientes en los cuales se instaura una metástasis presentan un bocio rápidamente progresivo, síntoma más llamativo y por el cual acude la mayoría, pueden presentar también sensación de opresión en cuello, disfagia, cambios de voz y en algunos casos obstrucción de la vía aérea, puede estar asociado a

metástasis linfáticas regionales; se ha descrito la presencia de enfermedad de graves en estas glándulas metastásicas posiblemente porque los antígenos de las células malignas desencadenan una tiroiditis por activación de citoquinas o por la destrucción y liberación de autoantígenos tiroideos ⁽⁶⁾; nuestra paciente presentó durante su evolución hipotiroidismo posiblemente por invasión tiroidea.

En el estudio inicial la ecografía puede aportar características que orientan a una posible metástasis como un bocio difuso de ecogenicidad heterogénea hipoecoica o isoecoica y con presencia de líneas hipoecoicas internas en un "patrón reticular" ⁽⁷⁾, pueden observarse también nódulos y si fuera realizada una gammagrafía serían fríos a la captación; dentro de los estudios invasivos en la PAAF se pueden observar características celulares de metástasis lo cual ayudaría al diagnóstico diferencial, pero se han reportado una tasa considerable de falsos negativos en este procedimiento ⁽⁸⁾, una de las principales causas es porque solo aporta células para un examen citológico siendo necesario en estas patologías una confirmación histológica para el diagnóstico definitivo, en este contexto la biopsia con aguja gruesa proporcionaría una muestra adecuada por lo cual es un procedimiento a tener en cuenta dada su baja tasa de complicaciones; en determinados casos la biopsia de los ganglios linfáticos cervicales proporciona también el tejido necesario para este estudio sobre todo cuando la sospecha de metástasis linfática es alta. La utilización de pruebas como la TAC con flúor-18-fluorodesoxiglucosa (PET TAC-FDG) es probable que haya incrementado el diagnóstico de metástasis en glándulas tiroideas, esta prueba puede ser útil para estadificar la enfermedad y valorar la respuesta al tratamiento ⁽⁹⁾.

Al ser una masa de rápido crecimiento dentro del diagnóstico diferencial se encuentra el carcinoma anaplásico de tiroides el cual se presenta en mujeres de edad avanzada con historia previa o paralela de cáncer diferenciado de tiroides, teniendo una supervivencia media de 6 meses, otro diagnóstico diferencial es el linfoma primario de tiroides con el cual puede además compartir características histológicas similares, son neoplasias que aparecen con más frecuencia en mujeres con antecedentes de tiroiditis de hashimoto de larga evolución, con una mayor incidencia entre los 60 y los 75 años, la mayoría de los pacientes tienen inicialmente un hipotiroidismo primario o subclínico y generalmente presentan un bocio previo ⁽¹⁰⁾.

El linfoma B de alto grado es el más frecuente en la edad adulta, con una edad media al diagnóstico de unos 70 años, su rápida progresión hace posible que pueda ser diagnosticado en estadios precoces a diferencia de otros linfomas con un comportamiento indolente; su etiología es desconocida, pero se sabe que la inmunodepresión es un factor de riesgo; el único procedimiento válido para el diagnóstico es el examen histopatológico, la biopsia debe obtenerse por excisión antes que por punción. Los pacientes con metástasis en tiroides tienen por lo general una enfermedad diseminada siendo la quimioterapia el tratamiento de elección, teniendo la cirugía un papel secundario.

CONCLUSIONES

Los pacientes con metástasis se presentan por lo general con un bocio de rápido crecimiento, síntomas de compresión u obstrucción de vía aérea; el examen físico y las pruebas de imagen como la ecografía son importantes para el estudio inicial, siendo la biopsia con aguja gruesa y cuando está indicada la biopsia de los ganglios linfáticos necesarios para el diagnóstico definitivo, la PET es útil para la estadificación inicial; es importante realizar un adecuado diagnóstico debido a que el pronóstico y tratamiento son distintos según el origen de la masa cervical.

1. COTOLLESE, R.; NOCCIOLI, P.; FRANCIONE, T. y cols.: "Thyroid metastasis from renal carcinoma". *Chir. Ital.*, 2002 54: 861.
2. JAFFE ES, HARRIS NL, DIEBOLD J, MULLER-Hermelink HK. World Health organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. A progress report. *Am J Clin Pathol.* 1999;111:S8-S12.
3. ROSAI J, DELELLIS RA, CARCIANGIU ML, FRABLE WJ, TALLINI J Tumors of the thyroid and parathyroid glands. *AFIP Atlas of Tumor Pathology, Series 4, Bd 21.* ARP Press, Silver Spring, Maryland, 2015; S 325– 330
4. HAGUENAUER JP, GAILLARD J, DUBREUIL C, ROMANET P, GOJON H. Les métastases thyroïdiennes des cancers épithéliaux. *Revue de la littérature mondiale à propos de 5 cas personnels.* *Ann Oto-Laryng (Paris)*, 97 (1980), pp. 353-368.
5. WILLIS RA Metastatic tumours in the thyroid gland. *Am J Pathol* 1931; 7:187–208.3
6. METE O, OZBEY N, Erbil Y, SALMASLOGLU A, Aral F, TEMEL B, DIZDAROGLU F Thyroid metastasis of endometrial carcinosarcoma associated with Graves' disease. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23:562–566.
7. HEE KYUNG Kim, SUNG SUN Kim, CHAN YOUNG Oak, SOO JEONG Kim, JEE HEE Yoon, and HO-CHEOL Kang. "Diffuse Metastasis to the Thyroid: Unique Ultrasonographic Finding and Clinical Correlation". *J Korean Med Sci.* 2014 Jun; 29(6):818-824.
8. MIJOVIC T, ROCHON L, GOLOGAN O, HIER MP, BLACK MJ, YOUNG J, PAYNE RJ Fine-needle aspiration biopsies in the management of indeterminate follicular and Hurthle cell thyroid lesions. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 140:715– 719
9. BABA S, ABE K, ISODA T et al. "Impact of FDGPET/CT in the management of lymphoma". *Ann Nucl Med* 2011; 25: 701–716.
10. MATSUZUKA F, MIGAUCHI A, KATAYAMA S, NARABAYASHI I, IKEDA H, KUMA K, et al. Clinical aspects of primary thyroid lymphoma: diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. *Thyroid.* 1993; 3:93-8.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Hevilla Sánchez F, Sánchez Torralvo FJ, Doulatram Gamgaram VK, González Romero S, Ruíz Garcia I, Vallejo Herrera MJ, Abuín Fernández J, Gonzalo Marín M, González Molero I, Oliveira Fuster G.
- Hospital Regional Universitario de Málaga.

CASO CLÍNICO

Mujer de 65 años que acude a Urgencias por hipertensión mal controlada a pesar de medicación con losartán/hidroclorotiazida; presentando además, glucemias elevadas en los últimos días que previamente estaban controladas (ha sido diagnosticada recientemente de DM 2, HbA1c 6,6% el mes previo al ingreso), así como sensación de malestar y palpitaciones a nivel cervical, habiéndose realizado por este motivo, en consulta privada, un ecocardiograma que era normal. Como antecedente relevante, la paciente fue estudiada por Medicina Interna en 2015 por un incidentaloma adrenal derecho que el radiólogo define como posible adenoma de unos 2cm; con valores hormonales normales. En TC de control 2 años después definen la lesión con componente quístico, de igual tamaño. Otros antecedentes: síndrome ansioso-depresivo, intervenida de histerectomía y hallux valgus. No fumadora.

Exploración física:

Talla: 1,63m Peso:80kg IMC: 30. Refiere una pérdida de peso intencionada de 5kg en un mes tras realizar una dieta restrictiva en calorías.

Afebril. Tensión arterial: 168/78 Frecuencia cardíaca:106 latidos por minuto. Saturación basal de oxígeno: 98%. Glucemia: 290mg/dL.

Auscultación cardiopulmonar: tonos rítmicos, sin soplos audibles. Murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreañadidos.

Abdomen:blando y depresible, no se palpan masas ni megalias.No doloroso.

Extremidades inferiores: leve edema bialeolar. No signos de trombosis venosa profunda.

En la analítica sanguínea destaca la presencia de leucocitosis 20.300 con PCR negativa, e hipopotasemia de 2,46 mEq/L.

Se decide ingreso de la paciente a cargo del servicio de Endocrinología y Nutrición.

PERFIL HORMONAL

Durante el ingreso, analíticamente presenta:cortisol (tanto basal, como con frenaciones con 1mg y 8mg de dexametasona) superior al máximo detectado por laboratorio >75 mcg/dL, ACTH basal 591 pg/ml. Cortisoluria de 24h >11253.5 mcg/24h.TSHyT3disminuidas(0,29mcgUI/mL,9,62pmol/Lrespectivamente).DHEAs y testosterona normales; androstendiona y 17 hidroxiprogesterona ligeramente elevadas (2,64ng/mL, 5,03ng/mL). FSH normal (no en rango menopáusico), LH frenada (<0,07mUI/mL). Aldosterona, renina y sus cocientes normales. Metanefrina elevada en 2 determinaciones en orina de 24h (1116mcg/24h y 1341mcg/24h) con normetanefrina y metoxitiramina normales.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

La paciente presentó a lo largo del ingreso hipopotasemia, hiperglucemias e hipertensión difíciles de controlar, así como una progresión en los edemas hasta llegar a raíz de miembros, con fovea grado III/IV, pese a la escalada de diuréticos realizada (medicación principal usada como tratamiento, que fue aumentando de dosis hasta control del cuadro clínico: aportes de potasio orales e intravenoso, pauta insulina con basal bolo:glargina U100: 60UI, insulina aspart 11UI-9UI-9UI , losartán 50mg cada 24h, doxazosina 4mg cada 12h furosemida 40mg cada 8h, espironolactona 100mg cada 12h e hidroclorotiazida 50mg cada 24).

Una vez detectado el hipercortisolismo tan severo que tenía la paciente se comenzó tratamiento con ketoconazol 200mg cada 12h, aumentando hasta 200mg cada 8h en los días posteriores.

No obstante la paciente presenta una trombopenia de forma creciente y progresiva (50.000 plaquetas en el último control, previamente al ingreso normal), y tras contactar con hematología y haber descartado una pseudotrombopenia y trombopenia inmune secundaria a heparina,se decide suspender ketoconazol (según AEMPS es un efecto adverso escasamente frecuente) y administrar metirapona, comenzando con 250mg cada 8h, y aumentando a 250mg cada 6h.

Tras comienzo de tratamiento con metirapona se obtiene una muy buena respuesta, disminuyendo hipopotasemia y edemas, así como las necesidades de insulina, antihipertensivos y diuréticos.

PRUEBAS DE IMAGEN



• IMAGEN 1: -TC de abdomen sin contraste.

Glándula suprarrenal derecha: se visualiza una lesión nodular, de aproximadamente 30mmx38mm x 37mm, que respecto a estudio previo ha aumentado de tamaño (medidas previas de 20mm x 20mm x 22mm) que no cumple criterios de adenoma. Diagnóstico diferencial: feocromocitoma, adenocarcinoma, metástasis.

- RMN de hipófisis con contraste: sin hallazgos patológicos.
- TC de tórax sin contraste: se observa un micronódulo periférico de 5mm en pulmón derecho.

• IMAGEN 2



• IMAGEN 3



• IMAGEN 4



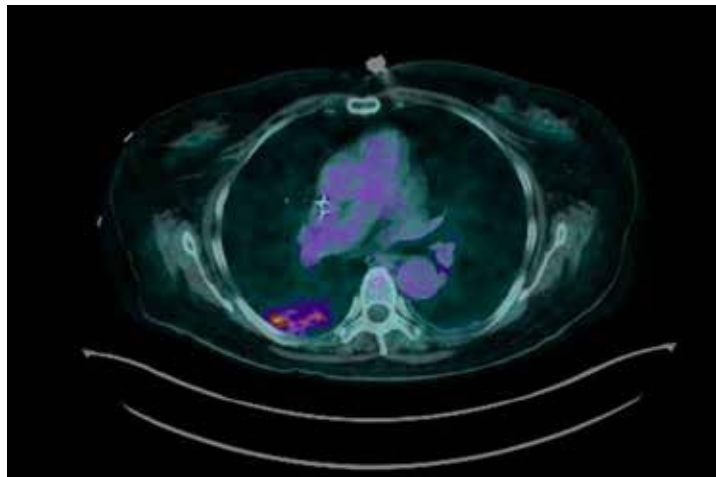
-Gammagrafía con Tektrotyd que capta en pulmón (en micronódulo visto en TC previo, imagen 2), ambas adrenales (imagen 3) y páncreas (imagen 4).

• IMAGEN 5

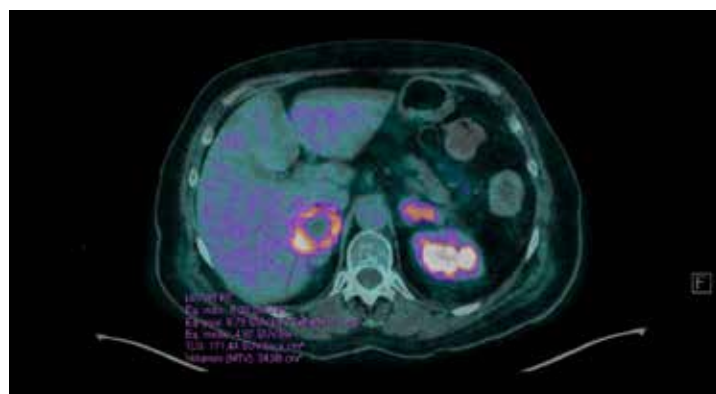


-TC multicorte de páncreas para TNE: pseudonódulo de 1cm en proceso uncinado.

• IMAGEN 6



• IMAGEN 7



-PET-TC con FDG: infiltrado de 2-3cm con broncograma alrededor del micronódulo pulmonar con patrón que parece inflamatorio (imagen 5). Aumento de actividad en ambas adrenales (imagen 6).

DISCUSIÓN

El síndrome de Cushing endógeno constituye una patología con baja incidencia (entre 1,2 y 2,4 casos por millón de habitantes y año), variando dicha incidencia según la causa etiológica del síndrome de Cushing, siendo su causa más frecuente la enfermedad de Cushing, seguida del adenoma suprarrenal, carcinoma suprarrenal y Cushing ectópico por este orden.

En nuestro caso, la paciente no mostraba signos con mayor especificidad de Cushing (ausencia de plétora facial, hematomas de fácil aparición, estrías rojizas...) Aunque sí hipertensión, empeoramiento en la intolerancia a la glucosa, edemas en ambos miembros inferiores, e hipokalemia significativa.

El siguiente paso tras diagnosticar el hipercortisolismo era filiar si era ACTH dependiente. El valor de ACTH de 591 pg/mL, unido a una resonancia hipofisaria anodina, y un test de supresión fuerte que mostraba un valor de cortisol aún por encima del máximo detectado por laboratorio orientaban a un síndrome de Cushing por producción ectópica de ACTH. Una vez llegados a este punto faltaba localizar la lesión productora de este cuadro. Se fueron realizando múltiples pruebas de imagen de manera secuencial, con los hallazgos encontrados resumidos en el apartado superior.

Mientras se encuentra el origen del Cushing, se debe tratar el hipercortisolismo. Para tal objetivo el ketoconazol es el fármaco más utilizado. Este actúa inhibiendo varias enzimas implicadas en la esteroidogénesis adrenal. Es el preferido en mujeres por inhibir la síntesis de andrógenos; vigilando siempre la función hepática por una potencial hepatotoxicidad. En nuestro caso, usamos como segundo escalón la metirapona, que actúa principalmente inhibiendo la 11 β -hidroxilasa y consiguiendo una disminución rápida de los niveles de cortisol. Con ambos fármacos es importante titular la dosis y escalar hasta control del hipercortisolismo o hasta dosis máxima recomendada.

Las causas de Cushing ectópico son las siguientes:

Carcinoide bronquial	25%
Tumor endocrino pancreático	15%
Carcinoma microcítico de pulmón	10%
Carcinoma medular de tiroides	8%
Tumor neuroendocrino de origen desconocido	7%
Carcinoide tímico	6%
Feocromocitoma	4%
Otros	10%
No localizado	15%

Actualmente la paciente continúa en estudio, pendiente de un PET-TC con F-Dopa, y de una posible biopsia transparietal en caso de que se descarte que el origen de la producción de ACTH sea pancreático (las pruebas de medicina nuclear pierden una sensibilidad considerable cuando la lesión es <8mm, lo que no permitiría descartar un microcítico con un PET-FDG poco captante en el micronódulo encontrado)

BIBLIOGRAFÍA

1. Trito NA, Biller BMK. Medical Therapy for Cushing Syndrome in the Twenty-first Century. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2018; 47(2):427-440.
2. Lahera M, Varela C, Prevalencia, etiología y cuadro clínico de síndrome de Cushing. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2009;56 (1):32-39.
3. Niemann LK. Establishing the diagnosis of Cushing's syndrome. En *Uptodate: Lacroix A*;2019. Disponible en https://www.uptodate.com/contents/establishing-the-diagnosis-of-cushings-syndrome?search=cushing&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

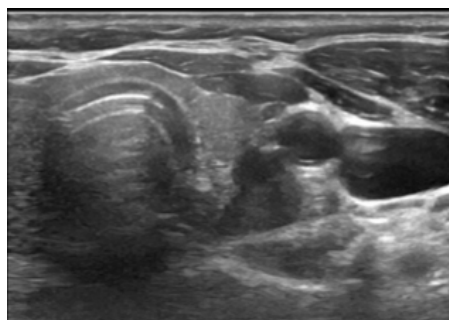
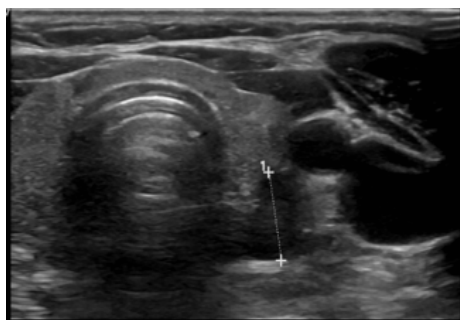
- Elizondo González RL, Martínez de Pinillos Gordillo G, Carretero Marín C, Fernández López JI, Jiménez Sánchez A, Romero Porcel JA, Caballero Segura MJ, Cózar León MV.
- Hospital de Valme. Sevilla.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 52 años derivada a nuestras consultas en abril 2018 por sospecha de hiperparatiroidismo primario.

Entre sus antecedentes personales destaca artritis psoriasisica ANA+ y disfunción de la articulación temporomandibular con luxaciones mandibulares recidivantes. No disponíamos de analíticas anteriores a 2016. Desde 2016 en adelante, todas sus analíticas mostraban hipercalcemia con valores máximos de calcio en 11,5 mg/dl (11,0-11,5 mg/dl) Osteopenia de columna lumbar y cuello femoral en la densitometría ósea (DXA) realizada en mayo 2017 (T score -1,9 columna lumbar y T score -1,6 cuello de femúr). No presentaba clínica de hipercalcemia ni antecedentes de cólicos nefríticos. La exploración cervical no mostraba alteraciones en la palpación. Se amplía el estudio analítico que confirma patrón de hiperparatiroidismo 1° (calcio sangre 11.2 mg/dl, paratohormona (PTH) 118 pg/ mL, calciuria 260,7 mg/24 horas, cociente aclaramiento calcio/creatinina 0,018).

Se repite DXA en mayo 2018 que muestra disminución en la densidad mineral ósea respecto a estudio previo, estando ya en diagnóstico de osteoporosis en columna lumbar (T Score -2,6) y osteopenia en cuello femoral (T Score -1,9). Ante la progresión a osteoporosis, se solicitan estudios de imagen de cara a intentar abordaje quirúrgico. El SPECT-TC de paratiroides (Tc99m.SESTAMIBI) mostraba "captación tardía sugestivo de adenoma en glándula paratiroidea superior izquierda". La ecografía de cuello describía "lesión hipoeocogénica de 9x10x16 mm que pudiera estar en relación con un adenoma de paratiroides adyacente al polo superior del lóbulo tiroideo izquierdo". (Imágenes 1 y 2)



• IMÁGENES: 1 y 2

Se remitió el caso a cirugía y se realizó una paratiroidectomía superior izquierda el 05/03/19 tras exploración cervical unilateral y caída de PTHio > 50%. Los cirujanos describen en la hoja operatoria "exéresis de nódulo de 1,5 cm endurecido, cubierto de grasa con inflamación difusa". El resultado anatomopatológico definitivo concluyó: "nódulo paratiroideo concordante con carcinoma de paratiroides (múltiples nódulos de células tumorales, separados por bandas de fibrosis, con extensas áreas de necrosis y presencia de actividad mitótica -Ki-67: 20%-, con grupos de células tumorales que invaden cápsula paratiroidea y focalmente tejido adiposo. No se ha identificado claramente invasión vascular. Estas características son concordantes con CARCINOMA PARATIROIDEO)".

La analítica de control tras la cirugía mostró normalización en los niveles de calcio (9,3 mg/dl) y PTH (44,6 pg/ml). Se ha solicitado estudio genético de mutaciones HRPT2 (hiperparatiroidismo-tumor mandibular) dados los antecedentes de luxaciones mandibulares recidivantes y la mayor frecuencia de carcinoma paratiroideo en este síndrome. El resultado está pendiente en este momento. Revisando retrospectivamente las imágenes del estudio ecográfico, se observa que la imagen nodular de 1,6 cm era polilobulada y con bordes mal definidos que parecían tener un patrón microinfiltrativo del tejido que lo rodeaba.

La paciente ha sido derivada nuevamente a las consultas de Cirugía para completar la tiroidectomía. Aún se encuentra pendiente de intervención.

DISCUSIÓN

Los carcinomas de paratiroides son una causa muy poco frecuente de hiperparatiroidismo primario (1%) y con una prevalencia de 0,005% entre todos los cánceres en EUA. Suele cursar con niveles de calcio y PTH significativamente mayores que en el hiperparatiroidismo primario, muy alejados de los observados en nuestro caso, y en algunos casos el tumor es palpable. Una tercera parte de los pacientes pueden tener metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico, así como metástasis a distancia. La cirugía es el tratamiento de elección, debiendo realizarse resección en bloque junto a hemitiroidectomía y linfadenectomía cuando proceda. La quimioterapia y la radioterapia no han mostrado buenos resultados. La evolución puede tener cursos diferentes, y puede ir desde la curación tras la cirugía inicial, o en el peor de los casos un curso rápido y agresivo. Es importante realizar estudio genético de mutaciones germinales de HRPT2, ya que los carcinomas paratiroides esporádicos con frecuencia presentan mutaciones en dicho gen.

BIBLIORAFÍA

1. Ozolins A, Narbutis Z, Vanags A, et al. Evaluation of malignant parathyroid tumours in two European cohorts of patients with sporadic primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2016; 401:943.
2. Harari A, et al. Parathyroid Carcinoma: A 43-Year Outcome and Survival Analysis. *Endocrine care. J Clin Endocrinol Metab*, December 2011, 96(12):3679 –3686.
3. Alperstein A, Bhayani R. Parathyroid cancer, a rare cause of hyperparathyroidism. *BMJ case report* 2014.
4. Villar del Moral J, et al. Pronostic factors and staging systems in parathyroid cancer: A multicenter cohort study. *Surgery* 2014, 156(5).
5. Juodelė, L, et al. Carcinoma of Two Parathyroid Glands Caused by a Novel MEN1 Gene Mutation – a Rare Feature of the MEN 1 Syndrome. *Medicina (Kaunas)* 2011;47(11):635-9.
6. Tejera Hernández AA, Gutiérrez Giner MI, Vega Benítez V, Fernández San Millán D, Hernández Hernández JR. Carcinoma paratiroideo intratiroideo. Descripción de un caso y revisión de la literatura. *Endocrinol Nutr.* 2016; 63:46-48.
7. Fuleihan G, Arnold A. Parathyroid carcinoma. *UpToDate Literature review*, 2019.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Novo Rodríguez C.¹, Ávila Rubio V.², Herrera Montes I.¹, Arana Molina C.¹, Tenorio Jiménez C.¹, Guardia Baena JM.¹, Alarcón Blanco P.³, López de la Torre-Casares M¹.
- 1. UGC. Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.
2. UGC. Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Cecilio de Granada.
3. UGC. Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de 38 años ingresado en medicina interna por diarrea y edemas. Como AP: obesidad mórbida intervenida en 2001 mediante técnica de Scopinaro (DBP modificada) en privada (peso inicial 145 Kg, IMC 47.3 Kg/m²), alcanzando peso de 75 Kg, seguimiento en clínica privada con suplementación errática, en enero de 2017 se reinterviene (peso 104 Kg, IMC 34 Kg/m²) por ganancia ponderal y malabsorción realizándose bypass gástrico, con pérdida ponderal en el transcurso de año y medio de unos 30 Kg, porcentaje de pérdida ponderal (PP) 28.8%. Fumador de medio paquete diario y consumo moderado de alcohol. No alergias medicamentosas conocidas. No tratamiento habitual. No ha estado suplementado con vitaminas lipo-hidrosolubles ni hierro en ningún momento.

Viaje a la costa de Indonesia en abril/18 por zona no rural, en crucero programado, una semana después comienza con diarrea líquida que no respeta el descanso, es tratado con antibiótico que no recuerda autolimitándose la clínica, pero en junio/18 comienza con edematización progresiva de MMII, escroto y cara. Pérdida ponderal de 5 Kg en 5-6 meses. Ingesta y apetito conservados, no náuseas ni vómitos, 3-4 deposiciones diarias esteatorreicas, sin productos patológicos.

El día 27/11/18 se solicita valoración por la unidad de nutrición, a la exploración destaca: peso actual 72.4 Kg (sin edemas 67.3 Kg), talla 1.75 m, IMC 23.6 Kg/m². PP en año y 4 meses del 28.8% y en los últimos 5 meses 6%. Estado general conservado. Palidez de piel y mucosas. Edemas hasta rodillas sin fovea.

Analíticamente a nuestra valoración: función renal normal, proteínas totales 3.7 gr/dl, albúmina 2.2 gr/dl, prealbúmina 8 mg/dl, sideremia baja, vitamina B12 y fólico normales, déficit de selenio, vitamina A, D y E. Hemoglobina 9.8 gr/dl, linfocitos totales 2700 y alargamiento del tiempo de protrombina.

La diarrea crónica se define como aquella que tiene una duración superior a 4 semanas y se caracteriza por una disminución en la consistencia de las heces y/o un aumento en el número de deposiciones. Es una dolencia frecuente con una prevalencia estimada del 5% en la población occidental.

La lista de causas que pueden ocasionar diarrea crónica es extensa (tabla 1). En la mayoría de los tratados clásicos de gastroenterología, el enfoque diagnóstico se realiza de acuerdo con la clasificación fisiopatológica de la diarrea crónica (inflamatoria, secretora, osmótica y por alteración de la motilidad).

La historia clínica es la piedra angular para orientar el diagnóstico de un paciente con diarrea crónica. Es necesario realizar una anamnesis rigurosa y sistematizada teniendo en cuenta los siguientes aspectos ⁽¹⁾:

- Frecuencia y características de las heces
- Inicio, tiempo de evolución y curso de la diarrea
- Síntomas asociados
- Factores epidemiológicos
- Cirugía gastrointestinal previa, radioterapia o enfermedades endocrinometabólicas

• **TABLA 1:** Causas de diarrea crónica agrupadas en orden a su mecanismo fisiopatológico.

Diarrea crónica acuosa	
<p>1. Osmótica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laxantes osmóticos (Mg+2, PO-3, SO4-2) • Malabsorción de carbohidratos • Ingestión excesiva de carbohidratos poco absorbibles <ul style="list-style-type: none"> – Lactulosa – Sorbitol y manitol (chicles "sin azúcar") – Fructosa (frutas, bebidas blandas) – Fibra (bran, frutas, vegetales) <p>2. Secretora</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clorhidrorrea congénita • Enterotoxinas bacterianas • Malabsorción de ácidos biliares • Enfermedad inflamatoria intestinal <ul style="list-style-type: none"> – Colitis ulcerosa – Enfermedad de Crohn – Colitis microscópica • Colágena • Linfocítica • Vasculitis • Abuso de laxantes estimulantes (tabla 7) • Fármacos (ver tabla 4) • Alergias alimentarias. • Envenenamiento por metales pesados • Alteraciones de la motilidad <ul style="list-style-type: none"> – Diarrea postvagotomía – Diarrea postsimpatectomía – Neuropatía autónoma diabética – Síndrome de intestino irritable – Impactación fecal – Incontinencia anal • Causa endocrinológica <ul style="list-style-type: none"> – Enfermedad de Addison – Hipertiroidismo – Gastrinoma – Vipoma – Somatostatina – Síndrome carcinoide – Mastocitosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Otros tumores <ul style="list-style-type: none"> – Carcinoma de colon – Linfoma – Adenoma vellosos • Diarrea secretora idiopática • Otras: amiloidosis <p>3. Diarrea crónica inflamatoria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad inflamatoria intestinal. <ul style="list-style-type: none"> – Colitis ulcerosa – Enfermedad de Crohn – Diverticulitis – Yeyunoileitis ulcerativa – Enfermedades infecciosas • Bacterias <ul style="list-style-type: none"> – Shigella, salmonella – Campylobacter, Yersinia – Clostridium difficile – Virus – Herpes simple, CMV – Parásitos – Amebiasis, estrongyloides – Colitis isquémica – Colitis por radiación • Neoplasias <ul style="list-style-type: none"> – Cáncer de colon – Linfoma <p>4. Diarrea crónica con esteatorrea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndromes de malabsorción (tabla 3) <ul style="list-style-type: none"> – Enfermedades de la mucosa • Celiaca, Whipple <ul style="list-style-type: none"> – Síndrome de intestino corto – Sobrecrecimiento bacteriano – Isquemia mesentérica crónica • Síndromes de maldigestión (tabla 3) <ul style="list-style-type: none"> – Insuficiencia exocrina del páncreas – Concentración inadecuada de ácidos biliares en la luz del intestino

¹Adaptado de Schiller LR. Evaluation of Chronic Diarrhea. En Lichtenstein G and Wu GD, eds. The Requisites in Gastroenterology. Small and Large Intestine. Mosby, Philadelphia, 2004:31-51.

En nuestro paciente se solicitó estudio de parásitos en heces (*Cryptosporidium* y *Giardia*), coprocultivo y toxina de *Clostridium difficile*, siendo todos ellos negativos. Se descartó enfermedad celiaca mediante la realización de anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso que fueron negativos.

Se realizó test de Ureasa que orientó a gastritis por *Helicobacter pylori*.

Se realizó una ecografía abdominal en la que destacaba hígado de tamaño, cortono y ecogenicidad normales, visualizando en LHI áreas de esteatosis focal y varios quistes simples.

Se hizo un TC toraco-abdomino-pélvico en el que destacaba cambios postquirúrgicos tras gastrectomía Billroth II. Numerosos ganglios mesentéricos de morfología ovalada y de hasta 7 mm de eje corto, inespecíficos. Asas de intestino delgado y marco cólico de calibre y grosor parietal normal. No se aprecian alteraciones reseñables en el meso intestinal. Escasa cantidad de líquido libre peritoneal en la pelvis. Resto de la exploración sin alteraciones significativas.

Se solicitó un tránsito esófago-gastro-duodenal con Bario (Fig 1.): gastrectomía subtotal

con buen paso del contraste por la boca anastomótica sin visualizar reflujo G-E. Se visualiza dilatación de asas de yeyuno y de íleon con fragmentación y floculación del contraste, todo ello de acuerdo con un proceso inflamatorio intestinal y malabsorción intestinal.

• **FIGURA 1:** Tránsito esófago-gastro-duodenal con Bario.

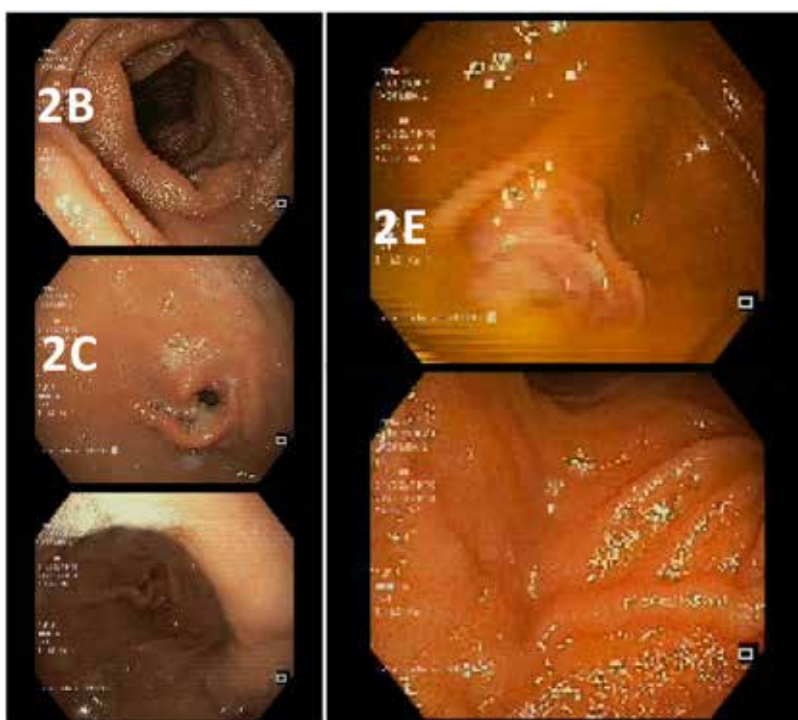


Además, se realizó una endoscopia digestiva alta y baja (Fig 2.):

- Gastroscofia: Estómago de tamaño reducido (1/3 aprox. remanente) por cirugía bariátrica previa, sin lesiones. Anastomosis quirúrgica gastrointestinal de calibre reducido, pero suficiente para paso del endoscopio sin dificultad y sin lesiones. Se exploran unos 25 cm. de intestino delgado de aspecto normal, de donde se toman biopsias: mucosa de intestino delgado sin alteraciones, negativa para enfermedad celiaca.

- Colonoscopia: Intestino delgado (Íleon) mucosa sin alteraciones morfológicas significativas. Colon: mucosa colónica con mínimas alteraciones inflamatorias inespecíficas en lámina propia. Recto: mucosa rectal con mínimas alteraciones inflamatorias inespecíficas en lámina propia.

- **FIGURA 2:** Endoscopia digestiva alta (2A: esófago, 2B: anastomosis gastrointestinal, 2C: intestino delgado) y baja (2D: íleon, 2E: colon).



Finalmente se realizó una prueba de aliento de hidrógeno (H₂) y metano (CH₄) para el estudio de sobrecrecimiento bacteriano (SCBI) con lactulosa/lactitol con resultado positivo. El paciente fue dado de alta en diciembre/18.

El SCBI se define como la colonización de bacterias fermentadoras en duodeno y yeyuno. La alteración de la anatomía digestiva que tiene lugar con la cirugía bariátrica como en nuestro caso es un factor predisponente para el mismo. Se estima una prevalencia de SCBI en pacientes sometidos a Bypass gástrico en Y de Roux (BGYR) y Derivación biliopancreática (DBP) en torno al 38%⁽²⁾.

Es un síndrome caracterizado en su forma más florida por diarrea y pérdida ponderal, que puede conllevar malabsorción de nutrientes, oligoelementos y vitaminas sobre todo liposolubles.

Los factores subyacentes más comunes son dismotilidad, obstrucción del intestino delgado o la existencia de asas ciegas o aferentes (tabla 2).

Estasis intestinal

1. Alteraciones anatómicas:

- Diverticulosis del intestino delgado.
- Asas ciegas postcirugía.
- Estenosis (enfermedad de Crohn, radioterapia, cirugía).

2. Anomalías motoras del intestino delgado:

- Diabetes.
- Esclerodermia.
- Pseudoobstrucción intestinal idiopática.
- Enteritis por radiación.
- Amiloidosis.

Comunicaciones anómalas entre el tracto gastrointestinal proximal y el distal

- Fístula gastrocólica o yeyunocólica.
- Resección de la válvula ileocólica.

Causas multifactoriales

- Hipoclorhidria (gastritis atrófica, medicaciones antisecretoras)¹.
- Estados de inmunodeficiencia (sida, inmunodeficiencia común variable, malnutrición grave)
- Pancreatitis crónica.
- Cirrosis.
- Alcoholismo.
- Insuficiencia renal terminal.
- Edad avanzada.

¹Clinicamente no suele ser significativa, salvo que exista un trastorno asociado de la motilidad intestinal. Adaptado de: Vanderhoof JA, Young RJ. Pathogenesis and clinical manifestations of bacterial overgrowth. UpToDate. 2005 (www.uptodate.com).

- **TABLA 2:** Trastornos asociados al sobrecrecimiento bacteriano (SCBI).

El SCBI puede diagnosticarse mediante: 1) cultivo de recuentos bacterianos del aspirado de yeyuno, 2) prueba de aliento con ¹⁴C-D-xilosa, 3) prueba de aliento no invasiva con hidrógeno o lactulosa o 4) prueba de aliento con ¹⁴C-ácido glicólico.

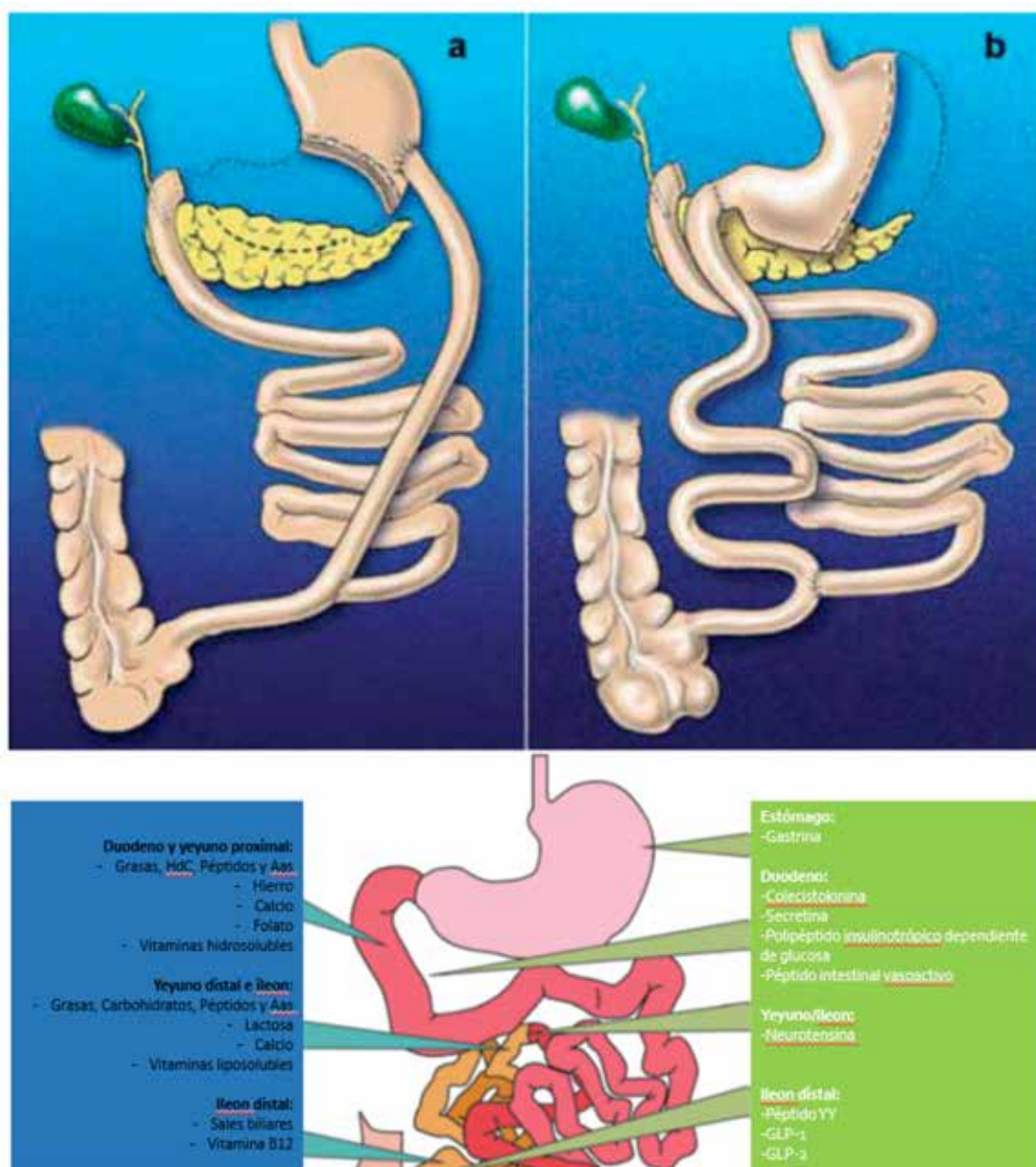
El tratamiento generalmente consiste en: 1) la erradicación del sobrecrecimiento bacteriano con el uso de antimicrobianos 2) la corrección de las deficiencias nutricionales asociadas y 3) cuando sea posible, la corrección de las condiciones predisponentes subyacentes ⁽³⁾.

El tratamiento antimicrobiano del SCBI supone un reto. Los textos clásicos recomendaban la utilización de tetraciclina, pero estudios recientes sugieren que esta pauta es eficaz en menos de la mitad de los pacientes. Se han utilizado por diversos autores amoxicilina y clavulánico; trimetoprim-sulfametoxazol, metronidazol solo o asociado a un b-lactámico, quinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina), cloranfenicol y rifaximina. Pese a que no existe tratamiento aprobado por la FDA para el SCBI, la rifaximina ha sido aprobada recientemente para el tratamiento del síndrome de intestino irritable (SII) y en pacientes con una prueba de aliento de H₂ y CH₄ positiva en el estudio de SCBI. Se han descrito tasas de respuesta a la rifaximina (550 mg 3 veces al día durante 14 días) del 47.4% cuando hay positividad a H₂ y de hasta el 80% si hay positividad a H₂ y CH₄. Por tanto se puede considerar una terapia altamente efectiva en el SCBI ⁽⁴⁾.

Nuestro paciente recibió tratamiento para el SCBI con excelente respuesta a rifaximina 600 mg cada 8 horas durante 14 días, y para *H. pylori* precisó una primera terapia erradicadora con cuadrupleterapia OCAM (omeprazol/claritromicina/amoxicilina y metronidazol) sin lograr erradicación y ulteriormente con Pylera 140/125/125 mg (subcitrate de bismuto potasio/metronidazol y clorhidrato de tetraciclina) logrando la erradicación. Finalizó la terapia, ya de forma ambulatoria en marzo/19.

En cuanto a los déficits nutricionales, ya de por sí son muy comunes tras las técnicas de cirugía bariátrica mixtas (restrictivas-malabsortivas) DBP: a. Técnica de Scopinaro y b. Cruce duodenal; dado que se excluyen tramos gastrointestinales claves para la absorción de algunos macronutrientes, vitaminas y oligoelementos (Fig.3).

• **FIGURA 3:** Parte superior: técnicas de cirugía bariátrica mixta: a. T. Scopinaro, b. Cruce duodenal. Parte inferior: absorción de nutrientes específica por zonas y secreción de hormonas gastrointestinales (5).



La Técnica de Scopinaro combina una gastrectomía parcial con una anastomosis gastroileal, un canal alimentario de longitud variable (250-300 cm), un canal biliar (un cortocircuito de las secreciones biliares y pancreáticas hasta el tramo final del intestino delgado) y un canal común a 50-100 cm de la válvula ileocecal.

Con esta técnica se consiguen excelentes resultados con reducciones del exceso de peso inicial de hasta el 75% en algunas series. Sin embargo, hay que hacer una estrecha vigilancia de los déficits que se pueden presentar (anemia por ferropenia o déficit de ácido fólico más frecuentemente que de vitamina B12; malnutrición proteica; déficit vitamínicos, fundamentalmente liposolubles y déficits de oligoelementos como el zinc y el selenio)⁽⁶⁾.

Además, como en el caso de nuestro paciente, otros trastornos como el SCBI, pueden promover la desnutrición proteica así como las deficiencias de micronutrientes (minerales, elementos traza y vitaminas) y el reconocimiento de las presentaciones clínicas de las deficiencias es importante, tanto para permitir la intervención temprana como para minimizar los efectos adversos a largo plazo^(7,8).

La desnutrición fundamentalmente proteica y los déficits de micronutrientes que ocurren en el marco del SCBI se producen ya que las bacterias anaerobias se adhieren a la membrana del enterocito y liberan enterotoxinas que provocan un daño directo en la mucosa. A su vez, las bacterias aerobias liberan enzimas que también provocan daño epitelial. Estos mecanismos conducen a estados de malasimilación de los nutrientes⁽⁹⁾:

- Malabsorción de grasas: las bacterias presentes en el ID desconjugan las sales biliares favoreciendo su absorción en el yeyuno, que conduce a una concentración insuficiente de aquellas en la luz intestinal con la consiguiente esteatorrea y pérdida de vitaminas liposolubles.

- Malabsorción de hidratos de carbono: obedece a dos mecanismos.

- » La degradación intraluminal de los azúcares por las propias bacterias.

- » El déficit de disacaridasas secundario al daño del enterocito.

Todo ello conduce a la aparición de un contenido hiperosmolar en la luz intestinal que explica la diarrea osmótica. Por otra parte, los azúcares no absorbidos son producto de la actividad fermentativa de las bacterias explicando la aparición de elevadas cantidades de gas (CO₂, H₂ y CH₄) justificando la distensión y flatulencia que padecen a menudo estos pacientes.

- Malabsorción de proteínas: el daño del epitelio intestinal conduce a un déficit en la producción mucosa de aminoácidos. Además, algunos precursores de las proteínas presentes en la luz intestinal son degradados por las bacterias. Se ha descrito una enteropatía pierde-proteínas reversible asociada al SCBI.

- Malabsorción de cianocobalamina (vitamina B12) y ácido fólico: aunque las bacterias intestinales sintetizan vitamina B12, algunas cepas ejercen un efecto competitivo con los mecanismos de absorción determinando una malabsorción. El consumo bacteriano del ácido fólico impide su absorción intestinal normal.

En nuestro caso, desde el ingreso se instauró soporte nutricional ajustado a sus requerimientos energéticos-proteicos (1900 Kcal y 98 g de proteína) diarios con suplementos nutricionales orales oligoméricos hiperproteicos y normocalóricos además de un módulo proteico/12h, que suponían un aporte de 400 Kcal y 95 g de proteína adicionales a la dieta oral. Además, se instauró suplementación con hierro proteínsuccinilato 800 mg/12 horas, calcifediol 0,266 mg/15 días, fitomenadiona 10 mg oral/3 días hasta la corrección del déficit de vitamina K (normalización del tiempo de protrombina), vitamina A 5000 UI (retinol palmitato) y vitamina E 10 mg (dl-alfa-tocoferil acetato) diariamente y después 3 días en semana hasta la corrección de los déficits de vitamina A y E séricos. Además de un complejo multivitamínico y mineral. A los 6 meses la evolución antropométrica, de los parámetros nutricionales, así como de los micronutrientes han sido excelentes (tabla 3).

• **TABLA 3:** Evolución analítica y ponderal.

	Ingreso en nov-dic/18	Revisión en feb/19	Revisión en julio/19
Peso (kg)	67.3	73.8	77
Talla (m)	1.75	1.75	1.75
IMC kg/m ²	22	24.1	25.1
Masa grasa (%)	11.2	12.9	16.8
Masa magra (kg)	59.8	64	64.1
Agua corporal total (%)	62.9	58.9	58.2
Proteínas totales (gr/dL)	3.7	5.9	6.7
Albúmina (gr/dL)	2.1	3.6	4.1
Prealbúmina (mg/dL)	8	22.4	23.5
Transferrina (ug/dL)	61	240	267
Colesterol total (mg/dL)	44	103	120
Triglicéridos (mg/dL)	26	60	53
Hierro (ug/dl)	55	85	90
Ácido fólico (ng/mL)	11.1	12.3	12.5
Vitamina B12 (pg/mL)	314	346	317
Hemoglobina (gr/dL)	9.8	13.4	14.7
Vitamina A (ug/mL)	0.22	0.47	
Vitamina E (ug/mL)	1.89	7.85	
Vitamina D (25-OH, ng/mL)	12	19.5	46.6
Vitamina K (mcg/L) – Tiempo protrombina (seg)	0.1 – 15.8	0.2 – 12	11
Selenio (mcg/L)	36	58	
Zinc (mcg/dL)	96		

Concluimos que es importante el seguimiento especializado por Endocrinología en pacientes intervenidos de cirugía bariátrica para prevenir y tratar los déficits vitamínicos, de oligoelementos y nutricionales asociados, así como las posibles complicaciones en la evolución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schiller LR, Sellin JH. Diarrhea. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. Saunders Elsevier. Philadelphia, 2010:211-32.
2. Coelho LK, Carvalho NS, Navarro-Rodriguez T, Marson FAL, Carvalho PJPC. Lactulose Breath Testing Can Be a Positive Predictor Before Weight Gain in Participants with Obesity Submitted to Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg*. 2019 Jun 11;
3. Rana SV, Bhardwaj SB. Small intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(9):1030-7.
4. Barkin JA, Keihanian T, Barkin JS, Antequera CM, Moshiree B. Preferential usage of rifaximin for the treatment of hydrogen-positive small intestinal bacterial overgrowth. *Rev Gastroenterol Peru Organo Of Soc Gastroenterol Peru*. 2019 Jun;39(2):111-5.
5. Tappenden KA. Pathophysiology of short bowel syndrome: considerations of resected and residual anatomy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014 May;38(1 Suppl):14S-22S.
6. Vazquez C, Morejon E, Muñoz C, Repercusión nutricional de la cirugía bariátrica según técnica de Scopinaro: análisis de 40 casos. *Nutr. Hosp*. 2003 Aug; XVIII (4) 189-193.
7. Shankar P, Boylan M, Sriram K. Micronutrient deficiencies after bariatric surgery. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2010 Dec;26(11-12):1031-7.
8. Alvarez-Leite JI. Nutrient deficiencies secondary to bariatric surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004 Sep;7(5):569-75.
9. O'Mahoney S, Shanahan F. Enteric microbiota and small intestinal bacterial overgrowth. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*, 9.ª edición. Saunders. Philadelphia, 2010:1769-78.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Guardia Baena, J. Novo Rodríguez C. Tenorio Jiménez, C. Céspedes Mas S. Luna López V. Herrera Montes I. Santiago Fernández P. García Calvente C. Piédrola Maroto G. López de la Torre-Casares M.
- UGC Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

CASO CLÍNICO

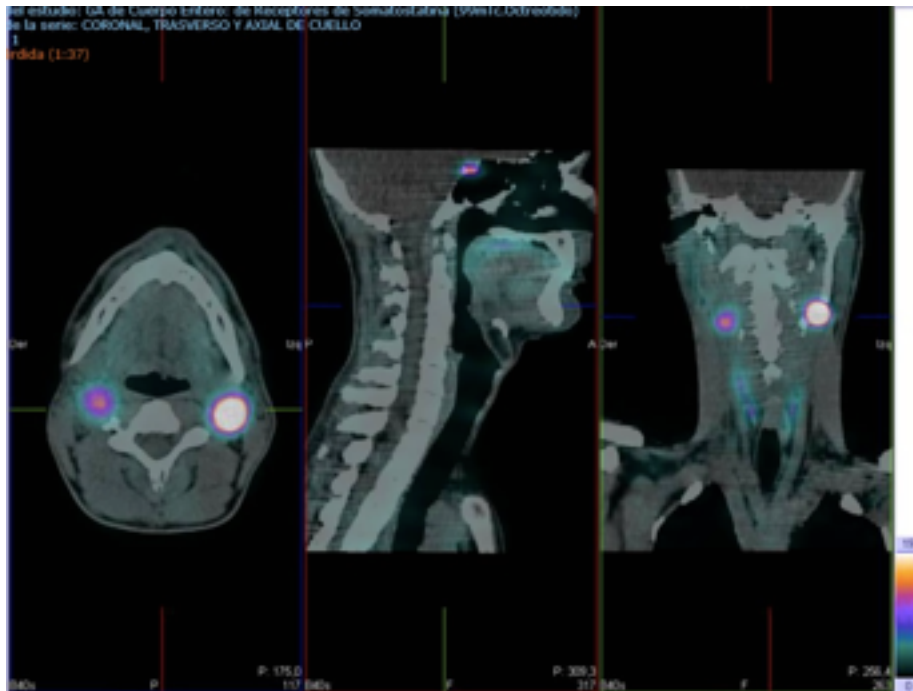
Varón de 28 años que consulta inicialmente en urgencias por un cuadro de dolor abdominal persistente de dos semanas de evolución y modificación en el hábito intestinal con tendencia al estreñimiento. Entre sus antecedentes personales referencia a una corioretinopatía serosa central del ojo derecho y una orquiectomía derecha por torsión testicular. No presenta antecedentes familiares de interés.

Dada la persistencia de la sintomatología por la que consultaba se realizó una ecografía abdominal en urgencias, presentando una imagen nodular de 2 cm ubicada en el espacio paraaórtico derecho con una vascularización arterial/venosa en el Doppler. A la luz de este hallazgo queda ingresado para realizar un estudio más amplio.

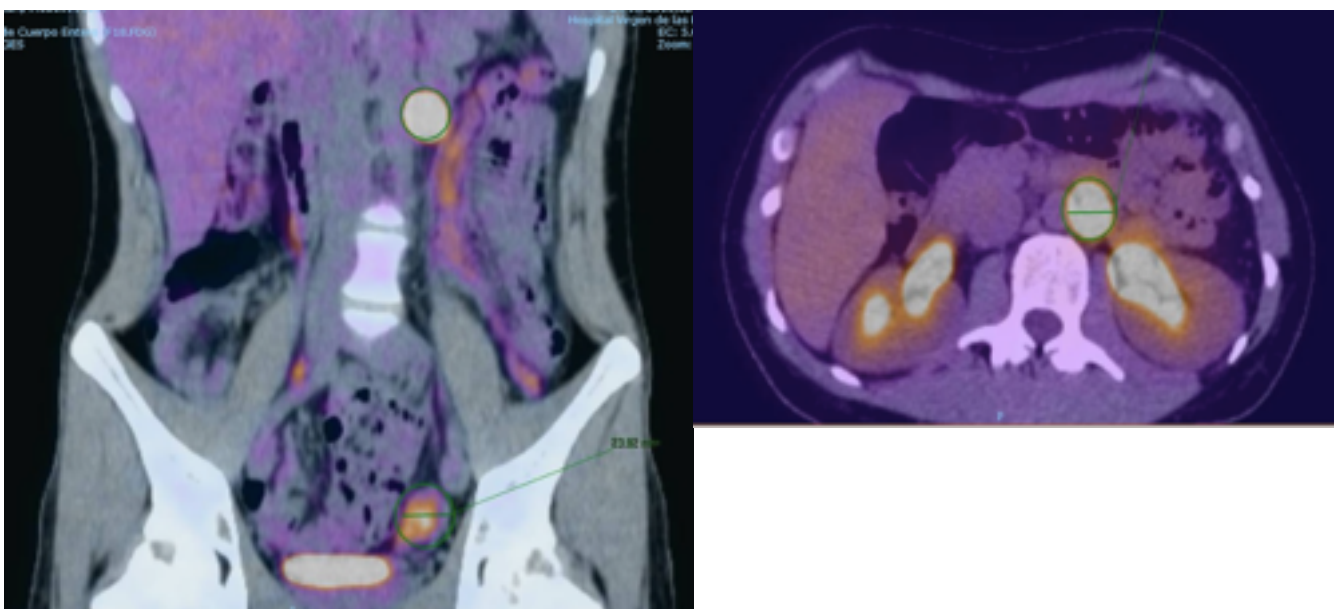
Inicialmente se solicita como prueba de imagen una TAC para caracterizar mejor la lesión ubicada a nivel abdominal pero se objetivan además dos nódulos bilaterales localizados a nivel cervical, de 25x18 mm en lado derecho y 28x15 mm en lado izquierdo. En su evolutivo en planta es detectada una discreta hipertensión arterial de 143/93 mmHg sin otra clínica florida. Se amplía el estudio bioquímico solicitando unas catecolaminas/metanefrinas en orina de 24 horas que resultan elevadas con un resultado de 1220 ug/24h. Otros resultados como la determinación de CgA son normales.

Ya en un estudio mas dirigido hacia un tumor productor de catecolaminas se solicita una prueba funcional mediante un Octreoscan, donde sólo existe captación a nivel cervical sin mostrar imágenes patológicas a nivel abdominal donde anatómicamente si había lesiones. Informe: Se aprecian dos focos de captación intensa laterocervicales (mayor captación en el izquierdo). En las imágenes de SPECT/TAC asientan sobre dos imágenes nodulares en relación con las carótidas.

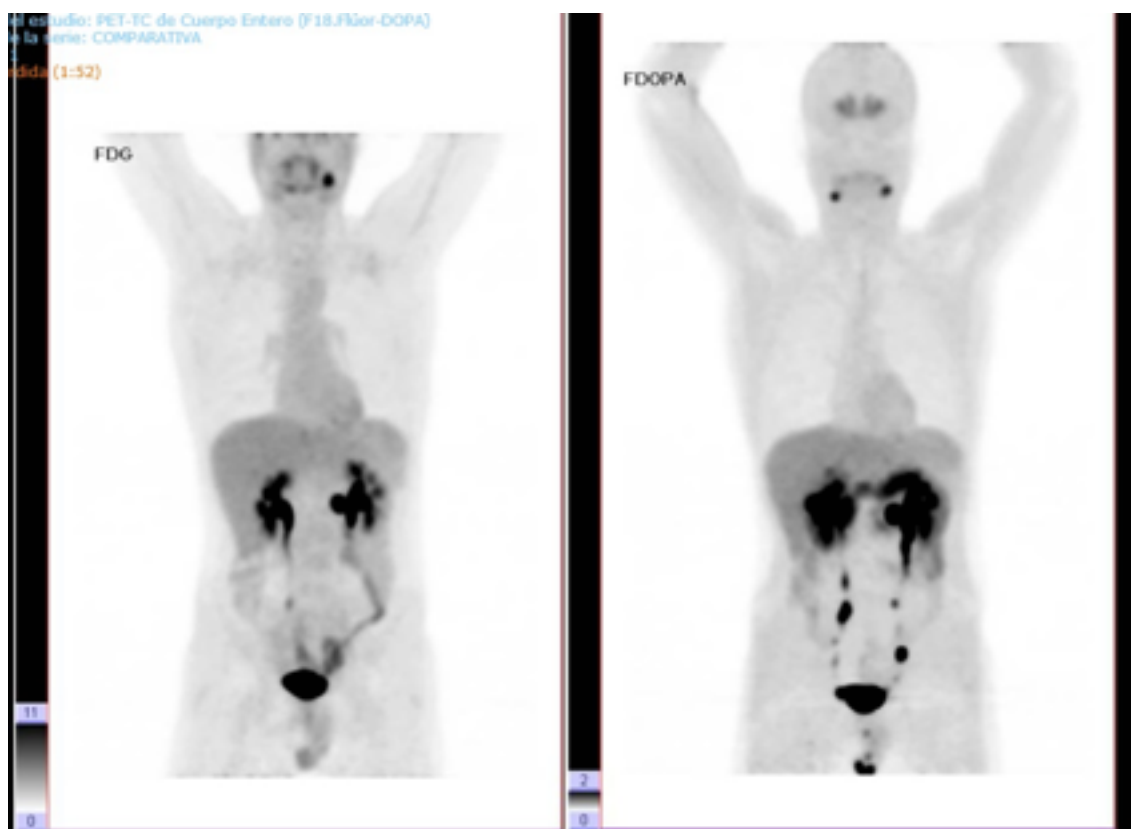
Por su localización y captación son sugerentes de tumores glómicos cervicales. No se aprecian otros focos de captación del trazador sugerentes de la presencia de tumor neuroendocrino con expresión positiva de receptores de somatostatina.



Por ello se amplía la valoración de imagen con un PET-TC (F18.Flúor-DOPA) donde sí hay captación para ambas localizaciones: Dos focos de hipercaptación, de localización laterocervical bilateral, sobre lesiones nodulares en espacios IIB derecho e izquierdo. Foco de hipercaptación a nivel retroperitoneal, sobre una lesión nodular paraaórtica izquierda, a la altura del hilio renal izquierdo. Distribución fisiológica del trazador en vesícula biliar, páncreas y sistema urinario: El estudio muestra tres lesiones nodulares, dos laterocervicales bilaterales y una retroperitoneal paraaórtica izquierda, en probable relación con paragangliomas.



Con el juicio clínico de tumor productor de catecolaminas, más concretamente de paragangliomas, se inicia alfabloqueo con doxazosina y se programa cirugía inicialmente de la lesión abdominal. Se realiza de forma satisfactoria y el Informe anatomopatológico refiere un inmunofenotipo característico: positividad para enolasa específica neuronal, CgA, CD56, Vimentina, Proteína-S100. Por lo que presenta criterios que apoyan benignidad de la neoplasia: Ki67<1%, tamaño, ausencia de necrosis y figura de mitosis. Concomitantemente se había



solicitado el estudio genético que resultó positivo para el gen SDHD, con la variante c.337_340delGACT(p.Asp113Met*21) clasificada como patogénica en heterocigosis que en este gen se han asociado a paraganglioma siguiendo un modelo de herencia autosómica dominante. Negativo para MEN / Neurofibromatosis tipo I / VHL.

En una posterior reevaluación de los paragangliomas cervicales mediante RMN mantiene estabilidad de las lesiones situadas en las bifurcaciones carotídeas, en el lado derecho de 23x15 mm, en el lado izquierdo de 22x11x14 mm, en ambos casos con un contorno bien definido y una captación homogénea del contraste. De forma incidental también se detectó en una RMN hipofisaria un quiste pineal simple de unos 14 mm. (Ejes HH normales). En el control posterior de metanefrinas urinarias presentaba un aumento relevante en ausencia de sintomatología típica que tras verificar en segunda determinación resultaron normales: Metanefrina 131 ug. Normetanefrina 199 Ug. Metanefrina 53 ug Metanefrina/Creatinina (orina 24h) 77 ug. Normetanefrina/Creatinina (orina 24h) 11 ug.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La actitud en este caso abarca por un lado consensuar la decisión terapéutica a seguir ya una vez intervenido del paraganglioma paraaortico abdominal. Sobre las lesiones a nivel cervical se está valorando la opción quirúrgica sobre la de radioterapia, procedimientos ambos no exentos de dificultades para su abordaje por la posibilidad de complicaciones y que puedan a su vez condicionar ulteriores procedimientos. También evaluar qué forma es la más idónea para su seguimiento a largo plazo y control de los parangangliomas que puedan ir apareciendo, así como la de ampliación del estudio genético al resto de la familia.

Los paragangliomas con mutación en el gen SDHD se pueden enmarcar dentro del Sd. Paraganglioma Familiar Tipo 1 (PGL1), con una expresión clínica habitual en cuanto a la localización de las lesiones, benignidad de las mismas y no funcionalidad en la mayoría de ellas, así como una particularidad genética de imprinting materno con alta penetrancia paterna.

El progresivo conocimiento en genética que se viene adquiriendo en general y de forma más específica en este campo de estudio, está permitiendo establecer correlaciones entre genotipo-fenotipo, ayudando a caracterizar mejor dichas entidades, siendo más precisos tanto en la orientación diagnóstica, su seguimiento y manejo más apropiado así como en su pronóstico y evolución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kong G, Schenberg T, Yates CJ, Trainer A, Sachithanandan N, Iravani A, Ravi Kumar A, Hofman MS, Akhurst T, Michael M, Hicks RJ. The role of ⁶⁸Ga-DOTA-Octreotate PET/CT in follow-up of SDH-associated pheochromocytoma and paraganglioma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019 Apr 12
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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;6:1915–1942.
3. Dreijerink et al. Biochemically silent sympathetic Paraganglioma, Pheochromocytoma or Metastatic Disease in SDHD mutation carriers. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019 Jun 13
4. Hong et al. Higher risk of phaeochromocytoma/paraganglioma (Phaeo-Pgl) in SDHD than SDHB carriers: an Australian cohort study *Internal Medicine Journal* 49 (2019) 529–532
5. Huang et al. Germline SDHB and SDHD mutations in pheochromocytoma and paraganglioma patients. *Endocrine Connections* (2018) 7, 1217–1225
6. Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and phaeochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11(2):101–111
7. Amodru et al. Tumor multifocality with vagus nerve involvement as a phenotypic marker of SDHD mutation in patients with head and neck paragangliomas: A18F-FDOPA PET/CT study. *Head & Neck*. 2019;41:1565–1^a 571.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- García González JJ, Morales Portillo C, Sevillano Jiménez M, Domínguez Rabadán R, Ravé García R, Martínez Brocca MA.
- Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen Macarena.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, se ha producido un cambio de paradigma en las medidas de control de la diabetes. Si bien la HbA1c es un buen marcador de complicaciones y muestra la media glucémica de los 3 últimos meses, no refleja con exactitud los eventos de hipoglucemia, patrones de glucosa, variabilidad glucémica, ni tiempo en rango de glucemia deseado.

Es por ello, que la aparición de los sistemas flash de monitorización de glucosa ha revolucionado el manejo de control de los niveles de glucemia. Estos permiten mediante la medición de glucosa en líquido intersticial obtener en tiempo real datos sobre eventos de hipoglucemia, tendencias en el patrón glucémico o conocer la variabilidad existente a lo largo del día en las cifras de glucemia.

CASO CLÍNICO

Exponemos el caso de un varón de 67 años, sin alergias medicamentosas conocidas, ni hábitos tóxicos. Presenta hipertensión arterial en tratamiento con losartán 25 mg, dislipemia tratada con atorvastatina 20 mg, diabetes tipo 2 desde hace 12 años, sin complicaciones microvasculares ni macrovasculares, en tratamiento con insulina desde hace 6 años, con insulina lantus 26 unidades e insulina Humalog 8 unidades preprandiales. Trabaja como empresario, manteniendo una vida activa, y realizando múltiples comidas fuera del hogar por motivos laborales.

En la exploración física destaca: peso de 72.1 kilogramos, talla de 169 centímetros, Índice de masa corporal de 25.29 kilogramos/metros² y tensión arterial de 157/91 milímetros de mercurio.

Es remitido a hospital de día de diabetes desde atención primaria por mal control de su diabetes. En analítica basal destaca: glucosa basal de 200 mg/dl, HbA1c 9.4%, con una función renal y un perfil lipídico dentro de la normalidad. Aporta en consulta, libro de registros en ayunas y preprandiales con presencia de frecuentes hiperglucemias, sin hipoglucemias. A pesar de ello, el paciente refiere sensación de mareos muchas mañanas en el trabajo y dice que necesita comer para corregir la sintomatología. En este punto, se plantea iniciar uso de monitorización flash de glucosa (FreeStyle Libre), con el objetivo de detectar variabilidad glucémica y posibles hipoglucemias inadvertidas.

En la siguiente visita, tras realizar descarga de MFG, se objetiva una HbA1c estimada del 8.7%, con glucosa promedio de 204 mg/dl, y una alta variabilidad, con 26% del tiempo en rango, 68% del tiempo en hiperglucemia y 28 eventos de hipoglucemia (6% tiempo en hipoglucemia), con un patrón de hipoglucemia a media mañana.

Ante este panorama, se decide cambio a insulina degludec 26 unidades (menor riesgo de hipoglucemias) e insulina Novorapid disminuyendo a 6 unidades en desayuno y cena, manteniendo las 8 unidades del almuerzo.



A los 3 meses de revisión, se descarga datos de MFG, mejorando los parámetros de control con respecto a la anterior visita. Se obtiene una HbA1c estimada de 7.1% (-1.6%), una glucosa promedio de 156 mg/dl (-48 mg/dl), con 5 eventos de hipoglucemia (-23 eventos), 4% tiempo en hipoglucemia (-2%).



DISCUSIÓN

Existe una gran variabilidad diaria en las curvas de glucemia de los pacientes con diabetes, a pesar de realizar patrones de alimentación e insulino terapia similares.

Los sistemas de monitorización flash de glucosa (MFG), son herramientas que posibilitan medir la glucosa de forma continua. Se componen de un sensor, que posee un filamento flexible que se inserta bajo la piel, y un transmisor que envía la señal a un dispositivo receptor para informar de la lectura. Presenta una vida de 6-14 días, según el modelo. Estos modelos no requieren calibración mediante mediciones de glucosa capilar, puesto que se encuentran calibrados de fábrica.

La llegada de estos dispositivos MFG han permitido una monitorización constante de la glucosa, conociendo de forma más precisa los patrones diarios glucémicos, sus tendencias, eventos de hipoglucemias inadvertidas, reducir el estrés provocado por las mediciones capilares sanguíneas de glucosa, y facilitar la titulación del tratamiento insulínico.

Estudios en adultos con diabetes indican que la MFG presenta una aceptable seguridad comparado con mediciones capilares de glucosa. Además, la MFG ha demostrado que los individuos que controlan sus niveles de glucemia con este sistema, poseen mayor satisfacción con el tratamiento, mayor tiempo en rango, y disminución de la frecuencia de hipoglucemias nocturnas, sin diferencias en HbA1c, calidad de vida o eventos adversos serios.

Los últimos estudios disponibles apuntan, que los individuos que más podrían beneficiarse de la MFG son aquellos que requieren frecuentes mediciones de los niveles de glucosa y aquellos que se encuentran con una terapia intensiva con insulina, como es el caso de nuestro paciente.

Por otro lado, el aterrizaje de las nuevas insulinas basales con una duración de acción muy prolongada, como Degludec, han demostrado mejorar la variabilidad glucémica durante el día y disminuir los episodios de hipoglucemia en pacientes tratados con insulina basal.

Como conclusión, el cambio en la medición de los niveles de glucemia de nuestro paciente con sistema flash, permitió una mejora en el control glucémico, conociendo con mayor precisión las tendencias de los niveles de glucosa (tanto a hiperglucemia como a hipoglucemia), previniendo episodios de hipoglucemias inadvertidas, así como aumentando el tiempo en rango.

Del mismo modo, el cambio a una insulina basal de nueva generación, Degludec, permitió mejorar la gran variabilidad glucémica que presentaba nuestro paciente en la primera visita, ayudando junto a las mediciones flash de glucosa, a disminuir los frecuentes episodios de hipoglucemias presentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Evans et al. JME 2015;18:96–105;
2. Landstedt-Hallin Curr Med Res Opin 2015;31:1487–93;
3. Urakami et al. Endocr J 2016;63:159–67
4. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. Diabetes Technol Therapeut. 2015;17(11):787-94.
5. Diabetes Care 2019 Jan; 42 (Supplement 1): S76-S77.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

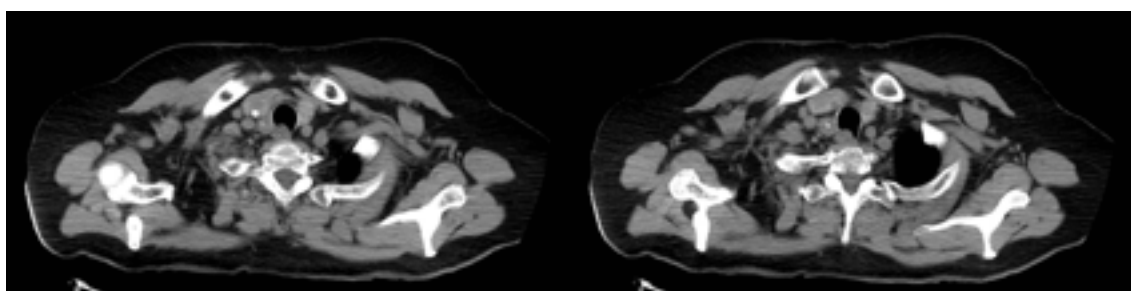
- Sevillano Jiménez M, Torres Cuadro A, Domínguez Rabadán R, Ravé García R, García González JJ, Martín Hernández T, García García CS, Martínez Brocca MA.
- Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 77 años, en estudio por otorrinolaringología por disfonía, sin antecedentes familiares de interés. Como antecedentes personales destacar HTA, cardiopatía isquémica con revascularización quirúrgica, HBP, glaucoma crónico. Exfumador desde 1995. En tratamiento con simvastatina, timolol, AAS y atenolol.

El paciente es seguido en consultas de ORL donde, tras objetivarse parálisis en aducción de cuerda vocal derecha, se realiza estudio con pruebas de imagen.

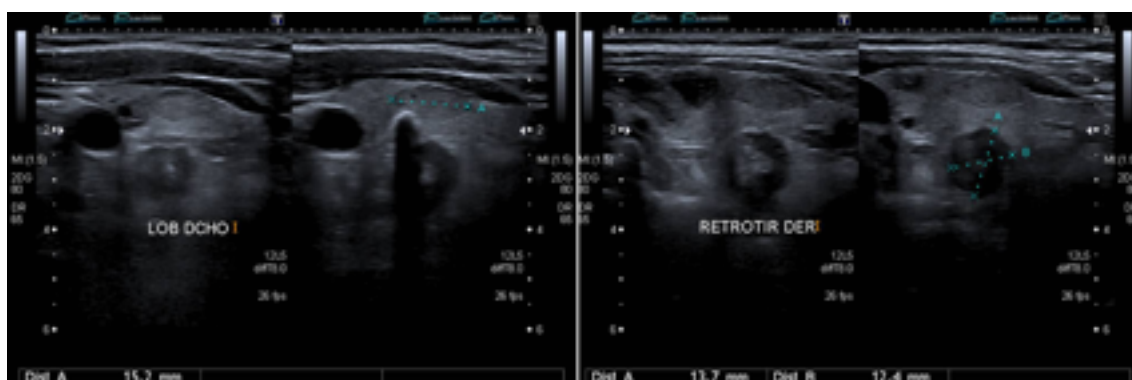
El Tc de cuello y tórax pone de manifiesto cuerda vocal derecha en posición de aducción sin observarse otras alteraciones laríngeas y faríngeas. Por detrás del polo inferior del lóbulo derecho del tiroides se identifica un nódulo sólido de 2 cm de bordes irregulares y con calcificación puntiforme que parece comprometer el nervio laríngeo recurrente derecho. En el propio lóbulo tiroideo derecho destaca un nódulo de unos 2,5 cm con calcificaciones. En tórax no se objetivan adenopatías ni tumoraciones en mediastino, no alteraciones significativas en los pulmones salvo área de atelectasia por hipoventilación en ambas bases.



• FIGURA 1: TC cervical.

Ante estos hallazgos el diagnóstico diferencial del nódulo retrotiroideo se plantea principalmente entre un tumor de una glándula paratiroidea derecha y una adenopatía de un carcinoma papilar tiroideo, por lo que se solicita una ecografía y una punción ecoguiada de dicha lesión.

La ecografía apoya los hallazgos objetivados en TC, identificando a nivel retrotiroideo derecho un nódulo de aspecto sólido, de predominio hipoecoico, con alguna calcificación en su interior, de unos 13.7x12.4mm. En el LTD se identifican varios nódulos de predominio sólido, con microquistes en su interior, ovalados, bien definidos de entre 15 y 19mm, de aspecto benigno, así como micronódulos aislados en LTI de similares características.



• FIGURA 2: Ecografía cervical.

Se realiza punción de la lesión retrotiroidea con diagnóstico citológico de hiperplasia nodular. A pesar del resultado y ante la sospecha de lesión tiroidea maligna, es remitido a nuestras consultas de Endocrinología para valoración.

A la exploración no se palpa bocio ni adenopatías. Se realiza ecografía de tiroides en consulta que apoya los resultados de la previa en relación al nódulo retrotiroideo y los hallazgos de LTI, pero identificando un nódulo sospechoso de malignidad en LTD. Así, en LTI se visualizan dos quistes coloides de 3 mms. En LTD se identifican tres nódulos, sólidos, con microquistes en su interior. El más inferior con vascularización periférica de 14x12x25mms con calcificación grosera, microcalcificaciones y márgenes borrosos. Los craneales, de 7x14x17mms y de 9x17x20mms hipoecoicos con imágenes puntiformes, bien delimitados y circulación mixta. A nivel retrotiroideo derecho, se aprecia un nódulo de aspecto sólido, de predominio hipoecoico, con alguna calcificación en su interior, de 13.7x12.4mm. No se objetivan adenopatías.

Ante la alta sospecha de malignidad, se decide tratamiento quirúrgico sin nuevo estudio citológico que confirme la sospecha diagnóstica, realizándose tiroidectomía total y vaciamiento cervical funcional derecho.

El estudio anatomopatológico muestra un carcinoma papilar de 3mm de diámetro en LTD y abundantes cuerpos de psamoma, así como hiperplasia nodular con dos nódulos dominantes en LTD, parcialmente quísticos. En el área ganglionar VI derecha se aísla un fragmento irregular de tejido fibroadiposo con una formación nodular de 1,7cm compatible con metástasis de tejidos blandos, sin que se confirme afectación ganglionar. El estudio inmunohistoquímico demuestra en la neoplasia fuerte expresión de CK19 y galectina.

Tras la cirugía se procede a tratamiento con 120mCi de I-131 con posterior rastreo de cuerpo completo observándose dos depósitos en línea media de cuello y otro inferior izquierdo, compatibles con restos tiroideos, con tiroglobulina estimulada de 1,7ngr/ml y Anticuerpos Antitiroglobulina 12.2 UI/mL.

A los cinco meses se realiza control ecográfico en el que se evidencia un ganglio aumentado de tamaño en el lado izquierdo, posterior y lateral a la yugular, de 12,4 mm x 7,1 mm x 6,6 mm de diferentes ecogenicidades en su interior y con una dudosa calcificación sobre el que se realiza punción ecoguiada con ausencia de signos neoplásicos en el estudio citológico y tiroglobulina negativa en el aspirado.

Seis meses después del tratamiento con radioyodo se solicita rastreo corporal con 5 mCi de I-131, no observando captación patológica del trazador en las proyecciones de cuello y cuerpo completo con tiroglobulina estimulada y anticuerpos antitiroglobulina indetectables.

El seguimiento posterior durante 34 meses, con medición de tiroglobulina, ecografía cervical y RMN cervical, no ha puesto de manifiesto datos de recurrencia ni recidiva.

En este caso sorprende que la neoplasia primaria sea de menor tamaño que la metástasis en los tejidos blandos sin que se hayan evidenciado metástasis ganglionares.

DISCUSIÓN

La incidencia del carcinoma papilar de tiroides se ha incrementado de forma dramática en los últimos 30 años en los países desarrollados. Aproximadamente el 50% de este incremento es debido al diagnóstico de microcarcinomas papilares, que están presentes entre el 5-10% de las glándulas tiroideas extirpadas por procesos benignos o bien en las autopsias de individuos fallecidos por causas no relacionadas ⁽¹⁾. La incidencia del microcarcinoma papilar de tiroides es variable según los diferentes estudios publicados con valores que ascienden hasta el 36% en algunas poblaciones, dependiendo por tanto de factores como la etnia, estatus de yodo, etc, sin que parezca existir predilección por el sexo.

Es más común en pacientes con antecedentes de irradiación cervical y parece que la suplementación con yodo también podría estar implicada ⁽²⁾.

El microcarcinoma tiroideo se define como aquel que presenta una dimensión máxima de 1cm o inferior. Histológicamente se definen por sus características nucleares, con núcleos agrandados, alargados u ovalados que muestran un nucleoplasma aclarado, membranas nucleares gruesas, nucléolos excéntricos y prominentes, surcos intranucleares e inclusiones citoplásmicas intranucleares⁽²⁾.

En general se acepta que el microcarcinoma papilar muestra un comportamiento biológico indolente; sin embargo, hasta el 11% de ellos pueden presentar metástasis ganglionares y recurrencias locales. Las metástasis locorregionales pueden ocurrir en el lecho tiroideo o en los ganglios linfáticos del cuello. Las metástasis a distancia son raras y ocurren normalmente en estadios avanzados de la enfermedad, siendo más frecuentes en pulmón y hueso. Otros lugares menos frecuentes son cerebro, páncreas, hígado, piel, pleura y músculos ^(3,4).

Según algunos estudios publicados, aunque no todos coinciden, la extensión extratiroidea microscópica, la localización subcapsular del tumor primario y la multifocalidad están asociados a mayor riesgo de metástasis y recurrencia locorregional. Otros estudios sugieren que los factores de riesgo asociados a recurrencia son diferentes en pacientes jóvenes (menores de 45 años) y pacientes mayores ⁽¹⁾.

La positividad para mutaciones en BRAF se asocia a extensión extratiroidea y metástasis linfáticas regionales por lo que su estudio podría ser de utilidad para predecir la recurrencia de estas neoplasias ⁽⁴⁾.

La importancia clínica del microcarcinoma papilar tiroideo es debatible, puesto que se encuentran series de casos que presentan un comportamiento indolente sin progresión durante un seguimiento de 3,8 años y otros que presentan metástasis locorregionales e incluso a distancia en el momento del diagnóstico, como el caso que nos ocupa, o bien con progresión a lo largo del seguimiento ⁽⁵⁾.

En la serie de 243 casos publicada por Roti et al, 32 pacientes que presentaban un cáncer con un tamaño superior o igual a 5mm y 2 con tamaño inferior a 5mm tenían afectación linfática locorregional. Ninguno de los pacientes con cáncer inferior a 8mm presentaba metástasis a distancia. Sólo dos pacientes presentaron metástasis sin afectación linfática, siendo el mediastino el lugar afecto ⁽⁵⁾.

Sindoni et al, publicaron un caso microcarcinoma papilar con infiltración de tejido peritiroideo en el momento del diagnóstico, y que en su progresión desarrolló metástasis en musculatura cervical y en piel. La afectación ganglionar fue posterior ⁽³⁾.

Se han recogido otras formas inusuales de presentación como la publicada por Yazici et al. que muestra el caso de una mujer con metástasis de microcarcinoma papilar de tiroides en hueso occipital derecho, con posterior afectación pulmonar y en musculatura paravertebral izquierda en el rastreo corporal postratamiento. Li et al presentaron un caso con metástasis esplénicas y musculatura esquelética⁽³⁾. Díez Nuñez et al han publicado un caso clínico de carcinoma papilar (no microcacinoma) que debutó con derrame pleural contralateral, sin que tampoco existiera afectación ganglionar⁽⁶⁾.

Como hemos indicado, en nuestro caso sorprende que la neoplasia primaria sea de menor tamaño que la metástasis en los tejidos blandos y que ésta esté presente sin que se haya evidenciado existencia de metástasis ganglionares cervicales.

Aunque en la mayoría de los casos el microcarcinoma papilar de tiroides tiene un comportamiento poco agresivo, no debemos olvidar aquellos que muestran una mayor agresividad y riesgo de afectación y recidiva locorregional o a distancia. Dado que es una patología que está experimentando un aumento en su incidencia, es importante conocer cuáles son las características clínicas e histopatológicas que le confieren una mayor agresividad para así poder individualizar el tratamiento y el seguimiento de estos casos.

BIBLIOGRAFIA

1. Schlumberger M, Pacini F, Tuttle RM. Thyroid Tumors. 4th ed. 2015.
2. Baloch ZW, Livolsi VA. Microcarcinoma of the thyroid. *Adv Anat Pathol.* 2006; 13(2):69-75.
3. Sindoni A, Gobiti C, Sulfaro S, Giacomarra V, Borsatti E. Unusual presentation of recurrent papillary thyroid microcarcinoma with neck muscle and skin metastasis. *Hormones.* 2018; 17(4):589-591.
4. Gonzalez-Gonzalez R, Bologna-Molina R, Carreon-Burciaga RG, Gomezpalacio-Gastelum M, Molina-Frechero N, Salazar-Rodriguez S. Papillary Thyroid Carcinoma: differential diagnosis and prognostic values of its different variants. *Review of the literature. ISRN Oncol.* 2011; 2011: 915925.
5. Roti E, Rossi R, Trasforini G, Bertelli F, Ambrosio MR, Busutti L, Pearce EN, Braverman LE, Degli Uberti, EC. Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of retrospective study in 243 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;91(6):2171-8
6. Díez Nuñez A, de la Vega Olías MC, Díaz Godoy A, Mendoza Esparrel GM, Salas Álvarez JM, Campos Martínez FJ, Calvo Durán AE, Vega Ruíz V. *Cir Esp* 2017; 95: 257.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Mariana Tomé Fernández-Ladreda, María Belén Ojeda Schuldt.
- Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Punta de Europa. Algeciras.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), tanto en su variedad papilar como folicular, es una de las neoplasias con mejor pronóstico, con una supervivencia a los cinco años que oscila entre el 90-95 %. Se suele presentar como un nódulo tiroideo aunque no es infrecuente la presencia, adicional o como único hallazgo, de adenopatías cervicales, supraclaviculares y/o mediastínicas. No obstante, estas adenopatías, a diferencia de las que aparecen en otras neoplasias, no indican la existencia de metástasis a distancia.

Las metástasis a distancia del CDT no son habituales. Aparecen con una frecuencia del 10 al 15 % del total, especialmente en los carcinomas foliculares y se han relacionado con edad avanzada, sexo masculino y extensión local del tumor. Cuando metastatiza lo hace fundamentalmente en pulmón y hueso. Otras localizaciones de metástasis más infrecuentes (2-7%) son cerebro, hígado y piel¹. El hallazgo de metástasis en otros lugares suele ser un hecho excepcional, generalmente relacionado con tratamientos incorrectos, retrasos diagnósticos y/o variedades histológicas agresivas del tumor².

Se presenta a continuación el caso de una paciente con metástasis renal asintomática de carcinoma folicular de tiroides.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de 66 años, sin antecedentes personales de interés salvo hemitiroidectomía derecha en 2008 por bocio multinodular con resultado anatomopatológico de hiperplasia nodular de tiroides, que acude Urgencias por dolor a nivel costal derecho de aproximadamente un mes de evolución.

Se realiza radiografía de tórax que muestra lesiones nodulares múltiples sugestivas de afectación metastásica por lo que se decide ingreso a cargo de Neumología.

Durante el ingreso hospitalario se realiza TAC de cuello, tórax y abdomen que muestra múltiples nódulos pulmonares bilaterales afectando ampliamente a ambos hemitórax, sugestivos de afectación metastásica (Imagen 1). En la zona lateral del polo inferior del riñón derecho se aprecia una masa sólida, excrecente, parcialmente necrosada, de unos 63 mm de diámetro, compatible con carcinoma renal como primera posibilidad diagnóstica (Imagen 2).

Ante los hallazgos descritos se procede a nefrectomía radical derecha. El análisis anatomopatológico de la lesión describe una tumoración de coloración parda con áreas blanquecinas de 6,5 cm de diámetro que parece infiltrar la cápsula sin infiltrar grasa. Los cortes microscópicos efectuados de la tumoración corresponden con una proliferación de células foliculares con núcleo moderado y citoplasma amplio que forma folículos. Se observan algunas áreas de necrosis. La tumoración infiltra la cápsula sin llegar a la grasa perirrenal, ni a la pelvis renal. Con técnicas inmunohistoquímicas las células neoplásicas presentan positividad para TTF1 y tiroglobulina indicando por tanto origen tiroideo, siendo negativas para citoqueratinas 7 y vimentina que indicarían origen renal y pulmonar respectivamente. Se observan numerosas imágenes de invasión vascular. El índice de proliferación (Ki-67) es menor del 1%. Por tanto la lesión descrita se corresponde con una metástasis de 6,5 cm de carcinoma folicular de tiroides.

Revisamos la historia previa de la paciente, fue valorada hace 8 años en Endocrinología por nódulo tiroideo de hasta 5 cm en lóbulo tiroideo derecho. Se realizó PAAF de dicha lesión con citología sospechosa de malignidad (Bethesda V) por lo que se indicó hemitiroidectomía derecha. Tras la misma el informe anatomopatológico describe una lesión bien delimitada que afecta a casi la totalidad del lóbulo tiroideo y que mide 5 cm de diámetro máximo, constituida por un tejido blanquecino de consistencia blanda que muestra una zona hemorrágica central de contorno estrellado rodeado por una gruesa cápsula fibrosa hialina y está constituida por células en general grandes, poligonales, de amplio citoplasma claro, a veces finamente granular y eosinófilo de aspecto oncocitario. No indican la existencia de infiltración capsular o invasión vascular y el diagnóstico definitivo de la lesión es de hiperplasia nodular de tiroides. No fue posible revisar la muestra de la hemitiroidectomía tras los nuevos hallazgos encontrados.

Completando la anamnesis la paciente nos refiere que su madre falleció de cáncer de tiroides. Aporta un informe de 40 años atrás que indica que su madre presentaba un carcinoma folicular de tiroides con metástasis óseas múltiples al diagnóstico y falleció a los pocos años a consecuencia de la progresión de la enfermedad. Ni la paciente ni sus familiares presentaban antecedentes de tumores de otro origen.

Se realiza ecografía tiroidea que muestra la ausencia de lóbulo tiroideo derecho y 2 pequeños nódulos hiperecogénicos bien delimitados en lóbulo tiroideo izquierdo, el mayor de 5 mm. Aunque dichos nódulos presentaban baja sospecha ecográfica se decide completar tiroidectomía total con vistas a tratamiento posterior con I131, siendo el resultado anatomopatológico definitivo de hiperplasia nodular de tiroides. Por tanto, aunque no fue posible la confirmación definitiva por no disponer de la muestra de la hemitiroidectomía derecha, en nuestra opinión, el nódulo de 5 cm localizado en lóbulo tiroideo derecho es muy probablemente un carcinoma folicular de tiroides que fue informado como un nódulo benigno al no observarse con claridad invasión de la cápsula fibrosa circundante.

Se remite a Medicina Nuclear para tratamiento con I131 de las lesiones pulmonares y ablación de posibles restos tiroideos cervicales. El scanning postratamiento confirma la existencia de pequeños acúmulos en cara anterior del cuello y metástasis nodulares en ambos campos pulmonares decidiéndose tratamiento con 200 mCi de I131. Tras 2 años de evolución la paciente ha continuado recibiendo tratamientos con I131 con una periodicidad anual siendo la dosis acumulada en el momento actual de 600 mCi. Los niveles de tiroglobulina tras estímulo con TSH recombinante han disminuido considerablemente (tabla 1) así como los niveles de anticuerpos antitiroglobulina, inicialmente muy elevados y normalizados en el último rastreo realizado (valor máximo alcanzado de anticuerpos antitiroglobulina 902,7 UI/ml (Valor normal hasta 20). Los rastreos seriados realizados muestran persistencia de captación a nivel pulmonar pero se aprecia disminución en el número, tamaño e intensidad de las mismas.

Nuestra paciente se encuentra asintomática y presenta adecuado control de las hormonas tiroideas realizando tratamiento sustitutivo con levotiroxina 137 mcg al día.

DISCUSIÓN

El carcinoma folicular de tiroides (CFT) es el segundo tumor maligno en frecuencia de tiroides (hasta 10% de los tumores malignos tiroideos). Pertenece a los llamados carcinomas diferenciados de tiroides, pero, a diferencia del carcinoma papilar, que habitualmente presenta diseminación por vía linfática, el CFT puede presentar diseminación hematogena hasta en un 10-15% de los pacientes, siendo las metástasis pulmonares y óseas las más frecuentes². Se ha descrito con menor frecuencia afectación metastásica en cerebro, piel, vejiga e hígado. La afectación renal por el carcinoma folicular de tiroides es muy rara, habiéndose descrito muy pocos casos en la literatura³. En nuestro caso, la metástasis renal de carcinoma folicular era además la primera manifestación de la enfermedad dado que no había sido posible confirmar la existencia de un carcinoma folicular en la pieza de hemitiroidectomía derecha extirpada en 2008.

La forma de presentación del CFT es la aparición de un nódulo tiroideo, bien percibido por el paciente, o como hallazgo incidental en una prueba de imagen. Aunque la PAAF es la prueba diagnóstica de elección durante la evaluación del nódulo tiroideo, esta prueba no puede diagnosticar el CFT (a diferencia del carcinoma papilar de tiroides) ya que la citología tiroidea no puede diferenciar entre adenomas foliculares y carcinoma folicular. Estas muestras obtenidas tras PAAF son habitualmente lesiones indeterminadas, categorizadas como neoplasias foliculares o lesión folicular de significado incierto según el sistema de Bethesda. El diagnóstico definitivo del carcinoma folicular de tiroides requiere evaluación histológica de la lesión tras cirugía. De acuerdo con la clasificación de la OMS de los tumores tiroideos, se define el CFT por la presencia de invasión capsular y/o vascular en ausencia de cambios nucleares compatibles con carcinoma papilar de tiroides⁴. La clasificación de la OMS también distingue entre CFT mínimamente invasivo cuando se observa invasión capsular o vascular limitada o CFT ampliamente invasivo en el caso de infiltración generalizada del tejido tiroideo e invasión vascular. Algunos autores han reportado un curso clínico benigno de los tumores mínimamente invasivos con bajo riesgo de recurrencia y de diseminación a distancia; sin embargo otros autores describen metástasis a distancia en estos tumores⁴. En nuestro caso no ha sido posible la categorización del tumor al no disponer de la muestra del tumor inicial pero creemos que muy posiblemente se trataba de un tumor mínimamente invasivo con invasión capsular y vascular escasa, motivo por el cual no fue detectado durante la primera evaluación.

Nuestra paciente refería además un antecedente familiar de primer grado con carcinoma folicular de tiroides metastásico. El cáncer familiar de tiroides puede originarse en las células foliculares (carcinoma familiar de tiroides no medular (CFTNM)) o en las células C productoras de calcitonina (carcinoma medular familiar (CMF)). El 25% de los casos de carcinoma medular de tiroides corresponde a tumores hereditarios asociados a Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (MEN2) o a CMF, todos ellos heredados en forma autosómica dominante. Los eventos genéticos asociados a los tumores derivados de células C son conocidos y las correlaciones genotipo-fenotipo están bien establecidas. Por el contrario solo el 5% de los tumores no medulares de tiroides son hereditarios⁵. Basándonos en los hallazgos clínico-patológicos el CFTNM se divide en 2 grupos. Un primer grupo de síndromes familiares con predominancia de tumores extratiroideos (poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Cowden, complejo de Carney y síndrome de Werner). El segundo grupo, que incluye a pacientes con predominancia de tumores tiroideos de estirpe folicular, se define por la presencia de dos o más familiares de primer grado con este tipo de tumores en ausencia de otros factores de predisposición hereditaria o ambiental, como radiación o déficit de yodo. El CFTNM no sindrómico da cuenta del 95% de los casos de CFTNM y la mayoría de ellos son papilares. Nuestra paciente no presentaba ningún antecedente personal o

familiar de cáncer de otro origen lo cual descarta en principio la posibilidad de otros síndromes tumorales familiares y sugiere que se trata de un CFTNM no sindrómico con 2 pa-cientes afectos.

Aunque la definición de CFTNM no sindrómico en la mayoría de los artículos se refiere a dos o más familiares de primer grado, quizás debiera decir al menos tres familiares de primer grado para no so-breestimar la prevalencia de esta condición y agregar casos fortuitos esporádicos⁶. Se ha calculado que considerando dos familiares o más serían realmente CFTNM sólo un 62% de ellos y con tres o más la posibilidad de ser hereditario sería del 96%. Por este motivo no existe consenso en el momento actual sobre el cribado de nódulos tiroideos sospechosos en otros familiares cuando solo existen 2 familiares afectos. En nuestro caso la paciente solo presentaba un familiar de primer grado con antecedentes de CFT pero dada la agresividad de ambos tumores hemos considerado oportuno realizar cribado de nódulo tiroideo en los familiares de primer grado de nuestra paciente.

No existe a día de hoy estudio genético disponible para el CFTNM no sindrómico aunque se han identificado diversos locus cromosómicos candidatos a ser el origen del CFTNM sugiriendo una causa poligénica⁷. Se necesitan por tanto más estudios genéticos para localizar genes susceptibles de CFTNM y de esta forma facilitar el cribado y diagnóstico precoz de estos pacientes y consecuente-mente el pronóstico de los mismos.

BIBLIOGRAFIA

1. SCHLUMBERGER, M.J. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Eng J Med* 1998; 338: 297-307
2. FERRER GARCIA, J.C. et al. Metástasis poco habituales del carcinoma diferenciado de tiroides. *An. Med. Interna (Madrid)* vol.19 no.11 nov. 2002.
3. CAI, D.M. et al. Primary follicular thyroid carcinoma metastasis to the kidney and widespread dissemination: A case report. *Oncol Lett.* 2016 May; 11(5):3293-3297.
4. O`NEILL, C.J. et al. Management of follicular thyroid carcinoma should be individualised based on degree of capsular and vascular invasion. *Eur J Surg Oncol.* 2011 Feb;37(2):181-5
5. NOSÉ, V. Familial non-medullary thyroid carcinoma: an update. *Endocr Pathol.* 2008 Winter; 19(4):226-40.
6. CAO, J. Et al. Clinicopathological features and prognosis of fPTC-a large scale, matched, case-control study. *Clin. Endocrinol.*, 84 (2016), pp. 598-606.
7. LETELIER, Carolina. Cáncer hereditario de tiroides, síndromes asociados y estudio genético. *Revista Médica Clínica Las Condes*, vol 28, July–August 2017, Pages 610-616.

FIGURAS Y TABLAS

- **IMAGEN 1:** TAC de tórax. Metástasis pulmonares.



- **IMAGEN 2:** TAC de Abdomen. Masa renal derecha 6,5 cm.



- **TABLA 1:** Evolución de tiroglobulina tras estímulo con TSH recombinante.

	Tiroglobulina con TSH estimulada (ng/ml)
<u>Primer rastreo gammagráfico Marzo 2017</u> (tras tiroidectomía total y nefrectomía derecha). Tratamiento con 200 mCi I131	313
<u>Segundo rastreo gammagráfico Enero 2018</u> . Tratamiento con 200 mCi I131 (Dosis acumulada 400 mCi).	50,7
<u>Tercer rastreo gammagráfico Junio 2019</u> . Tratamiento con 200 mCi de I131 (Dosis acumulada 600 mCi).	13,2

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Muñoz C., Barrera A., Alhambra MR., Moreno P.
- Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

CASO CLINICO

Varón de 21 años remitido por hipotiroidismo primario a consulta de endocrinología

Entre sus antecedentes personales consta:

Talla baja desde los 14 años de edad por un déficit del gen SHOX, con descenso de la velocidad de crecimiento que no recibió tratamiento con hormona de crecimiento por la presencia de un microadenoma de hipófisis no funcionante diagnosticado a los 14 años también.

Osteoporosis de reciente diagnóstico en seguimiento por Reumatología, pendiente de tratamiento con bifosfonatos.

El tratamiento actual, Eutirox 88.

A la exploración física: Talla:147 cm Peso: 72 Kg IMC: 33,31 Kg/m² Talla genética:173 cm

Destacando la talla baja, la rubicundez facial, tejido subcutáneo fino, giba dorsal y obesidad abdominal, compatible con un fenotipo Cushingoide. Por tanto, obligados a la búsqueda de un posible síndrome de Cushing.

Se solicitan: cortisol tras 1 mg de dexametasona (test de Nugent), IGF-I, TSH, T4L, FSH,LH, testosterona, y RMN de silla turca para comprobar la presencia del microadenoma. Se obtuvieron los siguientes resultados.

TSH:2,34 mUI/ml, T4L:1,19 ng/dl , Cortisol basal (CB): 20,86 ug/dl, IGF-I:142 FSH:2,3UI/ml, LH:3,2UI/ml ,Testosterona total: 4,23 mg/ml, Prolactina:12 uUI/ml y test de Nugent:0.8 ug/dl y por tanto, negativo (<1.8ug/dl)

RMN de silla turca con contraste: imagen compatible con microadenoma de hipófisis de 6 mm izquierdo intraselar sin desplazamiento del tallo ni invasión de estructuras adyacentes. No contacta con el quiasma.

Con estos resultados, se concluye un hipogonadismo hipogonadotrópico y negatividad para hipercortisolismo. Los datos clínicos y la evolución de los síntomas obtenidos de la anamnesis junto con la exploración física obligaban a continuar buscando un síndrome de Cushing. Por ello, se solicitaron de nuevo: Test de Nugent y dos pruebas de cortisol salival nocturno (CSN) recogidas en dos noches consecutivas.

Los resultados fueron los siguientes (tabla 1-1ª muestra): Test de Nugent, :0.8 ug/dl 1º CSN:0.20 ug/dl ,2º CSN:0.33 ug/dl. En esta ocasión, una muestra de las dos obtenidas de CSN, era positiva, manteniendo test de Nugent negativo. Estos resultados, obligaban a continuar el estudio de hipercortisolismo y a dejar en un segundo plano el diagnóstico de déficit del Gen SHOX, como causa de la talla baja del paciente. Se solicitaron nuevas muestras con los siguientes resultados (tabla 1-2ª muestra) y ACTH: 45 pg/ml

• **TABLA 1**

	Nuggent ug/dl	CLU	1ºCSN ug/dl	2ºCSN ug/dl
1ª MUESTRA	0,8 negativo	96	0,20	0,33
2ª MUESTRA	2,1 positivo	832	0,35	0,38

Coincidiendo con la positividad de las pruebas, aparecieron estrías abdominales rojizas de novo. Ahora, con el diagnóstico de síndrome de Cushing, quedaba por determinar el origen: suprarrenal o hipofisario.

Para ello, se solicitó un sampling de senos petrosos a Neuroradiología Intervencionista para comprobar el origen hipofisario del síndrome de Cushing

Los resultados fueron los siguientes.

• **TABLA 2**

	Izquierdo	Derecho	Periférico
ACTH pg/ml (0)	16,5	680	16,6
ACTH pg/ml (2)	31,7	993	21
ACTH pg/ml (5)	34,2	323	28,1
ACTH pg/ml (10)	43,9	439	34,4

Confirmaron el origen hipofisario de la enfermedad. Con el diagnóstico final de Enfermedad de Cushing ACTH dependiente se programó cirugía transfenoidal por neurocirujanos expertos. El postoperatorio cursó sin complicaciones. Se mantuvo tratamiento sustitutivo con hidroaltesona 20 mg/día repartidos entre el desayuno y la merienda durante los 6 meses posteriores para cubrir la insuficiencia suprarrenal secundaria, suspendiéndolo posteriormente. A los 2 años de la intervención, el paciente se ha recuperado del hipogonadismo y mejorado su densidad mineral ósea. Sin embargo, la talla baja persiste.

DISCUSIÓN

Este caso clínico nos permite reflexionar sobre varios puntos:

1. El abordaje de la talla baja y el descenso de la velocidad de crecimiento durante la pubertad.

2. La necesidad de manejo especializado del adenoma de hipófisis desde Endocrinología a edades tempranas porque el diagnóstico en esta etapa implica la exclusión de otros síndromes genéticos y estudio de extensión familiar.

3. La evolución de los test diagnósticos de la Enfermedad de Cushing y la inclusión del cortisol salival nocturno como test de screening

La anamnesis y la exploración clínica son parte fundamental en el correcto diagnóstico del síndrome de Cushing. Los síntomas clínicos se pueden clasificar según su sensibilidad y especificidad.

Más sugestivos de SC	Especificidad
Descenso de la velocidad de crecimiento en niños	100%
Plétora facial	90%
Atrofia cutánea en jóvenes	85%
Hematomas fáciles	65%
Debilidad muscular proximal	60%
Estrías rojizas	60%
Menos sugestivos de SC	
Obesidad o ganancia de peso	95%
Disminución de la libido	90%
Alteraciones menstruales	80%
Hipertensión	75%
Hirsutismo	75%
Depresión/labilidad emocional	70%
Intolerancia a la glucosa	60%
Fractura previa u osteopenia	50%
Nefrolitiasis	50%

En nuestro caso, el paciente presentaba dos síntomas de alta especificidad desde el inicio de sus síntomas: talla baja y descenso de la velocidad de crecimiento desde los 11 años y la obesidad junto con atrofia cutánea en jóvenes y otro de menor especificidad como la osteoporosis, que obligaban a seguir investigando el origen de ellas.

Las alteraciones del gen SOHX son la causa monogénica más frecuente de talla baja con indicación de tratamiento con GH. El gen SHOX ejerce un papel regulador promotor del crecimiento lineal de las extremidades, funcionando como represor de la fusión y maduración de la fisis, contrarrestando el efecto de los estrógenos y explicando la dominancia femenina y predominio puberal.

Cursa con una talla baja y deformidades óseas características como deformidad de Madelung se caracteriza por un acortamiento y arqueamiento del radio con triangularización de su epífisis distal objetivado clínicamente como deformidad en dorso de tenedor a nivel de la muñeca.

Clínicamente se describen dos entidades diferentes:

Displasia mesomélica de Langer, es un enanismo mesomelico severo (-6 DS) con una hipoplasia/aplasia profundas de cubito y peroné,

Discondrosteosis de Leri-Weill, displasia mesomelica más frecuente caracterizado por talla baja de origen mesomelico (a expensas de piernas y antebrazos) y deformidad de Madelung bilateral.

Solo un 2-3% de la talla baja aislada se corresponde con un déficit del gen SHOX (1/2000-4000), según los datos aceptados globalmente, mayor que los alcanzados para Síndrome de Turner (1/2500) o Déficit de GH (1/3500). De ahí la relevancia de tener presente estas alteraciones en la evaluación con un niño con talla baja.

El caso presentado, no asociaba deformidades óseas ni desproporción corporal, sin embargo el estudio genético resultó positivo, y fue la presencia del microadenoma de hipófisis el limitante para el tratamiento con GH. Aún con este diagnóstico, el déficit del gen SHOX no explicaba el resto de manifestaciones clínicas. Por ello, el diagnóstico definitivo permanecía abierto.

Los adenomas productores de ACTH son los más frecuentes en la edad pediátrica y son más prevalentes en varones, como era el caso que nos ocupa. Suelen ser microadenomas (solo el 10% supera 1cm) . Se asocian con un cuadro clínico de enfermedad de Cushing caracterizado por hipercortisolismo. El diagnóstico con imagen no siempre es eficaz dada la frecuencia de microadenomas, por lo que puede estar indicada la cateterización de senos petrosos. El tratamiento de elección es el quirúrgico (cirugía transesfenoidal), con el que se consigue una remisión entre el 65 y el 90% en función del tamaño del tumor y la experiencia del equipo sanitario.

El test del cortisol salival fue descrito por primera vez, hace más de 40 años, pero su expansión no ha llegado hasta la última década. Es una prueba simple, no invasiva y fácilmente reproducible. Desde la publicación de las recomendaciones de la Sociedad Americana de Endocrinología en 2008, el cortisol salival nocturno fue reconocido como uno de los tres principales test en el screening del síndrome de Cushing. La determinación de cortisol nocturno (00.00 h) es el marcador del ritmo circadiano del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, que se encuentra ausente en el síndrome de Cushing. El cortisol salival representa el 70% del cortisol libre en plasma, con el que guarda una buena correlación. Se han descrito valores de sensibilidad y especificidad del 95-100%.

Cada vez más estudios, apuntan el aumento de sensibilidad del cortisol salival nocturno frente a las pruebas clásicas de cortisol urinario libre y cortisol tras 1 mg de dexametasona, principalmente en los casos de hipercortisolismo intermitente donde se alternan periodos de normalidad con hipercortisolismo, retrasando el momento del diagnóstico. En nuestro caso, no disponemos de datos suficientes para afirmar un hipercortisolismo intermitente, aunque la probabilidad parece elevada, cabe destacar como el cortisol salival nocturno resultó positivo antes que el test con 1 mg de dexametasona adelantando el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

Estrada J, Abad A, Aller J. Manual de Endocrinología y Nutrición 2015. Cap.35: Síndrome de Cushing

Castaño L, Martínez de la Piscina I, Portillo N. Adenomas hipofisarios: Impacto clínico de los hallazgos moleculares. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2017; 8 (Supl)

Santos S, Santos E, Gaztambide S. Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. Endocrinol Nutr. 2009; 56(2):71-84

Jahandideh D, Swearingen B, Nachtigall LB. Characterization of cyclic Cushing's disease using late night salivary cortisol testin .doi: 10.1111/cen.13758 G

Nieman LK. Recent Updates on the Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome. Endocrinol Metab 2018; 33:139-146

Bastin P, Maiter D, Gruson D. Salivary cortisol testing: preanalytic and analytic aspects. Ann Biol Clin (Paris). 2018 Aug 1; 76(4):393-405.

16. Rappold GA, Fukami M, Niesler B, Schiller S, Zumkeller W, Bettendorf M, et al. Deletions of the homeobox gene SHOX (short stature homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Mar;87(3):1402–6.

38. Binder G, Ranke MB, Martin DD. Auxology is a valuable instrument for the clinical diagnosis of SHOX haploinsufficiency in school-age children with unexplained short stature. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Oct;88(10):4891–6.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Cornejo-Pareja I¹, Maraver-Selfa S¹, Gómez-Pérez A¹, Muñoz-Garach A¹, Molina-Vega M¹, Damas-Fuentes M¹, Tinahones F¹, García-Almeida JM¹.
- 1 UCG Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

INTRODUCCIÓN

El páncreas es un órgano clave en la absorción y metabolismo de nutrientes, que comprende una doble función secretora: enzimática (exocrina) y hormonal (endocrina). La pancreatometomía total es infrecuente (indicada en 1 de cada 10 pacientes con cáncer de páncreas). La diabetes mellitus 3c (DM3c) derivada de la cirugía pancreática supone la ausencia de hormonas reguladoras del metabolismo hidrocarbonado (insulina, glucagón...), favoreciendo un comportamiento más lábil e inestable ^[1].

Los pacientes con DM3c presentan mayor propensión a hipoglucemia con recuperación más lenta de la misma, debido a mayor sensibilidad periférica a la insulina, carencia simultánea de glucagón y disminución de la gluconeogénesis ^[2-4]. En estos pacientes es fundamental protocolizar un abordaje global glucémico-nutricional, porque tanto el estado nutricional como la función pancreática exocrina e intestinal afectan al control glucémico y a la calidad de vida del paciente, la cual se ve fuertemente limitada por efectos adversos postquirúrgicos (diarreas por maladigestión, desnutrición, déficit de micronutrientes, labilidad glucémica...). Un ejemplo de este trastorno es el caso que a continuación describimos.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 57 años, en seguimiento desde 2016 por cuadro de desnutrición en resolución e insuficiencia pancreática exocrina (IPE) secundaria a duodenopancreatectomía cefálica (DPC) por cistoadenocarcinoma de páncreas. En 2018, se programa cirugía (duodenopancreatectomía total) por recidiva tumoral, e inicia inmunonutrición prequirúrgica con fórmula hipercalórica-hiperproteica las 2 semanas previas.

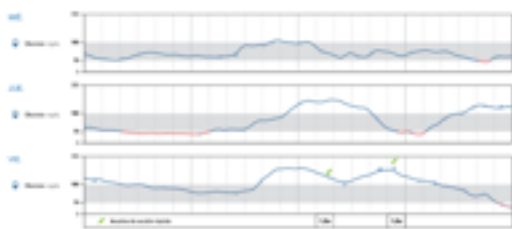


En la valoración nutricional destaca pérdida del 7.6% del peso habitual, debido a restricción de la ingesta por disconfor abdominal y sensación nauseosa en relación con quimioterapia adyuvante tras primera cirugía. Su peso habitual es de 73 Kg, peso pre-cirugía totalizadora 67.4 Kg, talla 1.67 m, IMC 24.2 Kg/m², masa grasa 13.7 Kg, masa magra 53.7 Kg, agua 39.3 Kg, fuerza 50/52 Kg. Cálculo de requerimientos calóricos: 1700-2000 kcal/día y requerimientos proteicos: 88,4-102 g proteínas/día (14-16,3 g de Nitrógeno). Analíticamente encontramos: glucosa 95 mg/dl, creatinina 0.86 mg/dl, Na 144 mmol/l, K 5.31 mmol/l, Mg 2.3 mg/dL, P 3.41 mg/dL, GPT y GOT normales, colesterol total 129 mg/dl, triglicéridos 58 mg/dl, albumina 4.08 g/dl, prealbumina 16.1 mg/dl, HbA1c 5.7 %, elastasa fecal 7 µg/g y digestión en heces: indicios de proteínas, grasas e hidratos negativos

Durante la hospitalización, realizamos abordaje protocolizado global con:

1) valoración nutricional y adaptación de soporte nutricional a requerimientos, en paciente con desnutrición calórico-proteica moderada y estrés postquirúrgico, mediante enriquecimiento dietético oral y suplementación dietética con fórmula enteral hiperproteica-hipercalórica adaptada para diabetes (carbohidratos de absorción lenta y fibra); 2) uso de tratamiento enzimático sustitutivo temprano con pancreatina 25000 U en las comidas, para evitar cuadros de diarrea por malabsorción y déficit vitamínicos (A, D, E, K) secundarios a IPE; 3) diagnóstico precoz de diabetes mediante supervisión estrecha de glucemias capilares postcirugía, inicio de insulinoterapia con pauta basal-bolo y educación diabetológica durante el ingreso. Al alta, el paciente presenta mejoría del estado general, peso de 65.3 Kg, IMC 23.4 Kg/m², masa magra 53.3 Kg, fuerza 40/40 Kg; y analíticamente destaca: glucosa 108 mg/dl, iones normales, triglicéridos 119 mg/dl, colesterol total 147 mg/dl, HbA1c 5.6 %, albúmina 2.98 g/dl, prealbúmina 11.8 mg/dl, PCR 45.2 mg/l.

Continuamos seguimiento ambulatorio, y el paciente realiza tratamiento coordinado con: 1) ajuste de insulinoterapia mediante incremento gradual de las dosis en función del registro de glucemias capilares y glucemia intersticial (sistema flash de monitorización de glucosa), completando adiestramiento y educación diabetológica; 2) tratamiento enzimático sustitutivo de IPE que consigue la corrección de diarrea secundaria a malabsorción y 3) soporte nutricional dirigido a restablecimiento del estado de desnutrición, consiguiendo progresivamente mejoría del control glucémico y estado nutricional del paciente.

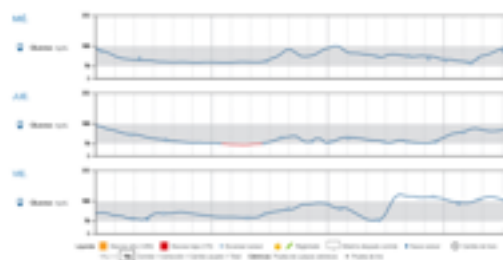


El sistema de monitorización flash muestra gran labilidad glucémica con dificultad inicial para optimizar glucemia prandial. El paciente presenta excursiones hiperglucémicas, así como hipoglucemias de origen multifactorial

relacionadas con mayor sensibilidad insulínica, por ayuno/baja ingesta, inicio actividad física y afectación hormonal endocrina (disminución del polipéptido pancreático con vaciado gástrico y tránsito intestinal rápido, déficit de glucagón...). En las revisiones ambulatorias sucesivas el paciente presenta control de la enfermedad neoplásica (sin evidencia de enfermedad en el momento actual),

mejoría glucémico-nutricional con incremento progresivo del apetito y la ingesta, y ganancia ponderal progresiva. Analíticamente destaca: glucosa 91 mg/dl, colesterol total 143 mg/dl, triglicéridos 67 mg/dl, Ca 19.9<2.5 U/ml, HbA1c 6.7 %, albumina 3.6 g/dl, prealbumina 24 mg/dl, péptido C 0.3 ng/dl, PCR 5.8 mg/l.

Finalmente, la colaboración del paciente consigue optimizar control glucémico con mínimas hipoglucemias.



DISCUSIÓN

El páncreas es un órgano clave en la absorción y metabolismo de los nutrientes, que posee doble función secretora: enzimática (exocrina) y hormonal (endocrina). Cualquier proceso que afecte a su función provocará alteraciones a nivel nutricional y metabólico, que dependerán de la causa y del grado de afectación de la glándula. El caso que nos ocupa es el más extremo, la pancreatometomía total, que implica a nivel endocrino la ausencia de hormonas reguladoras del metabolismo hidrocarbonado (insulina, glucagón,...) con la consiguiente aparición de una diabetes inestable; y a nivel exocrino, en relación con el déficit de enzimas pancreáticos, la presencia de maldigestión. Esto constituye un reto terapéutico para el manejo postoperatorio y ambulatorio de los pacientes [3].

Los trastornos derivados de las resecciones pancreáticas, se hacen lógicamente más evidentes, si hay predisposición previa como ocurre en la pancreatitis crónica, o la predisposición a diabetes y en casos de cirugía extensa de páncreas. Las modificaciones dietéticas, el mantenimiento de un soporte nutricional adecuado y un control glucémico exhaustivo son relevantes para favorecer la resolución y control de estos pacientes, de ahí la importancia de un abordaje integral del paciente para facilitar la consecución de los objetivos terapéuticos, dada la interrelación de todos los aspectos afectados tras la pancreatometomía total. Además, tanto el estado nutricional, como la función pancreática exocrina e intestinal afectan directamente al control glucémico del paciente [1].

Una revisión retrospectiva multicéntrica del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) observó que la pérdida de peso mayor del 5% previo al diagnóstico e inicio de tratamiento del cáncer, era predictora de mortalidad temprana independientemente del estadio, la histología y el estado general. La inmensa mayoría de los sujetos afectados por patología quirúrgica de las vías biliares y páncreas sufren desnutrición, gran proporción de los estudios y guías sobre sujetos con cirugía gastrointestinal de diversos tipos recomiendan mejorar el estado nutricional prequirúrgico del paciente, incluyendo el uso de inmunonutrición perioperatoria para reducir complicaciones y facilitar la recuperación [5]. Como hemos comentado, dada la relevante repercusión, es de imperiosa importancia comenzar con la optimización nutricional del paciente.

En la práctica clínica el objetivo de la valoración nutricional es identificar a aquellos pacientes con malnutrición o riesgo de sufrir complicaciones derivadas del propio tumor o de los tratamientos realizados, que se beneficiarían de un adecuado abordaje nutricional. Las últimas guías al respecto nos recomiendan implementar en todos los centros sanitarios un procedimiento estandarizado de evaluación nutricional, donde las herramientas de cribado nutricional sean rutinarias y estén ligadas a protocolos de actuación posterior. Existen diversos métodos de cribado, en el paciente oncológico el Malnutrition Screening Tool (MST) ha sido validado tanto en pacientes hospitalizados como pacientes ambulatorios en tratamiento con quimioterapia y radioterapia, por su sencillez, fiabilidad y validez ^[6]. Una vez detectado el riesgo de desnutrición se precisa de una valoración nutricional completa posterior, el "gold standard" es la Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente (VGS-GP) que permite clasificarlos en normonutrido, riesgo nutricional o desnutrición moderada y desnutrición grave ^[7]. El soporte nutricional constituye una parte esencial del manejo postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía del aparato digestivo por cáncer, especialmente en cirugías de alto riesgo nutricional, como es el caso de nuestro paciente.

En relación al estado nutricional, es fundamental una recuperación progresiva corrigiendo el estado de desnutrición calórico-proteica, evitando déficits nutricionales asociados (micronutrientes y vitaminas (A, D, E, K) derivados de la malabsorción), y con preservación del componente muscular, de vital importancia en el tratamiento de la desnutrición en el paciente oncológico. Para ello, es fundamental, la implementación de un sistema de cribado y valoración nutricional dirigiendo la dieta del paciente, así como suplementación oral para optimizar estado nutricional, y atenuar los estados de desnutrición que con frecuencia encontramos en pacientes oncológicos postquirúrgicos ^[6].

Los pacientes con DM3c presentan mayor tendencia a hipoglucemia y recuperación más lenta de la misma, debido a una mayor sensibilidad periférica a la insulina y a las carencias hormonales derivadas de la cirugía ^[2-4]. En nuestro paciente, nos planteamos un control progresivo de la glucemia al tratarse de una diabetes de novo, en un contexto complicado (inflamación, estrés postquirúrgico, labilidad glucémica, periodos de ayuno o baja ingesta por enfermedad de base y/o tratamiento quimioterápico adyuvante...). Aunque no existen guías específicas en relación a la DM3c, según las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) es preciso individualizar cada caso en función de las características del paciente: edad, comorbilidades presentes, frecuencia de hipoglucemias, expectativas de vida, implicación y actitud del paciente. El caso que nos ocupa, se trata de un paciente joven, con control de la enfermedad neoplásica, hipoglucemias poco frecuentes y alta implicación en su tratamiento, por lo que nuestro objetivo metabólico fue perseguir un control glucémico estricto con HbA1c <7%, glucemias preprandiales <130mg/dl y

postprandiales <180mg/dl, según los estándares que marca la Asociación Americana de Diabetes para la mayoría de pacientes diabéticos no gestantes^[8]. Sin embargo, en pacientes oncológicos con enfermedad activa, hipoglucemias frecuentes y baja expectativas de vida se perseguirán objetivos menos estrictos con HbA1c 8%. La DM3c es insulino dependiente, con la peculiaridad de un control glucémico más inestable (debido a otros déficit hormonales endocrinos y exocrinos concomitante), siendo el papel del especialista endocrino de vital importancia. La combinación de un control glucémico más complejo (labilidad glucémica), el requerimiento acelerado de un plan educativo precoz con ajustes frecuentes de insulino terapia, unido a la presencia de déficit paralelos nutricionales y enzimáticos, sugiere un seguimiento más estrecho para conseguir un adiestramiento pormenorizado dentro de un programa educativo intensivo que favorezca la autonomía del paciente, la calidad de vida, la optimización en su control metabólico y la prevención de complicaciones crónicas (mientras que la cetoacidosis diabética y la nefropatía son poco frecuentes, la neuropatía y la retinopatía se pueden encontrar con mayor frecuencia)^[9].

Es inevitable comentar que la terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas es fundamental tanto para evitar hipoglucemias por malabsorción de macronutrientes, como para favorecer la secreción de hormonas gastrointestinales como las incretinas que dependen de la digestión regular de nutrientes y se alteran con la esteatorrea^[10]. La malabsorción produce dolor abdominal, esteatorrea y pérdida de peso que puede ser muy debilitante. En la mayoría de los casos no es necesario limitar la ingesta de grasa, el uso de lipasa (de 20.000-30.000 U) parece ser una dosis óptima para corregir la esteatorrea. Sin embargo, aún así, una proporción de pacientes tienen evidencia de esteatorrea^[11].

Asimismo, es fundamental realizar un abordaje global de estos pacientes, en cuyo seguimiento se tengan en cuenta aspectos metabólicos (control de glucemias capilares y/o sistema monitorización flash de glucosa, HbA1c, perfil lipídico), cifras tensionales, parámetros antropométricos (peso, IMC, medidas de composición corporal por impedanciometría y ángulo de fase), perfil analítico (nutricional, de inflamación, vitaminas, minerales, y digestión de heces para valoración de malabsorción y maldigestión), entre otros, manteniendo un seguimiento estrecho inicial que posteriormente podrá ser espaciado con la estabilidad del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andrén-Sandberg, Å.; Ansorge, C.; Yadav, T.D. Are There Indications for Total Pancreatectomy in 2016? *Dig. Surg.* 2016, 33, 329–334.
2. Barbier L, Jamal W, Dokmak S, et al: Impact of total pancreatectomy: short- and long-term assessment. *HPB (Oxford)* 2013;15:882-892.
3. Kahl S, Malfertheiner P. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 947-55.
4. Slezak LA, Andersen DK: Pancreatic resection: effects on glucose metabolism. *World J Surg* 2001;25:452-460.
5. Weimann, A.; Braga, M.; Carli, F.; Higashiguchi, T.; Hübner, M.; Klek, S.; Laviano, A.; Ljungqvist, O.; Lobo, D.N.; Martindale, R.; et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* 2017, 36, 623–650.
6. Arends, J.; Bachmann, P.; Baracos, V.; Barthelemy, N.; Bertz, H.; Bozzetti, F.; Fearon, K.; Hütterer, E.; Isenring, E.; Kaasa, S.; et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* 2017, 36, 11–48.
7. August, D.A.; Huhmann, M.B.; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 2009, 33, 472–500.
8. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl. 1):S73-S85.
9. Woodmansey, C.; McGovern, A.P.; McCullough, K.A.; Whyte, M.B.; Munro, N.M.; Correa, A.C.; Gatenby, P.A.C.; Jones, S.A.; de Lusignan, S. Incidence, Demographics, and Clinical Characteristics of Diabetes of the Exocrine Pancreas (Type 3c): A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care* 2017, 40, 1486–1493.
10. Hardt, P.D.; Brendel, M.D.; Kloer, H.U.; Bretzel, R.G. Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? *Diabetes Care* 2008, 31 Suppl 2, S165-169.
11. Bini, L.; Fantini, L.; Pezzilli, R.; Campana, D.; Tomassetti, P.; Casadei, R.; Calculli, L.; Corinaldesi, R. Medical therapy of malabsorption in patients with head pancreatic resection. *JOP J. Pancreas* 2007, 8, 151–155.

AUTORES Y CENTRO DE TRABAJO

- Ravé García R, Jiménez Varo I, Tous Romero M, Sevillano Jiménez M, Domínguez Rabadán R, García González JJ. Martínez Brocca MA.
- Servicio Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

INTRODUCCIÓN

Presentamos a un paciente con Insuficiencia Suprarrenal Primaria (IS) debida a hemorragia bilateral adrenal masiva en el contexto de anticoagulación con dicumarínicos (aldocumar) por Trombosis Venosa Profunda (TVP) y Fibrilación Auricular (FA) en el contexto de un Síndrome Antifosfolípido (SAF), radicando la importancia de este caso en la necesidad de un control y reajuste constante del tratamiento sustitutivo corticoideo en este tipo de pacientes.

CASO CLÍNICO

Varón de 62 años con IS y los antecedentes descritos, con necesidad de anticoagulación permanente por presentar SAF, FA permanente y TVP concomitantes. Como otros antecedentes destacan: Hipertensión arterial en tratamiento oral con buen control y vitíligo. En tratamiento diario con: hidrocortisona 20 miligramos (mg) repartidos en: 10mg desayuno, 5 mg almuerzo y 5mg merienda; fludrocortisona 100 microgramos (μg) diarios y enoxaparina sódica en dosis anticoagulante.

El paciente ingresa a través de Urgencias por hemorragia alveolar difusa asociada a un Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA) debido a anticoagulación con aldocumar, poniéndose en contacto Medicina Interna con Endocrinología para el manejo de la IS en este contexto. En primer lugar precisó tratamiento corticoideo a altas dosis 1 gramo intravenoso (IV) de metilprednisolona durante 5 días, así como plasmaféresis asociada. Tras la recuperación inicial durante el ingreso se dieron una serie de complicaciones destacando arritmias supraventriculares precisando implantación de marcapasos definitivo y ablación del nodo aurículo ventricular; por

lo que fue necesario aumentar la corticoterapia a Hidrocortisona 100mg IV cada 8 horas desde el día previo a la intervención para la inserción de dicho dispositivo. Tras ésto, el paciente presentó una endocarditis secundaria y bacteriemia por tromboflebitis de vía periférica precisando ingreso en UCI y nuevo reajuste de corticoesteroides a altas dosis. Finalmente, el paciente fue recuperándose de dichas complicaciones dándose de alta hospitalaria con la dosis sustitutiva de corticoides y mineralocorticoides previa al ingreso.

DISCUSIÓN

El caso que nos concierne es llamativo dado que se trata de una IS secundaria a una hemorragia bilateral masiva en un paciente con necesidad de anticoagulación de por vida por un SAF, trastorno multisistémico autoinmune caracterizado por eventos tromboembólicos arteriales, venosos o de vasos pequeños y/o morbilidad del embarazo en presencia de anticuerpos antifosfolípidos persistentes. Las manifestaciones clínicas son variadas, incluyéndose trombosis venosa, arterial, complicaciones del embarazo, trombocitopenia, accidentes cerebrovasculares, valvulopatía, hipertensión pulmonar, úlceras cutáneas e insuficiencia suprarrenal por infarto hemorrágico pudiendo en ocasiones manifestarse con un SAF catastrófico¹.

Como ya conocemos, la IS requiere un tratamiento corticoideo sustitutivo de por vida precisando modificaciones según el estado basal del paciente y en caso de que presente otras patologías intercurrentes, las cuales según su gravedad harán que la dosis necesaria sea mayor o menor y que tengamos que modificar la vía de administración de la misma. Tal como se especifica en la tabla 12, tenemos que tener en cuenta la situación actual del paciente y anticiparnos siempre a la presencia de un evento estresante externo ya sea por una enfermedad intercurrente o por una intervención quirúrgica, evitando así las descompensaciones causadas por falta de glucocorticoides pudiéndose ser las consecuencias de la misma fatales.

En cuanto a la sustitución de mineralocorticoides, ésta será necesaria o no según si la IS es de origen primario o secundario, no precisando por el contrario modificaciones de la dosis tan exhaustiva en dichos casos de estrés; debido además a que las altas dosis de glucocorticoides sobre todo en caso de administración IV tienen a su vez un efecto mineralocorticoideo parcial.

CIRUGÍA, PROCEDIMIENTOS INVASIVOS O DENTALES Y PARTO		
Procedimiento	Necesidades preoperatorias	Necesidades preoperatorias
Cirugía mayor con tiempo de recuperación largo (por ejemplo, cirugía intraabdominal, cirugía cardíaca)	100 mg de hidrocortisona i.v. justo antes de la anestesia	El primer día 100 mg de hidrocortisona cada 8 horas o infusión i.v. continua 200-300 mg/24 h. Tras el procedimiento no complicado, disminuir la dosis gradualmente (30%) cada día, hasta la dosis de mantenimiento
Cirugía mayor con recuperación rápida (recambio articular, cesárea)	100 mg de hidrocortisona i.v. o i.m. justo antes de la anestesia	Hidrocortisona 50 mg cada 8 horas i.v. el día de la cirugía, disminuir a la mitad en las siguientes 24 horas y volver a las dosis sustitutiva habitual en los días siguientes
Parto	Durante el parto: hidrocortisona i.v. 25 mg cada 6 horas. Si este es prolongado 100 mg/8 h o infusión continua (200-300 mg/24 h) hasta en el parto	Doblar la dosis oral durante 24-48 h tras el parto, después reducir a la dosis normal
Cirugía menor (por ejemplo, cataratas, hernia) Cirugía dental mayor: extracción dental con anestesia general	100 mg de hidrocortisona i.v. o i.m. justo antes de la anestesia	Doblar la dosis oral durante 24 horas, después volver a la dosis normal.
Cirugía dental menor: endodoncia	Dosis extra por la mañana 1 hora antes de la cirugía	Doblar la dosis oral durante 24 horas, después volver a la dosis normal
Procedimiento dental menor: empaste	Normalmente no se requiere	Dosis extra (por ejemplo, 20 mg hidrocortisona) si hay síntomas de hipocortisolismo
Procedimientos intestinales invasivos que requieren laxantes: por ejemplo, colonoscopia, enema opaco)	Valorar ingreso en el hospital la noche previa administrando 100 mg de hidrocortisona i.v. o i.m. y fluidos, repetir la dosis antes del procedimiento	Doblar la dosis oral durante 24 horas, después volver a la dosis normal
Otros procedimientos invasivos (por ejemplo, endoscopia, arteriografía)	100 mg de hidrocortisona i.v. o i.m. justo antes del procedimiento	Doblar la dosis oral durante 24 horas, después volver a la dosis normal
ENFERMEDAD INTERCURRENTE, ESTRÉS PSICOLÓGICO Y EJERCICIO FÍSICO		
Enfermedad febril menor (por ejemplo, resfriado común, infección viral respiratoria)		Doblar la dosis oral. Disminuir a la dosis de mantenimiento en 2-3 días después de resuelta la enfermedad. No cambiar dosis de mineralocorticoides
Vómitos persistentes o diarrea o ambos (por ejemplo, gastroenteritis)		Hidrocortisona 50 mg/12 h i.m. o i.v. Considerar ingreso en hospital
Enfermedad médica grave (como sepsis severa, infarto de miocardio, pancreatitis) o traumatismo severo		Inyección intravenosa 50-100 mg cada 8 horas o infusión intravenosa continua 150-300 mg/24 h, disminuyendo a la mitad cada día cuando se produzca la mejoría.
Estrés de corta duración: examen, entrevista		No es necesario el incremento de dosis
Si el estrés es prolongado y severo (duelo de un familiar, depresión aguda)		Considerar una dosis adicional de hidrocortisona
Trabajo a turnos		Adaptar la dosis de hidrocortisona con el ciclo sueño-vigilia
Ejercicio físico		No es necesario incrementar la dosis para ejercicio de corta duración. Incrementar la dosis en 5-10 mg antes del ejercicio sostenido o vigoroso (maratón, partido de fútbol)

IA: insuficiencia adrenal; i.m.: intramuscular; i.v.: intravenoso.

• **TABLA 1:** Recomendaciones para un incremento de la dosis de Hidrocortisona en pacientes con IA en diferentes condiciones²

En la bibliografía disponible, los casos similares al descrito son escasos, en un caso clínico publicado en 2013, se describe a un paciente de características similares al que nos concierne, un hombre de 56 años que presenta IS por hemorragia bilateral masiva debido al síndrome de trombocitopenia inducida por heparina (HIT), indicada por FA, provocado por una trombosis de la vena suprarrenal central que debutó con un déficit neuropsiquiátrico seguido de las alteraciones electrolíticas típicas de la IS. Por lo tanto, la hemorragia bilateral adrenal debe considerarse en pacientes gravemente enfermos, pero también en aquellos con enfermedades subyacentes que puedan propiciarlos como HIT o SAF, teniendo en cuenta que en muchas ocasiones la sintomatología y la aparición del cuadro no son típicas del síndrome, por lo que para diagnosticarlo debemos sospecharlo.

En otro estudio⁴ retrospectivo exhaustivo que revisó 395 casos de hemorragia bilateral adrenal, la mayoría se atribuyeron a complicaciones postoperatorias, enfermedades infecciosas graves, terapia anticoagulante o shock cardiopulmonar y tan solo se observaron que 16 casos de ocurrieron dentro del síndrome antifosfolípido.

En 2001 la clínica Mayo publicó un artículo⁵ en el que plasmaba el seguimiento durante 25 años de pacientes con hemorragia adrenal bilateral, se recogieron 141 casos de IS. A pesar de dicho seguimiento no se recogieron las posibles causas, datos cuantitativos que evaluaran los cambios secuenciales en los niveles de glucocorticoides o mineralocorticoide y sobre todo se hizo hincapié en las dificultades que en estas ocasiones tiene el diagnóstico bioquímico. El hecho de que tanto en este trabajo como en otros no se recojan los datos bioquímicos del seguimiento de dichos pacientes, hace que en las guías no haya consenso sobre la sustitución mineralocorticoidea.

En otro estudio⁶ se observó que tras un largo seguimiento, el tratamiento sustitutivo con mineralocorticoides no es necesario, sí siéndolo el tratamiento con glucocorticoides. Se siguieron pacientes, de 6 a 19 años, de forma retrospectiva que padecían IS por hemorragia adrenal bilateral masiva y objetivaron que no había necesidad de reemplazo mineralocorticoide a largo plazo, sobre todo si no presentaban síntomas de insuficiencia mineralocorticoidea (hipotensión postural, alteración de electrolitos, valores basales normales de aldosterona...). No obstante, se describió alguna mejora de la función glucocorticoidea endógena tras el seguimiento a largo plazo; constituyendo aún así un problema clínico de difícil manejo.

CONCLUSIONES

La IS por hemorragia masiva bilateral no es una entidad muy frecuente pero debemos tenerla en cuenta en diferentes situaciones como las descritas y sobre todo en pacientes clínicamente enfermos o con patologías de base como las de nuestro paciente. Esta entidad es en muchas ocasiones un reto para el manejo clínico, debido a las múltiples situaciones que debemos tener en cuenta como endocrinólogos que pueden afectar a la dosis sustitutiva de corticosteroides y de forma fundamental la necesidad de concienciar a nuestro paciente y a sus familiares la importancia del autoajuste de la pauta así como los síntomas de alarma por los que deben de consultar en un servicio sanitario.

Consideramos que la relevancia de este caso clínico, que nos atañe como especialistas, radica en el manejo de la corticoterapia sustitutiva en IS en situaciones especiales como las descritas, sabiendo la importancia que tiene este adecuado manejo de la patología suprarrenal, siendo la causa de la misma en el caso descrito poco frecuente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Doruk Erkan, MD, MPH, Stéphane Zuily, MD, MPH, PhD. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome - UpToDate, Apr 2019.
2. De Miguel Novoa P, Aulinas Mas A y Montañez Zorrilla C. Tema 38. Insuficiencia adrenal primaria. Manual de endocrinología y nutrición SEEN. Ec-europe - ISBN 978-84-606-8570-8 - 21/07/2019.
3. P. Weyrich, B. Balletshofer, S. Hoefl, H.-U. Häring and P. P. Nawroth. Acute adrenocortical insufficiency due to heparin-induced thrombocytopenia with subsequent bilateral haemorrhagic infarction of the adrenal glands. VASA 2001; 30:285-288.
4. Rao RH. Bilateral massive adrenal hemorrhage. Med Clin North Am, 1995; 79:107-29.
5. Vella A, Nippoldt TB, Morris JC III. Adrenal hemorrhage: a 25-year experience at the Mayo Clinic. Mayo Clin Proc. 2001;76:161-168.
6. Jahangir-Hekmat M, Harris C. Taylor, Howard Levin, Margaret Wilbur and Luis A. Llerena. Adrenal insufficiency attributable to adrenal hemorrhage: long-term follow-up with reference to glucocorticoid and mineralocorticoid function and replacement. Adrenal Insufficiency and Hemorrhage, Endocr Pract. 2004;10(No. 1) 61.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Efficib 50 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido contiene sitagliptina fosfato monohidrato equivalente a 50 mg de sitagliptina y 1.000 mg de metformina clorhidrato. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimido recubierto con película, forma ovalada, de color rojo y con la inscripción "577" en una cara. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Para pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2: Efficib está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia o aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina. Efficib está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea. Efficib está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio junto con un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPAR γ) (es decir, una tiazolidindiona) como terapia de combinación triple en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR γ . Efficib también está indicado como terapia adicional a insulina (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes en los que una dosis estable de insulina y metformina por sí solos no proporcionen un control glucémico adecuado. **4.2 Posología y forma de administración:** Posología: La dosis del tratamiento antihiper glucémico con Efficib debe individualizarse basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina. **Adultos con función renal normal (TFG \geq 90 ml/min).** Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia: En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia, la dosis inicial habitual consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente. Posología para pacientes que ya se les esté tratando con la combinación de sitagliptina y metformina: En pacientes que cambian desde la administración conjunta de sitagliptina y metformina, Efficib debe iniciarse a la dosis de sitagliptina y metformina que ya estuvieran tomando. Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina junto con una sulfonilurea: La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando Efficib se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por la dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR γ : La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por insulina y la dosis máxima tolerada de metformina: La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando Efficib se usa en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). Para las diferentes dosis de metformina, Efficib está disponible en concentraciones de 50 mg de sitagliptina junto con 850 mg de metformina clorhidrato o junto con 1.000 mg de metformina clorhidrato. Todos los pacientes deben continuar con su dieta recomendada con una distribución adecuada de la ingesta de hidratos de carbono durante el día. **Poblaciones especiales: Insuficiencia renal:** No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG] \geq 60 ml/min). Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses. La dosis máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4) antes de considerar el inicio con metformina en pacientes con TFG $<$ 60 ml/min. Si no se dispone de la dosis adecuada de Efficib, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija. **Insuficiencia hepática:** No se debe usar Efficib en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2). **Pacientes de edad avanzada:** Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, Efficib debe usarse con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en los ancianos (ver las secciones 4.3 y 4.4). **Población pediátrica:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Efficib en niños y adolescentes de edad comprendida desde su nacimiento hasta los 18 años de edad. No se dispone de datos. **Forma de administración:** Efficib debe administrarse dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina.

4.3 Contraindicaciones: Efficib está contraindicado en pacientes con: - hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver las secciones 4.4 y 4.8); - cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética); pre-coma diabético; - insuficiencia renal grave (TFG $<$ 30 ml/min) (ver sección 4.4); - problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como: - deshidratación, - infección grave, - shock, - administración intravascular de agentes de contraste yodados (ver sección 4.4); - enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular, como: - insuficiencia cardíaca o respiratoria, - infarto de miocardio reciente, - shock; - insuficiencia hepática; - intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo; - lactancia. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** General: Efficib no debe usarse en pacientes con diabetes tipo 1 y no debe utilizarse para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. **Pancreatitis aguda:** El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la desaparición de la pancreatitis después de la interrupción de la sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de Efficib como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser interrumpida; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con Efficib. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. **Acidosis láctica:** La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica. En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario. Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver las secciones 4.3 y 4.5). Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($<$ 7,35), niveles de lactato plasmático aumentados ($>$ 5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato. **Función renal:** Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces (ver sección 4.2). Efficib está contraindicado en pacientes con TFG $<$ 30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal (ver sección 4.3). **Hipoglucemia:** Los pacientes que reciben Efficib en combinación con una sulfonilurea o con insulina pueden tener el riesgo de padecer hipoglucemia. Por tanto, puede ser necesario realizar una reducción de la dosis de la sulfonilurea o insulina. **Reacciones de hipersensibilidad:** Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina en informes post-comercialización. Entre estas reacciones están anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, como el síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones se produjo en los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina y algunos casos se produjeron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, se debe suspender el tratamiento con Efficib, se debe valorar las posibles causas del acontecimiento y se debe instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes (ver sección 4.8). **Penfigoide bulloso:** Hay informes de poscomercialización de penfigoide bulloso en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4 incluyendo sitagliptina. En caso de sospecha de penfigoide bulloso, el tratamiento con Efficib se debe interrumpir. **Cirugía:** Efficib se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable. **Administración de medios de contraste yodados:** La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración de Efficib se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (ver las secciones 4.3 y 4.5). **Cambio en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada:** Cualquier paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con Efficib que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad vaga y mal definida) debe evaluarse rápidamente para comprobar la aparición de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucemia sanguínea y, si está indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si se produce cualquier forma de acidosis, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente y deben iniciarse otras medidas correctoras adecuadas. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** La administración conjunta de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg dos veces al día) junto con metformina (1.000 mg dos veces al día) no alteró significativamente la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2. No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas de Efficib con otros medicamentos; sin embargo, si se han realizado dichos estudios con los principios activos individualmente, es decir, con sitagliptina y metformina por separado. **Uso concomitante no recomendado. Alcohol:** La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática. **Medios de contraste yodados:** La administración de Efficib se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (ver las secciones 4.3 y 4.4). **Combinaciones que requieren precauciones de empleo:** Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal. El uso concomitante de medicamentos que interfieren con los sistemas frecuentes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (p. ej., el transportador 2 de catión orgánico [OCT2]/inhibidores de extrusión de multifármacos y toxinas [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considerar los beneficios y los riesgos del uso concomitante. Cuando se coadministran tales medicamentos, se debe considerar realizar una vigilancia estrecha del control glucémico, el ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento diabético. Los glucocorticoides (administrados por tanto vías sistémicas como locales), los agonistas beta-2 y los diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Debe informarse al paciente y debe realizarse una monitorización más frecuente de la glucemia, especialmente al comienzo del tratamiento con dichos medicamentos. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiper glucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con cualquiera de los otros medicamentos y al suspenderlos. Los inhibidores de la ECA (IECA) pueden

TFG ml/min	Metformina	Sitagliptina
60-89	La dosis máxima diaria es de 3.000 mg Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	La dosis máxima diaria es 100 mg.
45-59	La dosis máxima diaria es de 2.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	La dosis máxima diaria es 100 mg.
30-44	La dosis máxima diaria es de 1.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	La dosis máxima diaria es 50 mg.
< 30	Metformina está contraindicada.	La dosis máxima diaria es 25 mg.

reducir los niveles de glucemia. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiper glucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con el IECA y al suspenderlo. **Efectos de otros medicamentos sobre la sitagliptina:** Los datos *in vitro* y clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas después de la administración conjunta de otros medicamentos es bajo. Los estudios *in vitro* indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina es el CYP3A4, con contribución del CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluido el que se produce a través de CYP3A4, desempeña sólo un pequeño papel en el aclaramiento de la sitagliptina. El metabolismo puede desempeñar un papel más importante en la eliminación de la sitagliptina en el contexto de una insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o ERT. No se han evaluado los efectos de los inhibidores potentes de CYP3A4 en el contexto de la insuficiencia renal en un estudio clínico. Los estudios de transporte *in vitro* demostraron que la sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína P y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de la sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido *in vitro* por el probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera que es bajo. No se ha evaluado *in vivo* la administración concomitante de inhibidores de OAT3. **Ciclosporina:** Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína P, sobre la farmacocinética de la sitagliptina. La administración conjunta de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó el AUC y la C_{max} de la sitagliptina en aproximadamente un 29 % y el 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de la sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de la sitagliptina no se alteró significativamente. Por tanto, no serían de esperar interacciones significativas con otros inhibidores de la glucoproteína P. **Efectos de la sitagliptina sobre otros medicamentos:** **Digoxina:** Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11 % y la C_{max} plasmática una media de 18 %. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administran de forma concomitante sitagliptina y digoxina. Los datos *in vitro* sugieren que la sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas CYP450. En ensayos clínicos, la sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de la metformina, la gliburida, la simvastatina, la rosiglitazona, la warfarina o los anticonceptivos orales, aportando pruebas *in vivo* de una baja propensión para producir interacciones con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y el transportador de cationes orgánicos (OCT). La sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P *in vivo*. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:** **Embarazo:** No existen datos adecuados sobre la utilización de sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción con dosis altas de sitagliptina (ver sección 5.3). Datos limitados sugieren que el uso de metformina en mujeres embarazadas no se asocia con un incremento del riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en animales muestran efectos dañinos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver también sección 5.3). No debe utilizarse Efficib durante el embarazo. Si la paciente desea quedarse embarazada o si se produce un embarazo, el tratamiento se debe interrumpir y cambiar a la paciente lo antes posible a un tratamiento con insulina. **Lactancia:** No se han realizado estudios en animales durante la lactancia con los principios activos combinados de este medicamento. En estudios realizados con los principios activos individualmente, tanto la sitagliptina como la metformina se excretan en la leche de ratas lactantes. La metformina se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si la sitagliptina se excreta en la leche materna. Por tanto, no debe usarse Efficib en mujeres que se encuentren en período de lactancia (ver sección 4.3). **Fertilidad:** Los datos en animales no sugieren un efecto del tratamiento con sitagliptina sobre la fertilidad masculina y femenina. Los datos en humanos son insuficientes. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de Efficib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado mareos y somnolencia con la utilización de sitagliptina. Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa Efficib en combinación con una sulfonilurea o con insulina. **4.8 Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad:** No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de Efficib, pero se ha demostrado la bioequivalencia de Efficib con la administración conjunta de sitagliptina y metformina (ver sección 5.2). Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (13,8 %) e insulina (10,9 %). **Sitagliptina y metformina: Lista tabulada de reacciones adversas:** A continuación se enumeran las reacciones adversas por término preferido del MedDRA por la clasificación de órganos y sistemas y por frecuencia absoluta (Tabla 1). Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Descripción de reacciones adversas seleccionadas:** Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de sitagliptina y metformina con otros medicamentos antidiabéticos que en los estudios de sitagliptina y metformina en monoterapia. Reacciones adversas como hipoglucemia (muy frecuentes con sulfonilurea o insulina), estreñimiento (frecuentes con sulfonilurea), edema periférico (frecuentes con pioglitazona) y cefalea y sequedad de boca (poco frecuentes con insulina). **Sitagliptina:** En ensayos en monoterapia en los que se administraron 100 mg de sitagliptina sola una vez al día comparados con placebo, las reacciones adversas notificadas fueron dolor de cabeza, hipoglucemia, estreñimiento y mareos. Entre estos pacientes, los acontecimientos adversos notificados independientemente de su relación causal con la medicación que se produjeron en al menos el 5 % fueron las infecciones de vías respiratorias superiores y la nasofaringitis. Además, se notificaron casos de artrosis y dolor en la extremidad con frecuencias definidas como poco frecuentes ($> 0,5$ % superior entre los usuarios de sitagliptina con respecto a la ocurrida en el grupo control). **Metformina:** Los síntomas gastrointestinales fueron notificados como muy frecuentes en los estudios clínicos y en el uso post-comercialización de metformina. Síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito se producen con más frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Otras reacciones adversas asociadas con metformina incluyen sabor metálico (frecuente); acidosis láctica, trastornos de la función hepática, hepatitis, urticaria, eritema y prurito (muy raras). El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado con una disminución en la absorción de la vitamina B12 que muy raramente puede producir déficit de vitamina B12 clínicamente significativo (p. ej., anemia megaloblástica). Las categorías de frecuencia se basan en la información disponible de la Ficha Técnica de metformina en la UE. **Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS:** El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA_{1c} y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,7 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 2,5 % en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1,0 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,7 % en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de acontecimientos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0,3 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2 % en los pacientes tratados con placebo. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobredosis:** Durante ensayos

Tabla 1: Frecuencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina y metformina en monoterapia, y en la experiencia post-comercialización:

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
trombocitopenia	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	
reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas [†]	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
hipoglucemia [†]	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
somnolencia	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
enfermedad pulmonar intersticial [†]	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	
diarrea	Poco frecuente
náuseas	Frecuente
flatulencia	Frecuente
estreñimiento	Poco frecuente
dolor abdominal superior	Poco frecuente
vómitos	Frecuente
pancreatitis aguda ^{†,‡}	Frecuencia no conocida
pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante ^{†,‡}	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
prurito	Poco frecuente
angioedema [†]	Frecuencia no conocida
erupción cutánea [†]	Frecuencia no conocida
urticaria [†]	Frecuencia no conocida
vasculitis cutánea [†]	Frecuencia no conocida
enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson [†]	Frecuencia no conocida
penfigoide bulloso [†]	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
artralgia [†]	Frecuencia no conocida
mialgia [†]	Frecuencia no conocida
dolor en una extremidad [†]	Frecuencia no conocida
dolor de espalda [†]	Frecuencia no conocida
artropatía [†]	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	
función renal alterada [†]	Frecuencia no conocida
insuficiencia renal aguda [†]	Frecuencia no conocida

[†]Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia post-comercialización.

[‡]Ver sección 4.4. [†]Ver a continuación. *Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS.*

clínicos controlados en pacientes sanos, fueron administradas dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. En uno de los ensayos clínicos, se observaron aumentos mínimos del QTc, no considerados clínicamente relevantes, con una dosis de 800 mg de sitagliptina. No se dispone de experiencia de tratamiento en ensayos clínicos con dosis superiores a 800 mg. En ensayos a dosis múltiples fase I, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con la dosis con la administración de sitagliptina a dosis de hasta 600 mg al día durante períodos de hasta 10 días y 400 mg al día durante períodos de hasta 28 días. Una sobredosis elevada de metformina (o riesgos coexistentes de acidosis láctica) puede producir acidosis láctica, que se considera una emergencia médica y debe tratarse en el hospital. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodilísis. En ensayos clínicos, aproximadamente el 13,5 % de la dosis se eliminó durante una sesión de hemodilísis de duración de 3 a 4 horas. Puede valorarse la necesidad de realizar una hemodilísis prolongada si se considera clínicamente adecuado. Se desconoce si la sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal. En caso de que se produzca una sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, p. ej., eliminar el material no absorbido del tubo digestivo, emplear monitorización clínica (incluyendo la obtención de un electrocardiograma) e instaurar tratamiento de apoyo si es necesario. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 5.1 Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos usados en diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, código ATC: A10BD07. Efficib combina dos medicamentos antihiper glucémicos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: sitagliptina fosfato, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa (DPP-4) y metformina clorhidrato, un miembro de la clase de las biguanidas. **Sitagliptina: Mecanismo de acción:** Sitagliptina fosfato es un inhibidor muy selectivo, potente y activo por vía oral de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los inhibidores de la DPP-4 son una clase de agentes que actúan como potenciadores de la incretina. Al inhibir la enzima DPP-4, la sitagliptina aumenta los niveles de dos hormonas incretinas activas conocidas, el péptido 1 parecido al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínotropico dependiente de la glucosa (GIP). Las incretinas son parte de un sistema endógeno implicado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando las concentraciones de glucosa en la sangre son normales o elevadas, GLP-1 y GIP aumentan la síntesis y la liberación de insulina de las células beta pancreáticas. La GLP-1 también reduce la concentración de glucagón de las células alfa pancreáticas, conduciendo a una reducción de la producción de glucosa hepática. Cuando los niveles de glucemia son bajos, no se potencia la

liberación de insulina y no se suprime la secreción de glucagón. La sitagliptina es un inhibidor potente y muy selectivo de la enzima DPP-4 y, a concentraciones terapéuticas, no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 ó DPP-9. La sitagliptina difiere en estructura química y acción farmacológica de los análogos de la GLP-1, la insulina, las sulfonilureas o las meglitinidas, las biguanidas, los agonistas del receptor gamma activado por proliferadores del peroxisoma (PPAR γ), los inhibidores de la alfa-glucosidasa y los análogos de la amilina. En un ensayo de dos días en pacientes sanos, la administración de sitagliptina en monoterapia incrementó las concentraciones de GLP-1 activo, mientras que la administración de metformina en monoterapia incrementó las concentraciones tanto de GLP-1 activo como de GLP-1 total en un grado similar. La co-administración de sitagliptina y metformina tuvo un efecto aditivo sobre las concentraciones de GLP-1 activo. La administración de sitagliptina, pero no metformina, incrementó las concentraciones de GIP activo. **Eficacia clínica y seguridad:** En general, la sitagliptina mejoró el control glucémico tanto cuando se usó en monoterapia como en tratamiento de combinación. En ensayos clínicos, la sitagliptina en monoterapia mejoró el control glucémico con reducciones significativas de la hemoglobina A1c (HbA_{1c}) y la glucosa en ayunas y posprandial. Se observó reducción de la glucosa plasmática en ayunas (GPA) a las 3 semanas, el primer momento en el que se midió la GPA. La incidencia observada de hipoglucemia en los pacientes tratados con sitagliptina fue similar a la de placebo. El peso corporal no aumentó respecto al basal con el tratamiento con sitagliptina. Se observaron mejoras en marcadores indirectos de la función de las células beta, incluida la HOMA- β (Valoración del modelo de homeostasis β , *Homeostasis Model Assessment*- β), el cociente de proinsulina a insulina y las medidas de la respuesta de las células beta a partir de la prueba de tolerancia a alimentos con muestreo frecuente. **Ensayos clínicos de sitagliptina en combinación con metformina:** En un ensayo clínico de 24 semanas, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de la adición de sitagliptina 100 mg una vez al día al tratamiento de metformina establecido, la sitagliptina proporcionó incrementos significativos en los parámetros glucémicos en comparación con placebo. El cambio del peso corporal respecto al basal fue similar en los pacientes tratados con sitagliptina en comparación con los tratados con placebo. En este ensayo, hubo una incidencia similar de hipoglucemia notificada en los pacientes tratados con sitagliptina o con placebo. En un ensayo factorial de 24 semanas, controlado con placebo, de tratamiento inicial, la administración de 50 mg de sitagliptina dos veces al día en combinación con metformina (500 mg o 1.000 mg dos veces al día) proporcionó incrementos significativos en los parámetros glucémicos en comparación con cualquiera de las dos monoterapias. La disminución del peso corporal con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la observada con metformina en monoterapia o con placebo; no hubo cambios respecto a la situación basal en los pacientes que recibieron sitagliptina en monoterapia. La incidencia de hipoglucemia fue similar entre los grupos de tratamiento. **Ensayo de sitagliptina en combinación con metformina y con una sulfonilurea:** Se diseñó un ensayo de 24 semanas de duración, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de la administración conjunta de sitagliptina (100 mg una vez al día) con glimepirida (en monoterapia o en combinación con metformina). La adición de sitagliptina al tratamiento combinado de glimepirida y metformina proporcionó incrementos significativos en los parámetros glucémicos. Los pacientes tratados con sitagliptina tuvieron un aumento del peso corporal moderado (+ 1,1 kg) en comparación con los pacientes que recibieron placebo. **Ensayo de sitagliptina en combinación con metformina y un agonista PPAR γ :** Se diseñó un ensayo a 26 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a la combinación de pioglitazona y metformina. La adición de sitagliptina a pioglitazona y metformina proporcionó mejoras significativas en los parámetros glucémicos. El cambio en el peso corporal desde el valor basal fue similar al de los pacientes tratados con sitagliptina en relación a placebo. La incidencia de hipoglucemia fue similar tanto en pacientes tratados con sitagliptina como con placebo. **Ensayo de sitagliptina en combinación con metformina e insulina:** Se diseñó un ensayo a 24 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a la insulina (a dosis estable al menos durante 10 semanas) con o sin metformina (al menos 1.500 mg). La dosis media diaria en pacientes que tomaban insulina pre-meclada fue de 70,9 U/día. La dosis media diaria en pacientes que tomaban insulina no pre-meclada (acción intermedia/acción prolongada) fue de 44,3 U/día. Los datos del 73 % de pacientes que también tomaron metformina se muestran en la Tabla 2. La adición de sitagliptina proporcionó mejoras significativas en los parámetros glucémicos. No hubo cambios significativos en el peso corporal desde el valor basal en ningún grupo. En un ensayo de 52 semanas, comparando la eficacia y la seguridad de la adición de 100 mg de sitagliptina una vez al día o de glipizida (una sulfonilurea) en pacientes cuya glucemia no se controlara adecuadamente con el tratamiento de metformina en monoterapia, los efectos de la sitagliptina fueron similares a la glipizida en la reducción de la HbA_{1c} (valoración media -0,7 % respecto al valor basal en la semana 52, con una HbA_{1c} basal de aproximadamente el 7,5 % en ambos grupos). La dosis media de glipizida empleada en el grupo comparador fue de 10 mg al día y aproximadamente el 40 % de los pacientes precisaron una dosis de glipizida \leq 5 mg/día durante todo el ensayo. Sin embargo, en el grupo de sitagliptina hubo más pacientes que abandonaron el tratamiento por falta de eficacia que los que lo hicieron en el grupo de glipizida. Los pacientes tratados con sitagliptina mostraron una disminución media significativa del peso corporal respecto al valor basal (-1,5 kg) en comparación con un aumento de peso significativo en los pacientes que recibieron glipizida (+1,1 kg). En este estudio, el cociente de proinsulina a insulina, un marcador de la eficiencia de la síntesis y la liberación de insulina, mejoró con la sitagliptina y se deterioró con el tratamiento con glipizida. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de sitagliptina (4,9 %) fue significativamente menor que en el grupo de glipizida (32,0 %). Un ensayo controlado con placebo de 24 semanas y con 660 pacientes fue diseñado para evaluar la eficacia en el ahorro de insulina y la seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a insulina largina con o sin metformina (al menos 1.500 mg) durante la intensificación del tratamiento con insulina. Entre los pacientes que tomaban metformina, la HbA_{1c} basal fue de 8,70 % y la dosis de insulina basal fue de 37 UI/día. Se enseñó a los pacientes a ajustar sus dosis de insulina largina en función de los valores de glucosa en ayunas obtenidos por punción en el dedo. Entre los pacientes que tomaban metformina, en la semana 24, el aumento de la dosis diaria de insulina fue de 19 UI/día en los pacientes tratados con sitagliptina y de 24 UI/día en los pacientes tratados con placebo. La reducción de la HbA_{1c} en los pacientes tratados con sitagliptina, metformina e insulina fue de -1,35 % en comparación con el -0,90 % en los pacientes tratados con placebo, metformina e insulina, una diferencia de -0,45 % [IC del 95 %: -0,62; -0,29]. La incidencia de hipoglucemia fue de 24,9 % en los pacientes tratados con sitagliptina, metformina e insulina y de 37,8 % en los pacientes tratados con placebo, metformina e insulina. La diferencia se debió principalmente a un mayor porcentaje de pacientes en el grupo placebo que experimentaron 3 o más episodios de hipoglucemia (9,1 vs 19,8 %). No hubo diferencia en la incidencia de hipoglucemia grave. **Metformina: Mecanismo de acción:** La metformina es una biguanida con efectos antihiperlipidémicos, que reduce la glucosa plasmática tanto basal como posprandial. No estimula la secreción de insulina y por tanto, no produce hipoglucemia. La metformina puede actuar a través de tres mecanismos: - Mediante reducción de la producción de glucosa hepática, inhibiendo la gluconeogénesis y la glucogenólisis. - En el músculo, aumentando moderadamente la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y la utilización de glucosa periférica - Retrasando la absorción de glucosa intestinal. La metformina estimula la síntesis de glucógeno intracelular actuando sobre la síntesis de glucógeno. La metformina aumenta la capacidad de transporte de tipos específicos de transportadores de glucosa de la membrana (GLUT-1 y GLUT-4). **Eficacia clínica y seguridad:** En

Tabla 2: Resultados en HbA_{1c} en los estudios controlados con placebo de terapia de combinación de sitagliptina y metformina.*

Estudio	Valor basal medio de HbA _{1c} (%)	Variación media respecto al HbA _{1c} basal (%)	Variación media corregida con placebo en la HbA _{1c} (%) (IC del 95 %)
100 mg de sitagliptina una vez al día añadida al tratamiento de metformina establecido* (N=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{††} (-0,8, -0,5)
100 mg de sitagliptina una vez al día añadida a la terapia combinada de glimepirida + metformina* (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{††} (-1,1, -0,7)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con pioglitazona + metformina [‡] (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{††} (-1,0, -0,5)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso de insulina + metformina [‡] (N=223)	8,7	-0,7 [‡]	-0,5 ^{‡†} (-0,7, -0,4)
Tratamiento inicial (dos veces al día) [§] : 50 mg de sitagliptina + 500 mg de metformina (N=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{††} (-1,8, -1,3)
Tratamiento inicial (dos veces al día) [§] : 50 mg de sitagliptina + 1.000 mg de metformina (N=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{††} (-2,3, -1,8)

*Población que incluye todos los pacientes tratados (análisis por intención de tratar (ITT)). [†]Medias de mínimos cuadrados ajustadas por estado de tratamiento antihiperlipidémico previo y valor basal. ^{††}p < 0,001 en comparación con placebo o placebo + terapia combinada. [‡]HbA_{1c} (%) en la semana 24. [§]HbA_{1c} (%) en la semana 26. [¶]Media de mínimos cuadrados ajustada por el uso de insulina en la Visita 1 (pre-meclada frente a no pre-meclada [acción intermedia o acción prolongada]), y el valor basal.

humanos, la metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo de los lípidos con independencia de su acción sobre la glucemia. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en ensayos clínicos controlados, a medio o largo plazo: la metformina reduce el colesterol total, el cLDL y los niveles de triglicéridos. En el ensayo prospectivo aleatorizado (UKPDS) se ha establecido el efecto beneficioso a largo plazo del control intensivo de la glucemia en la diabetes tipo 2. El análisis de los resultados de pacientes con sobrepeso tratados con metformina después del fracaso de la dieta sola demostró: - Una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo de metformina (29,8 acontecimientos/1.000 pacientes-años) frente a la dieta sola (43,3 acontecimientos/1.000 pacientes-años), p=0,0023 y frente a los grupos de terapia combinada con sulfonilurea y monoterapia con insulina (40,1 acontecimientos/1.000 pacientes-años), p = 0,0034. - Una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier mortalidad relacionada con la diabetes: metformina, 7,5 acontecimientos/1.000 pacientes-años, dieta sola, 12,7 acontecimientos/1.000 pacientes-años, p = 0,017. - Una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad global: metformina, 13,5 acontecimientos/1.000 pacientes-años frente a dieta sola, 20,6 acontecimientos/1.000 pacientes-años (p = 0,011) y frente a los grupos de terapia combinada con sulfonilurea y monoterapia con insulina, 18,9 acontecimientos/1.000 pacientes-años (p = 0,021) - una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina, 11 acontecimientos/1.000 pacientes-años, dieta sola, 18 acontecimientos/1.000 pacientes-años, (p = 0,01). El TECOS fue un estudio aleatorizado en 14.671 pacientes en la población por intención de tratar con una HbA_{1c} de \geq 6,5 a 8,0 % con enfermedad cardiovascular establecida que recibió sitagliptina (7.332) 100 mg al día (o 50 mg al día si la TFGe basal era \geq 30 y < 50 ml/min/1,73 m²) o placebo (7.339) añadido al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA_{1c} y de los factores de riesgo cardiovascular. No se incluyeron en el estudio los pacientes con una TFGe < 30 ml/min/1,73 m². La población del estudio incluyó 2.004 pacientes de \geq 75 años de edad y 3.324 pacientes con insuficiencia renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m²). En el transcurso del estudio, la diferencia total estimada media (desviación estándar) en la HbA_{1c} entre los grupos de sitagliptina y placebo fue de 0,29 % (0,01); IC del 95 % (-0,32, -0,27); p < 0,001. El criterio de valoración principal cardiovascular fue una combinación del primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable. Los criterios de valoración secundarios cardiovasculares incluyeron el primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal; aparición de los componentes individuales del criterio de valoración principal compuesto; la mortalidad por cualquier causa; y la hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva. Tras una mediana de seguimiento de 3 años, sitagliptina, añadido al tratamiento habitual, no aumentó el riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos importantes o el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca comparado con el tratamiento habitual sin sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 (Tabla 3). **Población pediátrica:** La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Efficib en todos los grupos de población pediátrica con diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica). **5.2 Propiedades farmacocinéticas: Efficib:** El estudio de bioequivalencia en pacientes sanos demostró que los comprimidos de terapia combinada de Efficib (sitagliptina/metformina clorhidrato) son bioequivalentes a la administración conjunta de sitagliptina fosfato y metformina clorhidrato como comprimidos individuales. Las siguientes afirmaciones reflejan las propiedades farmacocinéticas de los principios activos individuales de Efficib. **Sitagliptina: Absorción:** Después de la administración oral de una dosis de 100 mg a pacientes sanos, la sitagliptina se absorbió rápidamente, produciéndose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de T_{max}) de 1 a 4 horas después de la dosis, el AUC plasmático medio de sitagliptina fue de 8,52 μ M h, la C_{max} fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de la sitagliptina es de aproximadamente el 87 %. Como la administración de sitagliptina con una comida rica en grasas no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética del fármaco, la sitagliptina puede administrarse con o sin alimentos. El AUC plasmático de la sitagliptina aumentó de forma proporcional a la dosis. No se estableció la

Tabla 3: Tasas del criterio de valoración cardiovascular compuesto y de los criterios de valoración secundarios claves:

	Sitagliptina 100 mg		Placebo		Cociente de riesgos (Hazard Ratio) (IC del 95%)	Valor de p*
	N (%)	Tasa de incidencia por 100 pacientes-año*	N (%)	Tasa de incidencia por 100 pacientes-año*		
Análisis de la población por intención de tratar						
Número de pacientes	7.332		7.339			
Criterio de valoración principal compuesto (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Criterio de valoración secundario compuesto (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Resultado secundario						
Muerte cardiovascular	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Todos los infartos de miocardio (mortales y no mortales)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Todos los accidentes cerebrovasculares (mortales y no mortales)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Hospitalización por angina inestable	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Muerte por cualquier causa	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Hospitalización por insuficiencia cardíaca [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

*La tasa de incidencia por 100 pacientes-año se calcula como $100 \times (\text{número total de pacientes con } \geq 1 \text{ acontecimiento durante el período de exposición elegible dividido por el total de pacientes-año de seguimiento})$. [†]Basado en un modelo de Cox estratificado por región. Para los criterios de valoración compuestos, los valores de p corresponden a una prueba de no-inferioridad cuyo objetivo es demostrar que el cociente de riesgos es menor de 1,3. Para todos los demás criterios de valoración, los valores de p corresponden a una prueba de las diferencias en las tasas de riesgo.

[‡]El análisis de hospitalización por insuficiencia cardíaca se ajustó por antecedentes de insuficiencia cardíaca al inicio del estudio.

glucoproteína P (hasta 250 μM) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes. En un ensayo clínico, la sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que la sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P. **Características en pacientes:** La farmacocinética de la sitagliptina fue, por lo general, similar en pacientes sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. **Insuficiencia renal:** Se realizó un ensayo a dosis única, abierto, para evaluar la farmacocinética de una dosis reducida de sitagliptina (50 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica en comparación con pacientes control sanos normales. El ensayo incluyó a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, así como pacientes con ERT en hemodiálisis. Además, los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (incluido ERT) fueron evaluados mediante análisis de farmacocinética poblacional. Comparado con los voluntarios sanos normales de control, el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 1,2 veces y 1,6 veces en pacientes con insuficiencia renal leve ($\text{TFG} \geq 60 \text{ a } < 90 \text{ ml/min}$) y pacientes con insuficiencia renal moderada ($\text{TFG} \geq 45 \text{ a } < 60 \text{ ml/min}$), respectivamente. Debido a que los aumentos de esta magnitud no son clínicamente significativos, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes. En los pacientes con insuficiencia renal moderada ($\text{TFG} \geq 30 \text{ a } < 45 \text{ ml/min}$), el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 2 veces y aproximadamente 4 veces en los pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{TFG} < 30 \text{ ml/min}$), incluso en los pacientes con ERT en hemodiálisis. La sitagliptina se eliminó moderadamente por hemodiálisis (13,5 % durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas de duración comenzando 4 horas después de la dosis). **Insuficiencia hepática:** No es necesario realizar un ajuste de la dosis de sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación ≤ 9 en la escala Child-Pugh). No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación > 9 en la escala Child-Pugh). Sin embargo, como la sitagliptina se elimina fundamentalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de la sitagliptina. **Pacientes de edad avanzada:** No se requiere realizar un ajuste de la dosis en base a la edad de los pacientes. La edad no tuvo un impacto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la sitagliptina de acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en fase I y fase II. Los pacientes ancianos (de 65 a 80 años) tuvieron unas concentraciones plasmáticas de sitagliptina aproximadamente un 19 % superior a las obtenidas en pacientes más jóvenes. **Pacientes pediátricos:** No se han realizado estudios con sitagliptina en pacientes pediátricos. **Otras características de los pacientes:** No se necesita realizar ajuste de la dosis en función del género, la raza o el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes. Estas características no tuvieron efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de la sitagliptina de acuerdo con un análisis farmacocinético combinado de los datos obtenidos en fase I y con un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en fase I y fase II. **Metformina: Absorción:** Después de una dosis oral de metformina, el T_{max} es de 2,5 h. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de metformina es de aproximadamente el 50-60 % en pacientes sanos. Después de una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30 %. Después de la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se supone que la farmacocinética de la absorción de la metformina no es lineal. A las dosis y pautas posológicas habituales de la metformina, se alcanzan concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio a las 24-48 horas y generalmente son menores de 1 $\mu\text{g/ml}$. En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina (C_{max}) no superaron los 5 $\mu\text{g/ml}$, incluso con las dosis máximas. La comida reduce la magnitud y retrasa ligeramente la absorción de la metformina. Después de la administración de una dosis de 850 mg, se observó una concentración plasmática máxima un 40 % menor, una reducción del 25 % en el AUC y una prolongación de 35 minutos del tiempo hasta la obtención de la concentración plasmática máxima. Se desconoce la relevancia clínica de esta disminución. **Distribución:** La unión a proteínas plasmáticas es despreciable. La metformina se reparte en los eritrocitos. La concentración máxima sanguínea es menor que la concentración máxima plasmática y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos muy probablemente representan un compartimento de distribución secundario. El V_d medio varió entre 63 y 276 litros. **Biotransformación:** La metformina se excreta de forma inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en los humanos. **Eliminación:** El aclaramiento renal de la metformina es $> 400 \text{ ml/min}$, lo que indica que la metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después de una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 h. Cuando la función renal está afectada, el aclaramiento renal se reduce en proporción al de la creatinina y por tanto, se prolonga la semivida de eliminación, conduciendo a niveles aumentados de metformina en el plasma. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad:** No se han realizado estudios en animales con Efficib. En un estudio de 16 semanas en el que perros fueron tratados con metformina en monoterapia o con una combinación de metformina y sitagliptina, no se observó una toxicidad adicional en los animales tratados con la combinación. El NOEL en estos estudios fue determinado a una exposición a sitagliptina de aproximadamente 6 veces la exposición en humanos y una exposición a metformina de 2,5 veces la exposición en humanos. Los datos siguientes son hallazgos en estudios realizados con sitagliptina o metformina individualmente. **Sitagliptina:** Se observaron toxicidad renal y hepática en roedores con valores de exposición sistémica de 58 veces superiores al nivel de exposición en humanos, mientras que el nivel sin efecto se encontró a 19 veces el nivel de exposición en humanos. Se observaron anomalías en los dientes incisivos en ratas a niveles de exposición 67 veces superiores al nivel de exposición clínica; el nivel sin efecto de este hallazgo fue de 58 veces, de acuerdo con el estudio de 14 semanas en ratas. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos. Se observaron signos físicos transitorios relacionados con el tratamiento, algunos de los cuales sugieren toxicidad neural, como respiración con la boca abierta, salivación, vómitos blancos espumosos, ataxia, temblor, reducción de la actividad y/o postura encorvada en perros a niveles de exposición aproximadamente 23 veces superiores al nivel de exposición clínica. Además, se observó degeneración del músculo esquelético de muy leve a leve histológicamente con dosis que produjeron niveles de exposición sistémica de aproximadamente 23 veces superior al nivel de exposición en humanos. Se encontró un nivel sin efecto de estos hallazgos con una exposición de 6 veces el nivel de exposición clínico. No se ha demostrado que la sitagliptina sea genotóxica en estudios preclínicos. La sitagliptina no resultó carcinógena en ratones. En ratas, hubo un aumento de la incidencia de adenomas hepáticos y carcinoma con niveles de exposición sistémicos 58 veces superiores al nivel de exposición en humanos. Como se ha demostrado que la hepatotoxicidad se correlaciona con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, este aumento de la incidencia de tumores hepáticos en ratas, probablemente fue secundario a toxicidad hepática crónica producida por la administración de esta dosis alta. Debido al elevado margen de seguridad (19 veces a este nivel sin efecto), estos cambios neoplásicos no se consideran relevantes para la situación en humanos. No se observaron efectos sobre la fertilidad relacionados con el tratamiento en ratas macho ni en hembras que recibieron sitagliptina antes de los emparejamientos y durante los mismos. En un estudio de desarrollo pre/postnatal realizado en ratas, la sitagliptina no mostró efectos adversos. Los estudios de toxicidad reproductiva mostraron una incidencia ligeramente aumentada relacionada con el tratamiento de malformaciones de las costillas fetales (costillas ausentes, hipoplásicas y onduladas) en la progenie de ratas expuestas a niveles de exposición sistémica más de 29 veces los

proporcionalidad a la dosis para C_{max} y $C_{24\text{hr}}$ (la C_{max} aumentó más que lo proporcional a la dosis y la $C_{24\text{hr}}$ aumentó menos que lo proporcional a la dosis).

Distribución: El volumen medio de distribución en el estado de equilibrio después de una dosis intravenosa única de 100 mg de sitagliptina a pacientes sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina unida reversiblemente a las proteínas plasmáticas es baja (38 %). **Biotransformación:** La sitagliptina se elimina mayoritariamente de forma inalterada en la orina y el metabolismo es una vía menor. Aproximadamente, el 79 % de la sitagliptina se excreta inalterada en la orina. Después de una dosis oral de [¹⁴C]sitagliptina, aproximadamente el 16 % de la radiactividad se excretó como metabolitos de la sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos a niveles traza y no se espera que contribuyan a la actividad inhibidora de la DPP-4 plasmática de la sitagliptina. Los estudios *in vitro* indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina es CYP3A4, con contribución de CYP2C8. Los datos *in vitro* demostraron que la sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP, CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 y no es inductor de CYP3A4 y CYP1A2.

Eliminación: Después de la administración de una dosis oral de [¹⁴C]sitagliptina a pacientes sanos, aproximadamente el 100 % de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13 %) o la orina (87 %) en la semana siguiente a la administración. La semivida ($t_{1/2}$) terminal aparente después de una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas. La sitagliptina se acumula sólo mínimamente con múltiples dosis. El aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 ml/min. La eliminación de la sitagliptina se produce fundamentalmente por excreción renal y conlleva secreción tubular activa. La sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos humano 3 (hOAT-3) que puede participar en la eliminación renal de la sitagliptina. No se ha establecido la importancia clínica de hOAT-3 en el transporte de la sitagliptina. La sitagliptina es también un sustrato de la glucoproteína P, que puede estar implicada también en la mediación de la eliminación renal de la sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína P, no redujo el aclaramiento renal de la sitagliptina. La sitagliptina no es un sustrato de los transportadores OCT2 o OAT1 o PEP1T1/2. *In vitro*, la sitagliptina no inhibió el transporte mediado por OAT3 ($\text{CI}_{50} = 160 \mu\text{M}$) o la

niveles de exposición en humanos. Se observó toxicidad materna en conejos a más de 29 veces los niveles de exposición en humanos. Debido a los altos márgenes de seguridad, estos hallazgos no sugieren un riesgo relevante para la reproducción humana. La sitagliptina se secreta en cantidades considerables en la leche de las ratas lactantes (cociente leche/plasma: 4:1). **Metformina:** Los datos preclínicos sobre metformina no revelan riesgo especial para los seres humanos de acuerdo con los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinógeno, toxicidad para la reproducción. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** Núcleo del comprimido: Celulosa microcristalina (E460), Povidona K29/32 (E1201), Laurilsulfato sódico, Estearil fumarato sódico. **Recubrimiento:** Alcohol polivinílico, Macrogol 3350, Talco (E553b), Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro rojo (E172), Óxido de hierro negro (E172). **6.2 Incompatibilidades:** No procede. **6.3 Período de validez:** 2 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 30°C. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Blísteres opacos (PVC/PE/PVDC y aluminio). Envases de 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 comprimidos recubiertos con película, envase múltiple conteniendo 196 (2 cajas de 98) y 168 (2 cajas de 84) comprimidos recubiertos con película. Envase de 50 x 1 comprimidos recubiertos con película en blíster precortado unidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación:** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Países Bajos. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/08/457/008. EU/1/08/457/009. EU/1/08/457/010. EU/1/08/457/011. EU/1/08/457/012. EU/1/08/457/013. EU/1/08/457/014. EU/1/08/457/016. EU/1/08/457/018. EU/1/08/457/021. EU/1/08/457/022. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 16/julio/2008. Fecha de la última renovación: 13/marzo/2013. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 06/2018. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. **11. PRESENTACIONES Y PVP:** Efficib 50 mg/1.000 mg, envase con 56 comprimidos, 61,19 € (IVA). Con receta médica. Financiado por el SNS con aportación reducida. **12. FECHA DE ELABORACION DEL MATERIAL:** Noviembre 2019.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: TESAVEL 25 mg comprimidos recubiertos con película. TESAVEL 50 mg comprimidos recubiertos con película. TESAVEL 100 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** TESAVEL 25 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene sitagliptina fosfato monohidrato equivalente a 25 mg de sitagliptina. TESAVEL 50 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene sitagliptina fosfato monohidrato equivalente a 50 mg de sitagliptina. TESAVEL 100 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene sitagliptina fosfato monohidrato equivalente a 100 mg de sitagliptina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** TESAVEL 25 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimido recubierto con película, redondo, de color rosa, con "221" por una cara. TESAVEL 50 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimido recubierto con película, redondo, de color beige claro, con "112" por una cara. TESAVEL 100 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimido recubierto con película, redondo, de color beige, con "277" por una cara. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** TESAVEL está indicado para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2: - Como monoterapia: - en pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y para los que el uso de metformina no es adecuado debido a contraindicaciones o intolerancia. - Como terapia oral doble en combinación con: - metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento de metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado. - una sulfonilurea en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola, no proporcionen un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia. - un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPAR γ) (por ejemplo tiazolidindiona) cuando el uso de agonista PPAR γ es adecuado y en aquellos casos en los que la dieta y el ejercicio, junto al tratamiento de un agonista PPAR γ solo, no proporcionen un control glucémico adecuado. - Como terapia oral triple en combinación con: - una sulfonilurea y metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado. - un agonista PPAR γ y metformina cuando el uso de agonista PPAR γ es adecuado y en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado. TESAVEL está además indicado como terapia adicional a insulina (con o sin metformina) en los casos en los que la dieta y el ejercicio más una dosis estable de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado. **4.2 Posología y forma de administración:** Posología: La dosis es de 100 mg de sitagliptina una vez al día. Cuando se usa en combinación con metformina y un agonista PPAR γ debe mantenerse la dosis de metformina y/o del agonista PPAR γ y TESAVEL administrarse de forma concomitante. Cuando TESAVEL se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4) Si se omite una dosis de TESAVEL, debe tomarse en cuanto el paciente se acuerde. No debe tomarse una dosis doble el mismo día. Poblaciones especiales: **Insuficiencia renal:** Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal deben ser controladas. En pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular (TFG) ≥ 60 a < 90 ml/min ≥ 50 ml/min), no se requiere un ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 45 a < 60 ml/min) no se requiere un ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 30 a < 45 ml/min) la dosis de TESAVEL es de 50 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave TFG > 15 a < 30 ml/min o con enfermedad renal terminal (TFG < 15 ml/min), incluidos aquellos que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis de TESAVEL es 25 mg una vez al día. El tratamiento puede ser administrado sin tener en cuenta el tiempo de diálisis. Debido a que hay un ajuste de dosis basado en la función renal, se recomienda una evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento con TESAVEL y posteriormente de forma periódica. **Insuficiencia hepática:** No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado TESAVEL en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe tener cuidado (ver sección 5.2). Sin embargo, dado que sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de sitagliptina. **Pacientes de edad avanzada:** No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad. **Población pediátrica:** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de sitagliptina en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos. **Forma de administración:** TESAVEL puede tomarse con o sin alimentos. **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.4 y 4.8). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo: Generales:** No debe utilizarse TESAVEL en pacientes con diabetes tipo 1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética. **Pancreatitis aguda:** El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la desaparición de la pancreatitis después de la interrupción de la sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de TESAVEL como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser interrumpida; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con TESAVEL. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Hipoglucemia cuando se usa en combinación con otros medicamentos antihiperoglucemiantes: En los ensayos clínicos de TESAVEL en monoterapia y en terapia combinada con medicamentos con un efecto hipoglucemiante no conocido (p.ej., metformina y/o un agonista PPAR γ), los índices de hipoglucemia notificados con sitagliptina fueron similares a los índices de los pacientes tratados con placebo. Se ha observado hipoglucemia cuando se usa sitagliptina en combinación con insulina o una sulfonilurea. Por tanto, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.2). **Insuficiencia renal:** Sitagliptina se excreta por vía renal. Para lograr concentraciones de sitagliptina en plasma similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con TFG < 45 ml/min, así como en pacientes con ERT que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver las secciones 4.2 y 5.2). Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal deben ser controladas. **Reacciones de hipersensibilidad:** Se han recogido notificaciones post-comercialización de reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, incluido el síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones ocurrió en los tres primeros meses desde el inicio del tratamiento, algunos casos sucedieron después de la primera dosis. Si hay sospecha de una reacción de hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento con TESAVEL. Se deben evaluar otras causas potenciales del acontecimiento e iniciar un tratamiento alternativo para la diabetes. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Efectos de otros fármacos sobre sitagliptina:** Los datos clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas por la coadministración de medicamentos es bajo. Los ensayos *in vitro* indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de sitagliptina es la CYP3A4, con contribución de la CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluyendo la vía de la CYP3A4, sólo tiene un pequeño papel en el aclaramiento de sitagliptina. El metabolismo puede tener una función más importante en la eliminación de sitagliptina en el curso de la insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o con ERT. El efecto de los inhibidores potentes de la CYP3A4, en caso de insuficiencia renal, no se ha evaluado en un ensayo clínico. Los ensayos *in vitro* de transporte mostraron que sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína p y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido *in vitro* por probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera bajo. No se ha evaluado *in vivo* la administración concomitante de inhibidores de OAT3. **Metformina:** La coadministración de dosis repetidas de 1.000 mg de metformina dos veces al día con 50 mg de sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2. **Ciclosporina:** Se llevó a cabo un ensayo para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína p, sobre la farmacocinética de sitagliptina. La coadministración de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó los valores de AUC y C_{max} de sitagliptina en aproximadamente el 29 % y el 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de sitagliptina no se alteró de forma significativa. Por tanto, no es de esperar que se produzcan interacciones importantes con otros inhibidores de la glucoproteína p. **Efectos de sitagliptina sobre otros fármacos: Digoxina:** Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11 % y la C_{max} plasmática una media de 18 %. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante sitagliptina y digoxina. Los datos *in vitro* sugieren que sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas del CYP450. En los ensayos clínicos, sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, warfarina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones *in vivo* con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y transportador de cationes orgánicos (OCT). Sitagliptina puede ser un inhibidor moderado de la glucoproteína p *in vivo*. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia: Embarazo:** No hay datos adecuados sobre el uso de sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis altas (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Ante la falta de datos en humanos, no debe utilizarse TESAVEL durante el embarazo. **Lactancia:** Se desconoce si sitagliptina se excreta en la leche materna humana. Los estudios realizados en animales han mostrado la excreción de sitagliptina en la leche materna. No debe utilizarse TESAVEL durante la lactancia. **Fertilidad:** Los datos en animales no sugieren un efecto del tratamiento con sitagliptina sobre la fertilidad masculina y femenina. Los datos en humanos son insuficientes. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de TESAVEL sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado casos de mareos y somnolencia. Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa TESAVEL en combinación con una sulfonilurea o con insulina. **4.8 Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad:** Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (4,7 %-13,8 %) e insulina (9,6 %) (ver sección 4.4). **Tabla de reacciones adversas:** Las reacciones adversas se indican a continuación (Tabla 1) clasificadas por sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/100$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Descripción de reacciones adversas seleccionadas:** Además de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento descritas anteriormente, las reacciones adversas notificadas independientemente de la relación causal con el medicamento y que se producen en al menos un 5 %, y más frecuentemente en pacientes tratados con sitagliptina, fueron, infección del tracto respiratorio superior y nasofaringitis. Otras reacciones adversas notificadas independientemente de la relación causal con el medicamento que se produjeron con más frecuencia en los pacientes tratados con sitagliptina (sin alcanzar el nivel del 5 %, pero que se produjeron con una incidencia superior al 0,5% y más alta en el grupo de sitagliptina que en el grupo control) fueron artrosis y dolor en las extremidades. Algunas reacciones adversas

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina en monoterapia y en la experiencia post-comercialización:

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
trombocitopenia	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	
reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas ^{*,†}	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
hipoglucemia [†]	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
dolor de cabeza	Frecuente
mareo	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
enfermedad pulmonar intersticial [†]	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	
estreñimiento	Poco frecuente
vómitos [*]	Frecuencia no conocida
pancreatitis aguda ^{*,†,‡}	Frecuencia no conocida
pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante ^{*,‡}	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
prurito [*]	Poco frecuente
angioedema ^{*,†}	Frecuencia no conocida
erupción cutánea ^{*,†}	Frecuencia no conocida
urticaria ^{*,†}	Frecuencia no conocida
vasculitis cutánea ^{*,†}	Frecuencia no conocida
enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson ^{*,†}	Frecuencia no conocida
penfigoide bulloso [*]	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
artralgia [*]	Frecuencia no conocida
mialgia [*]	Frecuencia no conocida
dolor de espalda [*]	Frecuencia no conocida
artropatía [*]	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	
función renal alterada [*]	Frecuencia no conocida
insuficiencia renal aguda [*]	Frecuencia no conocida

^{*}Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia post-comercialización.

[†]Ver sección 4.4. [‡]Ver a continuación. *Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS.*

se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de sitagliptina con otros medicamentos antidiabéticos que en los estudios de sitagliptina en monoterapia. Reacciones adversas como hipoglucemia (muy frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), gripe (frecuente con insulina (con o sin metformina)), náusea y vómitos (frecuentes con metformina), flatulencia (frecuente con metformina o pioglitazona), estreñimiento (frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), edema periférico (frecuente con pioglitazona o la combinación de pioglitazona y metformina), somnolencia y diarrea (poco frecuentes con metformina) y sequedad de boca (poco frecuente con insulina (con o sin metformina)). *Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS:* El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con sitagliptina (TECOS) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA_{1c} y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,7 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 2,5 % en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1,0 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,7 % en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de acontecimientos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2 % en los pacientes tratados con placebo. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobredosis:** Durante los ensayos clínicos controlados en pacientes sanos, fueron administradas dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. En un ensayo con una dosis de 800 mg de sitagliptina, se observaron aumentos mínimos del QTc, que no se consideraron clínicamente relevantes. No hay experiencia con dosis mayores de 800 mg en ensayos clínicos. En ensayos clínicos de Fase I a dosis múltiples, no se observaron reacciones adversas relacionadas con dosis de hasta 600 mg de sitagliptina por día durante periodos de hasta 10 días y dosis de 400 mg de sitagliptina por día durante periodos de hasta 28 días. En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte habituales, p. ej., eliminar el material no absorbido del tubo digestivo, realizar un seguimiento clínico (incluso hacer un electrocardiograma) y, en caso necesario, instaurar un tratamiento de soporte. Sitagliptina se dializa modestamente. En los ensayos clínicos, se eliminó aproximadamente el 13,5 % de la dosis durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Si es clínicamente apropiado, puede considerarse una hemodiálisis prolongada. Se desconoce si sitagliptina es dializable mediante diálisis peritoneal. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:** **5.1 Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos usados en diabetes, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), código ATC: A10BH01. Mecanismo de acción: TESAVEL pertenece a una clase de antihiperglucemiantes orales que se denominan inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4). La mejoría del control glucémico observada con este medicamento podría estar mediada por un aumento de los niveles de hormonas incretinas activas. Las incretinas, incluidos el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínotropo dependiente de la glucosa (GIP), son liberadas por el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Si las concentraciones de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células β pancreáticas mediante vías de señalización intracelulares en las que interviene el AMP cíclico. El tratamiento con GLP-1 o con inhibidores de la DPP-4 en modelos animales de diabetes tipo 2 ha demostrado mejorar el grado de respuesta a la glucosa de las células β y estimular la biosíntesis y la liberación de insulina. Con unos niveles de insulina elevados, aumenta la captación tisular de glucosa. Además, el GLP-1 reduce la secreción de glucagón de las células α pancreáticas. Concentraciones de glucagón disminuidas, junto con niveles elevados de insulina, conducen a una producción reducida de glucosa hepática, dando lugar a una disminución de la glucemia. Los efectos de GLP-1 y del GIP son glucosa dependientes de tal manera que cuando la glucemia es baja, no se observa estimulación de la liberación de insulina ni supresión de la secreción de glucagón por el GLP-1. Para ambos, GLP-1 y GIP, la estimulación de liberación de insulina se intensifica con subidas de glucosa por encima de lo normal. Además, el GLP-1 no altera la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia. La actividad del GLP-1 y del GIP está limitada por la enzima DPP-4, que hidroliza rápidamente las hormonas incretinas para formar productos inactivos. La sitagliptina evita la hidrólisis de las hormonas incretinas por la DPP-4, con lo que aumentan las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1 y GIP. Al estimular los niveles de incretinas activas, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y reduce los niveles de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente. En pacientes con diabetes tipo 2 que presentan hiperglucemia, estos cambios en los niveles de insulina y glucagón producen bajas concentraciones de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) y de glucosa en ayunas y postprandial. El mecanismo glucosa dependiente de sitagliptina es diferente al mecanismo de las sulfonilureas, el cual incrementa la secreción de insulina incluso cuando los niveles de glucosa son bajos y puede conducir a hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y pacientes normales. Sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima DPP-4, y no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 o DPP-9 a concentraciones terapéuticas. En un ensayo de dos días de duración en pacientes sanos, la administración de sitagliptina en monoterapia incrementó las concentraciones de GLP-1 activo, mientras que la administración de metformina en monoterapia incrementó las concentraciones tanto de GLP-1 activo como de GLP-1 total en un grado similar. La co-administración de sitagliptina y metformina tuvo un efecto aditivo sobre las concentraciones de GLP-1 activo. La administración de sitagliptina, pero no metformina, incrementó las concentraciones de GIP activo. **Eficacia clínica y seguridad:** En general, el control glucémico mejoró con sitagliptina cuando se administró en monoterapia o en terapia de combinación (ver Tabla 2). Se han realizado dos ensayos para evaluar la eficacia y la seguridad de sitagliptina en monoterapia. El tratamiento con 100 mg de sitagliptina una vez al día, en monoterapia, logró una mejoría significativa en la HbA_{1c} en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y en la glucosa postprandial a las 2 horas (GPP a las 2 horas) comparada con placebo, en 2 ensayos, uno de 18 semanas de duración y otro de 24 semanas. Se observó mejoría de los marcadores indirectos (subrogados) de la función de las células β , tales como HOMA- β (*Homeostasis Model Assessment- β*), relación entre proinsulina e insulina, y medidas del grado de respuesta de las

células β en la prueba de tolerancia a la comida con muestras frecuentes. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con sitagliptina fue similar a la del placebo. El peso corporal no aumentó respecto al basal tras el tratamiento con sitagliptina en ningún ensayo, comparado con una pequeña reducción del peso en los pacientes tratados con placebo. Sitagliptina 100 mg una vez al día proporcionó mejoras significativas en los parámetros glucémicos comparados con placebo en dos ensayos de 24 semanas con sitagliptina como tratamiento adicional, uno en combinación con metformina y el otro en combinación con pioglitazona. El cambio en el peso corporal desde el valor basal fue similar al de pacientes tratados con sitagliptina en relación a placebo. En estos ensayos, hubo una incidencia similar de hipoglucemia notificada en los pacientes tratados con sitagliptina o placebo. Se diseñó un ensayo a 24 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a gliclazida sola o a gliclazida en combinación con metformina. La adición de sitagliptina a cualquiera de los dos, gliclazida sola o gliclazida y metformina, proporcionó mejoras significativas en los parámetros glucémicos. Los pacientes tratados con sitagliptina obtuvieron una ganancia modesta de peso corporal comparado con los pacientes tratados con placebo. Se diseñó un ensayo a 26 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a la combinación de pioglitazona y metformina. La adición de sitagliptina a pioglitazona y metformina proporcionó mejoras significativas en los parámetros glucémicos. El cambio en el peso corporal desde el valor basal fue similar al de pacientes tratados con sitagliptina en relación a placebo. La incidencia de hipoglucemia fue similar tanto en pacientes tratados con sitagliptina como con placebo. Se diseñó un ensayo a 24 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a la insulina (a dosis estable al menos durante 10 semanas) con o sin metformina (al menos 1.500 mg). La dosis media diaria en pacientes que tomaban insulina pre-mezclada fue de 70,9 U/día. La dosis media diaria en pacientes que tomaban insulina no pre-mezclada (acción intermedia/acción prolongada) fue de 44,3 U/día. La adición de sitagliptina a insulina proporcionó mejoras significativas en los parámetros glucémicos. No hubo cambios significativos en el peso corporal desde el valor basal en ningún grupo. En un ensayo factorial de 24 semanas controlado con placebo en terapia inicial, sitagliptina 50 mg dos veces al día en combinación con metformina (500 mg o 1.000 mg dos veces al día) logró una mejoría significativa de la glucemia comparada con cualquier monoterapia. La reducción del peso corporal con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la observada con metformina sola o placebo; no hubo cambios frente al valor basal en los pacientes con sitagliptina sola. La incidencia de hipoglucemia fue similar en los grupos de tratamiento. Se diseñó un ensayo a 24 semanas controlado con un comparador activo (metformina) para evaluar la eficacia y seguridad de 100 mg sitagliptina una vez al día (N=528) comparado con metformina (N=522), en pacientes tratados con dieta y ejercicio, con un control glucémico inadecuado y que no habían sido tratados con ningún hipoglucemiente (al menos en los 4 últimos meses). La dosis media de metformina fue de 1.900 mg aproximadamente por día. La reducción en la HbA_{1c} frente al valor basal medio de 7,2 %, fue de -0,43 % para sitagliptina y de -0,57 % para metformina (análisis Por Protocolo). La incidencia global de reacciones adversas gastrointestinales que se consideraron relacionadas con el fármaco fue de 2,7 % en los pacientes tratados con sitagliptina en comparación con 12,6 % en los pacientes tratados con metformina. La incidencia de hipoglucemia no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento (sitagliptina, 1,3 %; metformina, 1,9 %). El peso corporal frente al valor basal se redujo en ambos grupos (sitagliptina, -0,6 kg; metformina, -1,9 kg). En un ensayo que comparaba la eficacia y la seguridad de la adición de 100 mg de sitagliptina una vez al día o gliclazida (una sulfonilurea) en pacientes con un control glucémico inadecuado con el tratamiento de metformina en monoterapia, sitagliptina fue similar a la gliclazida en la reducción de la HbA_{1c}. La dosis media de gliclazida usada en el grupo comparador, fue de 10 mg al día; aproximadamente el 40 % de los pacientes requirieron una dosis de gliclazida de \leq 5 mg/día a lo largo del ensayo. Sin embargo, en el grupo de sitagliptina interrumpieron el tratamiento debido a la falta de eficacia más pacientes que en el grupo de gliclazida. Los pacientes tratados con sitagliptina mostraron una reducción media significativa del peso corporal frente al valor basal, en comparación con un aumento de peso significativo en los pacientes tratados con gliclazida (-1,5 frente a +1,1 kg). En este ensayo, la relación entre proinsulina e insulina, un marcador de la eficiencia de la síntesis y liberación de la insulina, mejoró con sitagliptina y se deterioró con el tratamiento con gliclazida. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de sitagliptina (4,9 %) fue significativamente menor que la del grupo de gliclazida (32,0 %). Un ensayo controlado con placebo de 24 semanas y con 660 pacientes fue diseñado para evaluar la eficacia en el ahorro de insulina y la seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a insulina glargina con o sin metformina (al menos 1.500 mg) durante la intensificación del tratamiento con insulina. La HbA_{1c} basal fue de 8,74 % y la dosis de insulina basal fue de 37 U/día. Se enseñó a los pacientes a ajustar sus dosis de insulina glargina en función de los valores de glucosa en ayunas obtenidos por punción en el dedo. En la semana 24, el aumento de la dosis diaria de insulina fue de 19 U/día en los pacientes tratados con sitagliptina y de 24 U/día en los pacientes tratados con placebo. La reducción de la HbA_{1c} en los pacientes tratados con sitagliptina e insulina (con o sin metformina) fue de -1,31 % en comparación con el -0,87 % en los pacientes tratados con placebo e insulina (con o sin metformina), una diferencia de -0,45 % [IC del 95 %: -0,60; -0,29]. La incidencia de hipoglucemia fue de 25,2 % en los pacientes tratados con sitagliptina e insulina (con o sin metformina) y de 36,8 % en los pacientes tratados con placebo e insulina (con o sin metformina). La diferencia se debió principalmente a un mayor porcentaje de pacientes en el grupo placebo que experimentaron 3 o más episodios de hipoglucemia grave. Se realizó un ensayo clínico en el que se comparó sitagliptina 25 o 50 mg una vez al día frente a dosis de gliclazida de 2,5 a 20 mg/día en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. Este ensayo se realizó en 423 pacientes con insuficiencia renal crónica (tasa de filtración glomerular estimada de $<$ 50 ml/min). Después de 54 semanas, la reducción media a partir del valor basal en la HbA_{1c} fue de -0,76 % con sitagliptina y -0,64 % con gliclazida (análisis por protocolo). En este ensayo, el perfil de eficacia y seguridad de sitagliptina a 25 o 50 mg una vez al día fue generalmente similar al observado en otros ensayos de monoterapia en pacientes con función renal normal. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de sitagliptina (6,2 %) fue significativamente menor que en el grupo de gliclazida (17,0 %). También hubo una diferencia significativa entre los grupos con respecto al cambio en el peso corporal a partir del valor basal (sitagliptina -0,6 kg; gliclazida +1,2 kg). Se realizó otro ensayo clínico en el que se comparó sitagliptina 25 mg una vez al día frente a dosis de gliclazida de 2,5 a 20 mg/día en 129 pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal crónica (aclaramiento de creatinina $<$ 50 ml/min), la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento con sitagliptina a dosis de 25 o 50 mg una vez al día fueron generalmente similares a placebo. Además, después de 12 semanas, las reducciones medias en la HbA_{1c} (sitagliptina -0,59 %; placebo -0,18 %) y en la GPA (sitagliptina -25,5 mg/dl; placebo -3,0 mg/dl) fueron generalmente similares a las observadas en otros ensayos de monoterapia en pacientes con función renal normal (ver sección 5.2). El TECOS fue un estudio aleatorizado en 14.671 pacientes en la población por intención de tratar con una HbA_{1c} de \geq 6,5 a 8,0 % con enfermedad cardiovascular establecida que recibió sitagliptina (7.332) 100 mg al día (o 50 mg al día si la TFGe basal era \geq 30 y $<$ 50 ml/min/1,73 m²) o placebo (7.339) añadido al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA_{1c} y de los factores de riesgo cardiovascular. No se incluyeron en el estudio los pacientes con una TFGe $<$ 30 ml/min/1,73 m². La población del estudio incluyó 2.004 pacientes de \geq 75 años de edad y 3.324 pacientes con insuficiencia renal (TFGe \leq 60 ml/min/1,73 m²). En el transcurso del estudio, la diferencia total estimada media (desviación estándar) en la HbA_{1c} entre los grupos de sitagliptina y placebo fue de 0,29 % (0,01); IC del 95 % (-0,32, -0,27); $p <$ 0,001. El criterio de valoración principal cardiovascular fue una combinación del primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable. Los criterios de valoración secundarios cardiovasculares incluyeron el primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal; aparición de los componentes individuales del criterio de valoración principal compuesto; la mortalidad por cualquier causa; y la hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva. Tras una mediana de seguimiento de 3 años, sitagliptina, añadido al tratamiento habitual, no aumentó el riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos importantes o el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca comparado con el tratamiento habitual sin sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 (Tabla 3). Población pediátrica: La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con TESAVEL en los diferentes grupos de la población pediátrica con diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Tabla 2: Resultados de HbA_{1c} en ensayos en monoterapia y con tratamiento de combinación controlados con placebo.*

Ensayo	Media basal de HbA _{1c} (%)	Cambio medio desde el valor basal de HbA _{1c} (%) [†]	Cambio medio en la HbA _{1c} (%) [†] corregido con placebo (IC 95%)
Ensayos en monoterapia			
Sitagliptina 100 mg una vez al día [§] (N= 193)	8,0	-0,5	-0,6 [†] (-0,8; -0,4)
Sitagliptina 100 mg una vez al día [*] (N= 229)	8,0	-0,6	-0,8 [†] (-1,0; -0,6)
Ensayos con tratamiento en combinación			
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con metformina [*] (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 [†] (-0,8; -0,5)
Sitagliptina 100 mg una vez al día a añadida al tratamiento en curso con pioglitazona [*] (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 [†] (-0,9; -0,5)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con gliclazida [*] (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 [†] (-0,8; -0,3)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con gliclazida + metformina [*] (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 [†] (-1,1; -0,7)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con pioglitazona + metformina [*] (N=152)	8,8	-1,2	-0,7 [†] (-1,0; -0,5)
Tratamiento inicial (dos veces al día) [*] : Sitagliptina 50 mg + metformina 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 [†] (-1,8; -1,3)
Tratamiento inicial (dos veces al día) [*] : Sitagliptina 50 mg + metformina 1.000 mg(N=178)	8,8	-1,9	-2,1 [†] (-2,3; -1,8)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso de insulina (+/-metformina) [*] (N=305)	8,7	-0,6 [§]	-0,6 ^{†*} (-0,7; -0,4)

Toda la población de pacientes tratada (un análisis por intención de tratar). [†]Media de mínimos cuadrados ajustada mediante el estado del tratamiento antihiper glucémico anterior y el valor basal. [‡] $p <$ 0,001 comparada con placebo o placebo + tratamiento en combinación. [§]HbA_{1c}(%) en la semana 18. ^{}HbA_{1c}(%) en la semana 24. [¶]HbA_{1c}(%) en la semana 26. ^{††}Media de mínimos cuadrados ajustada mediante el uso de metformina en la Visita 1 (si/no), uso de insulina en la Visita 1 (pre-mezclada frente a no pre-mezclada [acción intermedia o acción prolongada]), y el valor basal. Las interacciones del tratamiento por estrato (uso de metformina e insulina) no fueron significativas ($p >$ 0,10).

experimentaron 3 o más episodios de hipoglucemia (9,4 vs 19,1 %). No hubo diferencia en la incidencia de hipoglucemia grave. Se realizó un ensayo clínico en el que se comparó sitagliptina 25 o 50 mg una vez al día frente a dosis de gliclazida de 2,5 a 20 mg/día en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. Este ensayo se realizó en 423 pacientes con insuficiencia renal crónica (tasa de filtración glomerular estimada de $<$ 50 ml/min). Después de 54 semanas, la reducción media a partir del valor basal en la HbA_{1c} fue de -0,76 % con sitagliptina y -0,64 % con gliclazida (análisis por protocolo). En este ensayo, el perfil de eficacia y seguridad de sitagliptina a 25 o 50 mg una vez al día fue generalmente similar al observado en otros ensayos de monoterapia en pacientes con función renal normal. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de sitagliptina (6,2 %) fue significativamente menor que en el grupo de gliclazida (17,0 %). También hubo una diferencia significativa entre los grupos con respecto al cambio en el peso corporal a partir del valor basal (sitagliptina -0,6 kg; gliclazida +1,2 kg). Se realizó otro ensayo clínico en el que se comparó sitagliptina 25 mg una vez al día frente a dosis de gliclazida de 2,5 a 20 mg/día en 129 pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal crónica (aclaramiento de creatinina $<$ 50 ml/min), la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento con sitagliptina a dosis de 25 o 50 mg una vez al día fueron generalmente similares a placebo. Además, después de 12 semanas, las reducciones medias en la HbA_{1c} (sitagliptina -0,59 %; placebo -0,18 %) y en la GPA (sitagliptina -25,5 mg/dl; placebo -3,0 mg/dl) fueron generalmente similares a las observadas en otros ensayos de monoterapia en pacientes con función renal normal (ver sección 5.2). El TECOS fue un estudio aleatorizado en 14.671 pacientes en la población por intención de tratar con una HbA_{1c} de \geq 6,5 a 8,0 % con enfermedad cardiovascular establecida que recibió sitagliptina (7.332) 100 mg al día (o 50 mg al día si la TFGe basal era \geq 30 y $<$ 50 ml/min/1,73 m²) o placebo (7.339) añadido al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA_{1c} y de los factores de riesgo cardiovascular. No se incluyeron en el estudio los pacientes con una TFGe $<$ 30 ml/min/1,73 m². La población del estudio incluyó 2.004 pacientes de \geq 75 años de edad y 3.324 pacientes con insuficiencia renal (TFGe \leq 60 ml/min/1,73 m²). En el transcurso del estudio, la diferencia total estimada media (desviación estándar) en la HbA_{1c} entre los grupos de sitagliptina y placebo fue de 0,29 % (0,01); IC del 95 % (-0,32, -0,27); $p <$ 0,001. El criterio de valoración principal cardiovascular fue una combinación del primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable. Los criterios de valoración secundarios cardiovasculares incluyeron el primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal; aparición de los componentes individuales del criterio de valoración principal compuesto; la mortalidad por cualquier causa; y la hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva. Tras una mediana de seguimiento de 3 años, sitagliptina, añadido al tratamiento habitual, no aumentó el riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos importantes o el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca comparado con el tratamiento habitual sin sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 (Tabla 3). Población pediátrica: La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con TESAVEL en los diferentes grupos de la población pediátrica con diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas: Absorción: Tras la administración oral de una dosis de 100 mg a pacientes sanos, sitagliptina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de T_{max}) 1 a 4 horas después de la dosis, el AUC plasmático medio de sitagliptina fue de 8,52 μ M•hr, la C_{max} fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de sitagliptina es de aproximadamente el 87 %. Puesto que la coadministración de sitagliptina con una comida rica en grasa no tuvo efectos sobre la farmacocinética, TESAVEL puede administrarse con o sin alimentos. El AUC plasmático de sitagliptina aumentó de manera proporcional a la dosis. No se ha establecido la proporcionalidad de la C_{max} y la C_{24h} con la dosis (la C_{max} tuvo un incremento superior que la proporcionalidad con la dosis y la C_{24h} tuvo un incremento menor que la proporcionalidad con la dosis). Distribución: El volumen medio de distribución en estado estacionario después de la administración de una dosis única intravenosa de 100 mg de sitagliptina en pacientes sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina unida reversiblemente a las proteínas plasmáticas es baja (38 %). Biotransformación: Sitagliptina se elimina fundamentalmente sin modificar en la orina, siendo su metabolismo una vía menor. Aproximadamente el 79 % de sitagliptina se excreta sin modificar en la orina. Tras una dosis oral de [¹⁴C] sitagliptina, aproximadamente el 16 % de la radiactividad se excretó en forma de metabolitos de sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos en niveles

Tabla 3. Tasas del criterio de valoración cardiovascular compuesto y de los criterios de valoración secundarios claves:

	Sitagliptina 100 mg		Placebo		Cociente de riesgos (Hazard Ratio) (IC del 95%)	Valor de p [†]
	N (%)	Tasa de incidencia por 100 pacientes-año*	N (%)	Tasa de incidencia por 100 pacientes-año*		
Análisis de la población por intención de tratar						
Número de pacientes	7.332		7.339			
Criterio de valoración principal compuesto (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	< 0,001
Criterio de valoración secundario compuesto (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	< 0,001
Resultado secundario						
Muerte cardiovascular	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Todos los infartos de miocardio (mortales y no mortales)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Todos los accidentes cerebrovasculares (mortales y no mortales)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Hospitalización por angina inestable	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Muerte por cualquier causa	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Hospitalización por insuficiencia cardíaca [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

*La tasa de incidencia por 100 pacientes-año se calcula como $100 \times$ (número total de pacientes con ≥ 1 acontecimiento durante el periodo de exposición elegible dividido por el total de pacientes-año de seguimiento). [†]Basado en un modelo de Cox estratificado por región. Para los criterios de valoración compuestos, los valores de p corresponden a una prueba de no-inferioridad cuyo objetivo es demostrar que el cociente de riesgos es menor de 1,3. Para todos los demás criterios de valoración, los valores de p corresponden a una prueba de las diferencias en las tasas de riesgo.

[‡]El análisis de hospitalización por insuficiencia cardíaca se ajustó por antecedentes de insuficiencia cardíaca al inicio del estudio.

para evaluar la farmacocinética de una dosis reducida de sitagliptina (50 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica, en comparación con pacientes sanos normales como control. El ensayo incluyó a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, así como pacientes con ERT en hemodiálisis. Además, los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (incluida la ERT) fueron evaluados mediante análisis de farmacocinética poblacional. Comparado con los voluntarios sanos normales de control, el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 1,2 veces y 1,6 veces en pacientes con insuficiencia renal leve (TFG ≥ 60 a < 90 ml/min) y pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 45 a < 60 ml/min), respectivamente. Debido a que los aumentos de esta magnitud no son clínicamente significativos, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes. En los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 30 a < 45 ml/min), el AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 2 veces y aproximadamente 4 veces en los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min), incluso en los pacientes con ERT en hemodiálisis. Sitagliptina se eliminó de manera modesta mediante hemodiálisis (13,5 % durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas que comenzó 4 horas después de la dosis). Para lograr concentraciones de sitagliptina en plasma similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con TFG < 45 ml/min (ver sección 4.2). **Insuficiencia hepática:** No se precisa un ajuste de la dosis de TESAVEL en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación de Child-Pugh ≤ 9). No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9). Sin embargo, dado que sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no es previsible que la insuficiencia hepática grave altere la farmacocinética de sitagliptina. **Pacientes de edad avanzada:** No se precisa un ajuste de la dosis en función de la edad. La edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de sitagliptina, a juzgar por un análisis de farmacocinética poblacional de los datos de fase I y fase II. Los pacientes de edad avanzada (65 a 80 años) presentaron unas concentraciones plasmáticas de sitagliptina aproximadamente un 19 % mayores que los pacientes más jóvenes. **Niños:** No se han realizado ensayos con TESAVEL en pacientes pediátricos. **Otras características de los pacientes:** No se precisa un ajuste de la dosis en función del sexo, la raza o el índice de masa corporal (IMC). Estas características no ejercieron efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de sitagliptina, a juzgar por un análisis combinado de datos farmacocinéticos de fase I y un análisis de farmacocinética poblacional de datos de fase I y fase II. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad:** Se ha observado toxicidad renal y hepática en roedores con valores de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana, mientras que el nivel sin efecto corresponde a 19 veces la exposición humana. Se observaron anomalías de los incisivos en ratas con valores de exposición correspondientes a 67 veces la exposición clínica; en base a un ensayo de 14 semanas en ratas, el valor sin efecto para este hallazgo correspondió a una exposición de 58 veces la exposición humana. Se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. En el perro, a niveles de exposición de aproximadamente 23 veces la exposición clínica, se han observado signos físicos pasajeros relacionados con el tratamiento, algunos de los cuales sugirieron toxicidad neural, tales como respiración con la boca abierta, salivación, vómitos espumosos blancos, ataxia, temblor, disminución de actividad y/o postura encorvada. Además, también se observaron signos histológicos de degeneración ligera o muy ligera de músculos esqueléticos con dosis que dieron lugar a niveles de exposición sistémica correspondientes a aproximadamente 23 veces la exposición humana. El nivel sin efecto para estos hallazgos se observó a una exposición correspondiente a 6 veces la exposición clínica. Sitagliptina no ha demostrado genotoxicidad en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en las ratas, este aumento de la incidencia de tumores hepáticos en la rata, probablemente fue secundaria a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para la situación en el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra que recibieron sitagliptina antes y durante el apareamiento. En un ensayo sobre el desarrollo pre y postnatal realizado en la rata, sitagliptina no mostró efectos adversos. Los ensayos de toxicidad sobre la reproducción mostraron un ligero aumento de la incidencia de malformaciones costales fetales relacionadas con el tratamiento (costillas ausentes, hipoplásicas y acodadas) en las crías de ratas con una exposición sistémica correspondiente a más de 29 veces la exposición humana. Se observó toxicidad materna en conejos con niveles correspondientes a más de 29 veces la exposición humana. Considerando los elevados márgenes de seguridad, estos hallazgos no sugieren un riesgo relevante para la reproducción humana. Sitagliptina se secreta en la leche de ratas lactantes en cantidades considerables (relación leche/plasma de 4:1). **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina (E460), hidrogenofosfato de calcio anhidro (E341), croscarmelosa sódica (E468), estearato de magnesio (E470b), fumarato de estearilo y sodio. Recubrimiento: alcohol polivinílico, macrogol 3350, talco (E553b), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172). **6.2 Incompatibilidades:** No procede. **6.3 Período de validez:** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Blisters opacos (PVC/PE/PVDC y aluminio). Envases de 14, 28, 30, 56, 84, 90 ó 98 comprimidos recubiertos con película y 50 x 1 comprimidos recubiertos con película en blísters precortados unidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación:** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Países Bajos. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/07/435/001. EU/1/07/435/002. EU/1/07/435/003. EU/1/07/435/004. EU/1/07/435/005. EU/1/07/435/006. EU/1/07/435/007. EU/1/07/435/008. EU/1/07/435/009. EU/1/07/435/010. EU/1/07/435/011. EU/1/07/435/012. EU/1/07/435/013. EU/1/07/435/014. EU/1/07/435/015. EU/1/07/435/016. EU/1/07/435/017. EU/1/07/435/018. EU/1/07/435/019. EU/1/07/435/020. EU/1/07/435/021. EU/1/07/435/022. EU/1/07/435/023. EU/1/07/435/024. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 10/enero/2008. Fecha de la última renovación: 20/septiembre/2012. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 08/2018. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. PRESENTACIONES Y PVP:** TESAVEL 100 mg, envase con 28 comprimidos, 55,95 € (IVA). TESAVEL 100 mg, envase con 56 comprimidos, 111,90 € (IVA). TESAVEL 50 mg, envase con 28 comprimidos, 27,97 € (IVA). TESAVEL 25 mg, envase con 28 comprimidos, 13,99 € (IVA). Con receta médica. Financiado por el SNS con aportación reducida. [†] TESAVEL (Sitagliptina) es una marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EEUU. **12. FECHA DE ELABORACIÓN DEL MATERIAL:** Noviembre 2019.

traza y no se espera que contribuyan a la actividad inhibitoria de la DPP-4 en plasma que ejerce sitagliptina. Los ensayos *in vitro* indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de sitagliptina fue la CYP3A4, con participación de la CYP2C8. Los datos *in vitro* muestran que sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 y no es un inductor de CYP3A4 y CYP1A2. **Eliminación:** Tras la administración de una dosis oral de [¹⁴C] sitagliptina a pacientes sanos, aproximadamente el 100 % de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13 %) o en la orina (87 %) durante la semana siguiente a la administración. La $t_{1/2}$ terminal aparente tras una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas. Sitagliptina sólo se acumula de forma mínima tras dosis repetidas. El aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 ml/min. La eliminación de sitagliptina se produce principalmente por excreción renal y comporta secreción tubular activa. Sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos 3 humano (hOAT-3), que puede participar en la eliminación renal de sitagliptina. No se ha establecido la relevancia clínica del hOAT-3 en el transporte de sitagliptina. Sitagliptina también es sustrato de la glucoproteína p, que también podría intervenir mediando la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína p, no redujo el aclaramiento renal de sitagliptina. Sitagliptina no es un sustrato de OCT2, OAT1 ni de los transportadores PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptina no inhibió OAT3 (Cl₅₀=160 μM), ni el transporte mediado por la glucoproteína p (hasta 250 μM) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes. En un ensayo clínico, sitagliptina tuvo poco efecto sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que sitagliptina puede ser un ligero inhibidor de la glucoproteína p. **Características de los pacientes:** La farmacocinética de sitagliptina fue, por lo general, similar en pacientes sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Se ha realizado un ensayo abierto de dosis únicas



www.saedyn.es