

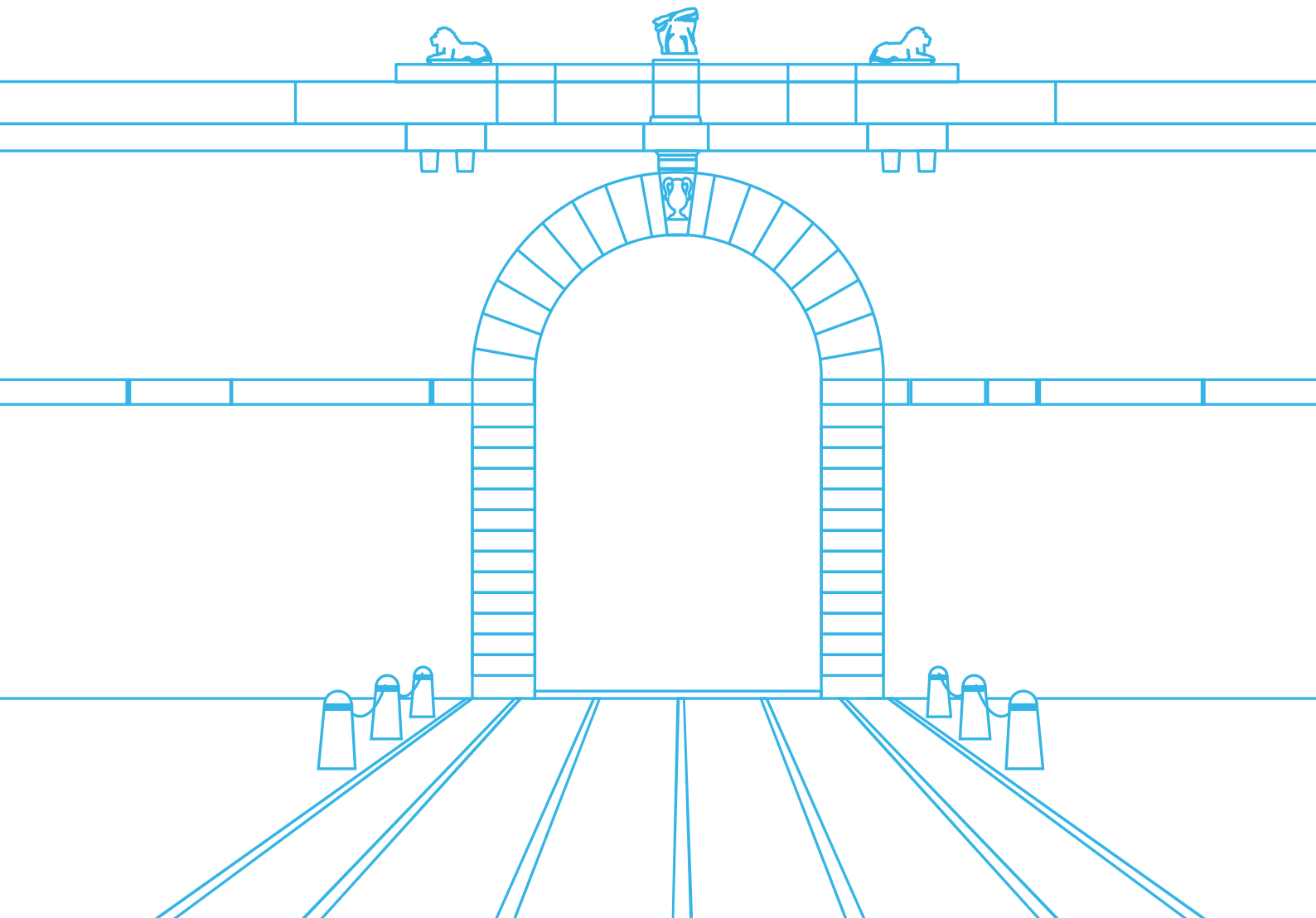
# Reunión de Casos Clínicos Carlos Santos.

Antequera 2014.

**Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición.**

SAEN.

ISBN 978-84-697-1983-1



# Índice.

<b>Casos 1—9</b>	<b>Deseos genésicos y struma ovarii maligno: ¿qué actitud adoptar?</b> B. GONZÁLEZ, N. GROS, R. GUERRERO <i>et al.</i>	<b>7</b>
	<b>Enfermedad de Graves-Basedow: reacción adversa a metamizol y compleja preparación prequirúrgica.</b> M. COBO, L. Vera, A. Muñoz <i>et al.</i>	<b>10</b>
	<b>Histiocitosis hipofisiaria.</b> A. D. Herrera-Martínez, M. R. Alhambra, C. Muñoz <i>et al.</i>	<b>15</b>
	<b>Poliuria y Polidipsia marcadas en paciente psiquiátrica.</b> M. M. Roca-Rodríguez, M. Molina-Vega, J. A. López-Medina <i>et al.</i>	<b>19</b>
	<b>PET/TAC con 18F-FDOPA en la detección de la recidiva y afectación metastásica del carcinoma medular de tiroides.</b> E. M. Triviño-Ibáñez, R. Sánchez-Sánchez, A. Rodríguez-Fernández <i>et al.</i>	<b>23</b>
	<b>Síndrome cerebeloso secundario a hipomagnesemia grave.</b> M. R. Alhambra, C. Tenorio, A. Calañas <i>et al.</i>	<b>28</b>
	<b>Gestante con TSH normal y elevación del T4L.</b> V. Contreras-Bolívar, S. González-Romero, D. J. Palao-Serrano <i>et al.</i>	<b>31</b>
	<b>Insuficiencia suprarrenal en el lactante y obesidad precoz severa.</b> A. Omiste, J. P. López-Siguero, C. Maldonado <i>et al.</i>	<b>37</b>
	<b>Caso de afectación hipocampal tras coma hipoglucémico en paciente diabética tipo 1.</b> C. Bautista, D. González, L. García-García <i>et al.</i>	<b>42</b>

# Índice.

## Casos 10—19

<b>Hipercortisolemia psiquiátrica.</b> R. Bahamondes, A. Herrera, M. I. Prior <i>et al.</i>	<b>46</b>
<b>Hipogonadismo primario parcial.</b> A. M. Gómez-Pérez, I. Mancha, M. Molina <i>et al.</i>	<b>50</b>
<b>Lumbalgia refractaria en paciente gestante.</b> R. N. Gros, B. Guerrero, I. González <i>et al.</i>	<b>54</b>
<b>Resolución espontánea de la enfermedad de Cushing.</b> R. Márquez.	<b>59</b>
<b>Gastrinoma con técnicas de diagnóstico convencional negativas ¿Qué hacer?</b> E. M. Triviño-Ibáñez, T. Aroui-Luqui, R. Sánchez-Sánchez <i>et al.</i>	<b>64</b>
<b>¿Diabetes mellitus tipo 1, un diagnóstico irreversible?</b> B. Sánchez, I. Torres, M. A. Santos <i>et al.</i>	<b>68</b>
<b>Inmunodeficiencia común variable: a propósito de un caso de síndrome de malabsortivo severo.</b> M. B. Ojeda, F. Vílchez, L. Larrán <i>et al.</i>	<b>73</b>
<b>Paciente con DM tipo 2 y síndrome metabólico de difícil manejo.</b> V. Contreras-Bolívar, J. A. García-Arnés, R. Nagib-Raya <i>et al.</i>	<b>77</b>
<b>Paciente con síndrome de intestino corto: un reto en nutrición.</b> I. Jiménez, P. Serrano, A. Romero <i>et al.</i>	<b>82</b>
<b>Macroprolactinoma resiste a tratamiento: un reto terapéutico.</b> A. R. Romero-Llunch, I. Jiménez, B. González <i>et al.</i>	<b>87</b>

# Índice.

## Casos 20—29

- Paragangliomas familiares: la importancia del consejo genético.** 93  
M. J. Picón-César, J. A. Díaz-Pérez, M. Molina-Vega *et al.*
- Diabetes gestacional (DG): la importancia del diagnóstico diferencial.** 99  
M. Molina-Vega, M. J. Picón César, I. Cornejo-Pareja *et al.*
- Metástasis hepáticas de tumor neuroendocrino oculto. ¿Hasta dónde debemos llegar durante la evaluación diagnóstica?.** 104  
M. Tomé, M. Méndez, F. García *et al.*
- Denosumab en el tratamiento del carcinoma de paratiroides.** 109  
R. S. Manzanares, M. J. Jiménez, M. Quesada *et al.*
- Lo que el hipertiroidismo y el Cushing esconden. Un diagnóstico inesperado.** 114  
M. M. Moreno, M. Serrano, C. Gutiérrez *et al.*
- La explicación más sencilla para la alteración más brusca: una hiperfosforemia aguda de causa peculiar.** 119  
M. M. Moreno, C. Montes, C. Gutiérrez *et al.*
- La obesidad como motivo de consulta en endocrinología.** 123  
M. Tomé-García, M. J. Picón-César, M. Molina-Vega *et al.*
- Cáncer medular de tiroides productor de ACTH. Caso poco frecuente de síndrome de Cushing ectópico.** 126  
J. M. Guardia, L. Martínez, A. Fornovi *et al.*
- Retraso puberal e hipertensión arterial. A propósito de dos casos.** 130  
M. Méndez, E. J. García, M. Tomé *et al.*
- ¿Es efectiva la cirugía metabólica en pacientes con diabetes Tipo 1 obesos?** 134  
J. Tamayo, C. Mateo, C. López *et al.*

# Índice.

<b>Casos 30—39</b>	<b>Doctora, ¿y si tengo un síndrome de Cushing?.</b> L. Vera, M. Cobo, A. Muñoz <i>et al.</i>	<b>139</b>
	<b>Mujer de 74 años con poliuria y polidipsia.</b> <b>¿Un simple caso de diabetes insípida?</b> G. Mariscal, I. González, P. Rodríguez <i>et al.</i>	<b>144</b>
	<b>Vicisitudes de una paciente diabética hasta llegar a su diagnóstico etiológico: implicaciones de un diagnóstico tardío de la DM Tipo Mody.</b> D. G. Ariadel, E. Gómez, N. Gros <i>et al.</i>	<b>149</b>
	<b>Diabetes mellitus y enfermedad relacionada con IgG4.</b> S. Dueñas, R. Guerrero, A. Romero <i>et al.</i>	<b>154</b>
	<b>Radioterapia orbitaria en el tratamiento de la oftalmopatía tiroidea.</b> A. Hidalgo, M. Lainez, D. Muñoz <i>et al.</i>	<b>158</b>
	<b>Varón de 61 años con dolor intenso en fosa lumbar izquierda.</b> E. A. Cuéllar, G. Martínez, M. Méndez <i>et al.</i>	<b>161</b>
	<b>Síndrome de Cushing yatrógeno e interacciones medicamentosas.</b> C. Muñoz, M <sup>a</sup> A, Gálvez, I. Prior <i>et al.</i>	<b>166</b>
	<b>Debut de diabetes en adolescente de 15 años con amenorrea secundaria y rasgos sindrómicos.</b> F. J. Sánchez-Torralvo, M. A. Guerrero, V. Morillas-Jiménez <i>et al.</i>	<b>170</b>
	<b>¿Es sólo un caso más de diabetes mellitus tipo 2?</b> A. Hidalgo, P. Rodríguez, J. González <i>et al.</i>	<b>176</b>
	<b>Varón de 33 años con hipertensión arterial refractaria de reciente comienzo.</b> C. Gallego, M. A. Mangas, A. R. Romero <i>et al.</i>	<b>179</b>

# Índice.

<b>Casos 40—50</b>	<b>Asociación de endocrinopatías en mujer gestante, un complejo reto clínico-terapéutico.</b> V. Ávila, C. Novo, M. Tomás <i>et al.</i>	<b>184</b>
	<b>Hipercalcemia persistente. A propósito de un caso.</b> V. Morillas-Jiménez, F. J. Sánchez-Torralvo, G. Oliveira <i>et al.</i>	<b>188</b>
	<b>Manejo del síndrome de Cushing: cuando los algoritmos no son suficientes.</b> I. Cornejo-Pareja, S. Maraver-Selfa, A. Muñoz-Garach <i>et al.</i>	<b>193</b>
	<b>Reacción alérgica a la insulina. A propósito de un caso.</b> C. Montes, C. Gutiérrez, R. Soriano <i>et al.</i>	<b>198</b>
	<b>Bocio de rápida aparición en paciente con fibrosis quística.</b> C. Maldonado, A. Omiste, C. Oliveira <i>et al.</i>	<b>202</b>
	<b>Obeso cushingoide ¿hipófisis vs suprarrenales?</b> A- Muñoz-Garach, S. Maraver-Selfa, M. Molina-Vega <i>et al.</i>	<b>205</b>
	<b>Macroadenoma hipofisario con una histología inesperada.</b> V. Hernando, J. Pérez, C. Arana <i>et al.</i>	<b>211</b>
	<b>Transplante intestinal.</b> R. Nagib, V. Contreras, D. J. Palao <i>et al.</i>	<b>215</b>
	<b>En contra de la inercia clínica: diabetes mellitus tipo 1, acidosis metabólica y cetoacidosis diabética.</b> C. Novo, L. Vera, A. Muñoz <i>et al.</i>	<b>220</b>
	<b>Dificultades diagnósticas en pacientes adultos con TDS (trastornos de la diferenciación sexual): a propósito de un caso.</b> R. Fernandez, C. Maldonado, A. Omiste <i>et al.</i>	<b>225</b>
	<b>Síndrome del varón 46 XX en paciente con ginecomastia.</b> D. Palao-Serrano, M. Domínguez, R. Nagib-Raya <i>et al.</i>	<b>228</b>

# Deseos genésicos y *struma ovarii* maligno: ¿qué actitud adoptar?

**González Aguilera**  
Beatriz

**Gros Herguido**  
Noelia

**Guerrero Vázquez**  
Raquel

**Sánchez Gallego\***  
Felicía

**Jiménez Varo**  
Ignacio

**Romero Lluch**  
Ana

**Navarro González**  
Elena

Unidad de Gestión: Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío.

\*Unidad de gestión  
de Anatomía patológica

## Introducción.

---

El *struma ovarii* es una rara variante de teratoma donde el tejido tiroideo está presente en más del 50%. La transformación maligna es rara (menos del 5%) y los criterios para poder catalogar de esta condición han ido variando con el tiempo; actualmente ha de cumplir las categorías histológicas del carcinoma diferenciado de tiroides, si bien su tratamiento es controvertido, no existiendo unanimidad en cuanto a su manejo.

## Caso clínico.

---

Presentamos el caso clínico de una mujer de 32 años intervenida de anexectomía derecha por visualización en ecografía transvaginal de formación multiloculada en ovario, sin ascitis y sin adenopatías. Posteriormente se vio una lesión tumoral en el ovario izquierdo contralateral. En ella se revisó la Anatomía Patológica de la pieza quirúrgica, que fue concordante con *struma ovarii* maligno (carcinoma papilar convencional), mientras que el tumor contralateral fue un quiste simple. La ecografía tiroidea era normal. Se propuso la tiroidectomía total pero ante los deseos de gestación de la paciente, se optó por planificar la gestación y completar la tiroidectomía y ablación con I131 posteriormente.

## Discusión.

---

Presentamos el caso clínico de una mujer de 32 años intervenida de anexectomía derecha por visualización en ecografía transvaginal de formación multiloculada en ovario, sin ascitis y sin adenopatías. Posteriormente se vio una lesión tumoral en el ovario izquierdo contralateral. En ella se revisó la Anatomía Patológica de la pieza quirúrgica, que fue concordante con *struma ovarii* maligno (carcinoma papilar

convencional), mientras que el tumor contralateral fue un quiste simple. La ecografía tiroidea era normal. Se propuso la tiroidectomía total pero ante los deseos de gestación de la paciente, se optó por planificar la gestación y completar la tiroidectomía y ablación con I131 posteriormente. Los tumores de células germinales derivan de células primordiales del ovario. Constituyen el 20-25% de los tumores ováricos [7]. La mayoría son teratomas maduros, compuestos de varios tejidos (piel, hueso, dientes, cabello...), siendo el *struma ovarii* una rara variante monodérmica de teratoma (2%) en la que el tejido tiroideo está presente en > del 50% [2,3,4]. La edad media de presentación es la 4ª-5ª década de la vida [2,7]. El *struma ovarii* puede ser benigno o maligno. La distinción entre ambos es difícil por su rareza y por la falta de uniformidad de criterios [4]. Se desconoce el riesgo de transformación maligna, aunque es infrecuente, estimándose una incidencia aproximada de *struma ovarii* maligno del 0,1-5% [2,7]. Actualmente se exige para catalogar de *struma ovarii* maligno que cumpla las características histológicas típicas del carcinoma diferenciado de tiroides [2,3,4].

Los factores que indican un incremento del riesgo de comportamiento maligno de estos tumores son 1) diseminación extraovárica 2) tumor en serosa 3) recurrencia después de la cirugía 4) adhesión a órganos adyacentes 5) ascitis significativa (>1 litro) 6; aunque el diagnóstico definitivo) tamaño del *struma* mayor de 5 cm 7) presencia de >50% de tejido proliferativo dentro del teratoma [1]. No obstante el diagnóstico es histológico, si bien ninguna característica histológica es patognomónica de *struma ovarii* maligno. Excepto la falta de fibrosis y el patrón macrofolicular, ninguna otra se correlaciona con comportamiento maligno [1]. La forma más común de presentación es el de masa ovárica encontrada durante la cirugía de una sospecha de masa pélvica. A veces incluso el diagnóstico es por hallazgo incidental de masa ovárica en pruebas de imagen [2]. El hipertiroidismo debido a la secreción de T4I puede presentarse en un 5-8% de los casos [2,4,5]. Existen pocas evidencias de que la medición de CA 125 sea útil para el diagnóstico, dado que puede elevarse en casos benignos y malignos. Tampoco la tiroglobulina ni otros marcadores tumorales tienen evidencia provada en el diagnóstico del *struma ovarii* maligno [2]. En las pruebas de imagen (RM o TC) se observa como un tumor ovárico multilocular con intenso realce del componente sólido [4,5].

El diagnóstico definitivo es histológico, siguiéndose actualmente las guías del Ca diferenciado de tiroides [2,3,4]. Los cambios proliferativos, las formaciones pseudopapilares y los folículos densamente empaquetados pueden confundir con malignidad.

Se pueden distinguir dos categorías: *struma* proliferativo (tumor de bajo grado y malignidad borderline, donde la atipia y la mitosis son raros) y el *struma* maligno [1,2].

Existen distintas variantes del Ca de tiroides, que pueden verse también en el *struma ovarii* (Ca papilar, folicular, anaplásico y medular). La variante papilar es la más frecuente, seguida del folicular [8]. El diagnóstico del *struma ovarii* folicular es más difícil porque el ovario no tiene cápsula [3,4]. Hemos de hacer el diagnóstico diferencial con tumores ováricos primarios, dado que en ocasiones el aspecto papilar y los cuerpos de psamoma pueden imitar al cistoadenocarcinoma seroso de ovario. Asimismo se ha de hacer el diagnóstico diferencial con el carcinoma metastásico de tiroides. Los criterios que ayudan a excluir este diagnóstico son: 1) Ausencia de historia personal de Ca de tiroides 2) localización unilateral en el ovario 3) inexistencia de tejido teratomatoso en ovario [3, 9]. Con todo ello, es necesario una PAAF de tiroides dirigida por ecografía para dar el diagnóstico definitivo. El tratamiento es controvertido. No hay guías ni consensos intercionales y la literatura publicada es de reporte de casos, pequeñas series o revisiones de expertos. Existen dos opiniones en cuanto a su manejo: manejo conservador o cirugía radical, con tiroidectomía total y ablación con I131 [2,3,5]. En los casos de enfermedad metastásica existe consenso en adoptar actitud agresiva (cirugía estándar del cáncer de ovario: histerectomía total, doble anexectomía, omentectomía y lavado peritoneal, junto con tiroidectomía total y ablación con I131) pero no está bien definido el papel de la tiroidectomía y terapia con radioyodo en enfermedad no metastásica [3]. Autores como el grupo de Marti, defienden sólo la cirugía pélvica (teniendo en cuenta una tasa de recurrencia global de 7,5% a 25 años) [3]. Las ventajas de realizar tiroidectomía total son varias: por un lado confirma el diagnóstico,



excluyendo el carcinoma tiroideo primario, y por otro permite la ablación del remanente tiroideo (lugar de potenciales metástasis) y el seguimiento con determinación de tiroglobulina. Se ha propuesto estratificar el riesgo, considerando tumores de alto riesgo aquellos de tamaño >2 cm, en los que se haya demostrado extensión extraovárica y con características histológicas de agresividad. No obstante existen limitaciones en estratificar el riesgo puesto que 1) no existen datos en la literatura para establecer el tamaño de corte, 2) es difícil en estos tumores determinar el tamaño tumoral (está entremezclado con restos de teratoma) [3]. Por otro lado hay que considerar los deseos genésicos, por lo que parece razonable practicar una cirugía más conservadora si existen deseos de fertilidad.

Actualmente no hay evidencias de beneficios de una sobre otra aunque la mayoría de autores se decantan por completar la tiroidectomía total y ablación con I131 [4]. Independientemente del tipo de terapia, existe acuerdo en recomendar seguimiento a largo plazo (al menos 10 años), con monitorización clínica y medición de niveles de tiroglobulina. El pronóstico es difícil de establecer, puesto que se trata de una entidad poco frecuente y las publicaciones se limitan a series pequeñas. Así, el comportamiento biológico de estos tumores sigue siendo un enigma. Se han descrito metástasis de struma ovarii maligno en un 5-6% (preferentemente intraabdominales: intraperitoneales, hematogena/linfáticas) [3]. Los resultados clínicos descritos en la mayoría de los pacientes sometidos a cirugía completa no mostraron comportamiento agresivo, altas tasas de recurrencia o diseminación metastásica. Como ya se ha mencionado previamente, en la serie más larga de pacientes estudiada (57 casos con distinto manejo quirúrgico y terapia adyuvante, seguidos a 25 años) la tasa de recurrencia fue del 7,5% [3].

En relación al pronóstico no existen características histológicas específicas. Pueden incrementar el riesgo de comportamiento agresivo: la adhesión a órganos vecinos, una ascitis significativa (>1 litro), un tamaño >5 cm. Los estudios moleculares (mutación del gen BRAF) pueden ayudar a establecer los grupos de riesgo [6]. Dada la rareza de estos tumores y la falta de datos homogéneos, las decisiones han de individualizarse caso a caso, remarcando la importancia de un equipo multidisciplinar en su abordaje y se han de realizar más estudios para determinar un óptimo diagnóstico y tratamiento.

### Bibliografía.

---

- [1] SHACO-LEVY, R. *et al.*, *A blinded study of 86 cases assessing which histologic features correlate with aggressive clinical behavior*. Archives of pathology and Laboratory Medicine, 2012, págs. 172-178.
- [2] SHRIMALI, Raj K; SHAIKH, Ghazia; REED, Nick S. *Malignant struma ovarii: The west of Scotland experience and review of literature with focus on postoperative management*. Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology, 2012, págs. 478-482.
- [3] MARTI, Jennifer L. *et al.*, *Optimal Surgical Management of Well-Differentiated Thyroid Cancer Arising in Struma Ovarii: A Series of 4 Patients and a Review of 53 Reported Cases*. THYROID, 2012, págs. 400-406.
- [4] SELVAGGI, F. *et al.*, *Struma ovarii with follicular thyroid-type carcinoma and neuroendocrine component: case report*. World Journal of Surgical Oncology, 2012, 10:93.
- [5] OSMANAGAOGLU, Ma; BOZKAYA, H; REIS, A. *Malignant struma ovarii: a case report and review of the literature*. Indian Journal of medical Sciences, 2004, pág. 58.
- [6] STNOJEVIC, B. *et al.*, *Unilateral follicular variant of papillary thyroid carcinoma with unique KRAS mutation in struma ovarii in bilateral ovarian teratoma: a rare case report*. BMC Cancer, 2012, 12:224.
- [7] YÜCESOY, G. *et al.*, *Malignant Struma Ovarii: A Case Report*. Journal of Korean Medicine, 2010, 25:327-9.
- [8] NING, Y. *et al.*, *Struma ovarii simulating ovarian sertoli cell tumor: a case report with literature review*. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2013, págs. 516-520.
- [9] COLLINS, Alissa M. *et al.*, *Delayed treatment of papillary thyroid carcinoma arising from struma ovarii in a patient with history of bilateral salpingo-oophorectomy: a case report*. Endocrine Practice, 2012, pág. 18.

# Enfermedad de Graves-Basedow: reacción adversa a metimazol y compleja preparación prequirúrgica.

**Cobo**  
M.

**Vera**  
L.

**Muñoz**  
A.

**Novo**  
C.

**Orduña**  
R. M.

Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
UG. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

## Introducción.

---

El hipertiroidismo primario autoinmune es un trastorno endocrinológico frecuente, cuyo tratamiento de elección en Europa son los antitiroideos de síntesis. El metimazol es la tionamida más utilizada por tener una vida media biológica más larga y presentar escasos y leves efectos secundarios. Desde su comercialización en 1949 se han documentado menos de 40 casos de toxicidad hepática por metimazol.

## Caso clínico.

---

Presentamos el caso de una mujer de 53 años derivada desde Atención Primaria para valoración morfofuncional tiroidea:

- Entre sus antecedentes médicos destacaban: DM2 en tratamiento con metformina, Hipercolesterolemia en tratamiento con atorvastatina, Hipertensión arterial en tratamiento con atenolol, Obesidad grado 3 (IMC 40.6) y SAOS con uso nocturno de CPAP. Era fumadora de unos 10 cigarrillos/día. Negaba ingesta de alcohol ni abuso de otras drogas. No presentaba alergias medicamentosas conocidas. Refería antecedentes de disfunción tiroidea y DM2 en línea materna.
- La paciente refería que desde hacía varios meses presentaba de manera progresiva y creciente en intensidad: palpitations y diaforesis en reposo, hiperdefecación, insomnio de conciliación, irritabilidad y pérdida ponderal involuntaria cuantificada de 8 kgs.
- En la exploración física destacaba un exoftalmos bilateral más acentuado en OI, discreta alopecia de predominio frontal, rubefacción facial y eritema palmar con piel caliente y húmeda, temblor distal en reposo, frecuencia cardíaca de 80 lpm y cuello corto y graso de difícil palpación en el que parecía apreciarse un incremento no doloroso de consistencia homogénea a expensas de LTI. No presentaba mixedema pretibial ni otros hallazgos relevantes.
- Aportaba analítica reciente de su Médico de Familia en la que destacaban:
  - buen control metabólico de su DM2: Glucosa 132 mg/dl, HbA1c 6%, Orina con cociente A/C negativo
  - aceptable perfil lipídico: LDL 92 mg/dl, TG 98 mg/dl, HDL 49 mg/dl

- perfil Tiroideo compatible con Hipertiroidismo Primario Autoinmune:
- TSH 0.01  $\mu$ UI/ml (VN: 0.27-4.2), FT4 2.74 ng/dl (VN:0.9-1.71), FT3 11.56 pg/ml (VN: 1.5-4.1).
- Autoanticuerpos: antitiroglobulina negativos, antiperoxidasa positivos 134 UI/ml (VN< 100) y TSI positivos 11 U/L (VN: 1.5-2).
- perfil hepático y función renal, dentro de la normalidad
- hemograma: serie blanca y plaquetas normales, Hb 12.6 gr/dl (VN: 12-16), VCM 76.7 fl (VN: 81-99),
- HCM 23.5 pg (VN: 27-31).

Ante la sugerencia clínico-analítica de Enfermedad de Graves-Basedow-Parry, se instauró tratamiento con antitiroideos de síntesis, en concreto, Metimazol 5 mg (10 mg/8 horas) y se establecieron recomendaciones como abandono del hábito tabáquico, elevación del cabecero en decúbito, uso de antifaz para dormir, uso de gafas de sol y lágrimas artificiales si precisase.

A los 6 días de iniciar el tratamiento con Metimazol, la paciente acude a urgencias por presentar cuadro súbito consistente en ictericia, coluria, acolia, prurito generalizado y dolor abdominal localizado en HD. En la analítica de urgencia se objetivó incremento de la bilirrubina total (a expensas de BD), de la GGT y LDH; se observaron bilirrubina y urobilinógeno abundantes en orina. La Ecografía abdominal de Urgencias era normal: vesícula alitiásica sin paredes engrosadas, no dilatación de vías intra ni extrahepáticas, ni LOES hepáticas ni pancreáticas.

Ante estos hechos, se suspende el tratamiento con Metimazol y se completa estudio ante la sospecha de reacción adversa grave relacionada con la tionamida:

- ecografía Tiroidea: tiroides aumentado de tamaño a expensas de istmo y LTI, con ecogenicidad
- heterogénea sin clara evidencia de lesiones nodulares. No adenopatías cervicales significativas.
- gammagrafía tiroidea: incremento difuso de la captación del radiotrazador, no nodular, compatible con incremento de la función tiroidea.
- se solicitó analítica específica completa que descartó otras causas de Hepatitis Colestásica (tabla 1).

<b>Hepatitis Virales Agudas</b>	Serologías Negativas: VHA, VHB, VHC, CMV, VEB.
<b>Hepatopatías Metabólicas</b>	Ceruloplasmina: 35.5 mg/dl (VN: 20-60) y Estudio de Hierro: hierro 39 $\mu$ g/dl (VN 60-158), ferritina y transferrina normales.
<b>Hepatopatías Autoinmunes</b>	Autoanticuerpos negativos: AML, AMC, ANA.
<b>Fármacos Hepatotóxicos</b>	No toma reciente de otros fármacos comunes hepatotóxicos.
<b>Patología Obstructiva Hepato-Biliar</b>	Pruebas de imagen abdominal negativas.

**TABLA 1. Causas de Hepatitis Colestásica.**

Basándonos en la relación cronológica entre el inicio de la toma del fármaco, el inicio de la clínica colestásica y la resolución de la misma tras la retirada de éste, y descartadas otras posibles causas, se concluyó que la paciente había sufrido una reacción adversa grave infrecuente: Colestasis intrahepática por Metimazol; lo que contraindicaba el uso de otras tionamidas, por posible reacción cruzada. Se ofertaron alternativas terapéuticas a la paciente: radioyodo vs cirugía tiroidea. Fue valorada por Oftalmología que determinó exoftalmos bilateral de 26 mm en OD y 28 mm en OI, e indicó realización de RMN de la órbita (que no pudo ser realizada por claustrofobia).

Finalmente, la paciente decidió ser intervenida quirúrgicamente. En este momento el reto se basaba en normalizar la función tiroidea preoperatoriamente sin el uso de antitiroideos de síntesis. Se fueron utilizando los diversos fármacos, cuya dosis y adición se fueron modificando en función de los resultados

analíticos que se iban obteniendo a lo largo del seguimiento (ver evolutivo analítico en tabla 2): Resincolestiramina, Propranolol, Dexametasona, Solución de lugol y Suplementos de calcio y vitamina D.

	FUNCIÓN TIROIDEA				FUNCIÓN HEPÁTICA					
	TSH μUI/ml (VN 0.27-4.21)	FT4 ng/dl (VN 0.9-1.71)	FT3 pg/ml (VN 1.5-4.1)	TSI U/L (VN 1.5-2)	BT mg/dl (VN 0-1.2)	BD mg/dl (VN 0-0.5)	GOT U/l (VN 0-32)	GPT U/l (VN 0-35)	GGT U/l (VN 7-32)	FA U/l (VN 40-130)
Diagnóstico de Graves (08/08/13)	0.01	2.74	11.56	11	0.25	—	17	12	22	76
<b>INICIO DE TRATAMIENTO CON METIMAZOL</b>										
Colestasis por Metimazol (14/08/13)					2.15	2.09	—	233	—	—
Tras retirada de Metimazol (20/08/13)	0.01	1.98	9.33	11	0.43	—	45	100	308	199
4 semanas con Colestiramina/8h (16/09/13)	0.01	2.13	8.97	9.8	0.32	—	26	23	69	95
4 semanas con Colestiramina/8h (14/10/13)	0.01	2.03	5.79	8.5	0.29	—	21	15	39	86
4 semanas con Colestiramina/8h (14/11/13)	0.01	1.78	1.79	5.9	0.26	—	16	19	21	74
<b>TIROIDECTOMÍA TOTAL</b>										
1 mes tras Tiroidectomía (16/12/13)	0.02	0.91	1.89	4.78	0.26	—	14	13	23	79

**TABLA 2.** Evolución analítica y dosis de resincolestiramina utilizada.

La paciente se intervino en condiciones de eutiroidismo clínico y gran mejoría de los parámetros analíticos: normalización del perfil hepático, TSH 0.01 μUI/ml, FT4 1.78 ng/dl, FT3 1.79 pg/ml, TSI 5.9 U/L. La cirugía y el postoperatorio transcurrieron sin incidencias. La anatomía patológica de la pieza mostró hiperplasia difusa tiroidea relacionada con la enfermedad de Graves. En la actualidad la paciente se encuentra clínicamente asintomática, con discreta mejoría en la protusión ocular bilateral y en tratamiento sustitutivo con levotiroxina sódica de 100 mcg/día por hipotiroidismo primario adquirido postquirúrgico.

**Cirugía tiroidea:**  
tiroidectomía total.



Figura 1

Figura 2

Figura 3

## Caso clínico.

---

### Reacción adversa grave infrecuente con Metimazol

El tratamiento de elección para el hipertiroidismo primario es el farmacológico. La cirugía y el radioyodo se reservan para casos de fracaso o contraindicación del anterior. Los antitiroideos de síntesis (tionamidas) inhiben a la peroxidasa tiroidea y por tanto la síntesis de hormona tiroidea. El metimazol comenzó a utilizarse en el tratamiento del hipertiroidismo en 1949 y actualmente es el fármaco de elección en Europa debido a que posee una mayor vida media (lo que permite su dosis única diaria) y una menor incidencia de reacciones adversas, a diferencia del Propiltiouracilo. El carbimazol es el precursor del metimazol [1].

Las reacciones adversas con los antitiroideos suelen darse en <10% de los casos y suelen ser leves y transitorias, lo que no obliga a la suspensión del fármaco. La toxicidad hepática asociada a estos fármacos es una reacción grave e infrecuente, que se ha asociado en la mayoría de los casos al Propiltiouracilo; son excepcionales los casos debidos al uso de Metimazol. Se han publicado poco más de 40 casos de toxicidad hepática inducida por Metimazol desde que se inició su comercialización. La mayoría de los casos en forma de hepatitis aguda colestásica. Esta reacción adversa excepcional suele aparecer entre las 2 semanas y los 3 meses de inicio del tratamiento [2].

El diagnóstico se basa en la relación cronológica entre la exposición al metimazol y la alteración hepática; así como en la evolución favorable del cuadro tras la suspensión del fármaco. No obstante, es preciso descartar otras causas de hepatitis colestásica: hepatopatías virales agudas, metabólicas, por consumo de alcohol u otros fármacos hepatotóxicos, así como causas obstructivas a nivel hepático, biliar o pancreático [3].

Por otro lado, hay que considerar los denominados «Síndromes de Solapamiento». La enfermedad de Graves es una patología autoinmune que se ha asociado hasta en el 8% de los casos con la coexistencia de otras hepatopatías autoinmunes colestásicas (con el desarrollo de autoanticuerpos: antinucleares-ANA, antimusculo liso-AML o antimitocondriales-AMC). Además, en situaciones de hipertiroidismo no tratado se pueden hallar alteraciones discretas en la función hepática hasta en el 76% de los casos (incremento de BT y FA, fundamentalmente) que no contraindican el inicio de tionamidas, y que se relacionan con la situación de éxtasis hepático atribuido a cierto grado de insuficiencia cardíaca del estado hipertiroides y con la relativa hipoxia hepática por mayor demanda de oxígeno [4].

No se conoce el mecanismo exacto por el cual el metimazol produce hepatotoxicidad. Parece ser una reacción idiosincrásica de tipo inmunoalérgico, que no es dosis ni duración-dependiente, por la cual se produce una reacción cruzada con algunas proteínas del fármaco que lleva a la fabricación de autoanticuerpos frente a antígenos hepatocitarios [5]. En la mayoría de los casos, el pronóstico es bueno, con la resolución del cuadro colestásico tras 2-4 meses de la retirada del metimazol. Con el uso de Propiltiouracilo la hepatotoxicidad es más frecuente, habiéndose documentado incluso muertes por fallo hepático fulminante. Dado que hay un 50% de reacciones cruzadas entre ambos fármacos, se desaconseja el uso de Propiltiouracilo tras suspensión del Metimazol por reacción adversa grave.

### Preparación prequirúrgica para lograr el estado eutiroides

El uso de tionamidas estaba contraindicado en la paciente. La consecución de un estado eutiroides previo a la cirugía era fundamental para evitar una crisis tirotóxica perioperatoria. Las alternativas farmacológicas a las tionamidas son escasas, la posología y duración de su administración no están bien establecidas e incluso en algunos casos no hay clara indicación en ficha técnica de su uso en el hipertiroidismo [6-7]:

- **Resincolestiramina** (sobres 4 grs). Es un quelante de las sales biliares con doble efecto en nuestra paciente: control del prurito y colestasis inducidos por el metimazol e interferencia en la reabsorción entero-hepática de las hormonas tiroideas, de manera que disminuyen los niveles de hormonas tiroideas periféricas libres. Además, bloquea la absorción de tiroxina exógena. Hay estudios en los que se ha utilizado como tratamiento coadyuvante de las tionamidas, permitiendo disminuir la dosis total de las mismas. No presenta clara indica-

ción en este sentido en ficha técnica, por lo que tampoco se ha precisado cuál es la dosis mínima eficaz, ni la duración óptima de tratamiento, ni cuánto tiempo antes de la cirugía se ha suspender.

- **Propranolol** (comprimidos 10 mg). Se sustituyó el atenolol que tomaba la paciente por propranolol, ya que además de bloquear el efecto beta-adrenérgico exacerbado en el hipertiroidismo, es el único  $\beta$ -Bloqueante que inhibe la conversión periférica de FT4 en FT3. Se ha de separar al menos 4 horas de la toma de resino-lestiramina, ya que ésta disminuye hasta en un 30% la absorción de propranolol (no así la de atenolol).
- **Dexametasona** (comprimidos 1 mg). Se utilizó la semana antes de la cirugía, tras previa retirada de la resino-lestiramina (que disminuye la absorción intestinal hasta un 35% de glucocorticoides como hidrocortisona, aunque no hay datos claros sobre dexametasona). Eficaz en inhibir la conversión periférica de FT4.
- **Solución Fuerte de Lugol al 2%** (5 gotas/8h). Mediante efecto Wolff-Chaikott inhibe a corto plazo la liberación de hormonas tiroideas preformadas, así como la vascularización tiroidea. Algunos estudios recientes, muestran que los contrastes yodados (iopodato) resultan más eficaces que las soluciones de lugol, ya que además inhiben la recaptación hepática de FT4 e inhiben la conversión periférica de FT4 a FT3.
- **Se adicionaron suplementos de calcio y vitamina D.** La paciente presentaba múltiples factores de riesgo para desarrollar osteoporosis (mujer postmenopáusicas con DM2 e hipertiroidismo), que no se evidenció en la DEXA. No obstante, el riesgo de sufrir un Síndrome Hueso Hambriento Post-Tiroidectomía en una paciente con hipertiroidismo de larga data no controlado y en tratamiento con resino-lestiramina (que inhibe la absorción intestinal de calcio y vitamina D, entre otras vitaminas liposolubles) y corticoides (que también inhiben la absorción intestinal de calcio), nos incitó a su uso preventivo.

Si con este tratamiento farmacológico alternativo no se hubiese logrado un control óptimo de la función tiroidea que permitiese la cirugía, se hubiese planteado el uso de la plasmaféresis para lograr la normalización tiroidea de forma temporal.

---

## Bibliografía.

- [1] WOEBER, K. *Methimazole-induced hepatotoxicity*. *Endocr Pract*, 2002, 8:222-4.
- [2] CASALLO-BLANCO, S. *et al.*, *Hepatitis aguda tóxica por Metimazol y propiltiouracilo*. *Gastroenterol Hepatol*, 2007, 30: 268-70.
- [3] REGELMANN, Molly O. *et al.*, *Graves' Disease Presenting with Severe Cholestasis*, 2012, 22 (4): 437-9.
- [4] PÉREZ-CARRERAS, M. *et al.*, *Coolestasis intrahepática por metimazol*. *Endocrinol Nutr.*, 2003, 50 (8):345-7.
- [5] LARREY, D. *Drug-induced liver diseases*. *J. Hepatol*, 2000, 32:77-8.
- [6] ARAB, D.; MALATJALIAN, D; RITTMASER R. *Severe cholestatic jaundice in uncomplicated hyperthyroidism treated with methimazole*. *J. Clin Endocrinol Metab.*, 1995, 80:1083-5.
- [7] PANZER *et al.*, *Rapid preoperative preparation for severe hyperthyroid Graves' Disease*. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2004, 89 (5): 2142-4.

# Histiocitosis hipofisiaria.

**Herrera-Martínez**  
Aura D.

**Alhambra Expósito**  
María R.

**Muñoz**  
Concepción

**Prior**  
Inmaculada

**Bahamon des Opazo**  
Rodrigo

**Gálvez Moreno**  
María A.

## Introducción.

---

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad de etiología desconocida. Está caracterizada por una infiltración celular mixta y por una proliferación clonal de célula de Langerhans (CLs) en lesiones histopatológicas específicas. Estas células atípicas son capaces de infiltrar múltiples órganos, principalmente hueso, pulmones, hígado, bazo, sistema nervioso central (SNC), ganglios linfáticos y piel. La invasión en SNC es una afectación rara de la enfermedad, especialmente en adulto, sin embargo se asocia a una alta morbimortalidad [1,2]. Su incidencia se ha descrito en 2-5 casos por millón de habitantes/año, su consideración como una enfermedad reactiva o maligna, está aún en discusión [1].

El diagnóstico se basa en la valoración histológica e inmunofenotípica, El gold standard para el diagnóstico es la presencia de los gránulos de Birbeck en la microscopia electrónica, aunque para su diagnóstico también se requiere la detección de CD1a, proteína S100, siendo altamente específicos de HCL [4].

La histiocitosis hipofisiaria es causa de hipofisitis secundaria a enfermedades sistémicas, en la que se ha descrito una extraña afinidad por el hipotálamo y el tallo hipofisario, siendo su principal manifestación clínica, la diabetes insípida, en la enfermedad multisistémica, son relativamente comunes las enfermedades endocrinológicas, describiéndose hasta en un 43% [4], incluso en conjunto con alteraciones en el campo visual [1].

Se presenta el caso de un paciente con HCL multisistémica con afectación hipofisiaria, y su respuesta a tratamiento sistémico.

### Caso clínico.

---

Se trata de un hombre caucásico de 21 años que consulta por poliuria y polidipsia de inicio agudo. Entre sus antecedentes, presentó un neumotórax bilateral a los 15 años, y neumotórax izquierdo a los 17 años. Tras biopsia pulmonar para filiar la causa, se diagnosticó de Histiocitosis por células de Langerhans (HCL). Desde el punto de vista respiratorio se encontraba estable, sin insuficiencia respiratoria, con espirometría y gasometría normales, requiriendo sólo tratamiento con inhaladores de budesonida a demanda y tratamiento tópico para una dermatitis psoriasiforme.

Al ser valorado en la consulta de Endocrinología, refiere poliuria y polidipsia de inicio brusco de un mes de evolución, concomitantemente astenia y disminución de la libido. Negaba cefaleas u otra sintomatología. A la exploración física, presenta un buen aspecto general, está normotenso, normocárdico con IMC 24 kg/m<sup>2</sup> siendo el resto de la exploración física anodina. Tras descartar diabetes mellitus, se inicia tratamiento con desmopresina 200 mcg (1 comprimido cada 12 horas), con lo que normaliza la ingesta de agua y la diuresis.

Se solicitó osmolalidad plasmática, urinaria, bioquímica, estudio hormonal basal y una resonancia magnética hipofisaria para completar estudio. En los resultados destaca LH 2.1 U/L, FSH 0.8mU/L, testosterona 1.34 mg/dL, cortisol basal 0,2 mcg/dL, prolactina 17,5 mg/dL, GH 215 ng/mL, TSH 1,34 mU/ y T4L 1.12 ng/dl. En la RMN se observa una hipófisis normal con engrosamiento del tallo hipofisario, que se realiza con la administración de gadolinio (Figura 1).

Se inicia tratamiento con hidrocortisona 20 mg (1 - ½ - 0) y undecanato de testosterona 1000 mg intramuscular cada 12 semanas. Fue remitido para valoración de tratamiento quimioterápico, sin embargo fue desestimado en ese momento.

Durante el seguimiento, asocia déficit de GH y TSH, asociándose al tratamiento levotiroxina 75 mcg/24h y hormona de crecimiento 5mg 0,4 mg/día. Así mismo se produce empeoramiento de afectación cutánea, tras cuya biopsia, se observa infiltración por CL. Desde el punto de vista respiratorio empieza con insuficiencia respiratoria al esfuerzo, requiriendo oxígeno para deambular y a los pocos meses desarrolla un patrón espirométrico grave, iniciándose valoración para trasplante pulmonar. En este momento se remite de nuevo a Hematología para valoración de tratamiento sistémico, iniciando quimioterapia con vinblastina y prednisona. Tras un año de tratamiento con quimioterapia, desaparecieron los infiltrados pulmonares y las lesiones cutáneas, con mejoría del patrón espirométrico. En la RMN hipofisaria se objetiva una reducción de la infiltración del tallo hipofisario (Figura 2), persistiendo los déficits hormonales por lo que precisa aún tratamiento hormonal sustitutivo.

### Discusión.

---

En adultos la afectación más frecuente de la HCL es la pulmonar, seguida de la cutánea. La infiltración del sistema nervioso central es una manifestación rara, aunque la HCL presenta una afinidad no explicada por las células del hipotálamo y del tallo hipofisario, siendo la diabetes insípida la manifestación más frecuente cuando se afecta el SNC.

En un paciente con HCL y sospecha de afectación del SNC, es fundamental realizar un estudio hormonal completo, incluyendo test de la sed y pruebas dinámicas para valoración de hipófisis anterior además de una RNM hipofisaria [5]. En esta prueba, típicamente se produce un engrosamiento del infundíbulo y una masa hipotalámica isointensa en T1, hipertintensa en T2 y que se realiza con contraste, perdiéndose en la mayoría de los casos el realce normal de la neurohipofisis [3].



El tratamiento de esta enfermedad depende de la estadificación de la misma. La terapia sistémica está indicada en pacientes con enfermedad multisistémica o en enfermedad monosistémica con lesiones en SNC, lesiones óseas multifocales y lesiones en localizaciones especiales con facilidad para la diseminación de la enfermedad. En el año 2009 la Sociedad de Histiocitosis publicó unas guías médicas sobre diagnóstico y tratamiento en la que se objetiva que la terapia sistémica durante 12 meses reduce la tasa de reactivación de la enfermedad, a su vez, se considera la combinación de prednisona y vinblastina como la opción terapéutica inicial de elección en todos aquellos pacientes que cumplan criterios de terapia sistémica, siendo efectiva y con mínima toxicidad [4,5]

En pacientes con afectación del SNC, no existe la evidencia suficiente que respalde el curso óptimo del tratamiento. Existen publicaciones que proponen la terapia combinada vinblastina, prednisona y 6 mercaptopurina, tienen el potencial de reducir la tasa de reactivación y la frecuencia de secuelas permanentes (6). En base a esto la sociedad de Histiocitosis recomienda tratamiento con prednisona 40 mg/m<sup>2</sup>/día oral con pauta descendente a partir de la cuarta semana, continuando con bolos semanales hasta completar 3 meses más vinblastina a dosis de 6 mg/m<sup>2</sup> intravenoso semanal, continuando con pulsos de prednisona y vinblastina cada 3 semanas hasta cumplir un año de tratamiento [5].

Ante un paciente con enfermedad multisistémica o con afectación del SNC, es importante iniciar tratamiento quimioterápico de manera precoz con el objetivo no solo de controlar y mejorar los síntomas, sino también para prevenir la enfermedad infiltrativa, prevenir la pérdida hormonal y la neurodegeneración [7].

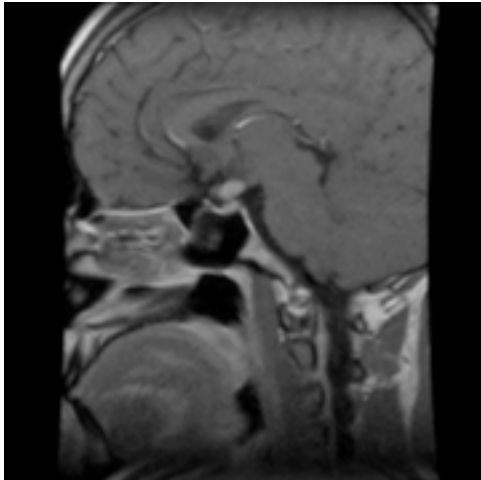


Figura 1.  
RNM hipofisiaria al diagnóstico.

Engrosamiento nodular de 8mm del tallo hipofisiario. Realce con la administración de contraste del tallo y glándula pineal. Pérdida de realce de neurohipofisis

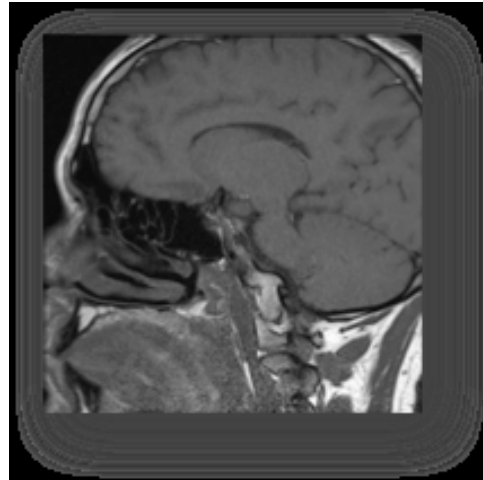


Figura 1  
RNM hipofisiaria después de 1 año de tratamiento sistémico

Disminución de engrosamiento del tallo hipofisiario.

**Bibliografía.**

---

- [1] GUARINO, S. *et al.*, *Association between Pituitary Langerhans Cell Histiocytosis and Papillary Thyroid Carcinoma*. Clin Med Insights Case Rep. 2013, Vol 6, p. 197–200.
- [2] HONG, W. *et al.*, *Pituitary stalk Langerhans cell histiocytosis treated with CyberKnife radiosurgery*. Clin Neurol Neurosurg, 2013, May 115(5), págs. 573-577.
- [3] KENNETH, L. *Inflammatory and Infectious Processes Involving the Pituitary Gland*. Top Magn Reson Imaging, 2005, Vol 16, Num 4, págs. 301-306
- [4] FUNK, R. *et al.*, *Recurrent adult-onset hypophyseal Langerhans cell histiocytosis after radiotherapy: a case report*. Journal of Medical Case Reports, 2012, Vol 6, pág. 341.
- [5] MINKOV, M. *et al.*, *Evaluation and Treatment Guideline*. Histiocyte Society. 2009, Vol 1, p 1-22
- [6] TITGEMEYER, C. *et al.*, *Pattern and course of single-system disease in Langerhans cell histiocytosis data from the DAL-HX 83- and 90-study*. Med Pediatr. Oncol., 2001, Vol 37, Num 2, págs. 108-114.
- [7] GROIS, N. *et al.*, *Central Nervous System Disease in Langerhans Cell Histiocytosis*. Hematol. Oncol. Clin. North Am., 1998, Vol 12, Num 2, págs. 287-305.

# Poliuria y Polidipsia marcadas en paciente psiquiátrica.

**Roca-Rodríguez**  
M. M.

**Molina-Vega**  
M.

**López-Medina**  
J. A.

**García-Almeida**  
J. M.

**Muñoz-Garach**  
A.

**Gómez-Pérez**  
A. M.

**Cornejo-Pareja**  
I.

**Mancha-Doblas**  
I.

**Tinahones**  
F. J.

UCG Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Clínico de Málaga.

## Introducción.

---

La diabetes insípida (DI) resulta de la alteración corporal del agua debido a una deficiencia en la secreción de vasopresina (AVP, diabetes insípida central o neurogénica) o por falta de acción de la AVP en el túbulo colector del riñón (diabetes insípida nefrogénica) [1,2].

## Pruebas de imagen.

---

La realización de una resonancia magnética hipotálamo-hipofisaria puede ayudar en el diagnóstico etiológico [3,4].

## Caso clínico.

---

Mujer de 45 años con poliuria y polidipsia marcadas día y noche de 9L e incontinencia urinaria total. No refería sensación de sed. Entre los antecedentes personales: alergia a penicilina, trastornos de los procesos de pensamiento y retraso mental. Tratamiento: risperidona 3mg, lorazepam 1mg, lormetazepam 2mg, topiramato 25mg y biperideno 4mg. Remitida desde Atención Primaria por la clínica referida junto a ligera elevación de Na<sup>+</sup> en plasma. Aportaba analítica con hemograma, renal, hepático, lipídico y TSH normales. Además, 7 meses previos a la consulta presentó bache amenorreico con amenorrea secundaria de 4 meses de evolución. P 89.5 kg (Obesidad II) TA 95/74 FC 97. Nos planteamos como diagnóstico diferencial: DM severa, DI, potomanía y diuresis osmótica secundaria a biperideno.

**Diagnóstico diferencial [5,6,7].**

Se plantea ante un paciente con poliuria y polidipsia, y supone excluir otras causas de poliuria osmótica (hiperglucemia, hipercalcemia, nefropatía pierde sal...). Entre los datos analíticos destacan: poliuria (diuresis superior a 3-4 litros/día), orina hipotónica (densidad urinaria <1010 y osmolaridad urinaria <300 mOsmol/Kg) y Osmolaridad plasmática >290 mOsmol/Kg. Las causas de poliuria cursan con aumento en la excrección de agua y orinas diluidas. La medición de la concentración plasmática de sodio y la osmolaridad urinaria puede ser útil para distinguir entre estos trastornos:

- Una concentración plasmática baja de sodio (menos de 137 mEq/L) con una osmolaridad urinaria baja (por ejemplo, menos de la mitad de la osmolaridad del plasma) es indicativo de la sobrecarga de agua debido a la polidipsia primaria.
- Una concentración plasmática de sodio normal-alta (mayor de 142 mEq/L, debido a la pérdida de agua) apunta hacia DI, especialmente si la osmolaridad urinaria es menor que la osmolaridad del plasma.
- Una concentración plasmática de sodio normal no es útil en el diagnóstico, pero si se asocia con una osmolaridad de la orina mayor de 600 mosm/kg excluye el diagnóstico de DI

**Prueba de restricción hídrica o prueba de la sed [1,7].**

El diagnóstico de DI debe ser confirmado por el aumento de la osmolaridad del plasma, ya sea por la restricción de agua o, con menor frecuencia en los adultos, por la administración de solución salina hipertónica (0,05 ml/kg/min durante no más de dos horas). La administración de solución salina hipertónica es típicamente reservada para cuando la prueba de restricción hídrica no es concluyente o no se puede realizar. Estas pruebas diagnósticas no se deben realizar si existe insuficiencia tiroidea o suprarrenal no tratada o diuresis osmótica (diabetes no controlada) por lo que debe realizarse un estudio funcional de hipófisis anterior. La prueba de restricción hídrica para excluir polidipsia primaria no sería necesaria si la concentración plasmática de sodio es mayor de 145 mEq/L y la osmolaridad urinaria es menor que la osmolaridad del plasma.

La restricción de agua es importante para diferenciar DI central de la polidipsia primaria, simplemente dando desmopresina (DDAVP). Sin restricción acuosa no serían distinguibles, ya que en ambos casos los niveles plasmáticos de ADH están descendidos, y ambos responderán a la desmopresina. Sin embargo, la prueba de restricción de agua puede no ser necesaria previa a la administración de desmopresina. Sería el caso de pacientes que son resistentes a la ADH como por ejemplo aquellos con orina diluida (osmolaridad urinaria muy inferior a la del plasma) con fuerte sospecha de diabetes insípida nefrótica (por ejemplo, por uso crónico de litio) y los recién nacidos y lactantes con sospecha de diabetes insípida nefrótica hereditaria.

	Osmolaridad Orina tras deshidratación mOsm/kg	Osmolaridad Orina tras deshidratación mOsm/kg
Normal	800-1.400	<9
DI Central Completa	100-200	>50
DI Central Parcial	300-500	10-50
DI Nefrogénica Completa	100-200	<9
DI Nefrogénica Parcial	<300	10-50
Polidipsia Primaria	500-800	<9

**Limitaciones del test de Miller**

En DI central parcial: hipersensibilidad a la subida subóptima de la ADH inducida por la restricción de agua puede llevar al diagnóstico erróneo de polidipsia primaria.

DI gestacional: poliuria secundaria a la liberación placentaria de una vasopresinasa con degradación rápida de vasopresina exógena o endógena pero no de la desmopresina sugiriendo DI nefrogénica.

**Medición de ADH y Copeptina en plasma y orina [8].**

Se realizarán cuando existan dudas diagnósticas. Un aumento de ADH en plasma y orina en respuesta a un aumento de osmolaridad plasmática descarta DI central. Un aumento de la osmolaridad urinaria tras aumento de ADH descarta DI nefrogénica.

- Medición de ADH: ensayos pocos sensibles, inestabilidad en plasma aislado y alta relación con las plaquetas que pueden dar valores falsos muy ↑ ó ↓.
- Copeptina: es precursora de la vasopresina y un biomarcador de estrés.

Si el diagnóstico sigue siendo incierto, es razonable iniciar tratamiento con desmopresina (control cuidadoso).

Continuando con el caso clínico, se le solicitó analítica con iones y osmolalidad en plasma y orina. Sangre: Glucosa 86, HbA1c 5.4%, Cr 0.92, hepático ok, TG 235, CT 182, Na 146, K+ ok, Osm 301,44 (>290). Orina: densidad 1003 (<1050), Na 36 (VN 40-145), K+ 17.4 (VN 25-100), Cl- 31 (100-150), Osm 148.23 (<300). Ante la sospecha de DI se inició tratamiento de prueba con desmopresina 120mg 1 comprimido por la noche y se solicitó RMN hipofisaria bajo sedación y analítica bajo tratamiento. Buena respuesta y tolerancia a desmopresina con descenso de ingesta hídrica nocturna y mayor descanso, persistiendo ingesta hídrica diurna y diuresis elevada (aprox. 4 L). Sangre: Na 139.16, K+ 4.33, Osm 282 (VN 280-300), TSH 0.950, T4L 1.01, Cortisol 10.35, ACTH 32.19, FSH 0.93 (normal en siguiente determinación), LH 4.88, PRL 41.84, E 262.8, Prog 0.91, HGH 0.24, IGF1 87.4 (VN 94-252). Orina: Osm 495 (VN 500-1200). RMN hipófisis: silla turca parcialmente vacía algo agrandada en plano sagital medio. Mínimo engrosamiento a nivel del tallo de unos 3mm de dudoso significado patológico. Se aumentó tratamiento a desmopresina 120 mg 1 comprimido en desayuno y cena. Se programó ingreso hospitalario para realización de test de deshidratación que confirmó una DI Central Total (aumento de Osm Orina del 46% a 1h y de 114% a 2h).

Test deshidratación	9:00h	11:00h	12:30h (estímulo)	1h post	2h post
Peso	85	86	85		
TA	110/60	110/70	100/70		
FC	68	62	65		
Na (135-145)	149	150		146	149
Osm Plasma (280-300)	305	306		308	307
Osm Orina (500-1200)	199	213		312	456

**Tratamiento [1,9,10,11].**

---

En la DI central la desmopresina (DDAVP, Minurin ®) es el tratamiento de elección. Es un análogo sintético de la vasopresina con potente acción antidiurética pero sin actividad vasopresora que actúa selectivamente sobre los receptores V<sub>2</sub>, aumentando la concentración y descendiendo el volumen urinario, de forma dependiente de la dosis. No ha reportado efectos adversos maternos o fetales con su uso durante el embarazo<sup>12</sup>. El objetivo inicial del tratamiento es reducir la nicturia (dosis inicial nocturna) y después se pasa al control de la diuresis diurna. La dosis es variable y se modifica en función de la clínica del paciente, debiéndose empezar con dosis bajas (5 mcgr/día en caso de spray nasal y 0.1-0.2 mg en el caso de comprimidos), aumentándose de forma progresiva en función de la diuresis.

Otras drogas:

- **Clorpropamida** (125-250mg/1-2v al día): agente hipoglucemiante oral que mejora la reabsorción de ClNa y aumenta la permeabilidad del agua en el túbulo colector. ↓ hasta un 50% la producción de orina. Puede ser útil en DIC parcial.
- **Carbamazepina** (100-300mg/2v al día) mejora la respuesta a ADH y clofibrato (500mg/6h) ↑ la liberación de ADH. Ambos pueden mejorar la poliuria en DI central ↓ hasta un 50% la producción de orina.
- **Diuréticos tiazídicos** (HCTZ 50-100mg/d) + una dieta baja en Na<sup>+</sup> induce una deplección suave de volumen y es a menudo eficaz en DI. Acción independiente a ADH. Puede asociarse Amiloride 5-20 mg/día.
- **AINES** (Indometacina 100-250mg/d): inhiben la síntesis de prostaglandinas que son antagonistas de la ADH. ↓ 25-50% la producción de orina. Acción independiente a ADH. Su respuesta es parcialmente aditiva a la de los diuréticos tiazídicos.

Los diuréticos y AINES son especialmente útiles en DI nefrogénica junto a dieta baja en Na<sup>+</sup>, donde la respuesta a DDAVP es rara. En la polidipsia primaria, no se aconseja el tratamiento con Desmopresina, ya que podría provocar intoxicación hídrica. En la DI nefrogénica no es útil la desmopresina. Puede usarse un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) a dosis de 25-50 mg/día o amiloride, así como una dieta pobre en sal. A veces son eficaces los inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, como la indometacina.

**Bibliografía.**

---

- [1] CATALÀ BAUSET, M; GILSANZ PERAL, A; TORTOSA HENZI, F. *et al.*, *Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la neurohipófisis*, *Endocrinol. Nutr.*, 2007, 54(1):23-33.
- [2] BICHET, D. G. *Diagnosis of polyuria and diabetes insipidus*. Up to Date, 2012.
- [3] GHOSH, A; MCLVER, B; SCHUWARZ, G. L. *Hypothalamic pituitary diseases*. Mayo Clinic Boardd Review, 2012, págs. 6-15.
- [4] ROBINSON, A. G; VERBALIS, J. G. *Neurohipofisis*. Williams. Tratado de Endocrinología, 11ª edición, 2009, pág: 269-302.
- [5] ROSE, B. D; BICHET, D. G. *Causes of central diabetes insipidus*. Up to date. 2012.
- [6] BICHET, D. G; ROSE, BD. *Causes of nephrogenic diabetes insipidus*. Up to date. 2012.
- [7] FENSKE, W; ALLOLIO, B. *Clinical review: Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review*. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2012, 97(10):3426-37. doi: 10.1210/jc.2012-1981.
- [8] ROSE, B. D. *Urine output in diabetes insipidus*. Up to date. 2012.
- [9] SANDS J. M; BICHET, D. G; *American College of Physicians; American Physiological Society. Nephrogenic diabetes insipidus*. *Ann Intern Med.*, 2006, Feb 7, 144(3), págs. 186-194.
- [10] BICHET, D. G. *Treatment of central diabetes insipidus*. Up to date. 2012.
- [11] BICHET, D. G. *Treatment of nephrogenic diabetes insipidus*. Up to date. 2012.
- [12] RAY J. G. *DDAVP use during pregnancy: an analysis of its safety for mother and child*. *Obstet Gynecol Surv.*, 1998, 53(7), págs. 450-4555. Review. PubMed PMID: 9662731.

# PET/TAC con 18F-FDOPA en la detección de la recidiva y afectación metastásica del carcinoma medular de tiroides.

**Triviño-Ibáñez**  
E. M.

**Sánchez-Sánchez**  
R.

**Rodríguez-Fernández**  
A.

**Orduña-Espinosa**  
R.

**Llamas-Elvira**  
J. M.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

## Introducción.

---

El carcinoma medular de tiroides (CMT) es un tumor neuroendocrino relativamente poco común, derivado de las células parafoliculares C del tiroides, caracterizado por la capacidad para secretar calcitonina y sustancias como el antígeno carcinoembrionario, polipéptido intestinal vasoactivo y somatostatina. Puede presentarse de dos formas: esporádica (75-80%) y familiar (20-25%) bien asociado a síndromes de neoplasias endocrinas múltiples (MEN) tipo 2A y 2B, o como CMT familiar aislado. Ambas formas de presentación se caracterizan por el crecimiento relativamente lento del tumor con afectación linfática metastásica precoz.

El principal factor pronóstico en los pacientes con recurrencia de CMT, es el diagnóstico precoz que permita la realización de la cirugía antes de que existan metástasis a distancia, sin embargo dicho diagnóstico así como su localización sigue siendo difícil.

Presentamos el caso de un paciente con CMT y sospecha de recidiva de la enfermedad, en el que la tomografía de emisión de positrones combinada con la TAC (PET/TC) con 18F-FDOPA fue la única prueba capaz de localizar la recidiva y afectación metastásica de forma precoz, permitiendo realizar un tratamiento quirúrgico con intención curativa.

## Caso clínico.

---

Se trata de un varón de 70 años, sin antecedentes personales de interés que acude a las consultas externas de Endocrinología y Nutrición, derivado desde atención primaria a finales del año 2007, por el hallazgo casual de un bocio nodular en el estudio de una cervicografía mediante RMN. Entre sus antecedentes familiares destacaba el fallecimiento de la madre por un tumor de garganta y un hermano con un feocromocitoma intervenido y tratado en otro centro a los 63 años.

En la evaluación inicial del paciente no refería semiología de hipo o hiperfunción tiroidea y en la exploración cervical se palpaba un nódulo de unos 2 cm aproximadamente en lóbulo tiroideo izquierdo. La

ecografía cervical solicitada mostró la presencia de un nódulo hipoecoico con características de malignidad y la PAAF tiroidea fue sospechosa de malignidad. Se interviene en Enero de 2008 realizándose una tiroidectomía total, cuya anatomía patológica mostró la presencia de un microcarcinoma medular de tiroides multifocal. A raíz de estos hallazgos, se realizó estudio genético del proto-oncogén RET que mostró la presencia de la mutación V806M en el exón 14, compatible con una Neoplasia Endocrina Múltiple 2A. La determinación de catecolaminas en orina de 24 horas fue negativa de forma repetida, así como la TAC de glándulas suprarrenales. El estudio con 123I-metayodobencilguanida no mostró la presencia de captaciones patológicas. En base a ello, se estable el diagnóstico de carcinoma medular de tiroides multifocal con estudio genético positivo para MEN 2A sin evidencia de otras lesiones asociadas. En el seguimiento posterior se produce un incremento progresivo de los marcadores tumorales sobretodo de la calcitonina, partiendo de unos valores tras la cirugía en torno a los 20 ng/mL, que aumenta de forma importante a partir de los 4 años del seguimiento (Figura 1).

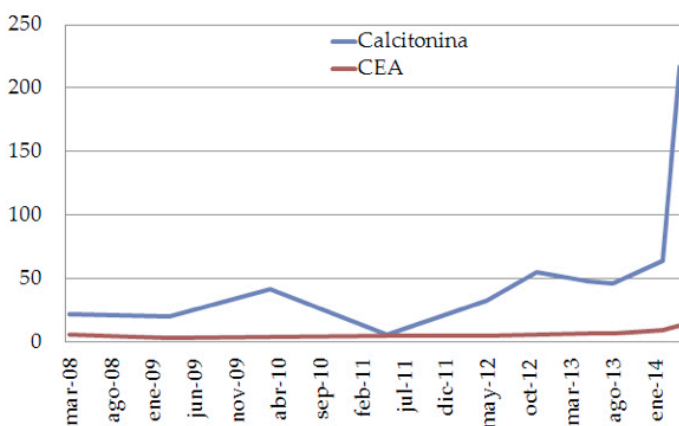


Figura 1  
Evolución temporal de los valores de calcitonina y CEA

Ante la sospecha de una posible recidiva solicitamos inicialmente una ecografía cervical en la no se evidenció la presencia de tejido tiroideo residual o ganglios linfáticos identificables. El TAC cervico-torácico solicitado tampoco encontró lesiones en lecho tiroideo, adenomeglia a nivel cervical o mediastínico ni afectación pleuro-pulmonar. El posterior estudio de imagen a nivel abdominal (TAC con contraste iv y ecografía) encontró la presencia de un quiste simple a nivel renal sin signos de complicación o malignidad y el estudio funcional con 123I-metayodobencilguanida no mostro la presencia de captaciones patológicas radiotrazador. Dado que todas las pruebas de imagen morfológicas y funcionales han sido sucesivamente negativas, es decir, incapaces de mostrar la presencia de enfermedad, se solicitó la realización de un estudio PET/TAC con fluodeoxiglucosa marcada con flúor 18 (18F-FDG). Este estudio mostró un foco de débil actividad metabólica en el borde externo del segmento VII hepático, de dudoso valor patológico (Figura 2).

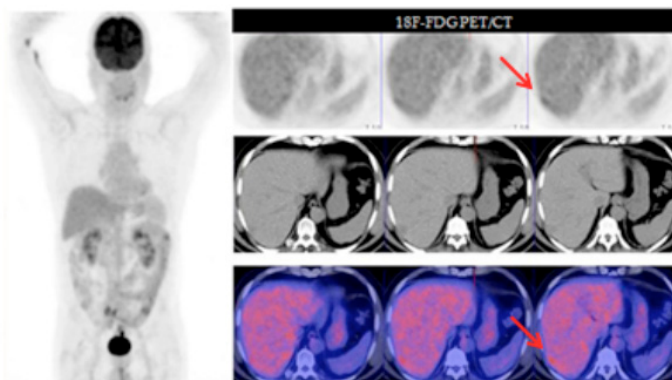


Figura 2  
Estudio 18F-FDG PET/TC que muestra un foco de débil actividad metabólica en el borde externo del segmento VII hepático, de dudoso valor patológico.



Por ello y, dada la disponibilidad en nuestro centro de la 18FluoroDOPA (<sup>18</sup>F-FDOPA) solicitamos la realización de un estudio PET/TAC con <sup>18</sup>F-FDOPA que mostró la presencia de 2 focos de captación en lecho tiroideo, junto a la lámina lateral izquierda del cartílago tiroides y un foco de captación en parénquima hepático que en las imágenes de la TC asienta sobre el borde lateral del segmento VII sugerentes de recidiva local y la metástasis hepática única (Figura 3 y 4).

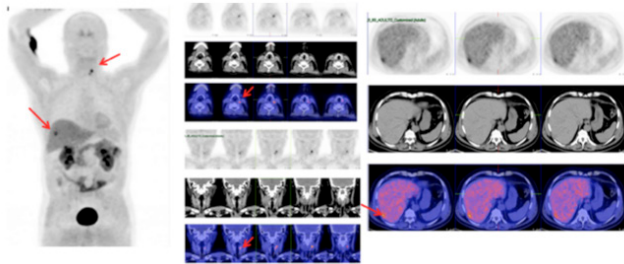


Figura 3

Estudio PET/TAC con <sup>18</sup>F-FDOPA que mostró la presencia de 2 focos de captación en lecho tiroideo, junto a la lámina lateral izquierda del cartílago tiroides y un foco de captación en parénquima hepático que en las imágenes de la TC asienta sobre el borde lateral del segmento VII sugerentes de recidiva local y la metástasis hepática única.

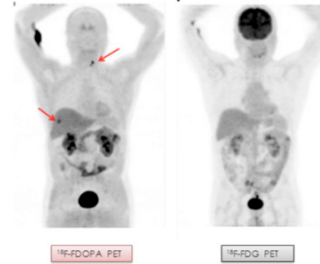


Figura 4

Comparativa de los estudios PET con <sup>18</sup>F-FDG y <sup>18</sup>F-FDOP.

Estos hallazgos fueron posteriormente confirmados por la TAC multicorte con contraste iv de abdomen y pelvis. Ello ha permitido programar el tratamiento quirúrgico mediante vaciamiento ganglionar del compartimento central y metastasectomía hepática con intención curativa.

## Discusión.

El carcinoma medular de tiroides (CMT) es un tumor neuroendocrino relativamente poco común, representa entre el 5- 8% de los tumores tiroideos, derivado de las células parafoliculares C del tiroides, procedentes de la cresta neural y secretoras de calcitonina y sustancias como el antígeno carcinoembrionario, polipéptido intestinal vasoactivo y somatostatina [1,2]. Puede presentarse de dos formas: esporádica (75-80%), más frecuente en la 6<sup>a</sup>-7<sup>a</sup> décadas de la vida, y familiar (20-25%) de presentación más precoz (3<sup>a</sup> década de la vida) bien asociado a un síndrome de neoplasia endocrinas múltiple (MEN) tipo MEN2A y MEN2B o como CMT familiar aislado. Ambas formas se caracterizan por el crecimiento relativamente lento del tumor con afectación linfática metastásica precoz, por lo que en el momento del diagnóstico inicial, entre un 22 y un 50% de los pacientes tienen metástasis linfáticas cervicales y mediastínicas, mientras que las metástasis a distancia están presentes en un 2-33% de los pacientes, localizándose sobre todo en pulmón, hueso, hígado y con menor frecuencia en el cerebro [1]. La cirugía es el principal y único tratamiento eficaz, siendo de elección la tiroidectomía total más vaciamiento ganglionar cervical(3). En el caso de la recidiva, el tratamiento se basa en la extirpación o irradiación local. Además del tratamiento quirúrgico, el diagnóstico precoz de las recurrencias y metástasis loco-regionales y/o a distancia es crucial para el manejo terapéutico y el pronóstico del paciente [4].

El CMT es responsable de hasta el 13,4% de todas las muertes relacionadas con el cáncer de tiroides, con tasas de supervivencia del 40-50% a los 10 años y del 20% en los pacientes con metástasis a distancia. El pronóstico para estos pacientes es peor que para aquellos con cáncer diferenciado de tiroides, debido a las metástasis tempranas y a la falta de terapia sistémica efectiva [1,5]. Un nivel elevado de calcitonina, medida

a las 8-12 semanas de la cirugía es indicativo de persistencia de enfermedad o recurrencia. Los niveles de calcitonina pueden ser indetectables en pacientes a los que se les ha practicado una cirugía amplia y no presentan metástasis en ganglios linfáticos del cuello, si bien se encuentran elevados en dos tercios de los pacientes con afectación ganglionar cervical, llegando a concentraciones normalmente altas en casi el 100% de los CMT metastásicos [5].

El diagnóstico de las recurrencias o de las metástasis a distancia y su localización sigue siendo difícil. Se basa en las técnicas morfológicas de imagen como la ecografía, la TAC, la RMN y distintos procedimientos gammagráficos (99mTc-sestamibi, 111In-pentetreótido, 123I-Metayodobencilguanidina) ante la presencia de niveles de calcitonina elevados, para localizar los tejidos tumorales responsables, pero muchas de ellas siguen siendo negativas. Las técnicas morfológicas de imagen están limitadas por la distorsión de los tejidos tras el tratamiento inicial (intervención quirúrgica o radioterapia), por lo que cada vez se solicita con mayor frecuencia la 18F-FDG PET/TC para la búsqueda de lesiones ocultas en base a que los cambios metabólicos preceden a los cambios estructurales [5].

Hoy en día, hay evidencia de que la 18F-FDG PET/TC, es la técnica más sensible y superior en la localización de afectación tumoral ganglionar y las metástasis a distancia, desempeñando un papel importante en el seguimiento postoperatorio del CMT. La captación fisiológica de la FDG es muy baja en la región inferior del cuello y en mediastino superior, lo cual facilita la evaluación clínica de recurrencias locales y de metástasis linfáticas regionales. Los hallazgos de las imágenes metabólicas encontradas por la 18F-FDG PET/TC, pueden preceder en varias semanas o meses a los cambios morfológicos puestos de manifiesto con la TAC o la RM. La 18F-FDG PET/TC detecta la actividad metabólica del tejido que compone la masa residual, y por lo tanto la existencia de tejido tumoral viable. Sus principales limitaciones son la limitada resolución espacial en lesiones de pequeño tamaño y la posibilidad de falsos negativos en los tumores con baja tasa de proliferación celular, como ocurre en los tumores neuroendocrinos bien diferenciados [1,6]. El estudio PET/TAC con 18F-FDOPA se puede utilizar en el estudio de TNE, como el CMT, debido a la capacidad que tienen las células bien diferenciadas de dichos tumores para captar, decarboxilar y almacenar las aminas, en particular la dihidrocifenilalanina (L-DOPA) y por tanto este radiofármaco que es un análogo de la L-DOPA marcado con un isótopo, el fluor-18, emisor de radiación beta (6).

Estudios que comparan la 18F-FDOPA PET/TC con las pruebas convencionales morfológicas, gammagráficas y con la 18F-FDG PET/TC muestran unas cifras de sensibilidad superiores para la 18F-FDOPA PET/TC, con valores en torno al 89% frente al 50 o 60% de las técnicas morfológicas o el 33% del estudio con 18F-FDG (7-9).

En resumen, la 18F-FDOPA PET/TC, a pesar de no encontrarse disponible en muchos centros, ha mostrado ser útil en el estudio de la recidiva del CMT, sobre todo en aquellos casos de tumores bien diferenciados, en los que las técnicas convencionales son negativas y no suelen mostrar avidéz por la FDG.

## Bibliografía.

---

- [1] GÓMEZ-CAMARERO, P; ORTIZ-DE TENA, A; BORREGO-DORADO, I. *et al.*, *Evaluación de la eficacia y del impacto clínico de la PET-18F-FDG en el diagnóstico de recurrencia del carcinoma medular de tiroides con calcitonina elevada y pruebas de imagen negativas*. Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen Mol., 2012, 31(5), págs. 261–266.
- [2] JIMÉNEZ, C; I-NAN HU, M; GAGEL, R. F. *Management of Medullary Thyroid Carcinoma*. Endocrinol. Metab. Clin. N. Am., 2008, Num. 37, págs. 481–496.
- [3] TUTTLE R. M; BALL D. W; BYRD, D. *et al.*, *NCCN clinical practice guidelines in oncology: Medullary carcinoma*. J. Natl. Compr. Cancer Netw., 2010, Num. 8, págs. 512–530.
- [4] PITT S. C, MOLEY J. F. *Medullary, anaplastic, and metastatic cancers of the thyroid*. Semin. Oncol., 2011, Num. 37, págs. 567-579.
- [5] ANDA APIÑANIZ, E; MARTINEZ DE ESTEBAN J. P; FORGE LLENAS, L. *Manual del residente de endocrinología y nutrición: Carcinoma medular de tiroides*. Madrid, 2009, págs. 165-173.
- [6] KOOPMANS K. P, NEELS O. N, KEMA I. P. *et al.*, *Molecular imaging in neuroendocrine tumors: Molecular uptake mechanisms and clinical results*. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2009, Num. 71, págs. 199–213.
- [7] TREGLIA, G; CASTALDI, P; VILLANI M. F. *et al.*, *Comparison of different positron emission tomography tracers in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma: our experience and a review of the literature*. Recent Results Cancer Res., 2013, Num. 194, págs. 385-93.
- [8] Marzola M. C; PELIZZO M. R; FERDEGHINI, M. *et al.*, *Dual PET/CT with (18) F-DOPA and (18)F-FDG in metastatic medullary thyroid carcinoma and rapidly increasing calcitonin levels: Comparison with conventional imaging*. Eur. J. Surg. Oncol., 2010, Num. 36, págs. 414-421.
- [9] Plaza, P; Montravers, F, Aide, N. *et al.*, *Valoración de un tumor neuroendocrino mediante gammagrafía con 111In-pentetreótido y PET con 18F-FDOPA y 18F-FDG*. 47 Rev. Esp. Med. Nucl., 2004, Num. 23, págs. 421-424.

# Síndrome cerebeloso secundario a hipomagnesemia grave.

**Alhambra**  
M. R.

**Tenorio**  
C.

**Calañas**  
A.

**Prior**  
I.

**Muñoz**  
I.

**Bahamondes**  
R.

**Gálvez**  
M. A.

Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

## Caso clínico.

Mujer de 67 años que ingresa en Neurología por ataxia, acompañada de náuseas y dos vómitos aislados. Estos síntomas se fueron incrementando progresivamente, hasta que 3 días antes del ingreso la paciente presenta sensación de mareo intenso junto a diplopia, tanto en sedestación, como en bipedestación. Tuvo un ingreso en Neurología hace dos meses con la misma sintomatología, que desapareció tras la reposición de potasio, magnesio y tiamina. En los antecedentes personales destaca que es hipertensa y dislipémica, presenta una diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) desde hace más de 10 años, una miocardiopatía dilatada con disfunción severa. Está en tratamiento con: famotidina 40 mg (1-0-1); BoiK aspártico (1 – 0 – 0); Hidroxill B1-B6-B12; Atorvastatina 40 (0 – 0 – 1); Sintrom según carnet; Ramipril 2,5 mg (1- 0 – 0); Bisoprolol 2,5 mg (1 – 0 – 0); Eplerenona 25 mg (0 -1 – 0) y Vildagliptina-metformina(1 – 0 – 1).

A la exploración física se encuentra alerta, orientada en tres esferas. Es capaz de recordar 3 de 3 palabras a los 5 minutos. Globos alineados. En bipedestación: ataxia truncal moderada. Marcha lenta atáxica moderada que obliga a sujetarla en los giros. Dismetría pendicular moderada, simétrica. Disartria arrastrada leve. Diplopia, durante la que se objetiva espasmo de convergencia y nistagmus vertical. Cada paroxismo tiene una duración de 3 a 5 minutos, cesando de manera paulatina, apareciendo al levantarse de la silla o comenzar a caminar. Refiere haber perdido unos 12 kg en los últimos meses. En las exploraciones complementarias presenta un hemograma, estudio de anemias y hormonas tiroideas normales. Toda la autoinmunidad (incluyendo ANA, Anti SSA, Anti SSB, anti fosfolípidos, anti beta2GPL, antigliadina A y G, antitransglutaminasa, anti TPO, anti tiroglobulina, anticuerpos onconeuronales frente a Hu, Tr YO, CV2, anfiisina, Ma2 y Ri) es negativa. La citoquímica de LCR es normal y las bandas oligoclonales negativas. Sólo destaca, un magnesio plasmático 0,6 mEq/L, potasio 2,8 mEq/L, calcio 7 mg/dl, calcio corregido 8 mg/dl, fósforo 2,9; PTH 19,2. Proteínas totales 5,5 g/dl, albúmina 3,2 g/dl y prealbúmina 15 mg/dl. En orina, presenta un magnesio de 234 mg/24h (Normal: 24-244 mg/24h), inapropiadamente normal para los niveles de magnesio plasmático.

Así mismo, durante el ingreso se le realizó una resonancia magnética (RMN) de cráneo, un tránsito intestinal, una endoscopia digestiva alta y una mamografía que resultaron normales. En el ecocardiograma describen un ventrículo izquierdo dilatado con disfunción sistólica global severa con marcado movimiento

asincrónico y una fracción de eyección del 17%. La hipomagnesemia ocurre en el 12% de los pacientes hospitalizados. Esta incidencia es del 60-65% en las unidades de cuidados intensivos en los que la nutrición, diuréticos y la hipoalbuminemia tienen un importante papel [1]. Además, la hipomagnesemia se asocia con hipopotasemia (a causa de la pérdida renal de potasio) e hipocalcemia.

La hipomagnesemia se puede producir por dos causas fundamentalmente, por pérdidas renales o por pérdidas digestivas [2]. Las secreciones gastrointestinales contienen magnesio y su pérdida es continua y no está regulada. Sin embargo, aunque las pérdidas no sean muy importantes, una privación dietética marcada, puede producir una depleción de magnesio. Las pérdidas de magnesio se producen por el tubo digestivo alto y bajo. En general, es más común la aparición de hipomagnesemia con la diarrea, que con los vómitos. Esto es porque el contenido en magnesio de las secreciones digestivas altas es mayor (en torno a 15 mEq/L) que en las bajas (1 mEq/L). Entre las causas más comunes de hipomagnesemia se encuentran la diarrea crónica, la malabsorción y esteatorrea, y el bypass gástrico en cirugía bariátrica. Ninguna de estas alteraciones está presente en nuestra paciente.

En la hipomagnesemia por pérdidas renales, destaca el uso diuréticos de asa y tiazidas, que inhiben la reabsorción de magnesio. Generalmente la hipomagnesemia que inducen es moderada, pues producen una contracción del volumen circulante que tiende a incrementar la reabsorción de sodio, agua y magnesio [3]. Hay otros fármacos que también pueden aumentar la pérdida de magnesio a nivel renal como son aminoglucósidos, anfotericina B, cisplatino, pentamidina, ciclosporina y anticuerpos frente al factor de crecimiento epidérmico (VEGF) [4].

El Síndrome de Gitelman es la causa más común de pérdida de magnesio a nivel renal. Está asociado con hipopotasemia, alcalosis metabólica e hipocalciuria. Y está causada por una mutación recesiva en el gen que codifica el cotransportador de sodio-cloro sensible a tiazidas (SLC12A3) [5]. La hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis es autosómica recesiva, está asociada a hipercalciuria. Afecta a pacientes en la infancia o la adolescencia con síntomas de hipocalcemia. Asocia nefrolitiasis y nefrocalcinosis, que en ocasiones progresan a insuficiencia renal. Además, produce una diabetes insípida nefrogénica. Se debe a la mutación en el gen claudin 16 o paracelilin-1 es la principal causa de FHHNC.

Otras causas de hipomagnesemia por pérdidas renales son la expansión de volumen; el alcohol, que induce una disfunción tubular que aumenta la excreción de magnesio de forma reversible. En la Diabetes Mellitus incontrolada se produce un aumento de la excreción de magnesio a nivel del túbulo renal, también de forma reversible. La pérdida familiar de magnesio a nivel renal es un desorden inusual que se presenta de forma esporádica o asociada familiarmente. Es un diagnóstico de exclusión, que se caracterizan por concentraciones elevadas de magnesio en orina. Todos estos últimos diagnósticos tienen una característica en común, concentraciones de magnesio en orina altos, hecho que nos hace descartarlos.

La hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria está producida por un trastorno familiar por un defecto selectivo en la absorción de magnesio. Tiene una herencia ligada al cromosoma X; o herencia autosómica recesiva ligada al cromosoma 9 por mutación en el gen TRPM6. Este gen codifica una proteína, que es expresada por el epitelio intestinal y el túbulo contorneado distal, que funciona como un canal de entrada de magnesio. Su alteración produce una disminución de la absorción de magnesio intestinal y una inapropiada excreción renal de magnesio. Esta alteración se manifiesta en la infancia con convulsiones generalizadas y tetania<sup>6-9</sup>. Recientemente, se ha descrito que dicha mutación puede identificarse en adultos con hipomagnesemia, cuya clínica es diferente del trastorno en la infancia<sup>10</sup>. En nuestra paciente el magnesio en orina está inapropiadamente normal, por lo que sospechamos una hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria, cuyo diagnóstico de confirmación es genético, objetiva la mutación en el gen TRPM6 (9q21.13). Solicitamos el estudio genético, que objetiva varios cambios en la secuencia analizada del gen TRPM6, que han sido descritos en la población general, sin ninguna asociación clínica, y se muestran en

la tabla 1. Los resultados del estudio genético no permiten confirmar ni descartar su diagnóstico clínico; y deben ser evaluados teniendo en cuenta la clínica de la paciente.

Gen MIM*607009	Cambio detectado			Referencia
	Condición	REfSeq NM_017662.4	Proteína NP_060132.3	
TRPM6	Heterocigosis	c.954C>T	c.p.Gly318Gly	rs7018994
	Heterocigosis	c.2442G>A	p. Gln814Gln	rs4145894

TABLA 1. Muestra los cambios en la secuencia analizada del gen TRPM6

En la actualidad, la paciente se encuentra asintomática, no ha presentado nuevos ingresos hospitalarios, y continúa con altos requerimientos de magnesio vía oral, para mantener concentraciones plasmáticas de magnesio en el límite inferior de la normalidad y magnesios en orina en el límite superior.

## Bibliografía.

- [1] AGUS, Z. S. *Hypomagnesemia*. J. Am. Soc. Nephrol., 1999, Núm. 10, pág. 1616.
- [2] TOPFS, J. M; MURRAY, P. T. *Hypomagnesemia and hypermagnesemia*. Rev. Endocr. Metab. disord, 2003, Núm. 4, pág. 195-206.
- [3] ELLISON, D. H. *Diuretics drugs and the treatment of edema: From clinic to bench and back again*. Am. J. Kidney Dis., 1994, Núm. 23, pág. 623.
- [4] SHAH G. M; KIRSCHENBAUM, M. A. *Renal magnesium wasting associated with therapeutic agents*. Miner Electrolyte Metab., 1991, Núm. 17, pág. 58.
- [5] KAMEL, K. S, HARVEY, E; DOUEK, K. *et al. Studies on the pathogenesis of hypokalemia in Gitelman's syndrome: role of bicarbonaturia and hypomagnesemia*. J. Am. Soc. Nephrol., 1998, Núm. 18, pág. 42.
- [6] WALDER, R. Y, LANDAU D, MEYER P, *et al. Mutation of TRPM6 causes familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia*. Nat. Genet., 2002, Núm. 31, pág. 171.
- [7] HUANG, C. L. *The transient receptor potential superfamily of ion channels*. J. Am. Soc. Nephrol., 2004, Núm. 15, pág. 1690.
- [8] SCHLINGMANN, K. P; SASSEN, M. C; WEBER, S. *et al. Novel TRPM6 mutations in 21 families with primary hypomagnesemia and secondary hypocalcemia*. J. Am. Soc. Nephrol., 2005, Núm. 16, pág. 3061.
- [9] GURAN, T; AKCAY, T; BERKET, A. *et al. Clinical and molecular characterization of Turkish patients with familial hypomagnesaemia: novel mutations in TRPM6 and CLDN16 genes*. Nephrol. Dial Transplant, 2012, Núm. 27, pág. 667.
- [10] MIGUEL BLASCO, L. *Cerebellar syndrome in Chronic Cyclic Magnesium Depletium*. Cerebellum, 2013, Núm. 12, págs. 587-588.

# Gestante con TSH normal y elevación del T4L.

**Contreras-Bolívar**  
V.

**González-Romero**  
S.

**Palao-Serrano**  
D. J.

**Nagib-Raya**  
R.

**Omiste-Romero**  
A. J.

**Fernández-G<sup>a</sup> Salazar**  
R. P.

**Maldonado-Araque**  
C.

**Dominguez-Lopez**  
M.

**Morillas-Jiménez**  
V.

**Sánchez-Torralvo**  
F.

**Olveira-Fuster**  
G.

UGC Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Regional de Málaga.

## Caso clínico.

Mujer de 35 años, gestante de 13 semanas, derivada por hallazgo en screening tiroideo de 1º trimestre de niveles de T4l elevados (33.4 pmol/l, VR 10,5-24) con TSH normal (1.31 mcU/ml).

Niega antecedentes personales o familiares de patología tiroidea (madre con analítica normal y hermano con arritmia cardiaca con probable ablación). Presenta antecedente de taquicardia sinusal desde la adolescencia, valorada por Cardiología con ECG a 160 lpm y ecocardiografía normal. Entre sus antecedentes quirúrgicos destaca la intervención de un tabique uterino. Una gestación previa sin incidencias durante la misma.

La gestación ha sido espontánea. Refiere taquicardia y temblor, sin otra sintomatología asociada. A la exploración, presenta bocio grado Ib-II, temblor distal grosero, frecuencia cardiaca (FC) 170 lpm, peso 57 kg (aumento de 2 kg con respecto a su peso basal). Muy buena tolerancia de la taquicardia. Solicitamos analítica de confirmación con Ac TSI y ecografía cervical.

En la siguiente revisión se confirma FC elevada (175 lpm), niveles elevados de T4l (32.8 pmol/l), TSH normal (1.71 mcU/ml), Ac TSI negativos y ecografía cervical sin hallazgos de interés. Siendo improbable la existencia de un tumor productor de TSH (reglas regulares, gestación espontánea), y ante la sospecha diagnóstica de resistencia a hormonas tiroideas, solicitamos estudio genético del gen beta del receptor de HT a la paciente y perfil analítico tiroideo a padre y hermano. Pautamos beta-bloqueante.

El estudio genético fue positivo: mutación C986T en codón 329, descrita como patogénica previamente. Estudio genético de los padres negativo (mutación de novo). Dado que la actitud terapéutica sería diferente en función de si el feto presentara o no la mutación, se plantea con Obstetricia y Genética la amniocentesis, que la paciente inicialmente rechaza, y se continúa con atenolol 50 mg/día.

En SG 18 la paciente continúa con relativa taquicardia (Fc 123 lpm) y se pauta metimazol 5 mg/día.

Ingresa en SG 24 por metrorragia con sospecha de desprendimiento placentario que no se confirma. Durante el ingreso se duplica la dosis de metimazol alcanzando niveles de T4l de 24 pmol/l y TSH 1,50 mcU/ml. La paciente acepta la amniocentesis, con resultado genético que confirma en el feto la mutación ma-

terna. Ante este hallazgo se suspende el antitiroideo y se mantiene el tratamiento sintomático. En SG 27 el crecimiento fetal es acorde y tiene un nuevo ingreso por metrorragia autolimitado. En SG 30 reingresa por metrorragia. TSH 2.13 mcU/ml y T4l 27.7 pmol/l, presentando FC 83 lpm. En SG 32, la paciente presenta APP y metrorragia intensa, confirmándose placenta previa sangrante. Finalmente, se realiza cesárea. Tanto la paciente como su hijo evolucionan favorablemente.

### Revisión.

---

Clásicamente el Síndrome de Resistencia a Hormonas Tiroideas (SRHT) se describió como la secreción inapropiada de TSH y la consiguiente estimulación tiroidea, de modo que la mayoría de pacientes se identifican por una elevación persistente de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) con valores de TSH no suprimidos, inapropiados en ausencia de enfermedad aguda intercurrente, fármacos o alteraciones de la unión de hormonas tiroideas (HT) a las proteínas transportadoras. El primer caso fue descrito por Refetoff en 1967. Dicho síndrome se clasificaba en generalizado, hipofisario o periférico. En la actualidad es una entidad clínica que se engloba como Sensibilidad reducida a HT, con tres posibilidades etiológicas: la resistencia a HT (por defectos a nivel del receptor o de etiología desconocida), los defectos a nivel de los transportadores de membrana celular y los defectos del metabolismo de las HT. Nos centraremos en el primer grupo, aunque tendremos en cuenta el resto de posibles etiologías para el diagnóstico diferencial.

### Epidemiología.

---

Se estima una prevalencia del SRHT es de 1:40.000 nacidos vivos, igual para varones y mujeres, aunque se ha evidenciado mayor prevalencia de casos de SRHT sin mutaciones demostrables a nivel del receptor de hormonas tiroideas en mujeres.

### Etiología.

---

Aunque la mayoría de casos (66-85%) corresponde a formas familiares, el 15-33% son esporádicos. La herencia es autosómica dominante en todas las familias estudiadas, excepto en la primera. Los RHT están codificados por 2 loci denominados alfa y beta, que se localizan en los cromosomas 17 y 3 respectivamente. Estos genes dan lugar a 3 isoformas del RHT:  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  y  $\alpha 1$ . La localización anatómica de estos receptores es diferente: el RHT- $\alpha 1$  se distribuye fundamentalmente en el sistema nervioso central, corazón y músculo esquelético. El RHT- $\beta 1$  se encuentra en el hígado y riñón, mientras que el RHT- $\beta 2$  va a estar presente fundamentalmente en hipófisis e hipotálamo. El SRHT se desarrolla como consecuencia de mutaciones puntuales inactivantes en el gen que codifica el RHT- $\beta 2$ .



**Manifestaciones clínicas.**

El Síndrome de Refetoff carece de manifestaciones clínicas específicas. La sintomatología es variable, coexistiendo signos y síntomas de defecto y exceso de HT. En el momento de la presentación, el bocio es la manifestación clínica más frecuente; generalmente es difuso, aunque la nodularidad es más frecuente cuando el bocio recidiva tras una cirugía previa; en patología lo más frecuente es encontrar una hiperplasia del epitelio folicular, a veces con proliferación papilar.

Es frecuente encontrar una elevación en la concentración circulante de HT periféricas, lo cual parece compensar la resistencia hormonal, hallándose los pacientes en general eutiroides. Esta compensación es incompleta en algunos casos, teniendo algunos pacientes clínica de hipotiroidismo y otros de tirotoxicosis. Hay ocasiones que un mismo paciente puede tener síntomas de hipo e hipertiroidismo dependiendo del órgano o sistema considerado.

La taquicardia ocurre en más de 1/3 de los pacientes. Generalmente se trata de una taquicardia sinusal, aunque se ha descrito la presencia de fibrilación auricular (en pacientes ancianos).

En cuanto al metabolismo óseo, se ha descrito el hipocrecimiento atribuido a una menor actividad de las HT en el hueso, con un 15% de los pacientes con tallas inferiores al P5 y un 8-10% con tallas inferiores al P3. El retraso de la maduración ósea también se ha evidenciado en aproximadamente el 50% de los pacientes.

Entre los efectos en la función mental, en 2/3 de los pacientes se ha descrito la asociación del SRHT con el síndrome de déficit de atención e hiperactividad (SDAH), al igual que la alteración del aprendizaje. La alteración auditiva se ha demostrado en pocos pacientes y siempre de tipo neurosensorial.

La enfermedad autoinmune tiroidea se presenta en aproximadamente el 5% de los pacientes (la misma prevalencia que en la población general).

Otras alteraciones asociadas mucho menos frecuentes son: alteraciones vertebrales, craniosinostosis, hipoplasia mandibular, asimetría de tórax, estrabismo, insuficiencia tricuspídea, ductus arterioso persistente, hidrocefalia, oftalmopatía, hidrocele, hernia inguinal, crecimiento intrauterino retardado, aborto espontáneo o prematuridad, entre otras.

Signos y Síntomas		Frecuencia
Glándula Tiroides	Bocio	66-95%
Corazón	Taquicardia	33-75%
Sistema Nervioso	Alteraciones emocionales	60%
	Hiperactividad	33-68%
	SDAH	40-60%
	Problemas en aprendizaje	30%
	Déficit mental (CI < 70)	4-16%
Crecimiento y desarrollo	Sordera (neurosensorial)	10-22%
	Estatura baja (<5%)	18-25%
	Retraso de edad ósea (>2SD)	29-47%
	IMC Bajo	33%
Infecciones recurrentes de oído y faringe		55%

Tabla 1. Manifestaciones clínicas: frecuencia de signos y síntomas

### Diagnóstico.

---

Es imprescindible la presencia de concentraciones elevadas de T4l junto con TSH sérica no suprimida. La concentración de proteínas transportadoras de hormonas tiroideas es normal, así como su función. De modo que es necesario descartar las alteraciones en la fijación de hormonas tiroideas y la presencia de anticuerpos frente a T3 o T4. Generalmente, los niveles de T4l y T3l se encuentran duplicados con respecto a la normalidad. El cociente T3/T4 es ligeramente superior al normal. Los niveles de T3 reversa (rT3) son proporcionales a los niveles de T4.

La respuesta de la TSH sérica al estímulo con TRH es normal o mínimamente aumentada. La concentración de  $\alpha$ -TSH es proporcional al valor de TSH total.

La respuesta de los tejidos periféricos a la acción de las hormonas tiroideas es difícil de evaluar, ya que no existen pruebas con una adecuada sensibilidad y especificidad. Ante esta situación, se han utilizado los siguientes parámetros: TSH, prolactina, SHBG, ferritina, hidroxiprolina, CK, colesterol, triglicéridos, BUN, edad ósea y metabolismo basal.

El test de supresión con triyodotironina es el mejor método para determinar la presencia y la magnitud de la resistencia a HT. La acción rápida de T3l durante un corto periodo de tiempo y su vida media corta disminuye la duración de síntomas y puede utilizarse para medir la respuesta hormonal.

El diagnóstico de confirmación nos lo va a dar el estudio genético de la mutación que presente el paciente. Aunque no todas las mutaciones están descritas, como se he mencionado con anterioridad; así, la ausencia de mutación genética es indistinguible clínica y analíticamente del SRHT con diagnóstico genético.

### Diagnóstico diferencial.

---

Es de gran relevancia diferenciar el SRHT de otros estados de secreción inapropiada de TSH. Para una correcta valoración de las pruebas realizadas es necesario repetir las mismas durante la administración de hormona tiroidea. (T3l en dosis creciente: 50, 100 y 200 mcg/día).

Así, debemos diferenciar el Síndrome de Refetoff de otras situaciones como el tratamiento con levotiroxina, la administración de fármacos que modifiquen la transformación periférica de T4 en T3 y el síndrome del enfermo eutiroides.

También debe descartarse la alteración en el transporte de hormonas tiroideas, para lo cual es posible determinar los niveles de tiroglobulina circulante, medir autoanticuerpos frente a T4, excluir la hipertiroxinemia disalbuminémica familiar y la presencia de transtirretina anormal. En todas estas situaciones los niveles de T3 y T4 se encuentran dentro de la normalidad, pero pueden existir valores falsamente elevados.

Para finalizar, será necesario descartar un adenoma productor de TSH, que se presenta sin agregación familiar. Es un tumor poco frecuente, que causa clínica de tirotoxicosis y puede provocar alteraciones del campo visual si el quiasma óptico está afectado. La mayoría secretan solamente TSH, aunque pueden cosecretar prolactina, GH, FSH y LH. Aunque las pruebas de imagen serán de gran ayuda, la existencia de una lesión hipofisaria no siempre se relaciona con un tumor productor de TSH, pudiendo tratarse de un incidentaloma. El diagnóstico diferencial se debe realizar de la siguiente manera: a) elevación en la concentración de  $\alpha$ -TSH, con una relación  $\alpha$ -TSH/TSH superior a 1; b) escasa respuesta plasmática al estímulo con TRH, y c) no supresión de TSH tras la administración de T3.

Síndrome de Refetoff	Enfermedad de Graves-Basedow	Adenoma productor de TSH	Alteración de proteínas transportadoras
T3 y T4 elevadas	T3 y T4 elevadas	T3 y T4 elevadas	T4 normal o elevada, T4l normal, T3 normal
TSH normal o elevada	TSH descendida	α -TSH elevada, TRH baja	TSH normal
Síntomas de hipo/ hipertiroidismo	Síntomas de hipertiroidismo	Hipertiroidismo Técnicas de imagen	

Tabla 2. Diagnóstico diferencial.

**Tratamiento.**

La mayoría de los pacientes con exceso de HT se encuentran eutiroideos, ya que parecen compensar de forma adecuada la resistencia, por lo que no precisarán ningún tratamiento.

Los pacientes que hayan recibido tratamiento ablativo o aquellos que presenten sintomatología sugerente de hipotiroidismo, deben recibir tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea hasta normalizar los valores de TSH sérica (la dosis de hormona tiroidea necesaria puede ser hasta 8-10 veces la dosis habitual para sustitución).

Los pacientes que presentan síntomas indicativos de hipermetabolismo deben recibir tratamiento con beta-bloqueantes, siendo la primera elección el Atenolol (no disminuye la conversión de T4 en T3). Los fármacos análogos de la somatostatina y los dopaminérgicos se han de limitar, son poco efectivos a largo plazo y por la aparición de efectos secundarios. Los antitiroideos deben evitarse por producir aumento del bocio y falta de control de la sintomatología de hiperactividad. El TRIAC se ha utilizado como opción terapéutica, dado que presenta una mayor unión a los receptores beta que a los alfa, produciéndose por consiguiente una menor acción tiromimética, sobre todo en el sistema cardiovascular (dosis habitual 1-8 mg/día). También se ha utilizado hormona tiroidea en su forma D-T4 que se une a los receptores con menor afinidad.

**Situaciones especiales: gestación.**

Es de gran importancia conocer si una madre con SRHT está embarazada de un feto que presente la mutación o no, dado que la actitud terapéutica será diferente. Si el feto no está afectado por la mutación RHT-β es razonable reducir los niveles de hormonas tiroideas maternas para prevenir la supresión de TSH y el bajo peso del feto. Existe evidencia en tratar a madres con exceso de TSH para evitar la hiperplasia tirotrópica con el fin de no provocar bocio al feto, pero esto no se conoce en madres afectas de SRHT. Cabe remarcar que se producen frecuentemente abortos espontáneos.

Se producen más nacimientos de hijos afectados que sanos, probablemente porque las pérdidas de gestación afectan más a los que sufren de la incompatibilidad con el fenotipo materno.

- **Diagnóstico Prenatal**

Lo primero que debemos plantearnos en una mujer con SRHT en estado de gestación es determinar el genotipo del feto, lo cual se puede realizar a través del estudio genético del RHT- $\beta$  realizando una amniocentesis.

- **Madres con SRHT con fetos no afectados**

Se ha evidenciado que los niveles de HT elevadas en embarazadas con SRHT afectan al feto, suprimiendo los niveles de TSH fetales así como dando lugar a fetos con bajo peso para su edad gestacional. En este grupo de madres, los niveles de T4 se deben mantener en un máximo de 20% por encima de límite superior de la normalidad. Se debe realizar un seguimiento estrecho para evitar la sobredosificación y la inducción de hipotiroidismo fetal. Puede ocurrir una elevación en la TSH materna, sin consecuencias para el feto.

- **Madres normales con feto afecto**

En estos casos, no se produce afectación (relacionable con disfunción tiroidea) en el feto durante la gestación. Por ello no es necesario el tratamiento. En el caso de ocurrir alguna alteración relacionada con hipotiroidismo fetal, se puede administrar L-T4 intraamniótica.

- **Madres afectas con fetos afectados**

Los datos disponibles indican que las madres afectas que poseen fetos afectados, no presentan incidencias durante la gestación, siendo los recién nacidos normales en el momento del nacimiento en cuanto a su peso y concentración de TSH. En estos casos no está indicado el tratamiento.

- **Historia familiar de embarazos anómalos o fetos afectados en familias con SRHT**

La mayoría de las gestaciones que ocurren en mujeres con el síndrome de Refetoff no presentan problemas asociados. En algunas familias se han asociado con abortos de repetición, preeclampsia, polihidramnios, bocio fetal y distrés en el recién nacido. Esto suele ocurrir en casos con TSH muy elevadas o en homocigotos para la mutación del gen RHT- $\beta$ .

---

## **Bibliografía.**

- [1] VISSER, W. E. *et al. Different causes of Reduced Sensitivity to Thyroid Hormone: Diagnosis and Clinical management.* Clin. Endocrinol., 2013, Núm. 79, págs. 595-605.
- [2] BECK-PECCOZ, P; CHATTERJEE, V. K. *The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome.* Thyroid, 1994, Núm. 4, pág. 225.
- [3] IGLESIAS, P; DíEZ, J. J. *Posibilidades terapéuticas en la resistencia hipofisaria selectiva a las hormonas tiroideas.* Med. Clín., 2008, Núm. 130, págs. 345-350.
- [4] WEISS R.E; DUMITRESCU, A; REFETOFF, S. *Approach to the patient with Resistance to Thyroid Hormone and Pregnancy.* J. Clin. Endocrinol. Metab., 2010, Núm. 95, págs. 3094-3102.
- [5] DHINGRA, S. *et al. Resistance to Thyroid Hormone in Pregnancy.* Obstet. Gynecol., 2008, Núm. 112, págs. 501-503.
- [6] AGRAWAL, N. K. *et al. Thyroid hormone resistance.* Postgrad. Med. J., 2008, Núm. 84, págs. 473-477.
- [7] LAFRANCHI, S. H. *et al. Follow-up of newborns with elevated screening T4 concentrations.* J. Pediatr., 2003, págs. 143-296.

# Insuficiencia suprarrenal en el lactante y obesidad precoz severa.

**Omiste**  
A.

**López-Siguero**  
J. P.

**Maldonado**  
C.

**Contreras**  
V.

**Sánchez**  
F.

**Tinahones**  
F.

Unidad intercentros Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Regional de Málaga.

## Caso clínico.

Paciente de 27 días de vida, derivado desde otro centro hospitalario por presentar niveles bajos de cortisolemia 0,4 mcg/dl (valores normales (VN) 2.7-19.4mcg/dl). Se realizó esta determinación porque desde el 5º día de vida presenta hipoglucemias de repetición así como una crisis adrenal en el 26 día de vida. Nació por cesárea programada a las 39 semanas de gestación con un peso de 3700g, Apgar de 9/10, con presencia de ictericia neonatal leve como única complicación postparto. Tiene como antecedentes familiares presencia de consanguinidad de tercer grado y tiene una hermana sana. Fenotípicamente destaca hipopigmentación cutánea y color rojo de cabello, sin otros hallazgos a resaltar.

Analíticamente presenta un hemograma normal, glucosa 89mg/dl, sodio 138mEq/L, potasio 4.8mEq/L (tras inicio de tratamiento sustitutivo), TSH 3.96mUI/mL (VN 0,2-5mUI/ml), T4l 15.3 pmol/L (VN: 11-22), ACTH: < 5 pg/ml (VN: 5-52, cortisol: 0 ng/ml (VN: 100-260), DHEA-S: 1 ng /ml (VN: 28-852), ARP: 4,9 ng/ml/h. Se realizaron una radiografía de tórax y una ecografía abdominal que no mostraron hallazgos patológicos. Durante su evolución llama la atención un aumento exponencial en el IMC según tablas de percentiles de nuestra zona, alcanzando a los 23 meses de vida + 5.8 desviaciones estándar para su edad y sexo, presentando un crecimiento en longitud adecuado (Imagen 1)

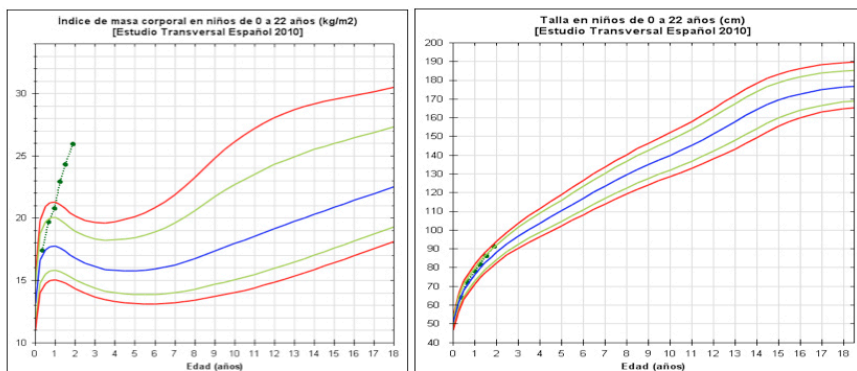


imagen 1.

Dado el perfil clínico-analítico se establece el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal origen hipotálamo-hipofisario por lo que se inicia tratamiento con hidrocortisona 2,5mg en desayuno y 1,5 mg en almuerzo y fludrocortisona 0,05mg al día.

Ante los hallazgos fenotípicos de nuestro paciente y la existencia de un déficit aislado de ACTH sin afectación de otros ejes hipofisarios se solicita estudio genético para el gen de la Pro-Opio-Melanocortina, obteniéndose «Mutación del gen que codifica POMC en homocigosis con pérdida de guanina en posición 225, que conlleva un cambio de pauta de lectura y aparición de un cordón de parada prematuro», confirmando el diagnóstico de sospecha inicial.

### Discusión.

El déficit aislado de hormona adrenocorticotropa (ACTH) fue descrito en 1968 por Hung y Migeon. Es una causa rara de insuficiencia suprarrenal y puede ser una causa de muerte neonatal infraestimada. Se presenta durante el primer año de vida como una mutación genética específica; según el gen afecto las manifestaciones clínicas variarán: destacar el gen TPIT por su mayor frecuencia de afectación: es un factor de transcripción de restricción celular que es importante en la diferenciación terminal de las células hipofisarias que expresan pro-opiomelanocortina. Otras mutaciones como las que afectan al gen Pit-1, Prop-1, LIM c homeobox-3, LIMC c homeobox-4, Sry-box 3 y homeobox ES cells expressed 1 provocan déficit hipofisario combinado, ya que son factores de transcripción implicados en la organogénesis pituitaria temprana, dando habitualmente un fallo hipofisario más que hipotalámico<sup>2</sup>. Pacientes con afectación del TPIT presentan habitualmente hipoglucemia neonatal o ictericia colestásica prolongada como primera manifestación clínica asociada a niveles de ACTH y cortisol extremadamente bajos, permaneciendo normales otras funciones hipofisarias. Este síndrome no se asocia a defectos en la pigmentación ni obesidad como ocurre en pacientes con mutación en el gen POMC<sup>3</sup>.

En el caso de nuestro paciente, el gen afecto era el implicado en la síntesis de la POMC. Éste está situado en el brazo corto del cromosoma 2 (cromosoma 2p23), compuesto por 3 exones y 2 intrones, y codifica un polipéptido de 241 aminoácidos, que es más abundante en la hipófisis anterior y en las neuronas del núcleo arqueado del hipotálamo (Imagen 2).

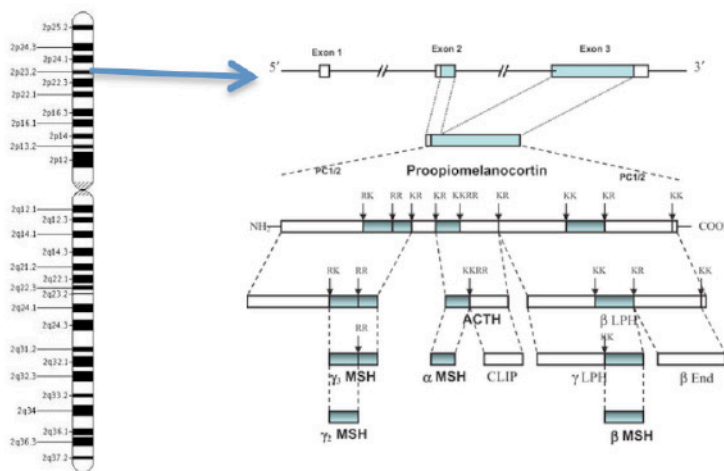


Imagen 2.

La POMC es el precursor de varias moléculas importantes como son la ACTH, la hormona estimulante del melanocito  $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH), el péptido anorexígeno y la b-endorfina [4].

Las mutaciones del gen de la POMC, producen la pérdida de función de estas<sup>5</sup>, produciendo secundariamente hipocortisolismo, pelo rojo, palidez cutánea y obesidad severa de inicio temprano por la ausencia de las funciones derivadas de estos péptidos [6].

Varios autores han creado modelos de ratones *knock out* para la mutación del gen que codifica la POMC a nivel hipotalámico [7], preservando la función hipofisaria, ya que la expresión de este polipéptido en la hipófisis y el hipotálamo se rige por dos secuencias reguladoras independientes. Esto ha permitido conocer el mecanismo fisiopatológico de este déficit y plantear distintas posibilidades terapéuticas. En estos modelos se obtienen ratones con obesidad severa y de aparición temprana, de manera que se consiguió tratar la obesidad mediante la restauración de la expresión de POMC cuando este se hacía en edades tempranas, no tanto a edades tardías, por lo que se sospechaba que había una influencia clara en el aumento de adiposidad y los cambios metabólicos que permanecían sin modificar.

En el déficit de POMC, la obesidad se debe a una falta de los péptidos derivados de la POMC como ligandos de los receptores de la melanocortina MC4 y MC3, que se expresan en la vía hipotalámica de la leptina-melanocortina de la regulación del peso corporal [4,6] (Imagen 3): la POMC se expresa, tras el estímulo de la leptina, en los cuerpos celulares neuronales del núcleo arqueado, que inervan otras zonas del hipotálamo que regulan el comportamiento alimentario: el núcleo paraventricular, hipotálamo lateral, y el núcleo hipotalámico dorsomedial. Los péptidos de melanocortina o agonistas sintéticos derivados de la POMC suprimen la alimentación a través de la activación del receptor 4 de la melanocortina (MC4R), mientras que el antagonista endógeno de proteínas relacionadas con agouti (AgRP) o antagonistas sintéticos estimulan la ingesta de alimentos. La leptina activa las neuronas POMC, directa e indirectamente, a través de la hiperpolarización de neuropéptido Y (NPY)/Neuronas AgRP, reduciendo así el tono inhibitorio del ácido-aminobutírico (GABA) de entrada a las neuronas POMC. El péptido intestinal PYY3-36 (péptido-YY3-36) reduce la ingesta de alimentos a través de la hiperpolarización directa de NPY/Neuronas AgRP y posterior desinhibición de las neuronas POMC. Dado el papel fundamental que desempeña el POMC hipotalámico en la regulación del balance energético, no es de extrañar que los ratones y los seres humanos que carecen de POMC desarrollen hiperfagia y obesidad.

El hipocortisolismo y la alteración de la pigmentación se deben a una falta de los péptidos derivados del POMC en el receptor adrenal MC2 y el receptor cutáneo MC1, respectivamente. Los padres de niños con mutación homocigota de POMC, ambos heterocigotos, se ha visto que presentan peso normal o elevado, lo que sugiere un efecto del gen productor de POMC en la regulación corporal.

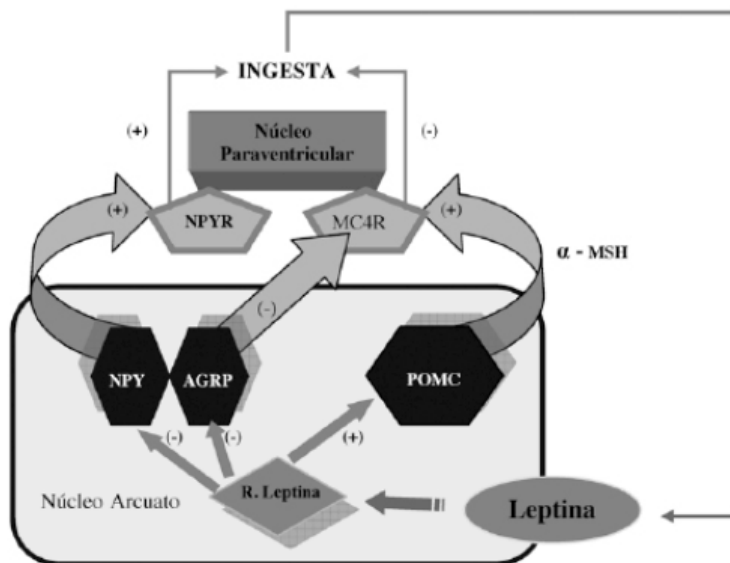


Imagen 3.

Incluso, un sobrepeso crónico puede alterar la estructura y la función de los circuitos cerebrales que median el control central de la homeostasis energética; esta plasticidad en el hipotálamo se ha puesto de manifiesto en estudios recientes<sup>8</sup>. Se han confirmado los efectos de este déficit en el peso corporal, la masa grasa y el apetito. También se ha demostrado que ratones POMC<sup>-/-</sup> tienen una tasa metabólica reducida que también puede contribuir al fenotipo de la obesidad. Los ratones que carecen de MC4R, presentan una hiperfagia exagerada así como obesidad; de hecho en humanos se ha visto que la mutación del gen que codifica el receptor central de la melanocortina 4 (MC4R) es la causa más frecuente de desórdenes monogénicos productores de obesidad al igual que aquellos portadores de la mutación de la POMC presentan también obesidad sin otros síntomas asociados.

En cuanto al tratamiento, en nuestro paciente se trató el déficit adrenal con tratamiento sustitutivo pero la comorbilidad más importante y que puede tener mayor repercusión es la obesidad. Sería de mucho interés sintetizar una molécula que tuviera su locus de acción sobre el receptor de MCR4, ya que si consiguiésemos activarlo se inhibiría la ingesta, asegurando un buen control de peso. En este sentido, se han realizado ensayos clínicos en ratones POMC<sup>-/-</sup> con PYY3-369, ACTH 4-106 (fragmento de la melanocortina con efecto anorexígeno) intranasal y hormona tiroidea<sup>6</sup> (ya que en algunos de ellos se ha objetivado déficit de la misma), no obteniéndose ningún efecto sobre el peso corporal o la ingesta de alimentos

Es fundamental la intervención temprana para el tratamiento eficaz de la obesidad y sus comorbilidades: si no se controla el sobrepeso u obesidad en la infancia, es probable que persista en la edad adulta y se genere resistencia a las intervenciones médicas posteriores. A pesar de la normalización significativa de hiperfagia, la mejora en el peso corporal disminuye progresivamente a medida que la restauración de la expresión de POMC se retrasa, por lo que la obesidad requiere de una intervención temprana.

### **Conclusiones.**

---

- Esta patología infrecuente nos puede ser de utilidad para comprender la regulación de la homeostasis calórica en pacientes con una patología muy prevalente en nuestra sociedad como es la obesidad, de tal forma que puede favorecer el desarrollo de armas terapéuticas que actúen directamente sobre el origen de la misma en muchos de los casos.
- Falta por explorar otros procesos fisiológicos que se han atribuido a las neuronas POMC, incluyendo la regulación de la homeostasis de la glucosa, actividad física, y la regulación del humor



**Bibliografía.**

---

- [1] TORCHINSKY, M.; WINEMAN, R.; MOLL, G. *Severe Hypoglycemia due to Isolated ACTH Deficiency in Children: A New Case Report and Review of the Literature*. International Journal of Pediatrics, 2011, págs. 1-3. doi:10.1155/2011/784867.
- [2] COUTURE, C. *Phenotypic homogeneity and genotypic variability in a large series of congenital isolated ACTH-deficiency patients with TPST gene mutations*. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012, Vol. 97, Núm. 3, págs. 486-495.
- [3] KRUDE, H.; GRÜTERS, A. *Implications of Proopiomelanocortin (POMC) Mutations in Humans: The POMC Deficiency Syndrome*. Trends in Endocrinology and Metabolism, 2000, Vol. 11, Núm 1, págs. 15-22.
- [4] CONE, R. *Anatomy and Regulation of the Central Melanocortin System*. Nature Neuroscience, 2005, Vol. 8, Núm. 5, págs. 571-78.
- [5] YASWEN, L; DIEHL, N; BRENNAN, M. *et al.*, *Obesity in the Mouse Model of pro-Opiomelanocortin Deficiency Responds to Peripheral Melanocortin*. Nature Medicine, 1999, Vol. 5, Núm. 9, págs. 1066-1070.
- [6] KRUDE, H.; BIEBERMANN, H.; SCHNABEL, D. *et al.*, *Obesity Due to Proopiomelanocortin Deficiency: Three New Cases and Treatment Trials with Thyroid Hormone and ACTH4–10*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003, Vol. 88, Núm. 10, págs. 4633-4640.
- [7] BUMASCHNY, V.; MIHO, R.; CASAS-CORDERO, R. *et al.*, *Obesity-programmed mice are rescued by early genetic intervention*. Journal of Clinical Investigation, 2012, Vol. 122, Núm. 11, págs. 4203-4312.
- [8] PINTO, S.; ROSEBERRY, A.; LIU, H. *et al.*, *Rapid Rewiring of Arcuate Nucleus Feeding Circuits by Leptin*. Science, 2004, Vol. 304, Núm. 5667, págs. 110-115.
- [9] CHALLIS, B; COLL, A; YEO, G. *et al.* *Mice lacking pro-opiomelanocortin are sensitive to high-fat feeding but respond normally to the acute anorectic effects of peptide-YY3-36*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2004, Vol. 101, Núm. 134, págs. 4695-4700.

# Caso de afectación hipocampal tras coma hipoglucémico en paciente diabética tipo 1.

**Bautista Recio**  
Carmen

**González Duarte**  
Daniel

**García-García Doncel**  
Lourdes

Hospital Punta de Europa de Algeciras.

## Caso clínico.

---

Paciente de 21 años con antecedentes personales de Diabetes Mellitus Tipo 1 de 18 años de evolución con mal control metabólico y múltiples descompensaciones cetoacidóticas en los últimos 6 años de evolución, secundarias a omisión frecuente del tratamiento y a probables transgresiones dietéticas.

Antecedentes personales: Diabetes mellitus tipo 1 de 18 años de evolución con nefropatía diabética en fase de microalbuminuria persistente, sin otras lesiones de órgano diana conocidas. Fumadora de 6 paq/año. Sin otros antecedentes patológicos de interés. En tratamiento basal-bolo con insulina glargina e insulina glulisina, y Enalapril. En seguimiento por Unidad de Salud Mental por sospecha de trastorno de la conducta alimentaria asociado.

## Evaluación clínica.

---

La paciente mantiene un mal control metabólico asociado a un probable trastorno de la conducta alimentaria, presentando un hábito alimentario irregular con periodos restrictivos alternos con transgresiones dietéticas. Presenta un déficit importante de autocontrol, con omisión frecuente de la terapia insulínica, aparentemente con el objetivo de evitar la ganancia ponderal.

En febrero de 2013 presenta un episodio de hipoglucemia grave con coma hipoglucémico secundario que requiere de ingreso en UCI. La situación de coma se mantiene durante 5 días, durante el cual se objetivan en las pruebas de imagen con RMI de difusión alteración en la señal hipocampal bilateral que se mantienen tras la recuperación del episodio de hipoglucemia grave. Tras la recuperación del coma, la paciente mantiene clínicamente un status neurológico de bradipsiquia y amnesia (anterógrada y retrógrada), y presenta episodios sincopales con pérdida de conocimiento de segundos de duración no relacionados a eventos hipoglucémicos, motivo por el que se encuentra actualmente en estudio y seguimiento por la Unidad de Neurología. Se está realizando actualmente de forma paralela rehabilitación cognitiva y seguimiento conjunto multidisciplinar por endocrinología, enfermería especializada de la Unidad de Endocrinología y por la Unidad de salud mental.

**Pruebas complementarias.**

• **RMI difusión de cráneo (Febrero 2013)**

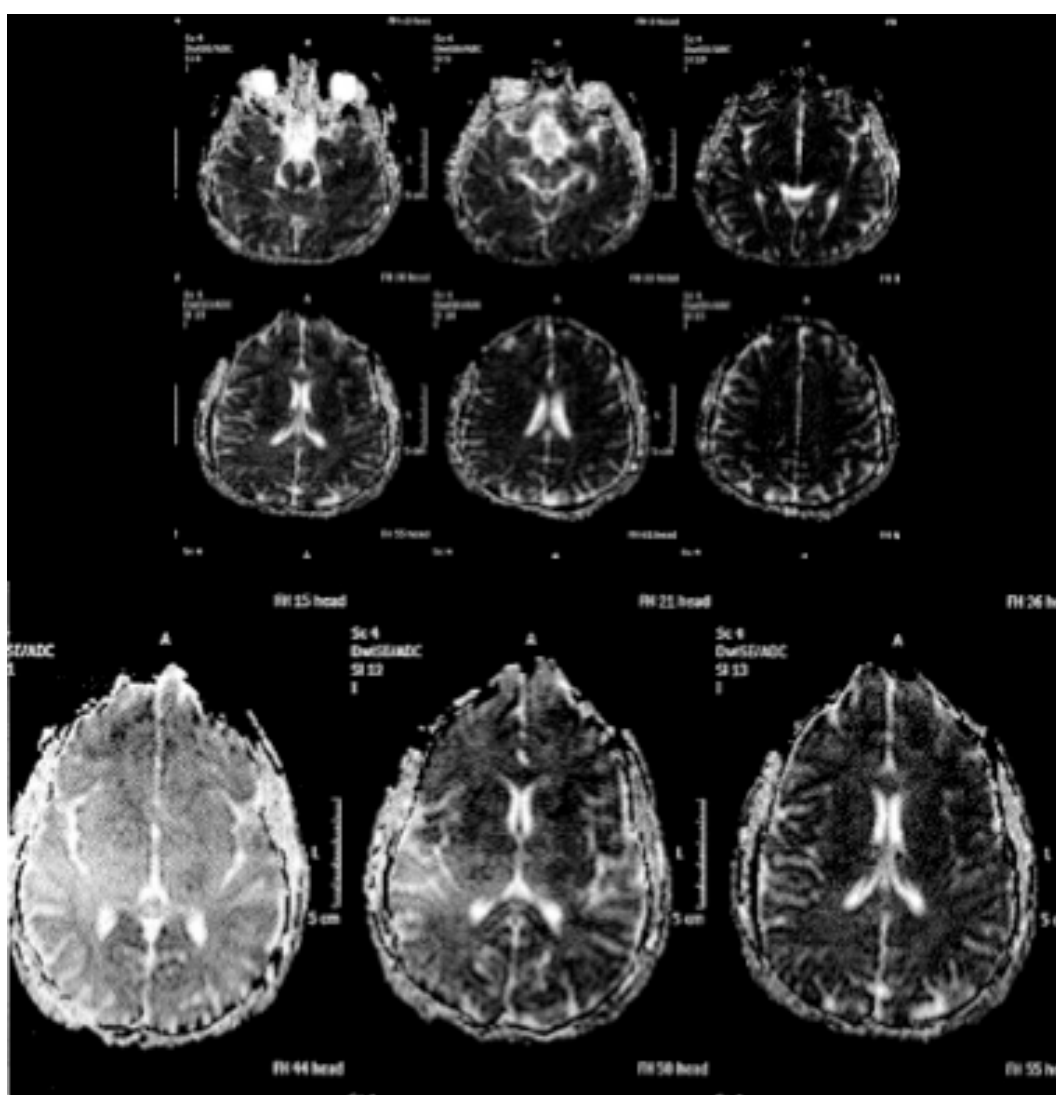
Durante coma hipoglucémico: Destaca una discreta alteración de la señal bilateral y focal del cuerpo de los dos hipocampos que asocia restricción. Tiene el aspecto de un proceso inflamatorio / metabólico y debe valorarse en función de los antecedentes. No se identifica isquemia medible, ni colecciones ni lesiones ocupantes de espacio. No existen captaciones patológicas definitivas tras la administración de contraste.

• **Se realiza Electroencefalograma en vigilia (Febrero 2013)**

Se objetivan marcados signos de afectación cerebral focal en región parieto-temporal de ambos hemisferios cerebrales, compatible con la afectación hipocampal objetivada en la RMI.

• **RMI difusión de cráneo (Diciembre 2013)**

Se aprecia atrofia bilateral de los dos hipocampos que consideramos secuelar al proceso previo. Ambos hipocampos muestran una clara disminución de volumen y una discreta alteración de la señal asociada focal, compatible con gliosis.



Nuestra paciente presentaba una anomalía en la intensidad de la señal de la corteza cerebral temporal de forma bilateral, similar a otros informes publicados [2-4]. Estas lesiones se visualizan bien al final de imágenes FLAIR y en difusión de la RM, mostrando reducido coeficiente aparente de difusión (ADC).

## Discusión.

---

La hipoglucemia puede ser causada por el uso excesivo de insulina o agentes hipoglucémicos orales, un insulinoma, o patología grave como la sepsis, la insuficiencia renal o hepática, la enfermedad de Addison. La glucosa es el sustrato principal de energía del cerebro, y la hipoglucemia profunda (con o sin complicaciones de isquemia) se ha demostrado que causa la muerte neuronal. Existe vulnerabilidad selectiva de las diferentes regiones cerebrales al daño neuronal en la hipoglucemia profunda [1].

El mecanismo de alteración en la señal de la RMI de difusión en la hipoglucemia severa todavía no está aclarado, aunque puede ser similar al del infarto cerebral isquémico [7]. La utilidad de las imágenes de RM en el infarto cerebral agudo han sido bien establecidas por el edema intracelular y la insuficiencia de energía causando restricción en el coeficiente aparente de difusión. Del mismo modo, la privación de glucosa también puede conducir a la falta de la energía del cerebro y el fallo de la bomba iónica de la membrana plasmática celular neuronal, causando un cambio de agua en el espacio intracelular y una drástica reducción del volumen extracelular [8].

En un estudio en animales en el que se practicó RMI de difusión durante la hipoglucemia se objetivó un deterioro cortical global en el coeficiente de difusión. Aunque dichos cambios fueron transitorios y se revirtieron por infusión intravenosa de glucosa, se observó necrosis neuronal en el hipocampo y en el neocórtex en los animales con hipoglucemia prolongada [5-7].

Se ha sugerido que la RM de difusión en los seres humanos puede definir mejor las áreas de participación en el evento metabólico que las imágenes convencionales de RM [4].

Las hipoglucemias severas de repetición se han relacionado en diversos estudios con la edad del paciente, el tiempo de evolución de la diabetes, el control de la glucemia, los problemas psiquiátricos, o los factores socioeconómicos [9]. Un estudio realizado en 2.579 jóvenes con diabetes tipo 1 e hipoglucemias graves de repetición, se caracterizó por presentar un predominio en el sexo femenino, y se relacionó a dificultades familiares frecuentes o un mayor temor a las complicaciones de la diabetes. En general no se encontraron características específicas que permitan reconocer la autoadministración de sobredosis de insulina. Ante la sospecha médica, se debe hacer hincapié en que todos los niños con más de dos comas hipoglucémicos repetidos en un corto período de tiempo deben ser hospitalizados para llevar a cabo un examen multidisciplinar en profundidad, que abarque equipo médico, enfermería y psiquiatría, ya que el diagnóstico integral es clave para prevenir o reducir la recurrencia de hipoglucemia severa y sus secuelas [9].

## Conclusiones.

---

En conclusión, describimos un caso de coma hipoglucémico en el que los hallazgos patológicos hallados en pruebas de imagen se correlacionan con las secuelas neurológicas posteriores que presentaba nuestra paciente. Las proyecciones en imagen de RMI potenciadas en difusión pueden ser útiles en el estudio de la fisiopatología de la afectación cerebral por la hipoglucemia, y de ayuda en el pronóstico y diagnóstico diferencial del coma hipoglucémico [10].

Los signos neurológicos de la hipoglucemia son inespecíficos y el retraso en el diagnóstico puede desembocar en un mal pronóstico o la muerte. Los efectos del coma hipoglucémico, especialmente cuando es severo y prolongado, pueden ser letales para el complejo neuronal. Sólo se han descrito previamente en la literatura dos casos clínicos con hallazgos similares en RMN potenciadas en difusión durante la hipoglucemia que involucren al hipocampo de forma bilateral y que se relacionen clínicamente con daños neurológicos permanentes como en el caso de nuestra paciente.

**Bibliografía.**

---

- [1] LOCKWOOD, A. H. *Toxic and metabolic encephalopathies*. Neurology in clinical practice, 2000, pág. 1485.
- [2] BOEVE, B. F.; BELL, D. G.; NOSEWORTHY, J. H. *Bilateral temporal lobe MRI changes in uncomplicated hypoglycemic coma*. Can. J. Neurol. Sci., 1995, Vol. 22, págs. 56-58.
- [3] FUJIOKA, M.; OKUCHI, K.; HIRAMATSU, K. I. *et al*. *Specific changes in human brain after hypoglycemic injury*. Stroke, 1997, Vol. 28, págs. 584-87.
- [4] FINELLI, P. F. *Diffusion-weighted MR in hypoglycemic coma*. Neurology, 2001, Vol. 57, 933-35.
- [5] AOKI, T.; SATO, T.; HASEGAWA, K.; *et al*. *Reversible hyperintensity lesion on diffusion-weighted MRI in hypoglycemic coma*. Neurology, 2004, Vol. 63, págs. 392-93.
- [6] AUER, R. N. *Progress review: hypoglycemic brain damage*. Stroke, 1986, Vol. 17, págs. 699-708.
- [7] WON, S. J.; YOO, B. H.; KAUPPINEN, T. M.; *et al*. *Recurrent/moderate hypoglycemia induces hippocampal dendritic injury, microglial activation, and cognitive impairment in diabetic rats*. J. Neuroinflammation, 2012, Jul. 25, 9:182.
- [8] PELLGRINO, D.; ALMQUIST, L. O.; SIESJO, B.K. *Effects of insulin-induced hypoglycemia on intracellular pH and impedance in the cerebral cortex of the rat*. Brain Res., 1981, Vol. 221, págs. 129-47.
- [9] BOILEAU, P.; ABOUMRAD, B.; BOUGNÉRES, P. *Recurrent Comas Due to Secret Self-Administration of Insulin in Adolescents With Type 1 Diabetes*. Diabetes Care, 2006, Vol. 29, págs. 430-431.
- [10] L, LO.; TAN, C. H. A.; UMAPATHIB, T. *et al*. *Diffusion-Weighted MR Imaging in Early Diagnosis and prognosis of hypoglycemia*. AJNR, 2006, Vol. 27, págs. 1222-1224.

# Hipercortisolemia psiquiátrica.

**Bahamondes Opazo**  
R.

**Herrera Martínez**  
A.

**Prior Sánchez**  
M. I.

**Muñoz Jiménez**  
C.

**Alhambra Expósito**  
R.

**Corpas Jiménez**  
M. S.

**Gálvez Moreno**  
M. A.

Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

## Introducción.

---

El síndrome de Cushing comprende un gran grupo de signos y síntomas que reflejan la exposición prolongada e inapropiadamente alta de los glucocorticoides en los tejidos.

Las causas del síndrome de Cushing se pueden dividir en ACTH-dependientes y ACTH-independientes. Dentro de las causas ACTH-dependiente tenemos el adenoma hipofisario (enfermedad de Cushing), tumor productor de CRH y el tumor productor de ACTH, correspondiendo este último al 15% de los casos de síndrome de Cushing endógeno.

La semiología del síndrome de Cushing es muy variada, siendo un subgrupo importante los síntomas emocionales y cognitivos, entre ellos labilidad emocional, depresión, ansiedad, alteraciones de la memoria y concentración, insomnio, psicosis e intentos autolíticos.

A continuación presentamos el caso clínico de un paciente joven con síndrome de Cushing por ACTH ectópico con clínica psiquiátrica importante, su manejo hasta llegar al diagnóstico y el pronóstico a medio y largo plazo.

## Caso clínico.

---

Paciente varón de 22 años, con antecedente de urticaria recurrente en seguimiento por servicio de Alergología, sin antecedentes quirúrgicos o farmacológicos de interés, derivado a consultas externas (CCEE) de Med. Interna por médico de cabecera por historia de 5 meses de evolución de astenia progresiva, cefalea holocraneana, palpitaciones, nicturia y baja de peso de 8 kilos, asociándose los últimos meses a edema intermitente de cara y alzas hipertensivas de hasta 180/120 mmHg, destacando en bioquímica calcio corregido de 10,7 mg/dl. Paralelamente los padres del paciente refieren que éste se encuentra emocionalmente inestable desde hace varios meses, con ánimo decaído, labilidad emocional importante (tendencia al llanto e irritabilidad), problemas para la concentración, ansiedad e insomnio de conciliación.

Ingresa en Servicio de Medicina Interna para estudio. Durante el ingreso la analítica con hemograma, coagulación y bioquímica (glucosa, transaminasas, urea, creatinina, CK, magnesio, TSH, fósforo, potasio y sodio) son normales, con calcemia de 10,4 mg/dl y PTH de 22 pg/ml. Durante el ingreso es solicitada gammagrafía ósea, la que es informada como normal. Por buen estado general, estabilidad hemodinámica y buena evolución, se decide el alta del paciente a domicilio, con cortisolemia basal y niveles de aldosterona y renina plasmáticas pendientes y test de Nugent y cortisoluria ambulatorios.

El paciente no llega a realizarse estas últimas pruebas, ya que tiene que ser llevado por sus padres al Servicio de Urgencias por cuadro de ansiedad aguda y agitación psicomotora. En los últimos 3 días ha expresado ideación autolítica y repite frases como «tengo miedo a pensar, me quiero morir».

Se comprueba cortisol basal de ingreso anterior en 62 mcg/dl e ingresa en Servicio de Endocrinología. Se completa estudio con cortisoluria de 24hrs de 3640ug/24hrs, test de Liddle con 8mg de dexametasona de 48,2 ug/dl y ACTH de 206 pg/ml. La resonancia magnética de hipófisis y suprarrenales son informadas como normales. Se inicia tratamiento con ketoconazol. Por la sospecha diagnóstica de un Cushing ectópico se solicita TAC de tórax, que demuestra nódulo en lóbulo pulmonar inferior izquierdo de 18 x 11 mm, el cual es hipercaptante en el PET (Imagen 1).

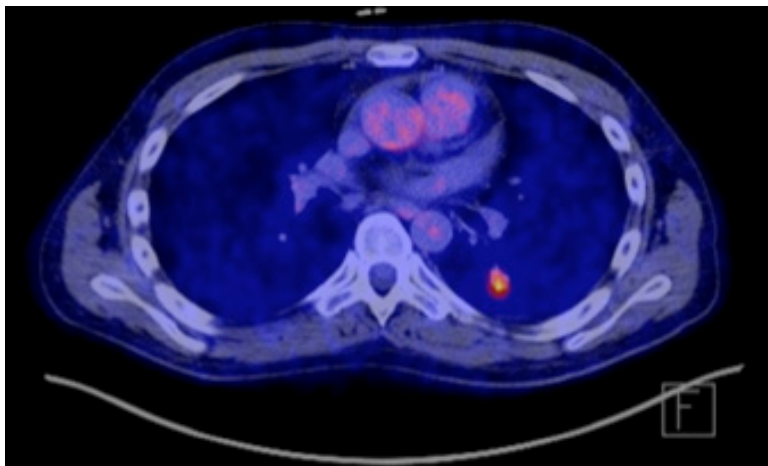


Imagen 1.  
PET/TAC que demuestra  
hipercaptación de nódulo  
pulmonar en LII.

Con labilidad emocional intermitente y ansiedad generalizada, durante el ingreso requirió frecuentes consultas con Psiquiatra de guardia por agitación psicomotora e ideas suicidas sin estructuración, que llevan a tratarlo con ansiolíticos y antipsicóticos a altas dosis, con respuesta parcial a éstos.

Es intervenido el 20/01/14 con lobectomía inferior izquierda por toracoscopia, con AP informada posteriormente de tumor carcinoide típico.

Después de la intervención, el paciente presenta una importante mejora analítica y puede ser dado de alta a principios de Febrero. Actualmente las ideas autolíticas han desaparecido y existe una mejora sustancial a nivel de memoria y la capacidad para conciliar el sueño, sin embargo continúa con crisis de ansiedad, ánimo decaído y tendencia al llanto, teniendo que ser seguido y tratado por Servicio de Psiquiatría con haloperidol, lorazepam y fluoxetina.

### Discusión.

---

Antes de que describiera en 1932 el síndrome que lleva su apellido, Harvey Cushing ya había distinguido como importantes síntomas en estos pacientes la ansiedad y la depresión. Sin embargo, una gran pregunta quedaba sin resolver: ¿Eran estas alteraciones psiquiátricas el resultado directo de los niveles anormalmente altos de cortisol en la sangre o más bien síntomas reactivos producto de los cambios físicos propios de la enfermedad, como la debilidad, el dolor y la desfiguración corporal?

El hipocampo es un componente del sistema límbico del cerebro que es esencial para la memoria del aprendizaje y la integración de experiencias sensoriales con las emociones y las motivaciones [1].

El hipocampo contiene altos niveles de receptores de mineralocorticoides y glucocorticoides, lo que lo hace más vulnerable al estrés biológico a largo plazo que otras áreas cerebrales [2].

Actualmente diversos estudios demuestran que los esteroides relacionados con el estrés (tanto los endógenos como los sintéticos) afectan al hipocampo en al menos tres formas: reduciendo la excitabilidad de algunas neuronas del hipocampo, inhibiendo la génesis de nuevas neuronas en la circunvolución dentada y produciendo la atrofia de las dendritas.

Algunos de los mecanismos fisiopatológicos inducidos por glucocorticoides que producen atrofia hipocampal y cerebral generalizada son [3]:

- Menor utilización de glucosa a nivel del sistema nervioso central.
- Incremento de la acción de los aminoácidos excitatorios a nivel cerebral como el glutamato, existiendo evidencia que el aumento mantenido de estos aminoácidos se asocian a atrofia cerebral.
- Inhibición de la Potenciación a Largo Plazo (LTP); este concepto hace referencia a la plasticidad sináptica, la capacidad de la sinapsis química de cambiar su fuerza. Puesto que se piensa que los recuerdos están codificados por modificaciones de la fuerza sináptica, se considera ampliamente al LTP como uno de los mecanismos celulares principales que subyace al aprendizaje y la memoria.
- Disminución de factores neurotróficos, como factor de crecimiento nervioso beta (FCN  $\beta$ ) o factor neurotrófico derivado del cerebro.
- Disminución de la neurogénesis.

Los efectos que producen estos cambios inducidos por glucocorticoides a nivel del sistema nervioso central son variados. Clásicamente la ansiedad, la fatiga y el ánimo depresivo han sido síntomas conocidos del Síndrome de Cushing, pero existe un amplio abanico de sintomatología psiquiátrica, como se demuestra en un estudio de 35 pacientes con Síndrome de Cushing (Tabla 1):

Por otra parte, la atrofia neuronal y la disminución de la neurogénesis a nivel del hipocampo llevarán a una disminución del volumen de éste, valorado por Resonancia Magnética. Estudios recientes han demostrado la reversibilidad de la atrofia hipocampal después de la cirugía transesfenoidal en la Enfermedad de Cushing, evidenciando un incremento del volumen del hipocampo de hasta un 10% después de la intervención asociado a una disminución de la cortisolemia [4].

La reversibilidad de las alteraciones psiquiátricas también ha sido estudiada. Después de que los niveles de glucocorticoides vuelven a la normalidad, los síntomas psicológicos pueden revertir en pocas semanas hasta en muchos meses; incluso en estudios recientes se demuestra que algunos trastornos de personalidad maladaptativa producto de la exposición crónica a corticoides pueden ser irreversibles en el tiempo [5].

Afortunadamente nuestro paciente ya no presenta ideas autolíticas, y a pesar de que continúa con tratamiento antipsicótico la dosis de éstos han ido en disminución, por lo que creemos que la evolución psicológica en él será muy favorable. En conclusión, no hay que olvidar que el síndrome de Cushing se puede manifestar en un amplio abanico de síntomas psiquiátricos, siendo nuestra responsabilidad como médicos el de indagar en éstos y observar su evolución a corto y largo plazo.



Síntoma	%	Síntoma	%
Incremento de la fatiga	100	Sueños	31
Disminución de la energía	97	Insomnio de conciliación	29
Irritabilidad	86	Disminución del apetito	20
Alteración de la memoria	83	Bloqueo del pensamiento	17
Ánimo depresivo	74	Aceleración del pensamiento	14
Disminución de la libido	69	Euforia/hiperactividad	11
Insomnio de mantenimiento	69	Lentitud del pensamiento	11
Ansiedad	66	Distorsión de la percepción	11
Alteración de la concentración	66	Discurso rápido/fuerte	9
Llanto	63	Pensamientos paranoides	9
Falta de descanso	60	Hiperactividad	9
Insomnio terminal	57	Despersonalización	3
Retiro social	46	Anhedonia persistente	3
Desesperanza	43	Desrealización	3
Culpabilidad	37	Disminución de la fatiga	3
Incremento del apetito	34	Incremento de la energía	3

Tabla 1. Frecuencia de síntomas psiquiátricos en 35 pacientes con síndrome de Cushing 6

## Bibliografía.

- [1] McEWEN, Bruce. *Stress and hippocampal plasticity*. Annual Review of Neuroscience. 1999, vol. 22: 105-122.
- [2] FIETTA, Pierluigi; FIETTA, Pieranna; DELSANTE, G. *Central nervous system effects of natural and synthetic glucocorticoids*. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2009, Núm. 63, págs. 613-622.
- [3] CHIRAG G. P.; SHIVANAND P. L.; KATZNELSON, L. et al., *Brain atrophy and cognitive deficits in Cushing's Disease*. Neurosurg Focus, 2007, 23(3):E11.
- [4] STARKMAN, M.N.; GIORDANI, B.; GEBARSKI, S. S. et al., *Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing's disease*. Biol. Psychiatry, 1999, Núm. 46, págs. 1595-1602.
- [5] TIEMENSMA, J.; BIERMASZ, N.R.; MIDDELKOOP, H. A. M. et al., *Increased prevalence of psychopathology and maladaptive personality traits after long-term cure of cushing's disease*. J. Clin. Endocrinol Metab., 2010, 95(10):E129-E141.
- [6] STARKMAN M. N.; SCHTEINGART, D. E.; SCHORK, M. A. *Depressed Mood and Other Psychiatric Manifestations of Cushing's Syndrome: Relationship to Hormone Levels*. Psychosomatic Medicine, 1981, Vol. 43, Núm. 1.

# Hipogonadismo primario parcial.

**Gómez-Pérez**  
Ana María

**Mancha Doblas**  
Isabel

**Molina Vega**  
María

**Muñoz Garach**  
Araceli

**Cornejo Pareja**  
Isabel

**Fernández-García**  
José Carlos

**Tinahones Madueño**  
Francisco

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

## Introducción.

---

El hipogonadismo se puede definir como el síndrome clínico que es consecuencia de un fallo testicular en la producción de testosterona (TST) y espermatozoides debido a la alteración en uno o más niveles del eje hipotálamo-hipofisario-testicular. Para su diagnóstico es fundamental aunar criterios clínicos y analíticos, pues existen diferentes factores que pueden alterar los niveles de testosterona que medimos. Según Wu et al., el 17% de los varones mayores de 40 años presentan niveles de testosterona bajos (<2.3 ng/ml) y sin embargo, sólo el 2.1% presentan síntomas. Por eso, en ausencia de clínica compatible con hipogonadismo, debemos calcular testosterona libre, testosterona biodisponible o índice androgénico libre, para tratar de discriminar posibles resultados erróneos que nos lleven a sobreestimar el diagnóstico. A continuación presentamos el caso de un varón con alteraciones en los niveles de testosterona y globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

## Caso clínico.

---

Presentamos el caso de un varón de 30 años, con antecedentes de encefalopatía perinatal, tetraparesia espástica, criptorquidia y epilepsia en tratamiento con ácido valproico 1500 mg al día. Acude a consultas externas de Endocrinología remitido desde Medicina Interna, donde había sido estudiado por una pérdida ponderal sin motivo aparente y se encontró en una analítica gonadotropinas altas con TST total elevada. En el estudio de Medicina Interna se realizó analítica completa, digestión y parásitos en heces, mantoux, ecografía abdominal y radiografía de tórax con resultados normales. En el estudio hormonal presentaba TSH 3µUI/ml (VN:0.2-4.2), T4L 1.07ng/dl (VN:0.7-1.55), cortisol matutino 21 µg/dl (VN:5-25), IGF-1 114ng/ml (VN en >18 años:50-300), PRL 28ng/ml (VN:<25), FSH 61mUI/ml (VN:1.5-14), LH 17.5mUI/ml (VN:1.4-7.7), TST 14.9 ng/ml (VN:3.5-14.5), androstendiona 2.4ng/dl (VN:2.5-4.5), DHEAs 305µg/dl (VN:10-619), beta HCG indetectable y SHBG 126 y 139 nmol/l (VN:15-50nmol/l). Se realizó además una resonancia magnética hipofisaria con contraste que resultó normal.

Por nuestra parte se solicitó estudio andrógeno completo con los siguientes resultados: TST total 14.9 ng/ml (=51.6 nmol/l), SHBG 126 nmol/l, TST libre 14.2 ng/dl (VN >6.5-7), TST biodisponible 303 ng/dl (normal), índice androgénico libre 41 (TST total (nmol/l) / SHBG \*100 (normal 35-140)). A la exploración genital destacaban testes de 10cc. A la vista de estos resultados, concluimos que nuestro paciente presenta un hipogonadismo primario parcial con afectación predominante de estirpe germinal y preservación de la producción hormonal en las células de Leydig, pues presenta niveles normales de testosterona libre y biodisponible con gonadotrofinas elevadas.

Asocia una elevación de la SHBG secundaria al tratamiento con anticomiciales, lo que conlleva unos niveles de testosterona total elevados a pesar de las fracciones de testosterona libre y biodisponible normales.

### Discusión.

---

Como dijimos anteriormente, el diagnóstico del hipogonadismo debe aunar criterios clínicos y analíticos. La prevalencia global de los niveles bajos de testosterona oscila entre el 20 y el 30% de los varones mayores de 40 años, pero sólo el 2.1% de ellos presentan síntomas de hipogonadismo. Además, su prevalencia aumenta claramente con la edad, del 9% en los varones en la 5ª década de la vida a un 91% de los que se encuentran en la 8ª década.

Sólo un 2% de la testosterona se encuentra libre en plasma (9-30 ng/ml), considerando límite inferior de la normalidad 5-9 ng/ml), la mayor parte se encuentra ligada a proteínas, fundamentalmente la albúmina (45-60%) y la SHBG (entre el 35-45%). Por este motivo hablamos de diferentes fracciones de la testosterona: la testosterona libre, que es la que no va unida a proteínas; la testosterona biodisponible que está formada por la testosterona libre y la unida a albúmina, ya que ésta última es la que se disocia fácilmente a nivel de los capilares para entrar en las células; y por último la testosterona total que incluiría todas las fracciones junto con la testosterona unida a la SHBG. Con todos estos datos podemos realizar además otro cálculo, el índice androgénico libre (IAL):

$$\text{IAL} = \text{TST TOTAL (nmol/l)}^1 / \text{SHBG (nmol/l)} * 100 = \text{VN : 35-140}$$

Teniendo en cuenta estos datos ¿cuál sería el algoritmo diagnóstico del hipogonadismo masculino?. La *Endocrine Society* propone los siguientes pasos en su guía de 2010, ante la sospecha clínica de hipogonadismo:

- El primer test es la determinación de la testosterona total matutina: si su valor está disminuido hay que confirmar con una segunda determinación. En el 30% de los casos no se confirma. En caso de que los valores estén en límite bajo o ligeramente descendidos (entre 2.3-3.5 ng/ml) o bien que se sospeche una alteración de la SHBG, se procedería a determinar SHBG para calcular la testosterona libre y biodisponible.
- Un vez confirmado el diagnóstico de hipogonadismo, para clasificarlo, es necesario medir los niveles de gonadotropinas (FSH y LH).
  - Si están elevados se confirma hipogonadismo primario y en caso de que el paciente presente testes menores de 6 cc habría que solicitar un cariotipo para descartar síndrome de Klinefelter.
  - Si están normales o bajos se confirma diagnóstico de hipogonadismo secundario. En este caso hay que completar el estudio del resto de hormonas basales hipofisarias, prolactina y hierro. En caso de que la testosterona sea inferior a 1.5 ng/ml, haya otros déficits o sospecha de tumor hipofisario, se debe solicitar una resonancia magnética para estudio morfológico de la hipófisis.
- Si el déficit de testosterona es severo o se han producido fracturas por fragilidad, se debe solicitar una densitometría ósea.

---

1. Conversión de la testosterona en ng/ml a nmol/l multiplicando por un factor de 3.47.

Como se ha comentado anteriormente, los niveles de SHBG pueden alterar los niveles de testosterona que medimos y por ellos a veces es necesario determinar sus fracciones libre y biodisponible, así como el IAL. Existen múltiples factores que pueden alterar los niveles de SHBG tanto para elevarlos, como para disminuirlos. En la siguiente tabla se presentan algunos de ellos (Tabla 1):

Condiciones asociadas a disminución de la SHBG	Condiciones asociadas a elevación de la SHBG
Obesidad moderada-severa*	Envejecimiento*
Síndrome nefrótico*	Cirrosis hepática y hepatitis*
Hipotiroidismo	Hipertiroidismo
Toma de glucocorticoides, progestágenos o andrógenos*	Fármacos anticonvulsivantes*
Acromegalia	Estrógenos
Diabetes mellitus*	SIDA

Tabla 1.  
(\* frecuentes).

En nuestro caso, se hallaron unos niveles elevados de testosterona en un paciente con datos clínicos de hipogonadismo, con unos niveles claramente elevados de SHBG, que probablemente guardaban relación con su tratamiento anticonvulsivante. Al estudiar las fracciones libre y biodisponible de la testosterona, los resultados fueron normales, aunque las gonadotropinas estaban elevadas, por este motivo se concluyó que el paciente presentaba un hipogonadismo primario parcial con predominio de la afectación de la estirpe germinal y relativa preservación de la función productora de testosterona por las células de Leydig.

Finalizado el diagnóstico, debemos decidir si está indicado el inicio de tratamiento y el seguimiento que debemos llevar a cabo. El tratamiento de sustitución con andrógenos mejora la calidad de vida, la función sexual, la masa y la fuerza muscular y previene la osteoporosis, pero no restablece la fertilidad. Se deben tener en cuenta una serie de contraindicaciones para el tratamiento con testosterona:

- Riesgo elevado de efectos adversos graves como son el cáncer de próstata o el cáncer de mama.
- Riesgo moderado de efectos adversos graves:
  - Hipertrofia benigna de próstata.
  - Antígeno prostático específico (PSA) elevado (>4 ng/ml o >3 ng/ml en aquellos sujetos con alto riesgo de cáncer de próstata).
  - Hematocrito >50%.
  - Insuficiencia cardíaca congestiva mal controlada.

Para la monitorización del tratamiento se debe monitorizar al paciente a los 3 - 6 meses desde la instauración del tratamiento y posteriormente se hará de forma anual una vez se haya titulado la dosis. El seguimiento ha de realizarse midiendo niveles de testosterona, hematocrito, transaminasas y PSA en los mayores de 40 años. En caso de que se produzcan alteraciones en el PSA o se detecten síntomas prostáticos, se debe interrumpir el tratamiento y solicitar evaluación urológica.

### Conclusiones.

---

- El diagnóstico del hipogonadismo primario depende de los datos clínicos y las determinaciones analíticas.
- Debemos tener en cuenta los posibles factores que influyen en los niveles de testosterona, como la SHBG.
- Debemos conocer las distintas situaciones que pueden elevar o disminuir los valores de la SHBG y por tanto falsear los valores de testosterona, llevando a veces a diagnósticos erróneos o tratamientos innecesarios.

### Bibliografía.

---

- MAS, M. *Evaluación de la testosterona plasmática en el varón. Lo que se debe medir y lo que no.* RevIntAndrol., 2008, 6(2), págs. 101-114.
- PINÉS CORRALES, P. J.; LOUHIBI RUBIO, L.; AZNAR RODRÍGUEZ, S. *et al.*, *Variations in the concentration of the sex hormone binding globulin is a major factor causing a variation in total testosterone values.* EndocrinolNutr., 2009, Apr:56(4).
- WU, F. C.; TAJAR, A.; BEYNON, J. M. *et al.*, *EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men.* N. Engl. J. Med., 2010, Jul 8:363(2).
- BHASIN, S.; CUNNINGHAM, G. R.; HAYES, F. J. *et al.*, *Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline.* J. Clin. Endocrinol. Metab., 2010, Jun. 95(6):2536-59.

# Lumbalgia refractaria en paciente gestante.

**N. Gros**  
R.

**Guerrero**  
B.

**González**  
I.

**Jiménez**  
A.

**Romero**  
E.

**Gómez**  
D.

**Ariadel**  
E.

U.G.C. de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

## Caso clínico.

---

Mujer de 40 años, con antecedente personal de infertilidad primaria de 10 años de evolución que consigue embarazo mediante fecundación in vitro. Durante la gestación se le diagnosticó un nódulo tiroideo en el lóbulo tiroideo izquierdo de 49x41x47 mm, al que se le realizó una punción aspiración con aguja fina (PAAF) con diagnóstico citológico de indeterminado según la clasificación de Bethesda. Durante el tercer trimestre de la gestación la paciente presentó un intenso dolor lumbar progresivo que se atribuyó a la misma. Tuvo un parto vaginal a las 39 semanas naciendo una niña sana de 3.200 gramos. Tras el parto el dolor lumbar empeoró, motivo por el se le realizó un TAC torácico-abdomino-pélvico en el que se observó la existencia de múltiples nódulos pulmonares difusamente repartidos hasta de 12 mm en lóbulo inferior derecho y una masa sólida de partes blandas de 65x65 mm que infiltraba pedículo de la vértebra lumbar (L1) invadiendo el canal raquídeo, así como una lesión a nivel D12, con invasión de la cortical posterior del cuerpo vertebral. Se le realizó biopsia de la masa lumbar con diagnóstico de carcinoma folicular de tiroides. En Agosto del 2011, fue intervenida mediante tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar con el resultado de carcinoma folicular de tiroides de 5.5 cm mínimamente invasivo con focos de angioinvasión y márgenes de resección libres de enfermedad y 13 ganglios extirpados libres de neoplasia. Recibió tratamiento con I<sup>131</sup> bajo TSHr en dosis de 200mCi, describiéndose en el rastreo postratamiento la existencia de restos a nivel cervical, captación vertebral y tercio medio de fémur izquierdo. Diez días tras el tratamiento con I131, la paciente ingresa en Oncología con cuadro clínico de dolor, paraparesia de miembros inferiores y arreflexia, compatible con compresión medular; programándose en este momento tratamiento radioterápico local que recibió en dos tiempos (10 gy en 5 sesiones y dos meses más tarde 16 gy) asociado a esteroides. Posteriormente recibió tratamiento con 4 mg de ácido zoledrónico iv mensual. Tres meses después de la primera dosis de I<sup>131</sup>, recibió nueva dosis con 175 mCi bajo TSHr; mostrando el rastreo postratamiento intensa captación D12, L1-L2 y diáfisis femoral bilateral.

Tras estos tratamientos los valores de tiroglobulina (Tg) era de 5480 ng/ml con unos niveles de TSH 0.01 uU/ml y bajo tratamiento sustitutivo con 200 mcg de levotiroxina.

La paciente trasladó su lugar de residencia y comenzó su seguimiento con los informes previamente especificados en nuestra Unidad. Inicialmente se procedió a reevaluar las situación clínica con pruebas mor-

fológicas (tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia nuclear magnética de columna (RNM) y analítica (determinación de hormonas tiroideas, Tg y anticuerpos antitiroglobulina (Abtg)). En la RNM se describía lesiones infiltrativas de la médula ósea vertebral y de los cuerpos vertebrales D10, D11 y D12. A nivel de D12 existía una masa de partes blandas que protruía moderadamente dentro del canal espinal provocando efecto masa sobre el saco tecal (Figura.1). Como hallazgo nuevo, se describía un aumento global del volumen del útero con la existencia en su interior de una masa aparentemente heterogénea (Figura.2).

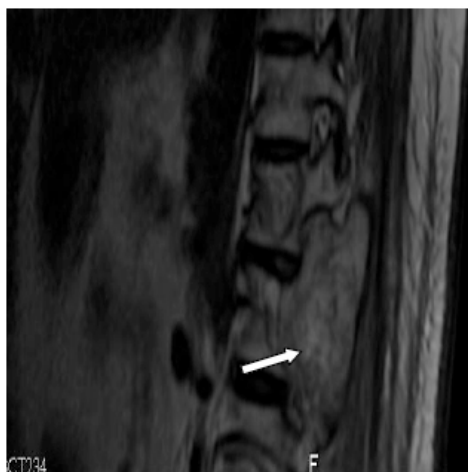


Figura 1 RMN  
Masa partes blandas D12 con invasión de saco tecal.



Figura 2 RMN  
Masa heterogénea a nivel intraútero.

Cuando recibimos a la paciente en Septiembre del 2012, refiere que estaba en amenorrea de 10 semanas, confirmándose embarazo mediante test de gestación. Se le explicaron los riesgos que conllevaba la gestación en su situación tras la exposición a ácido zoledrónico (fármaco con categoría D de la FDA) y tratamiento con radiaciones ionizantes ( $I^{131}$ ) en los meses previos a la gestación (375 mCi en los últimos 6 meses). Asumiendo los riesgos, la paciente fue derivada a Consultas de Obstetricia de alto riesgo; y durante la gestación tuvo un seguimiento muy estrecho a través del equipo de obstetras, anestesistas y endocrinos. En las ecografías realizadas durante la gestación se objetivaron biometrías fetales concordantes con el tiempo de gestación así como anatomía fetal en la ecografía de la semana 20 sin anomalías. La gestación transcurrió sin problemas, no hubo incremento del dolor lumbar durante la misma ni clínica sugestiva de compresión medular. El seguimiento en nuestras consultas se realizó cada 4 semanas hasta la semana 20 y posteriormente determinaciones trimestrales. Durante la gestación mantuvo niveles de TSH adecuadamente suprimidos, sin necesidad de incrementar las necesidades de levotiroxina (200mcg); los valores de Tg se elevaron progresivamente durante la gestación alcanzando un máximo de 2774 ng/ml en el tercer trimestre de la misma (Gráfico 1). Se programo cesárea a las 38 semanas de gestación para evitar que el trabajo de parto durante el expulsivo pudiera suponer un compromiso neurológico por compresión medular. La cesárea se realizó sin incidencias naciendo feto varón sano de 4000 gramos. Tras completar la lactancia la paciente reinició tratamiento con zoledrónico 4 mg iv mensual para el tratamiento de las metástasis óseas y ha mantenido niveles suprimidos de TSH (<0.1 uU/ml) durante todo el seguimiento. Tras el parto, se realizó una re-evaluación de las lesiones metastásicas; que no mostraban cambios con respecto a las previas. Los niveles de Tg, tras el parto descendieron a 1458ng/ml bajo adecuada supresión de TSH (<0.1uU/ml).

Valorando los beneficios y riesgos, tras el parto fue intervenida por Neurocirugía, con resección de la masa tumoral dorsal y estabilización de la columna. El objetivo de la cirugía fue; estabilización de la columna, extirpación de la mayor cantidad de masa tumoral para incrementar la posibilidad de captación de otras lesiones óseas y pulmonares y disminuir el riesgo de un compromiso medular por el efecto inflamatorio local del tratamiento con  $I^{131}$  que se pretendía aplicar con posterioridad. Tras la recuperación de la cirugía

la paciente ha recibido tratamiento con 180 mCi de  $I^{131}$  bajo TSHr; el rastreo ha demostrado captación a nivel pulmonar, intraabdominal, columna dorsal y femoral. Los niveles de Tg estimulados bajo TSHr son superiores a 30.000 ng/ml (Gráfico 1).

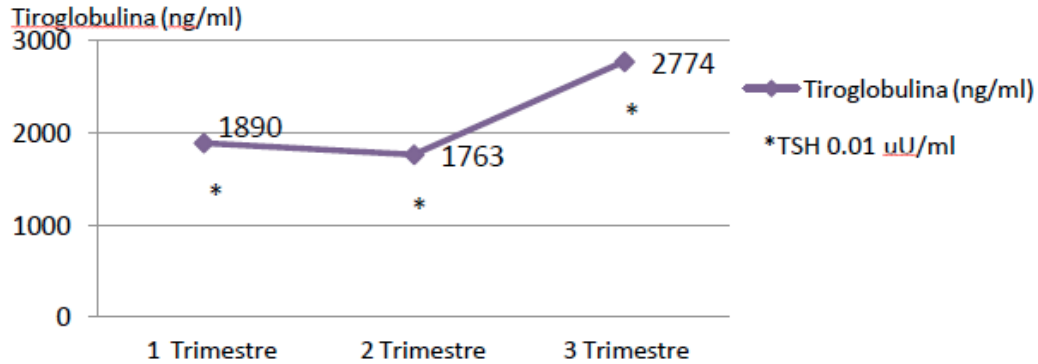


Gráfico 1. Evolución de niveles de Tg durante la gestación.

### Discusión.

Se estima que en 1 de cada 1000 embarazos la mujer gestante presenta una enfermedad tumoral [1]. Un estudio realizado en USA que evaluó la incidencia de neoplasia en 5 millones de gestantes durante los años 1991 y 1999 reportó que la incidencia estimada del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) en esta situación fue de 14/100.000 gestantes, siendo el segundo más frecuente tras el cáncer de mama (1). Por otro lado, en las mujeres en edad fértil el 10% de los CDT se diagnostican durante la gestación o en el postparto precoz [2].

El papel de las hormonas propias de la gestación sobre el CDT ha sido debatido. La  $\beta$ HCG por su parecido estructural con TSH podría participar en el crecimiento tiroideo de las lesiones benignas y malignas(3). Por otro lado, los elevados niveles de estrógenos pueden contribuir al crecimiento de las lesiones tiroideas benignas a través del receptor de membrana expresado en algunas células tiroideas[4]. Estudios in vitro han demostrado que en cultivos de líneas celulares de tirocitos los estrógenos pueden estimular la expresión del receptor  $\alpha$  de estrógenos en estas células [5,6]. Se ha descrito que los valores de Tg en mujeres con glándula tiroidea sana incrementan durante la gestación [7]. Por otro lado también se ha observado elevación de los valores de Tg durante la gestación atribuyéndose la elevación a la compleja interacción y participación de  $\beta$ HCG, TSH y estrógenos sobre las células tiroideas. En nuestra paciente se observó un incremento progresivo de los valores de tiroglobulina durante la gestación con valores máximos en el tercer trimestre de la misma, sin aparente relación con la progresión de la enfermedad como pudo observarse en la reevaluación morfológica que se realizó tras el parto y el marcado descenso de los valores de Tg tras el parto. Considerando estos aspectos se ha especulado sobre el efecto de estos factores hormonales relacionados con la gestación sobre el pronóstico del CDT. En algunos estudios previos no se encontraron asociaciones entre la gestación y el pronóstico final del CDT en términos de mortalidad o recurrencia [8]. Sin embargo, un estudio posterior testó esta hipótesis concluyendo que las mujeres diagnosticadas de CDT durante la gestación o en el primer año tras éste, tenían un peor pronóstico que aquellas nulíparas o que había parido más de un año antes del diagnóstico y que el diagnóstico de éste durante la gestación era el principal factor pronóstico de persistencia de enfermedad, lo cual se puso en relación con una mayor expresión del receptor  $\alpha$  de estrógenos (Er $\alpha$ ) en una muestra de gestantes comparado con los controles [9]. Otro trabajo recientemente publicado [10] vuelve a encontrar asociación entre la gestación y el riesgo de recurrencia o persisten-



**Conclusiones.**

---

cia de la enfermedad en mujeres con diagnóstico de CDT durante la gestación o en los dos años inmediatos a la misma respecto a dos grupos controles. En el caso de nuestra paciente, desconocemos el impacto que ha podido tener la gestación en la evolución de la enfermedad en este caso, considerando que han acontecido dos gestaciones con la enfermedad ya en situación de carcinoma avanzado. Hasta el momento, los casos publicados de carcinoma avanzado de tiroides en gestantes se limitan a casos aislados. Existen muy pocos casos descritos en la literatura de la presencia de metástasis lumbares de otros tumores primarios benignos o malignos espinales en pacientes gestantes lo que limita la información que se puede obtener sobre el manejo óptimo en esta situación, requiriendo cada caso un abordaje individual. Considerando la excepcionalidad de estos casos en las guías de práctica clínica no se hace mención especial al seguimiento en situaciones avanzadas del CDT. La guía de la

ATA realiza recomendaciones generales de seguimiento en aquellas mujeres con diagnóstico de CDT durante la gestación [11,12], que se enumeran a continuación:

- En el caso de pacientes intervenidas de CDT, se aconseja control de la función tiroidea cada 4 semanas hasta la semana 16-20 y con control trimestral posterior. Los objetivos de TSH para las gestantes con CDT estarán determinados por la estratificación del riesgo del tumor pregestacional y deberán mantenerse durante la gestación.
- En situaciones de enfermedad persistente se recomienda el seguimiento ecográfico del cuello durante la gestación en cada trimestre si existen niveles elevados de Tg o evidencia de enfermedad estructural persistente en cuello previa a la gestación.

El embarazo, en una situación como el caso presentado, precisa un estricto control materno y fetal por parte de un equipo multidisciplinar. Como el caso descrito es necesario un estudio pormenorizado de los riesgos y beneficios de la situación. En este caso la paciente y su pareja aceptaron los riesgos y decidieron continuar con la gestación. En nuestro caso el seguimiento durante el embarazo exigió, un estricto control de hormonas tiroideas que garantizara el aporte de hormona tiroidea al feto y permitiera una adecuada supresión de TSH .

**Bibliografía.**

---

- [1] SMITH, L. H.; DANIELSEN, B.; ALLEN M. E. *et al.*, *Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with California cancer registry*. Am. J. Obstet. Gynecol., 2003, Núm. 189, págs. 1128-1135.
- [2] *SEER Cancer Statistics Review, National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results, 1975-2005*, <http://seer.cancer.gov>.
- [3] KUNG, A. W.; CHAU, M. T.; LAO, T. T. *et al.*, *The effect of pregnancy on thyroid nodule formation*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2002, Mar. 87(3):1010-4. PubMed PMID: 11889153.
- [4] YOSHIMURA, M.; HERSHMAN, J. M.; *Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin*. Thyroid, 1995, 5(5), págs. 425-534. PubMed PMID: 8563483.
- [5] MANOLE, D.; SCHILDKNECHT, B.; GOSNELL, B. *et al.*, *Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, Mar. 86(3), págs. 1072-1077. PubMed PMID: 11238488.
- [6] ZENG, Q.; CHEN, G. G.; VLANTIS, A.C. *et al.*, *Oestrogen mediates the growth of human thyroid carcinoma cells via an oestrogen receptor-ERK pathway*. Cell Prolif., 2007, Dec. 40(6), págs. 921-935. PubMed PMID: 18021179.
- [7] FANTZ, C. R.; DAGOGO-JACK, S.; LADENSON, J. H. *et al.* *Thyroid function during pregnancy*. Clinical Chemistry, 1999, Núm. 45, págs. 2250-2258.
- [8] MOSSA, M.; MAZZAFERRI, E. L.; *Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997, Núm. 82, págs. 2862-2866.
- [9] VANNUCCHI, G.; PERRINO, M.; ROSSI S. *et al.*, *Clinical and molecular features of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy*. Eur. J. Endocrinol., 2010, Jan. 162(1), págs. 145-151. PubMed PMID: 19828692.
- [10] MESSUTI, I.; CORVISIERI, S.; BARDESONO, F. *et al.*, *Impact of pregnancy on prognosis of differentiated thyroid cancer: clinical and molecular features*. Eur. J. Endocrinol., 2014, 170(5), págs. 659-666. PubMed PMID: 24510913.
- [11] STAGNARO-GREEN, A.; ABALOVICH, M.; ALEXANDER, E. *et al.*, *American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum*. Thyroid, 2011, Oct. 21(10), págs. 1081-1125. PubMed PMID: 21787128; PubMed Central PMCID: PMC3472679.
- [12] MAZZAFERRI, E. L. *Approach to the pregnant patient with thyroid cancer*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2011, 96(2), págs. 265-272.

# Resolución espontánea de la enfermedad de Cushing.

**Márquez Pardo**  
Rosa

Hospital de Jerez.

## Introducción.

---

El síndrome de Cushing es un grupo de signos y síntomas que se presentan debido a una exposición prolongada y elevada de corticoides en los tejidos periféricos. Esta exposición puede ser tanto endógena como exógena, siendo ésta última la causa más frecuente de hipercortisolismo. El síndrome de Cushing, por secreción endógena, es una enfermedad rara que tiene una incidencia de 2-3 casos por millón de habitantes al año (1).

Dentro de las causas de producción endógena de cortisol la más habitual es la dependiente de la hormona corticotropa (ACTH), que representa un 80% de todos los casos. De ellas la enfermedad de Cushing es la más frecuente, que se caracteriza por un aumento de la secreción de la ACTH a nivel hipofisario y, en una proporción menor, la producción ectópica de ACTH. Mucho menos frecuente es el síndrome de Cushing ACTH independiente, donde el origen del aumento de la producción de cortisol es a nivel de las glándulas suprarrenales, y supone un 20% de los casos (2). Es muy importante hacer un correcto diagnóstico diferencial, que a veces resulta complejo sobre todo en los casos de síndrome de Cushing ACTH dependiente. La enfermedad de Cushing es más frecuente en mujeres (5:1) y suele aparecer entre los 20 y 50 años. En la mayoría de los casos se trata de un microadenoma y sólo entre un 7-20% de los pacientes presentan un macroadenoma. Por este motivo, la clínica viene dada fundamentalmente por el propio hipercortisolismo y no suele haber signos ni síntomas por compresión de estructuras vecinas. El tratamiento de elección es la cirugía transesfenoidal.

## Caso clínico.

---

Mujer de 37 años que es remitida en noviembre de 2010 a las consultas de Endocrinología para el estudio de hipercortisolismo. Como antecedentes personales destacamos que es fumadora de 20 cigarrillos al día y portadora de dispositivo intrauterino, sin otros antecedentes de interés. En ese momento realiza tratamiento con enalapril 20 mg cada 12 horas.

La paciente refiere aumento de peso desde hace 4 meses aproximadamente y edema generalizado de predominio en cara y miembros inferiores junto con un aumento del perímetro abdominal. Presenta la piel más seca y hematomas espontáneos desde hace un mes. En las últimas semanas aparición de acné en la zona anterior del tronco y de vello facial. Y, además, cifras de tensión arterial elevadas de hasta 190/100 mmHg y cefalea holocraneal de carácter opresivo junto con astenia intensa, que ha llevado a la paciente a acudir a urgencias en varias ocasiones en el último mes. No presenta baches amenorreicos, cambios en el estado de ánimo ni alteraciones visuales.

En la exploración física destaca una TA 140/100 mmHg, obesidad de predominio central, cara de luna llena, giba, piel adelgazada con fragilidad capilar y hematomas en miembros inferiores.

En primer lugar se solicita a la paciente una analítica completa que presenta glucosa, colesterol, iones, gasometría venosa y hemograma sin alteraciones. Seguidamente, para el estudio del hipercortisolismo, determinamos cifras de cortisol libre urinario (CLU) que es 1192 mcg/d (36-137) y medimos cortisol tras 1mg de dexametasona que es de 38.7 mcg/dL (0-5). Posteriormente pedimos un ritmo de cortisol que nos da unos valores a las 9h de 39.8 mcg/dL (6.2-19.4) y a las 21h de 40.4 mcg/dL (2.3-12), mostrándonos la ausencia de ritmo. Una vez confirmado que estamos ante un caso de hipercortisolismo endógeno, se determina ACTH siendo de 93.4 pg/mL (8-46). Ante la presencia síndrome de Cushing ACTH dependiente se solicita un test de supresión fuerte con 2mg de dexametasona cada 8 horas durante 48 horas, donde se obtiene un cortisol plasmático de 0.2 mcg/dL y CLU de 2 mcg/d. Con estos resultados se sospecha enfermedad de Cushing de origen hipofisario, por lo que se determinan el resto de hormonas basales hipofisarias que se encuentran dentro del rango de la normalidad. Y, por lo tanto, se realiza una RMN hipofisaria que muestra una lesión de 7 mm hipocaptante en la adenohipofisis derecha compatible con un microadenoma hipofisario. Una vez completado el estudio se envía al servicio de Neurocirugía para tratamiento quirúrgico mediante cirugía transesfenoidal.

En diciembre de 2010, cuando la paciente ya había sido valorada por el servicio de Neurocirugía y previa a la intervención del microadenoma hipofisario, acude de forma urgente refiriendo un episodio de cefalea holocraneal intenso de tres días de duración que no cede con antiinflamatorios y astenia importante y, además, normalización de tensión arterial que hacen que suspenda el tratamiento antihipertensivo. En ese momento se determina cifras de cortisol basal, CLU y ACTH que son de 0.2 mcg/dL (6.2-19.4), 3 mcg/d (36-137) y 9.5 pg/mL (8-46) respectivamente. También se determinan el resto de hormonas basales hipofisarias que se encuentran en el rango de la normalidad. Con estos resultados se diagnostica de insuficiencia suprarrenal secundaria y se inicia tratamiento con hidroaltesona 20 mg, un comprimido en el desayuno y medio en la merienda. Se revisa la RMN hipofisaria solicitada por Neurocirugía en diciembre de 2010, previo a la cirugía que no se llega a realizar, donde se visualiza una posible imagen de sangrado a nivel hipofisario y se hace una nueva en febrero de 2011, que solamente muestra imágenes sugerentes del microadenoma hipofisario de 6 mm sin lesiones de sangrado.

La paciente es valorada de forma periódica con analíticas seriadas y, tras doce meses, se observa una normalización del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal con un cortisol basal de 11.2 mcg/dL (6.2-19.4), ACTH de 13.1 pg/mL (8-46), CLU de 44 mcg/d (36-137) y una RMN hipofisaria donde se objetiva una glándula hipofisaria normal sin restos del microadenoma. Con estos datos se suspende el tratamiento sustitutivo con hidroaltesona.

Por tanto se trata de un episodio de hemorragia de un microadenoma hipofisario productor de ACTH, o también llamado apoplejía hipofisaria, con insuficiencia suprarrenal secundaria transitoria y resolución de la enfermedad de Cushing. Desde entonces, se ha realizado seguimiento hasta la actualidad sin datos de recidiva de enfermedad ni déficits hormonales.

### Discusión.

---

La apoplejía hipofisaria fue descrita por primera vez por Brougham en 1950 [3]. Es un fenómeno, tanto isquémico como hemorrágico, que se suele producir en un adenoma hipofisario, aunque también puede suceder en una glándula hipofisaria normal. En muchas ocasiones el adenoma hipofisario no se conoce hasta el episodio de apoplejía. La edad media de aparición es de 50 años y es más frecuente en los varones. Se puede presentar de forma aguda, tratándose de un cuadro de aparición brusca en 24-48 horas, muy sintomático, acompañado generalmente de cefalea, vómitos, alteraciones visuales con afectación de los pares craneales y disminución del nivel de conciencia. Esta forma se considera una urgencia endocrinológica, puesto que se necesita una vigilancia estrecha y en ocasiones tratamiento quirúrgico descompresivo, sobre todo en los casos que existe un compromiso visual. Tras la apoplejía, el déficit hormonal hipofisario, ya sea parcial o total, es la expresión clínica más habitual. En cuanto a la forma silente o subclínica, la evolución es insidiosa con una clínica leve o ausente. En ocasiones se produce por una hemorragia intratumoral y muchas veces se evidencia como un hallazgo casual en las pruebas de imágenes [4]. La incidencia de la forma aguda oscila entre un 3 y 7% y la subclínica puede aparecer hasta en un 25% de los adenomas hipofisarios.

Dentro de los múltiples factores predisponentes de la apoplejía hipofisaria se encuentran el síndrome de Cushing, la acromegalia, la hipertensión arterial, la cetoacidosis diabética, los antecedentes de traumatismo craneal, el tratamiento con agonistas dopaminérgicos, estrógenos, anticoagulantes y ácido acetilsalicílico, la anestesia, las pruebas diagnósticas endocrinológicas funcionales, la radioterapia hipofisaria e incluso la administración de gadolinio [4].

En una revisión de 11 estudios retrospectivos, publicada por Möller-Brändle et al. en el año 2011, se analizan 574 casos con adenoma hipofisario en los que se observa una apoplejía hipofisaria en el 7.3% de ellos. Todos eran macroadenomas, habitualmente no funcionantes y con mayor frecuencia en varones con una edad media de 50 años. En la mayoría de los casos el adenoma no era conocido previamente al episodio. Entre muchos de los factores predisponentes se observa que el tratamiento antitrombótico aumenta el riesgo y que esto no ocurre en los aquellos pacientes con antecedentes de hipertensión arterial o diabetes mellitus. También las pacientes con macroprolactinomas, que reciben tratamiento con estrógenos, podrían tener un mayor riesgo, aunque no se demuestra significación estadística. Los autores se plantean distintas teorías que podrían desencadenar la apoplejía, como son un aumento de la presión intraselar, la presencia de una vascularización intrínseca, que hace más susceptible al adenoma a la isquemia o hemorragia, o un aumento de la producción de factores de crecimiento (VEGF) en los tumores no funcionantes [5].

Bujuwansa et al. publican en 2014 el estudio retrospectivo más amplio de una serie de casos con apoplejía. En dicho estudio, las características demográficas y los factores predisponentes son superponibles a lo ya escrito en la literatura [6].

La apoplejía hipofisaria se presenta raramente en los adenomas hipofisarios productores de ACTH. Este fenómeno es conocido desde el año 1912, momento donde Harvey Cushing publica el primer caso [7]. La mayoría de los casos descritos en la literatura son macroadenomas hipofisarios.

Chan et al. en el año 2012 publican un caso y realizan una búsqueda de los episodios descritos de apoplejía hipofisaria en pacientes por enfermedad de Cushing, encontrando 17 en ese momento, siendo todos ellos macroadenomas. Sin embargo, en este grupo de pacientes predomina el sexo femenino, siendo el 65% mujeres, con una edad media de 39 años. La característica clínica más frecuente es la cefalea, estando presente en un 70% de los pacientes, seguido de las alteraciones visuales (65%). En un 82% había una clínica conocida de hipercortisolismo. En el momento del diagnóstico de la apoplejía la mayoría tienen unos niveles de cortisol elevados (70%), sólo un paciente hipocortisolismo y el resto presentan cifras dentro de la normalidad. Únicamente se determina ACTH en 5 pacientes y en todos estaba elevado. En muchos casos está acompañado de al menos algún otro déficit hipofisario, aunque no en todos ellos se determinaron estos parámetros. En un 30% de los pacientes el tratamiento fue conservador y en el resto se realiza

cirugía, confirmando la histopatología ser todos adenomas productores de ACTH. En todos los casos hay una remisión de la enfermedad excepto en uno de ellos, que recibe tratamiento conservador y que recidiva después de siete años [8].

De manera excepcional la apoplejía hipofisaria se da en microadenomas productores de ACTH, tal como ocurre en el caso que presentamos. Los síntomas neurológicos son leves o ausentes, la incidencia de otros déficits hormonales hipofisarios es baja y hay una mayor probabilidad de remisión completa de la enfermedad, ya que al ser un tumor de pequeño tamaño el infarto suele afectarlo por completo, desapareciendo posteriormente. Le Nestour *et al.* publican en el año 1999 un caso de remisión espontánea asintomática de un microadenoma de 7 mm en una paciente de 62 años con diabetes e hipertensión arterial. Estuvo realizando tratamiento, tanto con mitotane como con ketoconazol. El episodio ocurre 42 meses después del diagnóstico, coincidiendo con el tratamiento con mitotane, presentando una clara clínica de insuficiencia suprarrenal. Un año después del episodio, desaparece en microadenoma y se normaliza el cortisol [9].

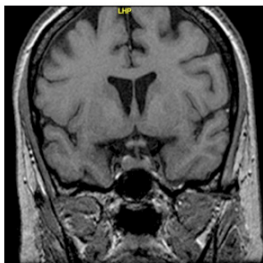
Posteriormente, en el año 2004, Pignatta *et al.* publican otro caso de una paciente de 42 años con un microadenoma de 4 mm localizado en el tallo hipofisario, que recibe durante un año tratamiento con ketoconazol. El episodio ocurre 14 meses después del diagnóstico y posterior al cese del tratamiento. En este caso el cuadro clínico sí cursa con cefalea. Presenta una insuficiencia suprarrenal con recuperación del eje y desaparición de la lesión dos años después [10].

En nuestro caso, no parece que exista un posible desencadenante del episodio de apoplejía, a diferencia de los otros dos casos donde el tratamiento farmacológico que estaban realizando para el control de la secreción de cortisol puede haber predisuesto a la aparición del fenómeno. Sin embargo, al igual que en nuestro caso, la insuficiencia suprarrenal es transitoria, el tumor hipofisario desaparece y, por tanto, existe una remisión de la enfermedad.

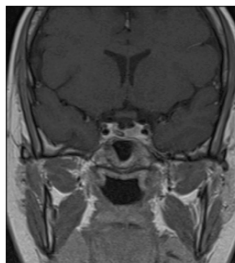
### Conclusiones.

---

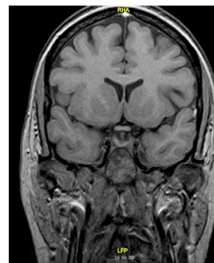
La apoplejía hipofisaria en adenomas productores de ACTH y, en concreto, en los microadenomas, es una entidad muy poco frecuente. Debemos sospecharla ante un episodio de cefalea agudo e intenso, descartar insuficiencia suprarrenal junto con otros posibles déficits asociados y confirmarlo con pruebas de imagen. La evolución es buena y, generalmente, va acompañada con la resolución de la enfermedad. El seguimiento prolongado es obligado, incluso en los casos de remisión bioquímica y radiológica, ya que puede haber una recidiva tras varios años del episodio.



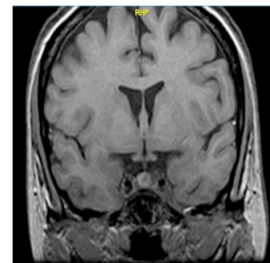
**Imagen 1.**  
RMN hipofisaria que muestra microadenoma hipofisario 7 mm derecho.



**Imagen 2.**  
RMN hipofisaria que muestra una lesión hemorrágica en adenohipófisis derecha.



**Imagen 3.**  
RMN hipofisaria sugerente de microadenoma hipofisario 6 mm derecho.



**Imagen 4.**  
RMN hipofisaria sin alteraciones a nivel hipofisario.

**Bibliografía.**

---

- [1] NIEMAN, L. K.; BILLER, B. M. K.; FINDLING, J. W. *et al.* *The diagnosis of Syndrome's Cushing: an endocrine society clinical practice guideline.* Journal Clinical Endocrinology and Metabolism, 2008, Vol. 93, págs. 1526-1540.
- [2] LA HERA VARGAS, M.; VARELA DA COSTA, C. *Prevalencia, etiología y cuadro clínico del síndrome de Cushing.* Endocrinología y Nutrición, 2009, Vol. 56, Núm. 1, págs. 32-39.
- [3] BROUGHMAN, M.; HEUSNER, A. P.; ADAMS, R. D. *Acute degenerative changes in adenomas of the pituitary body-with special reference to pituitary apoplexy.* Journal Neurosurgery, 1950, Vol. 7, págs. 421-439.
- [4] CATALA, T.; PICÓ, A.; TORTOSA, F. *et al.*, *Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de la apoplejía hipofisaria.* Endocrinología y Nutrición, 2006, Vol. 53, Núm. 1, págs. 19-24.
- [5] MÖLLER-GOEDE, D.L.; BRÄNDLE, M.; LANDAU, K. *et al.*, *Pituitary apoplexy: re-evaluacion of risk factors for bleeding into pituitary adenomas and impact on outcome.* European Journal of Endocrinology, 2011, Vol. 164, págs. 37-43.
- [6] BUJAWANSA, S.; THONDAM, S. K.; STEELE, C. *et al.*, *Presentation, management and outcomes in acute pituitary apoplexy: a large single-centre experience from the United Kingdom.* Clinical Endocrinology, 2014, Vol. 80, págs. 419-424.
- [7] CUSHING, H. *Basophil adenomas of pituitary body and their blicnial manifestations (pituitary basophilism).* Bull Johns Hopkins Hospital, 1932, Vol. 50, págs. 137-195.
- [8] CHAN, D.; RONG, T. C.; DALAN, R. *Cushing's disease presenting with pituitary apoplexy.* Case reports journal of clinical neuroscience, 2012, Vol. 19, págs. 1585-1589.
- [9] LE NESTOUR, E.; ABÉCASSIS, J.P.; BERTAGNA, X. *et al.*, *Silent nevrosis of a pituitary corticotroph adenoma revealed by timely magnetic resonance imaging: a cause of spontaneous remission of Cushing's disease.* European Journal of Endocrinology, 1994, Vol. 130, págs. 469-471.
- [10] PIGNATA, A. B.; DÍAZ, A. G.; GÓMEZ, R. M. *et al.*, *Spontaneous remission in a case of Cushing's disease after disappearance of a microadenoma attached to the pituitary stalk.* Pituitary, 2004, Vol. 7, págs. 45-49.

# Gastrinoma con técnicas de diagnóstico convencional negativas ¿Qué hacer?

**Triviño-Ibáñez**  
E. M.

**Aroui-Luqui**  
T.

**Sánchez-Sánchez**  
R.

**Rodríguez Fernández**  
A.

**Vílchez-Joya**  
R.

**Llamas-Elvira**  
J. M.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves

---

## Introducción.

Los tumores neuroendocrinos (TNE), son neoplasias raras procedentes de las células de la cresta neural que se caracterizan por la expresión de marcadores como sinaptofisina y cromogranina A. La etiología es desconocida, salvo para aquellos tumores con predisposición genética como es el caso de las Neoplasias Endocrinas Múltiples (MEN) 1 y 2. Se originan principalmente en el tracto gastrointestinal y en el área del páncreas por lo que se conocen como TNE gastroenteropancreáticos (GEP).

Los métodos radiológicos convencionales (Ecografía, TAC o RMN) y la ecoendoscopia son las técnicas de imagen básicas para el diagnóstico de los TNE, sin embargo existen casos en los que el diagnóstico así como su localización sigue siendo difícil, precisando de la realización de otras técnicas de imagen funcionales como la tomografía por emisión de positrones combinada con la TAC (PET/TC).

Se presenta el caso de un paciente en el que se sospecha la presencia de un gastrinoma, con pruebas de diagnóstico convencionales negativas, en el que la PET/TC <sup>18</sup>F-FDOPA tuvo un papel importante en el diagnóstico y en la localización precisa del tumor primario.

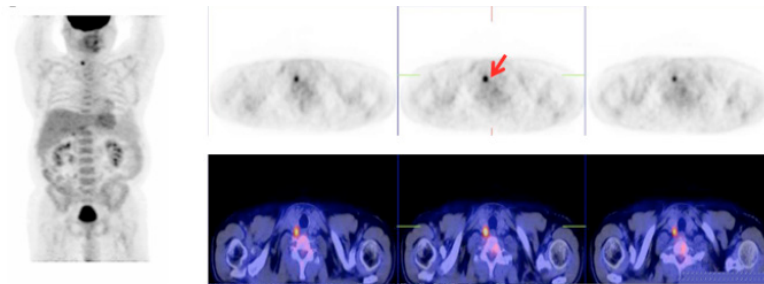
---

## Caso clínico.

Se trata de un varón de 57 años con antecedentes personales de perforación intestinal por ulcus duodeno-yeyunal intervenido mediante vagotomía troncular en 1989 y tratado con omeprazol de forma crónica. Entre sus antecedentes familiares destaca el fallecimiento del padre por un carcinoma gástrico a los 59 años y un hermano intervenido en dos ocasiones por un insulinoma pancreático. Acude al Servicio de Urgencias Externas con sospecha de hemorragia digestiva alta en Junio de 2011. Se realiza una endoscopia digestiva alta (EDA) que muestra la presencia de pliegues gástricos engrosados y eritematosos, con grandes nódulos que afectan a fundus y cuerpo gástrico así como la presencia de dos pequeñas lesiones sésiles en la 2ª porción duodenal. La biopsia realizada mostró la presencia de una intensa metaplasia e inflamación inespecífica.



Se sospecha la presencia del Síndrome de Zollinger-Ellison completándose el estudio mediante la determinación de la gastrina y cromogranina A séricas que mostraron cifras elevadas ( $> 900\text{pg/mL}$  y  $> 500$  respectivamente). El estudio de localización mediante TAC no permitió identificar la lesión, motivo por el que se realiza un estudio  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/TAC que mostró la presencia de focos hipermetabólicos de carácter inespecífico en región antro-pilórica en probable relación con la biopsia practicada, así como un foco hipermetabólico en la región basocervical derecha compatible con adenoma de paratiroides (Figura 1).



**Figura 1.**  
Estudio  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/TC que muestra un foco hipermetabólico en la región basocervical derecha compatible con adenoma de paratiroides.

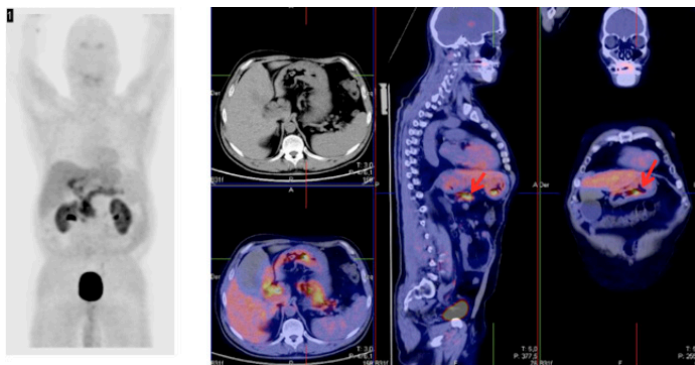
A raíz de estos hallazgos y ante la sospecha de una posible MEN 1, se completa el estudio con determinación de los parámetros del metabolismo fosfo-cálcico (calcio:  $11.1\text{ mg/dL}$ , fósforo  $2.6\text{ mg/dL}$ , PTHi:  $238\text{ pg/mL}$ ,  $25\text{OH}$  vitamina D:  $17\text{ ng/mL}$ ), función tiroidea (TSH:  $1.97\text{ mUI/mL}$ , FT4:  $1.11\text{ ng/mL}$ ) y gammagrafía paratiroidea con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi que revelaron la presencia de un hiperparatiroidismo primario secundario a un adenoma paratiroideo (Figura 2).



**Figura 2.**  
Gammagrafía con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi que muestra en la fase precoz del estudio un foco hipercaptante en polo superior del lóbulo tiroideo derecho que persiste en la fase tardía del estudio.

Estudio compatible con adenoma de paratiroides superior derecho.

Ante la fuerte sospecha de la presencia de un gastrinoma, con estudio de localización negativo, y dada la disponibilidad de  $^{18}\text{F}$ -FDOPA en nuestro centro, se realizó un estudio PET/TAC con  $^{18}\text{F}$ -FDOPA que evidenció la presencia de un foco de intensa captación del trazador en cuerpo gástrico (SUV max: 3,43) junto al antro, ubicado sobre un pliegue engrosado (Figura 3).



**Figura 3.**  
Estudio PET/TAC con  $^{18}\text{F}$ -FDOPA que muestra la presencia de un foco de intensa captación del trazador en cuerpo gástrico (SUV max: 3,43) junto al antro ubicado sobre un pliegue engrosado.

Ello permitió la realización de una biopsia guiada mediante ecoendoscopia con resultado anatomopatológico de tumor neuroendocrino bien diferenciado (Cromogranina+, CD 56+/-), confirmándose el diagnóstico de gastrinoma.

### **Discusión.**

---

Los tumores neuroendocrinos (TNE), son neoplasias raras procedentes de las células de la cresta neural que se caracterizan por la expresión de marcadores como sinaptofisina y cromogranina A. La incidencia de la TNE es de alrededor de 2/100,000 habitantes/año para los hombres y 2.4/100,000 habitantes/año para las mujeres. La etiología es desconocida, salvo para aquellos tumores con predisposición genética como los MEN 1 y 2. Se originan principalmente en el tracto gastrointestinal (estómago 2-4%, yeyuno 22%, íleo 25%, apéndice 20%, colon / recto 20%) y el páncreas (glucagonoma, insulinoma, VIPoma y gastrinoma) que se conocen como TNE gastroenteropancreáticos [1].

La extensión local del tumor y la afectación metastásica a distancia son los principales factores asociados con mal pronóstico y mortalidad. Sin embargo, estos tumores pueden tener una larga supervivencia debido a su lento crecimiento [1].

Los métodos radiológicos convencionales y la ecoendoscopia son las técnicas de imagen básicas para el diagnóstico de los TNE, sin embargo existen casos en los que el diagnóstico así como su localización sigue siendo difícil, precisando de la realización de otras técnicas de imagen funcionales y multimodalidad como la tomografía por emisión de positrones combinada con la TAC (PET/TC) [2].

Entre las técnicas convencionales de medicina nuclear para el diagnóstico de TNE se encuentra la gammagrafía con <sup>111</sup>In-pentetreotido, un análogo de la somatostatina que presenta una alta afinidad para los receptores de membrana de dicha hormona y que se encuentran sobreexpresados en las células de los TNE. Estas técnicas han demostrado ser de gran utilidad a la hora de la localización de tumores ocultos, estadificación y planificación terapéutica en estos pacientes [3]. Sin embargo, estas técnicas muestran limitaciones en tumores de pequeño tamaño y/o con baja densidad de receptores lo que supone un aumento de los falsos negativos [4].

La PET/TC con <sup>18</sup>F-FDG ha evolucionado rápidamente en los últimos años, constituyendo en la actualidad, una buena herramienta para el diagnóstico, estadificación y evaluación de la respuesta al tratamiento en múltiples tumores, entre ellos los TNE [5], sobre todo en aquellos TNE que muestran un bajo grado de diferenciación en los que existe un metabolismo celular aumentado y una alta tasa de proliferación. Sin embargo, existe evidencia de una baja rentabilidad en aquellos casos de TNE bien diferenciados, probablemente relacionada con una menor tasa metabólica y actividad proliferativa.

La capacidad de los TNE para acumular la noradrenalina (a través del sistema transportador de membrana celular) y decarboxilar tanto la 5-hidroxitriptamina como la 3,4-dihidroxifenilalanina es bien conocida, y constituyó la base para el concepto original de los tumores APUD (amine precursor uptake and decarboxylation). Así, precursores de aminas, tales como L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), pueden ser incorporados en las células tumorales donde son decarboxilados por la acción de la enzima decarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADC), que se expresa fuertemente en las células neuroendocrinas mostrando una alta afinidad por la <sup>18</sup>F-DOPA [6].

Recientes estudios han demostrado una mayor precisión diagnóstica de la <sup>18</sup>F-DOPA-PET respecto a las pruebas de imagen morfológicas (TAC, RMN) con el consiguiente impacto en el manejo diagnóstico y terapéutico de estos pacientes [3], especialmente en aquellos tumores bien diferenciados con poca avidez a

la FDG. Sin embargo, su uso generalizado es limitado debido a las dificultades en el proceso de síntesis e interpretación de lesiones en páncreas y peripancreáticas donde puede existir captación fisiológica de este trazador.

Nuestro caso pone de manifiesto el potencial papel de la  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET/TC en la valoración de los TNE bien diferenciados en los que las técnicas de imagen morfológicas y funcionales convencionales tienen un papel limitado.

En resumen, la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/TC, a pesar de no encontrarse disponible en muchos centros, ha mostrado ser útil en la localización del gastrinoma sobre todo en aquellos casos de tumores bien diferenciados, en los que las técnicas convencionales son negativas y no suelen mostrar avidéz por la FDG.

---

#### **Bibliografía.**

- [1] NANNI, C.; RUBELLO, D.; FANTI, G.  *$^{18}\text{F}$ -DOPA PET/CT and neuroendocrine tumours*. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2006, Núm. 33, págs. 509-513.
- [2] SUDIN, A.; GARSKE, U.; ORLERS, H. *Nuclear imaging of neuroendocrine tumours*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007, 21 (1), págs. 69-85.
- [3] AMBROSINI, V.; TOMASSETTI, P.; CASTELLUCCI, P. *et al.*, *Comparison between  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC and  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuro-endocrine tumours*. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2008, Núm. 35, págs. 1431-1438.
- [4] PLAZA, P.; MONTRAVERS, F.; AIDE, N. *et al.*, *Valoración de un tumor neuroendocrino mediante gammagrafía con  $^{111}\text{In}$ -pentetreótido y PET con  $^{18}\text{F}$ -FDOPA y  $^{18}\text{F}$ -FDG*. Rev. Esp. Med. Nucl., 2004, 23(6), págs. 421-424.
- [5] RUFFINI, V.; CALCAGNI, M. L.; BAUM, R. P. *Imaging of Neuroendocrine Tumors*. Semin. Nucl. Med., 2006, Núm. 36, págs. 228-247.
- [6] NANNI, C.; FANTINI, L.; NICOLINI, S. *Non FDG PET*. Clinical Radiology, 2010, Núm. 65, págs. 536-548.

# ¿Diabetes *mellitus* tipo 1, un diagnóstico irreversible?

**Sánchez<sup>1</sup>**  
B.

**Torres<sup>2</sup>**  
I.

**Santos<sup>3</sup>**  
M. A.

**Ortego<sup>1</sup>**  
J.

**Mateo<sup>1</sup>**  
I.

**Aguilar<sup>1</sup>**  
M.

<sup>1</sup>UGC Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Puerta del Mar de Cádiz.

<sup>2</sup>UGC Endocrinología y Nutrición.  
Hospital de Jerez.

<sup>3</sup>UGC Pediatría.  
Hospital de Jerez.

## Introducción.

---

La Diabetes Mellitus Neonatal (DMN) es una entidad rara, cuya incidencia se sitúa aproximadamente en 1 de cada 300.000-400.000 recién nacidos vivos [1]. Se caracteriza por la aparición de hiperglucemias en los primeros 6 meses de vida. Desde el punto de vista etiológico, al contrario que la DM tipo 1, no tiene base autoinmune y se asocia en la mayoría de los casos a alteraciones genéticas de tipo monogénico. En este sentido, los marcadores de autoinmunidad son negativos y los alelos HLA de riesgo para la diabetes tipo 1 no están presentes. Se han identificado mutaciones activadoras heterocigotas de los genes KCNJ11 y ABCC8, que codifican para las subunidades Kir6.2 y SUR1 de los canales de K dependientes de ATP (K<sub>atp</sub>) situados en las células beta pancreáticas, en los pacientes con DMN, sobre todo en las formas permanentes. Este aspecto tiene asimismo una gran importancia terapéutica, dado que los pacientes con mutaciones en los genes KCNJ11 y ABCC8 pueden sustituir el tratamiento con insulina por sulfonilureas [2].

## Caso clínico.

---

Mujer de 34 años de edad, sin antecedentes familiares de Diabetes Mellitus (DM), que es diagnosticada a los 3 meses de edad de DM tipo 1, a raíz de un episodio de cetoacidosis diabética (CAD). Sin otros factores de riesgo cardiovascular, únicamente, antecedentes personales de asma bronquial, litiasis renal con cólicos ureterales de repetición e intervención de quiste ovárico benigno y síndrome del túnel carpiano derecho.

Desde que es diagnosticada de DM tipo 1 e inicia tratamiento insulínico presenta un mal control glucémico, que se mantiene a lo largo de la infancia, adolescencia y edad adulta, con aumentos progresivos de los requerimientos de insulina, así como varios reingresos por CAD, además de retinopatía diabética como única complicación crónica. Como parte de la planificación de la gestación, a la edad de 31 años inicia tratamiento con bomba de insulina (ISCI) presentando al inicio del mismo una HbA1C de 8%. Durante la gestación se normalizan las cifras de glucemia, presentando un buen control con una HbA1c de 6%.

Producto de su embarazo nace un recién nacido varón, de padres no consanguíneos, por parto espontáneo y eutócico a las 37 semanas de gestación, con peso (2750 kg, p40) y talla (48 cm, p40) dentro de los percentiles normales.

A las 48 horas de vida, el recién nacido presenta hiperglucemia leve haciéndose franca al cabo de la semana de vida, requiriendo entonces perfusión de insulina durante 48 horas. Pasando posteriormente, a tratamiento con análogos de acción rápida antes de las tomas, precisando al mes de vida una dosis de 0.2 UI/kg/d.

En su analítica de ingreso, el recién nacido presenta una glucemia de 320 mg/dl con una HbA1C de 3.5%, sin cetonuria y una reserva pancreática disminuida (Péptido C 0.22ng/ml, insulina 3.2 mU/ml). Se realiza ecografía abdominal, TAC craneal y EEG con resultados dentro de la normalidad. Ante la presencia de hiperglucemias en las primeras horas de vida del recién nacido y el debut temprano de la diabetes en la madre, se solicitan los marcadores de autoinmunidad pancreática que resultan negativos en ambos casos, y se replantea el diagnóstico.

Resumiendo los hallazgos hasta el momento, nos encontrábamos ante una mujer adulta diagnosticada en la infancia de DM tipo 1, en tratamiento insulínico con un mal control glucémico a lo largo de toda su vida, que da a luz a un varón con hiperglucemias en las primeras horas de vida con marcadores de autoinmunidad negativos tanto en el recién nacido como en la madre. Ante la elevada sospecha de Diabetes Neonatal como diagnóstico en madre e hijo, y dentro de ésta, la inclinación por la forma permanente de la enfermedad, dado el mantenimiento de la enfermedad a lo largo de toda la vida de la madre, se decide realizar en ambos un estudio genético del gen KCNJ11, que codifica la subunidad Kir6.2 de los canales pancreáticos de potasio sensibles al ATP que mostró una mutación en heterocigosis del exón 1 del gen KCNJ11, lo cual supone un cambio de guanina a adenina en el nucleótido 602 con resultado en el codón 201 de sustitución de arginina por histina, mutación ya descrita previamente en pacientes con DMN.

Dada la evidencia científica del papel de las sulfonilureas en el tratamiento de la DMN debida a estas mutaciones, se inicia tratamiento con glibenclamida oral. Antes y durante el tratamiento con glibenclamida, se realizó un estudio de control glucémico y valoración de reserva pancreática a través de la determinación de péptido C basal y de éste, tras test de glucagón. Mostrando en ambos, la existencia de reserva pancreática normal con el tratamiento de glibenclamida, lo cual reforzaba la teoría del error diagnóstico de DM tipo 1.

En la madre se comenzó con una dosis de glibenclamida de 0.1 mg/kg/d repartido en tres dosis, siendo necesario aumentar la dosis hasta 0.6 mg/Kg/d para mantener un buen control glucémico. Actualmente la paciente mantiene un buen control con una HbA1C de 7.0%, con dosis de 17.5 mg en el desayuno y 20 mg en la cena.

En el niño sin embargo, se comenzó con una dosis de 0.1 mg/kg/día en dos dosis, subiendo gradualmente la dosis, necesitando en las primeras semanas de vida dosis máxima de 0.45 mg/kg/d, pudiendo retirar la insulino terapia al tercer día del cambio a sulfonilureas. Al cabo del mes de tratamiento se reducen las dosis de fármaco gradualmente, precisando desde el cuarto mes hasta la actualidad 0.2 mg/kg/d. El niño no ha presentado efectos secundarios, ha mantenido un desarrollo psicomotor correcto, con controles ecográficos y electroencefalográficos normales.

Así mismo, se realizó un registro semanal de monitorización continua de glucosa en madre e hijo, durante la terapia con insulina y 6 meses después tras el inicio de la terapia con sulfonilureas. En la Figura 1, la grafica superior representa el periodo en el cuál la madre se encontraba con tratamiento insulínico, observamos como aparecen numerosas oscilaciones de la glucemia superando el umbral por encima de 180 mg/dl en un 43% y solo en rango objetivo (entre 70 y 180 mg/dl) un 51%. Sin embargo en la gráfica inferior, correspondiente al período en el cuál la madre realizaba tratamiento con sulfonilureas, vemos como aumenta hasta un 90% las glucemias en rango objetivo.

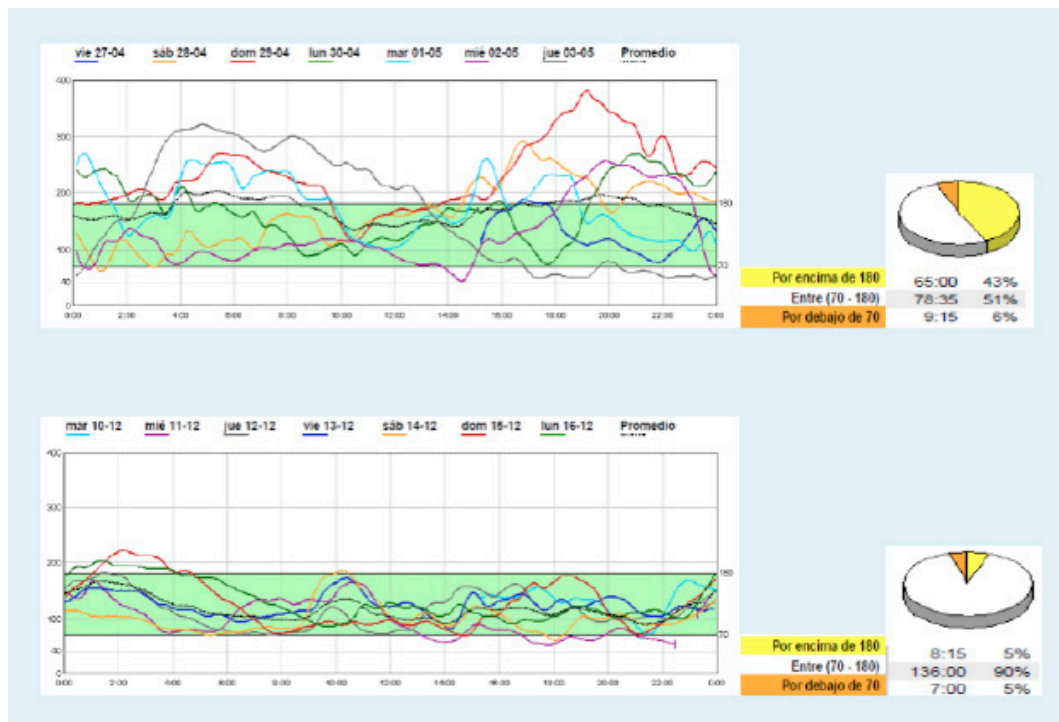


Figura 1. Monitorización continua de glucosa en la madre con insulino terapia (A) y 6 meses después con tratamiento con sulfonilureas (B).

De la misma manera, en la Figura 2 se representan las dos gráficas de monitorización en el niño, previamente con el tratamiento insulínico y posteriormente con el tratamiento con glibenclamida. Observamos el gran cambio en cuanto al control glucémico tras el transpaso de insulina a sulfonilureas, aumentando las glucemias en rango objetivo de un 77% a un 98%.



Figura 2. Monitorización continua de glucosa en el hijo con insulino terapia (A) y 6 meses después con tratamiento con sulfonilureas (B).

### Discusión.

---

La Diabetes Mellitus (DM) comprende una serie de entidades dentro de su clasificación, aunque las formas más frecuentes son la DM tipo 1 y 2, formas poligénicas, se han descrito también formas monogénicas. Éstas son debidas a mutaciones en un solo gen y se asocian a una disfunción importante de la célula beta o a una resistencia grave a la insulina [3]. Dentro las diabetes monogénicas, dos son las formas más frecuentes, la DM tipo MODY con herencia autosómica dominante, causa no autoinmune y aparición antes de los 30 años. Y un segundo tipo, la DM neonatal, una entidad rara cuya incidencia se sitúa aproximadamente en 1 de cada 300.000-400.000 recién nacidos vivos (1), definida como la presencia de hiperglucemias en los primeros 6 meses de vida. Sin una base autoinmune, los marcadores de autoinmunidad y alelos de HLA son negativos, al contrario que en la DM tipo 1 [4].

En la DMN se han descrito clásicamente dos formas clínicas, una forma transitoria (DMNT) y una forma permanente (DMNP). La DMNT aparece frecuentemente en los primeros días de vida, a menudo los recién nacidos presentan un bajo peso al nacer, afectándose más la talla que el peso, dando lugar a neonatos «disarmónicos» y en la mayoría de los pacientes, la glucemia se normaliza dentro de su primer año de vida, aunque casi la mitad de ellos recidiva posteriormente, a menudo desencadenado por situaciones de estrés como la pubertad, el embarazo, etc. Por otro lado, el diagnóstico de la forma permanente es más tardío, no es tan frecuente el retraso del crecimiento y cuando existe, afecta tanto a la longitud como al peso, dando lugar a neonatos «armónicos» y, a diferencia de la DMNT, no presenta remisión [2]. Dentro de las formas clínicas de la DMN, son aquellas que cursan con alteraciones en el desarrollo psicomotor, cuadros de epilepsia y trastornos neurológicos inespecíficos (síndrome DEND, del inglés developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes) las más graves. Aunque clásicamente se pensaba que estos déficits neurológicos podrían estar relacionados con posibles daños cerebrales secundarios a complicaciones agudas de la diabetes (hipoglucemias) en la primera infancia, hoy día se sabe que los canales de potasio también están presentes en las neuronas y que estas alteraciones neurológicas simplemente traducen el trastorno primario a nivel neuronal [2].

Desde el punto de vista genético, la DMNT se debe en la mayoría de ocasiones a alteraciones en el brazo largo del cromosoma 6. En condiciones normales el cromosoma 6 de origen materno está sometido a *imprinting genómico*, es decir, no se expresa por lo que sólo presentan la copia procedente del gen paterno. En pacientes con DMNT se ha descrito que procesos como la isodisomía paterna, la duplicación no balanceada de la región 6q de origen paterno o bien la pérdida del imprinting materno podrían estar involucrados en la sobreexpresión del gen paterno, responsable de la enfermedad [5]. Así mismo, también se han descrito en las formas transitorias, alteraciones en los canales de K sensibles a ATP. Son estas alteraciones sin embargo, la etiología más frecuente en los casos de DMNP [6]. Recordemos que los canales de potasio sensibles a ATP están situados en la membrana de la célula beta pancreática, son complejos heterooctaméricos formados por cuatro subunidades Kir6.2 (codificadas en el gen KCNJ11) que constituyen el poro del canal, y cuatro subunidades de SUR1 (codificadas por el gen ABCC8) que forman la parte externa del canal. En condiciones normales, en reposo, los canales de Katp están abiertos, permitiendo la salida de potasio de la célula. Con la entrada de glucosa en la célula y su posterior fosforilación para incorporarse al Ciclo de Krebs, los niveles intracelulares de ATP se incrementan y se cierran los canales de potasio. Este cierre conlleva a la despolarización de la membrana y la consiguiente apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje. Es la entrada de calcio al interior de la célula lo que permite la exocitosis de la insulina. Pues bien, en este caso la mutación activadora en el gen KCNJ11 que codifica para la subunidad kir6.2 impide el cierre correcto de los canales de K por lo que no tiene lugar la despolarización de la membrana y por tanto la secreción de insulina [7].

El mecanismo de acción de las sulfonilureas consiste en la unión de éstas a la subunidad SUR1 de los canales de Katp, dando lugar al cierre de los mismos, y por tanto a la despolarización de la membrana y liberación de insulina. Pues bien, numerosos estudios han demostrado el éxito del cambio de insulina a sulfonilureas en la terapia de pacientes con mutaciones KCNJ11 y ABCC8, mostrando una gran mejoría en el control glucémico de éstos pacientes (8). Así mismo, se ha demostrado la mejoría clínica del cuadro clínico neurológico con el tratamiento con sulfonilureas, en aquellos pacientes con trastornos neurológicos asociados a éstas mutaciones (9).

### Consideraciones.

---

- Resulta primordial tener en cuenta a la DMN en aquellos casos de aparición de hiperglucemias en los primeros 6 meses de vida, a pesar de ser una entidad poco frecuente dentro de la DM en general.
- Es fundamental realizar un estudio completo de despistaje de DM aunque no existan antecedentes familiares dada la repercusión terapéutica que puede tener en la vida de los pacientes.
- Cabe destacar el papel de las sulfonilureas como tratamiento eficaz en la DMN debidas a mutaciones en las subunidades de los canales de K dependiente de ATP.

### Bibliografía.

---

- [1] SHIELD, J. P. *Neonatal diabetes: new insights into etiology and implications*. Horm. Res, 2000, Núm. 53, págs. 7-11.
- [2] CASTAÑO, L.; PÉREZ DE NANCLARES, G. *Diabetes monogénica neonatal y en la edad pediátrica*. Av. Diabetol, 2007, 23(5), págs. 341-349.
- [3] BARRIO, R. *Diabetes monogénicas: enfoque diagnóstico y tipos más frecuentes*. Av. Diabetol, 2007; 23(5), págs. 333-340.
- [4] STECK, A. K.; WINTER, W. E. *Review on monogenic diabetes*. Current Opinion in Endocrinology. Diabetes & Obesity, 2011, Núm. 18, págs. 252-258.
- [5] LUZURIAGA, C; LLORCA, J; MARTINEZ-CHAMORRO, M.J. *et al.*, *Diabetes neonatal*. Anales españoles de pediatría, 2001. Vol. 54, suplemento 1.
- [6] RUBIO-CABEZAS, O; KLUPA, T; MALECKI, M T. *Permanent neonatal diabetes mellitus – the importance of diabetes differential diagnosis in neonates and infants*. European journal of clinical investigation, 2011, 41(3), págs. 323-33.
- [7] LANG, V; LIGHT P.E. *The molecular mechanisms and pharmacotherapy of ATP-sensitive potassium channel gene mutations underlying neonatal diabetes*. Pharmacogenomics and Personalized Medicine, 2010, Núm.3, págs. 145-161.
- [8] FLANAGAN, S.E.; CLAUIN, S; BELLANÉ-CHANTELOT, C. *et al.*, *Update of Mutations in the Genes Encoding the Pancreatic Beta-Cell KATP Channel Subunits Kir6.2 (KCNJ11) and Sulfonylurea Receptor 1 (ABCC8) in Diabetes Mellitus and Hyperinsulinism*. Human Mutation, 2009, Vol. 30, Núm. 2, págs. 170-180.
- [9] ZWAYELING-SOONAWALA, N; HAGEBEUK, E. E; SLINGERLAND, A.S. *et al.*, *Successful transfer to sulfonylurea therapy in an infant with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes (DEND) syndrome and a novel ABCC8 gene mutation*. Diabetologia, 2011, Núm. 54, págs. 469-471.



# Inmunodeficiencia común variable: a propósito de una caso de síndrome de malabsortivo severo.

**Ojeda**  
M. B.

**Vílchez**  
F.

**Larrán**  
L.

**Tamayo**  
J.

**Sánchez**  
B.

Unidad de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Puerta del Mar de Cádiz.

## Caso clínico.

---

Varón de 38 años, con antecedentes personales de hipoacusia congénita, psoriasis dérmica, tabaquismo y bronquitis crónica. Diagnosticado desde los 25 años de edad de una inmunodeficiencia común variable y que a pesar de mantener tratamiento periódico con gammaglobulina IV, presenta infecciones respiratorias de repetición y un cuadro de diarrea crónica asociada a pérdida progresiva de peso y malabsorción de electrolitos y micronutrientes. Ha requerido varios ingresos por desnutrición calóricoproteica severa y alteraciones hidroelectrolíticas severas llegando a desarrollar un cuadro de hipocalcemia grave con tetania, hipomagnesemia, hipofosfatemia e hipopotasemia.

Al examen físico presentaba regular estado general aunque consciente, orientado y colaborador con biotipo caquéctico (Peso 50.6 Kg IMC de 19.7 Kg/m<sup>2</sup>) e importante atrofia muscular generalizada y edemas con fovea hasta raíz de muslo. En la analítica destacaba anemia (10.8 g/dl), hipocolesterolemia (52 mg/dl), hipoproteinemia (1.9 mg/dl), hipofosforemia (0.5 mg/dl), hipocalcemia (6.97 mg/dl), hipopotasemia 2.75 mmol/l y hipomagnesemia (0.9 mg/dl).

Ante la persistencia y agravamiento del cuadro diarreico, se realizó estudio completo para filiar origen del cuadro clínico, entre los que se destacan:

- Coprocultivo, toxina de clostridium, criptosporidium y parásitos en heces negativos.
- HLA y anticuerpos de celiaquía negativos.
- Tránsito gastroduodenal compatible con malabsorción.
- TAC abdominal que destaca la presencia de bronquiectasias pulmonares y asas de intestino delgado dilatadas.
- Endoscopia digestiva alta con toma de biopsia que objetiva nodulaciones en mucosa de antro gástrico y bulbo duodenal y atrofia de vellosidades. Con estudio anatomopatológico compatible con gastritis crónica atrófica y metaplasia intestinal con displasia epitelial leve focal confirmándose a nivel duodenal una hiperplasia nodular linfoide. Se descarta además infección por Giardia lamblia, CMV y criptococo.
- Colonoscopia sin alteraciones.
- Cápsula endoscópica que demuestra la presencia de úlceras y estenosis en yeyuno e íleo con biopsia compatible con yeyunitis ulcerativa pero sin criterios de enfermedad de Chron.
- Enteroscopia con yeyunitis ulcerativa y mucosa intestinal atrófica

Ante tales resultados se diagnostica de síndrome diarreico crónico como consecuencia de afectación intestinal del síndrome de inmunodeficiencia común variable que se comportaba un cuadro de celiaquía-like condicionando un síndrome malabsortivo severo.

Durante los ingresos requirió reposición hidroelectrolítica y nutrición parenteral con transición progresiva a nutrición enteral. Inicialmente presentaba una evolución progresivamente favorable con disminución de edemas, control del cuadro diarreico y buena respuesta a la nutrición enteral nocturna con fórmula enteral oligomérica, suplementación de potasio, magnesio, calcio, zinc, cobre, vitamina A, D y B12. Además, tras el alta hospitalaria, mantenía dieta oral sin gluten y sin lactosa con suplementación nutricional oral con fibra soluble, módulo de proteínas, tratamiento sustitutivo con vitamina B12 (ante la sospecha de neuropatía deficiente), loperamida, budesonida y metilcelulosa. Sin embargo, a pesar de las medidas implementadas, el paciente continuaba con periodos intercurrentes de reagudización de su cuadro diarreico, con irregular respuesta a tratamiento antibiótico y mal cumplimiento del tratamiento oral, lo que impedía la mejoría del estado nutricional. Presentó además un síndrome depresivo posterior a lo cual desarrolla un cuadro de negativismo hacia su enfermedad. Cabe recalcar que durante el transcurso de sus ingresos, desarrolló pancitopenia y esplenomegalia, descartándose malignidad posteriormente con biopsia de médula y PET-TAC.

Ante la refractariedad a todas las medidas posibles por vía enteral, se decide colocar un catéter central permanente e iniciar una nutrición parenteral domiciliaria, obteniéndose una mejoría del estado general y nutricional con una ganancia ponderal importante en un periodo de 6 meses alcanzando un peso de 56.5 Kg (IMC 22.07 Kg/m<sup>2</sup>). Presentando además una mejoría de los parámetros analíticos en sangre: albúmina 3.4 g/dl, prealbúmina 19.8 mg/dl, potasio 4.23 mmol/l, calcio 9.3 mg/dl, magnesio 2.2 mg/dl y fósforo 3.5 mg/dl.

Luego de 6 meses de instaurado la nutrición parenteral, el paciente desarrolla complicaciones propias del catéter, con un primer recambio por trombosis del catéter y un segundo por una tromboflebitis séptica, que obligó a iniciar coagulación y suspender la nutrición parenteral durante 6 meses, durante los cuales se mantuvo con una nutrición parenteral periférica 3 veces en semana en el Hospital de día de Endocrinología (No se optó canalizar una vía femoral ante el alto riesgo de infección) Tras la resolución del trombo y la suspensión de la anticoagulación se vuelve a canalizar un catéter central y continúa con la nutrición parenteral domiciliaria, con nueva mejoría del estado nutricional, a pesar de continuar con la clínica digestiva.

Año 2013	Peso (Kg)	Albúmina (g/dl)	Prealbúmina (mg/dl)	K (mol/l)	Mg (mg/dl)	P (mg/dl)
Enero	49	3,3	18,7	4	1,7	2
Febrero	52,5	3,2	18	3,73	2,2	2,1
Marzo	52	3,4	19,8	4,23	2	2,8
Abril	55	3	19	3,75	2,1	3,1
Mayo	56	3,2	24,8	4,11	2	3,5
Junio	56,5	3,1	15,3	3,77	1,7	3,1
Julio	52	3,2	14,3	3,77	1,8	2,8
Agosto	55	3,2	10,3	3,86	1,6	2,7
Septiembre	53	3,3	11,4	3,95	1,6	3
Octubre	52	3,2	10,9	3,5	1,8	2,8
Noviembre	51	3,3	15,8	4,16	2,2	1,9
Diciembre	51	3,2	17	3,53	2	2,7

**Tabla 1.** Datos analíticos del año 2013. El paciente mantuvo la nutrición parenteral domiciliaria durante los 5 primeros meses y los meses posteriores (debido a complicaciones del catéter) se mantuvo con nutrición parental periférica 3 veces en semana.

Actualmente el paciente mantiene seguimiento en Hospital de Día de Endocrinología para ajuste de la composición nutricional de fórmula en función de su evolución clínica y controles analíticos periódicos.

En conclusión, se trata de un caso de inmunodeficiencia común variable con importante repercusión gastrointestinal con un cuadro de diarrea crónica y malabsorción severa de nutrientes que justifica la necesidad de nutrición parenteral domiciliaria de forma indefinida habiendo comprobado previamente la falta de absorción de nutrientes de forma adecuada mediante dieta oral o nutrición enteral.

### **Discusión.**

La inmunodeficiencia común variable comprende un grupo de enfermedades caracterizadas por una alteración en la producción de anticuerpos con una incidencia estimada de 1/25000 a 1/50000 [1,2] afecta a ambos sexos por igual y las manifestaciones clínicas pueden comenzar a cualquier edad (1). Se desconoce la etiología de la enfermedad, sin embargo se han encontrado mutaciones en los diferentes genes asociados en el desarrollo de las células B entre los que se encuentran mutaciones autosómicas-recesivas en BAFF-R, CD20, CD19, CD8 y CD21 [2].

El diagnóstico de la inmunodeficiencia común variable se basa en un fallo en la producción de células B con la consecuente reducción de los niveles de dos gammaglobulinas séricas, a expensas principalmente de la IgG y A (al menos dos desviaciones standard por debajo de los valores promedios específicos para la edad) asociado a un daño específico en la producción de anticuerpos en respuesta a la vacunación o a infecciones recientes [4].

La mayoría de pacientes presentan infecciones bacterianas de repetición, especialmente del aparato respiratorio (sinusitis, otitis, bronquitis y neumonía) y en menor número del tracto digestivo. Hay 4 tipos de manifestaciones clínicas gastrointestinales asociadas a esta enfermedad: la presencia de infecciones, inflamación, malignidad y autoinmunidad [3]. El tratamiento para esta patología se basa en la administración de inmunoglobulinas ya sea por vía intravenosa o subcutánea, para reducir la frecuencia de enfermedades infecciosas y autoinmunitarias como la púrpura trombocitopénica.

<b>Enfermedades gastrointestinales asociadas a inmunodeficiencia humoral</b>	
<b>Infecciosas</b>	Giardia, sampylobacter, salmonela, rotavirus, enterovirus y sobrecrecimiento bacteriano.
<b>Inflamatorias</b>	Linfoma No Hodgken, enfermedad celiaca, colitis microscópica, colitis ulcerosa, enfermedad de Chron y atrofia de vellosidades.
<b>Autoinmunes</b>	Anemia perniciosa, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y aclorhidria.
<b>Neoplásicas</b>	Adenocarcinoma de estómago y linfoma.

Tabla 2.

Las manifestaciones gastrointestinales se identifican en un 10 a un 20% [4]. La diarrea crónica suele ser la manifestación clínica más frecuente secundaria en la mayoría de los casos a giardiasis, hiperplasia nodular linfoide o atrofia vellosa [3] aunque dada la alta frecuencia de administración de antibióticos por los procesos

infecciosos recurrentes, es razonable sospechar la infección por *Clostridium difficile* como causa principal del síndrome diarreico [2]. *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter* son también patógenos que causan frecuentes alteraciones digestivas en estos pacientes. No existe un esquema antibiótico profiláctico para prevenir las infecciones de origen gastrointestinal.

Tal como se muestra en nuestro caso clínico, algunos pacientes presentan un cuadro de malabsorción, diarrea grave de difícil control y pérdida de peso. La biopsia intestinal muestra unas vellosidades atrofiadas junto a infiltración linfocitaria de la lámina propia. Este cuadro recuerda a la enfermedad celíaca, pero no mejora con dieta libre de gluten y su etiología es desconocida. Aunque el proceso inflamatorio responde a terapia esteroidea, la terapia prolongada no es recomendable. Otros inmunomoduladores como la 6 mercaptopurina o azatioprina pueden utilizarse en asociación con la terapia de reemplazo de inmunoglobulinas. El infliximab ha demostrado una mejoría clínica significativa en pacientes con enteropatía severa aunque éste agente puede estar asociado a un incremento del riesgo de infecciones pulmonares de origen micótico.

En casos de malabsorción severa con una pérdida significativa de macronutrientes, vitaminas y oligoelementos esenciales que pudieran llevar a déficits neurológicos o pérdida de masa ósea, puede justificar el uso de nutrición parenteral y domiciliar caso de forma indefinida ya que es una de las pocas opciones eficaces (aunque no exenta de complicaciones) que existen actualmente para mantener un estado nutricional óptimo y una calidad de vida aceptable.

---

## **Bibliografía.**

- [1] DIEGO S. *et al.*, *Inmunodeficiencia común variable. Epidemiología y manifestaciones clínicas en 69 pacientes*. Medicina, Buenos Aires, 2013, Núm. 73, págs. 315-323.
- [2] SHRADA, A. *et al.* *Pathogenesis and treatment of gastrointestinal disease in antibody deficiency syndromes*. J. Allergy clin. inmunol., Vol. 124, Núm. 4.
- [3] DOMÍNGUEZ-LÓPEZ, M. E. *et al.*, *Diarrea crónica refractaria y malabsorción secundaria a hipogammaglobulinemia común variable, infestación crónica por giardia lamblia y gastrectomía total por adenocarcinoma gástrico: un manejo nutricional complejo*. Nutr. Hosp., 2011, 26(4), págs. 922-925.
- [4] SHRADA AGARWAL *et al.*, *Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Patients With Primary Immunodeficiency*. Clin. Gastroenterol Hepatol, 2013, Sept. 11(9), págs. 1050-1063.

# Paciente con DM tipo 2 y síndrome metabólico de difícil manejo.

**Contreras-Bolívar**  
V.

**García-Arnés**  
J. A.

**Nagib-Raya**  
R.

**González-Romero**  
S.

**Gonzalo-Marin**  
M.

**Palao-Serrano**  
D. J.

**Omiste-Romero**  
A. J.

**Maldonado-Araque**  
C.

**Dominguez-López**  
M.

**Olveira-Fuster**  
G.

UGC Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario de Málaga.

## Caso clínico.

Varón de 63 años de edad. En seguimiento en nuestras consultas de endocrinología desde 1990. Entre sus antecedentes familiares destaca: padre y madre con DM tipo 2. Como antecedentes personales cabe reseñar HTA, DM tipo 2 de difícil control (debut a los 40 años) y dislipemia mixta.

A los 40 años de edad es remitido a nuestras consultas ante debut de diabetes con sintomatología cardinal con sospecha de DM tipo 2 (peso del paciente 85.2 kg con pérdida de 14 kg-peso previo 99 kg, talla 154 cm, perímetro abdominal 110 cm). Se inicia tratamiento con Insulina NPH 20 UI en desayuno y 15 UI en cena y medidas higiénico-dietéticas (con mala adherencia a dieta y ejercicio).

En las siguientes revisiones, presenta un importante aumento de las necesidades de insulina (aproximadamente 60-70 UI de NPH diarias) aun así, presenta cifras de HbA1c en torno a 6%, (HTA controlada con antihipertensivos y resto de analítica de sangre con TGs elevados y HDL dentro de normalidad, microalbuminuria negativa). Refiere sintomatología de claudicación intermitente con realización de pruebas complementarias dentro de la normalidad (Eco-Doppler normal).

En revisiones posteriores, las necesidades de insulina continúan en aumento (Dosis Total de Insulina Diaria aproximadamente 80-90 UI) con empeoramiento del control metabólico con cifras de HbA1c 8,5-10% y con niveles de TGs elevados (270 mg/dl) a pesar de tratamiento con Fenofibrato 145 (se aumenta la dosis a 200 mg). No complicaciones micro/macrovasculares. El paciente refiere hipoglucemias nocturnas. Se cambia el tratamiento a Mixtard 30: 40 UI en desayuno y 48 UI en cena.

En sucesivas revisiones, se aumenta la dosis de Telmisartan (a 80 mg/24 horas) y además de Fenofibrato 200 mg/24 horas se añade Atorvastatina 20 mg. Se ajusta tratamiento con Insulina: Insulatard 20 38 UI en desayuno, 10 UI de Humalog en cena y 30 UI de NPH a las 00.00 horas, más pauta correctora con Insulina Actrapid.

Posteriormente, se cambia tratamiento a Lantus Optiset: 30 UI AD y 30 UI AC + Novorapid : 30 UI AD, 30 UI AA, 30 UI AC, a pesar de ello HbA1c de 9,7%. En este momento, no presenta retinopatía ni nefropatía, la TA está controlada y el paciente refiere presentar disnea de mínimos esfuerzos.

En 2006, el paciente presenta ACV hemorrágico con paresia derecha con recuperación posterior de la misma. Se añade Metformina 850 mg al tratamiento antidiabético del paciente (Dieta- conoce conteo de raciones-Ejercicio y tratamiento con Insulina Intensivo). Se solicita estudio de autoinmunidad que es negativo para AcAntiGAD, AcAnti-insulina, AcAntiIA2 y con niveles de péptico C de 2,57. Además, se solicita estudio de hemocromatosis por persistencia de niveles elevados de Ferritina en analíticas previas (en torno a 700) siendo negativo para C282Y y H63D. En este momento, el paciente presenta unas necesidades de insulina diarias de 135 UI con cifras de HbA1c de 9,4%.

Las necesidades de insulina aumentan (170 UI/24 horas, con Levemir bidosis y Novorapid + correcciones) habiéndose asociado a Metformina sin mejoría (HbA1c 9-11%). Ante esta situación, se plantea ISCI (dado que el paciente presenta un conocimiento elevado en DM), siendo instalado el dispositivo en Abril de 2007. Se calculan 70 UI de insulina basal que se correspondería con 2,2 UI/hora y puesto que el paciente parece tener fenómeno del alba se deja la siguiente pauta:

2,2 UI de 00:00 horas - 04.00 horas, 2,5 UI a las 05.00 horas, 2,7 UI a las 06.00 horas, 2,9 UI a las 8 horas, 2,1UI a las 09.00 horas, de 09.00-12.00 horas se deja una dosis de 2.0 UI/h, de 13.00 horas a 21.00 horas se deja una dosis de 1,8 UI/h, de 21.00 horas a 24.00 horas se deja una dosis de 2.5 UI/h. Además, se añaden los bolos correspondientes a las comidas y se mantienen 2 comprimidos de Metformina diarios (en desayuno y cena). Se pautó Orlistat, no tolerándolo el paciente con el consiguiente abandono. A pesar del adecuado manejo de ISCI y alto grado de conocimiento del paciente, la mejor cifra de HbAa1C que presenta es de 8,4%, abandonando el paciente esta estrategia terapéutica en Julio/2007.

Se cambia el tratamiento a HumalogMix 50: 40-50 UI en Desayuno y 40-50 UI en Almuerzo y Novomix 30 70 UI en cena. En este momento, el paciente presenta HbA1c 10,5%, Colesterol 227, HDL 44, LDL 134, TGs 285 y Ferritina 742 (se interconsulta a Hematología recomendando la realización de flebotomías que el paciente rechaza). Se intensifica el tratamiento ante el no control de FRCV: Telmisartan 80 mg/24 horas, Amlodipino 10 mg/24 horas, Atenolol 50 mg (1/2-0-1/2), AAS 100 mg/24 horas, Fluvastatina 20 mg/24 horas, Fenofibrato 200 mg/24 horas, Metformina 850 mg/12 horas, Pioglitazona 30 mg/24 horas, HumalogMix 50: 40-50 UI en desayuno y almuerzo y Novomix 30 85-90 UI en cena. Además, dieta adecuada y ejercicio físico 4 veces en semana.

El paciente presenta en siguientes revisiones cifras de TA elevadas, ha aumentado de peso y, además, refiere disfunción eréctil.

Posteriormente, se suspende Pioglitazona y se pauta Exenatida 10 mg/12 horas y Glimiperida 2 mg/24 horas y suspende Insulina.

El paciente continúa con un mal control de DM y del resto de FRCV además de SAHS con CPAP, gonalgia bilateral, incontinencia urinaria y síndrome ansioso-depresivo (IMC 40), por lo que se le plantea ingreso para VLCD (Very Low Calorie Diet) vs Cirugía Bariátrica que rechaza en ese momento.

Finalmente en 2010, el paciente es intervenido de cirugía bariátrica (se realiza cirugía malabosortiva en centro privado: By-pass de una sola anastomosis), controlándose la glucemia (HbA1c 6,5%), aunque presenta vómitos frecuentes que se preceden de pirosis y deposiciones diarreicas ocasionales.

En siguientes revisiones (2011), presenta una disminución importante del apetito y continúa presentando vómitos, que con el tiempo ceden presentando el paciente adecuada tolerancia a todo tipo de alimentos. A la exploración presenta:

TA 114/75 mmHg. Fc 75 lpm. Peso 67,7 kg. IMC 28,5. Cintura 91 cm, Cadera 97 cm, Impedanciometría grasas; 20,6% y 13,9 kg. Se realiza EGD sin alteraciones ni stops. En analítica presenta HbA1c 7,4 y niveles de 25-OH-VitD3 de 16,72. Se pauta Metformina 1000 mg/Sitagliptina 50 mg 1 comprimido cada 12 horas,

Carbonato cálcico 2500 mg/Hidroferol 880 UI cada 12 horas y Resource Diabet. El paciente reanuda la actividad física.

En la revisión posterior, el paciente presente cifras de HbA1c de 9,8% a pesar del mantenimiento de peso (68 kg). Se añade al tratamiento Levemir 12 UI en la mañana (09.00 horas).

En la última revisión, ha presentado cifras de TA controladas, peso estable (64 kg) y analítica con Colesterol total 220 mg/dl, HDL-c 58 mg/dl, LDL-c 144mg/dl, HbA1c de 6,6% y niveles de Testosterona, PTH, 25-OH-VitD3, Vit A (retinol), VitE (alfa-tocoferol) y zinc dentro de normalidad. Además, el paciente refiere una importante mejora de la calidad de vida.

### Revisión.

Como sabemos, la obesidad y la Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 son enfermedades cuya prevalencia ha aumentado considerablemente en las últimas décadas y se prevé que este incremento se perpetúe en los próximos años. Se trata de dos problemas de salud pública, que algunos autores han definido como una auténtica pandemia. Así, se sabe que DM tipo 2 y Obesidad se relacionan patogénicamente, de modo que hay grupos que hablan de lo que se denomina *Diabesity*.

La DM tipo 2 resulta de la asociación de insulinoresistencia y secreción insuficiente de insulina. Es la forma más prevalente de diabetes (90-95%) y el riesgo de desarrollarla aumenta con la edad, la obesidad y el sedentarismo.

La obesidad la podemos definir como aquel síndrome caracterizado por una acumulación excesiva de grasa que puede afectar a la salud del individuo. Se produce como resultado de un balance positivo entre la ingesta y el gasto energético. La obesidad la podemos clasificar en función del Índice de Masa Corporal (IMC: Peso en kg/Talla<sup>2</sup> en m): Sobrepeso (25-29.9 kg/m<sup>2</sup>), Obesidad clase I (30-34.9 kg/m<sup>2</sup>), Obesidad clase II (35-39.9 kg/m<sup>2</sup>), Obesidad clase III o mórbida ( $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>). Así mismo, sabemos que la obesidad a largo plazo conlleva la aparición de comorbilidades como HTA, DM tipo 2, dislipemia, Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño, artropatía (principalmente de miembros inferiores), etc.

Es importante conocer que la presencia de factores de riesgo cardiovascular y DM tipo 2 o bien prediabetes (hiperglucemia ya sea como glucemia basal alterada o como intolerancia hidrocarbonada) sugieren la existencia del conocido síndrome metabólico (Tabla 1).

Nº de alteraciones	Se requieren 3 o más
Glucosa	>100 mg/dl o tratamiento antidiabético
HDL-c	<40 mg/dl en varones o <50 mg/dl en mujeres o bien tratamiento para la dislipemia.
Triglicéridos	>150 mg/dl o tratamiento de hipertrigliceridemia
Obesidad	Cintura* >102 cm en varones o > 88 cm en mujeres
HTA	$\geq 130/85$ mmHg o tratamiento antihipertensivo

Tabla 1.  
Definición de Síndrome Metabólico (Criterios NCEP ATP3 2005).

\*La circunferencia de la cintura aporta información relacionada con el riesgo cardiovascular.

### Operaciones terapéuticas.

Dada la importancia de estas patologías, disponemos de un amplio arsenal terapéutico para conseguir su adecuado control. El primer escalón terapéutico tanto en obesidad como en DM tipo 2 se basa en los cambios del estilo de vida, consistiendo en la realización de una dieta adecuada tanto cuantitativa como cualitativa y de ejercicio físico diario (ejercicio moderado con un mínimo de 30 minutos al día durante 5 días a la semana), pero sabemos que esta opción terapéutica presenta una escasa adherencia a largo plazo, siendo necesaria la aplicación de otras medidas.

En el caso de la DM tipo 2 como sabemos disponemos además de antidiabéticos o bien de insulina (Figura 1).

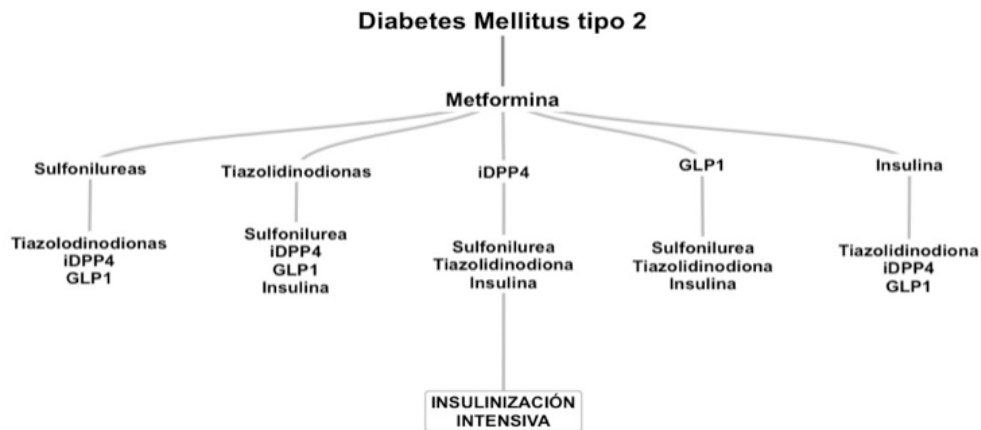


Figura 1. Opciones terapéuticas en DM tipo 2 (Adaptado de ADA 2014)

La Metformina (Biguanida) constituye el primer escalón terapéutico junto con las modificaciones del estilo de vida. Además de su efecto de inhibición de la neoglucogénesis, presenta como efecto beneficioso la pérdida de peso en determinadas ocasiones o por lo menos la no ganancia del mismo.

En caso de no obtener un adecuado control metabólico con Metformina y modificaciones en el estilo de vida, se puede añadir cualquiera de los siguientes antidiabéticos: Sulfonilureas, Tiazolidinodionas, Inhibidores de DPP-4, Análogos de GLP-1 o bien Insulina. En caso de no obtener el beneficio esperado, podemos añadir un tercer fármaco. Como último escalón, contemplamos la insulinización intensiva, aunque debemos considerar la ganancia de peso asociada.

En el caso de la obesidad, un porcentaje importante de pacientes requiere además de las medidas higiénico-dietéticas, tratamiento farmacológico o cirugía bariátrica. Así, podemos decir que aquellos pacientes que presenten IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> o entre 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> con comorbilidades, en los que la dieta y el ejercicio no han sido suficiente, se sugiere añadir terapia farmacológica. En aquel grupo de pacientes con IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> en los que la dieta, el ejercicio y la terapia farmacológica han fallado, se recomienda cirugía bariátrica.

Para aquellos pacientes que presentan IMC  $> 35$  con comorbilidades relacionadas con la obesidad (HTA, intolerancia hidratarbada, DM, dislipemia, síndrome de apnea-hipopnea del sueño, etc.) en los que la dieta, el ejercicio físico y a terapia farmacológica han fracasado se considera que la cirugía bariátrica es una opción en la que los beneficios superan a los riesgos.



Existen diferentes tipos de cirugía bariátrica, pudiendo ser clasificadas en malabsortivas, restrictivas y/o ambas (Tabla 2).

Tabla 2.  
Tipos de cirugía bariátrica.

Restrictivas	Malabsortivas
Gastroplastia con banda vertical	By-pass yeyuno-ileal
Banda gástrica por laparoscopia	Derivación biliopancreática
Manga gástrica	Derivación biliopancreática con interrupción duodenal
<b>Combinación de técnicas restrictivas y malabsortivas</b>	
By-pass gástrico en Y de Roux	

---

### Conclusiones.

Como hemos podido apreciar la terapia con ISCI no está indicada en DM tipo 2, a pesar de ello, en nuestro paciente se aplicó dado el alto grado de capacitación que presentaba, aunque no se obtuvieron resultados beneficiosos en él. Del mismo modo, la ADA no contempla la cirugía bariátrica como opción terapéutica, de no presentar  $IMC \geq 35$  kg/m<sup>2</sup> y comorbilidades derivadas de la obesidad, aunque como vemos en nuestro caso si es una indicación, presentando el paciente una importante mejoría tanto de la obesidad como de las comorbilidades, con una relevante mejora del control metabólico de la DM tipo 2 —aunque con necesidad de tratamiento antidiabético—, no sólo explicado por la pérdida de peso, sino también por los cambios en la secreción hormonal intestinal y la mayor sensibilidad a la insulina.

---

### Bibliografía.

- [1] ADA CLINICAL PRACTICE recommendations: *Standards of medical care in diabetes*. Diabetes Care, Vol. 37, Supl. 1, Jan. 2014.
- [2] ECKEL R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P.Z. *The metabolic syndrome*. Lancet, 2005, Núm. 365, pág. 1415.
- [3] MAGKOS, F; YANNAKOULIA, M.; CHAN J. L. *et al.*, *Management of the metabolic síndrome and type 2 diabetes trough lifestyle modification*. Annu. Rev. Nutr., 2009, Núm. 29, pág. 203.
- [4] ARTERBURN, D. E.; O'CONNOR, P. J. *A look ahead at the future of diabetes prevention and treatment*. JAMA, 2012, Núm. 308, pág. 2517.
- [5] *Overweight and obese adults- lifestyle weight management*. <http://guidance.nice.org.uk/>
- [6] BUCHWALD, H.; OIEN, D. M. *Metabolic/ bariatric surgery worldwide 2011*. Obes. Surg., 2013, págs. 23-427.
- [7] SCHAUER, P. R.; KASHYAP, S. R.; WOLSKI, K. *et al.* *Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes*. NEJM , 2012, Núm. 366, pág. 1567.
- [8] DIXON, J. B.; LE ROUX, C. W.; RUBINO, F. *et al.* *Bariatric surgery for type 2 diabetes*. Lancet, 2012, Núm.379, pág. 2300.

# Paciente con síndrome de intestino corto: un reto en nutrición.

**Jiménez**  
I.

**Serrano**  
P.

**Romero**  
A.

**Gros**  
N.

**García Luna**  
P. P.

Unidad de Gestión Clínica Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío.

## Introducción.

---

El síndrome de intestino corto obedece al cuadro clínico de insuficiencia intestinal consecuente a la pérdida anatómica o funcional del intestino delgado. El concepto, por tanto, no solo implica aquellos procesos de resección intestinal, sino todas aquellas entidades que conlleven la pérdida de absorción por parte del intestino tales como causas congénitas, alteraciones vasculares, enfermedad inflamatoria intestinal, etc1. Las consecuencias clínicas vendrán dadas por aspectos tales como el tramo intestinal afectado, longitud del mismo o la presencia de válvula ileocecal funcionante, edad del sujeto, estado del intestino remanente, etc.

Presentamos el caso clínico de un varón con de síndrome de intestino corto tras resección intestinal por patología oncológica con reconstrucción diferida de la continuidad del tubo digestivo.

## Caso clínico.

---

Varón de 75 años de edad con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales, hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica estadio 3 sin seguimiento por parte de nefrología, litiasis vesical e hipertrofia benigna de próstata.

En el año 2012, tras tres meses de melenas y pérdida ponderal, se realiza colonoscopia diagnosticándose adenocarcinoma de sigma ulcerado.

Debido a que estaba localizado y que el estudio de extensión mediante pruebas de imagen era negativo, se decide exéresis del tumor con intención curativa procediéndose a intervención quirúrgica mediante hemicolectomía izquierda por laparoscopia con anastomosis colosigmoidea, e ileostomía de protección en vacío derecho. La evolución postoperatoria es muy tórpida, con aparición de suboclusión intestinal objetivada en la Tomografía Computerizada (TC) secundaria a bucle de asa aferente de la ileostomía de protección y múltiples colecciones intraperitoneales, la mayor de 11 centímetros de diámetro, que requieren reintervención. En este segundo acto quirúrgico, se lleva a cabo laparotomía para resección intestinal y anastomosis yeyu-

nal látero-lateral, con buena evolución inicial pero con posterior salida de material entérico por el drenaje y a través de la herida quirúrgica, por lo que se realiza una tercera intervención.

Durante la misma, se objetivan deshicencia de la anastomosis yeyuno-yeyunal y peritonitis fecaloidea, procediéndose a desmontar la ileostomía de protección inicial y realizar anastomosis ileo-ileal latero-lateral y exéresis de asas yeyunales.

Tras las múltiples intervenciones, el tránsito digestivo del paciente quedaba de la manera siguiente: por un lado desde la boca hasta la yeyunostomía terminal (150 centímetros de intestino delgado en este tramo proximal), y por otro desde la boca de yeyuno hasta la colostomía de descarga (100 centímetros de intestino delgado distal): en total 250 centímetros de intestino delgado, más la parte de colon respetada (Figura 1).

Ante la peculiaridad de este paciente con síndrome de intestino corto separado en dos tramos independientes entre sí, el plan nutricional, previsto para una duración de al menos 6 meses, momento en que se realizaría la cirugía para la continuidad de todos los tramos intestinales, se intentó aprovechando todos los tramos de intestino disponibles: por un lado nutrición oral, con ingesta de alimentos por boca, y por otro nutrición enteral a través de una sonda insertada en la boca de yeyuno, que realmente sustentaba desde el punto de vista nutricional al paciente.

El aporte oral consistía en dieta blanda de fácil masticación, mientras que el aporte enteral a través de la ileostomía obedecía a fórmula de nutrición enteral estándar.

El paciente recibe así soporte nutricional durante más de un año, mejorando y manteniendo su estado nutricional. Al final de ese año, ya con fecha de intervención reconstructiva prevista, presenta dos ingresos hospitalarios por pérdidas digestivas que conllevaron la aparición de insuficiencia renal prerrenal sobre enfermedad renal crónica estadio 3 establecida, resuelta con terapia fluido-electrolítica.

En febrero de 2014 ingresa para reconstrucción del tránsito digestivo, procediéndose a la liberación de adherencias de línea media y entre asas, con liberación de yeyunostomía e ileostomía previas y cierre de dichas ostomías y realización de anastomosis latero-lateral (Figura 2).



Figura 1. TC con presencia de yeyunostomía de alimentación y colostomía de descarga

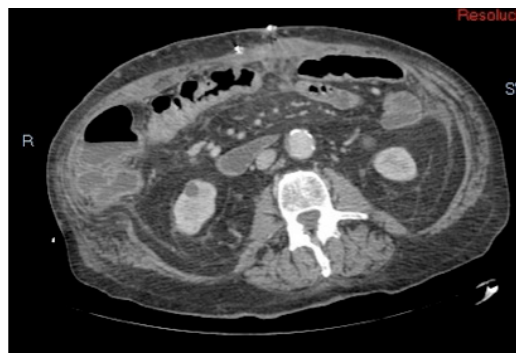


Figura 2. Cambios postquirúrgicos tras la reconstrucción sin datos de deshicencia de suturas.

Este procedimiento se realiza sin incidencias. Durante los días posteriores a la intervención, el paciente recibe soporte nutricional con nutrición parenteral total, con transición a nutrición oral en pocos días. Actualmente, el paciente continua con nutrición oral y suplementos de potasio, vitamina A y D por vía oral, con mantenimiento de un buen estado nutricional y sin evidencia de recidiva de su proceso oncológico.

**Discusión.**

Como se ha mencionado anteriormente, el concepto de síndrome de intestino corto (SIC) no solo abarca la pérdida anatómica de un tramo del mismo, sino que progresivamente más autores incluyen en esta definición también la pérdida funcional de dicho órgano [1]. Por tanto, y ante la disparidad de consenso en cuanto a su definición, es difícil establecer un frecuencia real de dicha entidad, abogándose por trasladar el número de personas con SIC a las que requieren de nutrición parenteral domiciliaria. No obstante, debe tenerse que en cuenta que menos de la mitad de los pacientes afectados de SIC precisa de nutrición parenteral domiciliaria [2].

Cada vez más autores optan por definir SIC en función de la proporción intestinal afectada. Así, existe hipoabsorción moderada (también denominada insuficiencia intestinal) cuando existe pérdida del 50% de la superficie de intestino delgado y grave (también denominado fracaso intestinal) cuando la proporción de superficie de intestino delgado comprometida supera el 70% [3]. Este concepto difiere del clásicamente utilizado, donde se define SIC cuando la superficie intestinal es menor de 200 centímetros. Sin embargo, no solo depende de la longitud del remanente intestinal, sino de la capacidad absorptiva del mismo y el tramo afecto, por lo que dicho concepto puede resultar incompleto.

En cuanto a su etiología, son múltiples las causas que pueden provocar el SIC. Es bien sabido que la causa más frecuente en población infantil es la enterocolitis necrotizantes seguida de las malformaciones congénitas, mientras que en el adulto son las resecciones quirúrgicas intestinal consecuentes a accidentes vasculares mesentéricos y enfermedad inflamatoria intestinal. En menor frecuencia, se encuentran las debidas a traumatismos, resección por neoplasia, enteritis actínica, seudobstrucción intestinal, hernia incarcerada e incluso tuberculosis intestinal, entre otras [4]. Respecto a la clínica, cabe señalar que la función más importante que resulta seriamente dañada es la absorptiva. Pero, no podemos olvidar que el intestino participa también en funciones endocrinas (como el sistema incretina), neurológicas e inmunológicas, que también se ven comprometidas en el SIC.

Con lo anteriormente expuesto, no cabe duda que la afectación clínica dependerá no solo de la longitud de tramo intestinal excluido, sino que también juega un papel fundamental la función del intestino remanente, la presencia de colon y válvula ileocecal competente [5]. Así pues, el cuadro clínico resultante de la extirpación de tramo proximal de intestino delgado (duodeno y yeyuno), consistirá en defectos de la absorción de hidratos de carbono, aminoácidos, ácidos grasos, vitaminas liposolubles e hidrosolubles (excepto vitamina b12) y sales biliares entre otros, mientras que si la región afectada es la distal el defecto será de la absorción de vitaminas liposolubles (unidas a sales biliares) y vitamina b12 fundamentalmente aunque existe también absorción de macronutrientes en escasa cuantía (Tabla 1).

	Absorción	Síntoma	Efectos malabsorción
<b>Duodeno y yeyuno</b>	Hidratos de carbono. Aminoácidos. Ácidos Grasos. Vitaminas lipo e hidrosolubles. Líquidos. Calcio, magnesio, hierro.	<i>Duodeno:</i> Regulación vaciamiento gástrico. Estimulación de enzimas pancreáticas. <i>Yeyuno:</i> Regulación vaciamiento gástrico. Secreción hormonas: VIP, secretina, colecistocinina.	Malabsorción hidratos de carbono, aminoácidos, líquidos, calcio, magnesio, hierro y vitaminas lipo e hidrosolubles. Aceleración vaciamiento gástrico, disminución enzimas pancreáticas. Ausencia de enterohormonas: hipergastrinemia, ausencia contractilidad vesícula biliar.
<b>Ileon</b>	Sales biliares conjugadas, vitamina b12, líquidos y electrolitos	Enlentecimiento peristaltismo intestinal.	Malabsorción sales biliares, vitamina b12, líquidos y electrolitos. Aceleración del tránsito intestinal.
<b>Válvula ileocecal</b>		Enlentecimiento peristaltismo. Evita colonización intestino delgado de bacterias colónicas.	Aceleración del tránsito intestinal. Síndrome de sobrecrecimiento bacteriano.
<b>Colon</b>	Líquidos y electrolitos. Ácidos grasos de cadena corta.	Enlentecimiento peristaltismo intestinal.	Aceleración tránsito intestinal. Pérdida hidroelectrolítica grave. Malabsorción ácidos grasos cadena corta.

**Tabla 1.**  
Manifestaciones clínicas según tramo intestinal afecto [3,6]

Atendiendo a la fisiopatología, los síntomas resultantes pueden consistir en diarrea (acuosa o esteatorrea) con la posibilidad de aparición inicial de acidosis metabólica, deshidratación, alteraciones hidroelectrolíticas, malabsorción de macronutrientes y vitaminas y oligoelementos, síndrome de sobrecrecimiento bacteriano, nefrolitiasis (por la formación de oxalato de calcio), coledolitiasis (por disminución contractilidad vesícula biliar), etc.

En este punto debe ponerse en relieve el fenómeno de adaptación. Éste es el proceso por el cual el intestino remanente trata de compensar el déficit originado. Se produce un ensanchamiento de asas intestinales y proliferación de las vellosidades con aumento de su longitud. Es un proceso progresivo que suele conllevar una duración aproximada de 2 años, iniciándose de forma más precoz cuanto más se estimule el proceso mediante la presencia de nutrientes en la luz intestinal, por lo que resulta importante promover la alimentación oral o enteral lo antes posible [6,7].

Para establecer el diagnóstico lo fundamental es la sospecha clínica con el antecedente que precipita el SIC. Pueden realizarse estudios de imagen tales como la radiografía con contraste baritado para establecer una medida aproximada del tramo de intestino remanente.

El abordaje terapéutico debe ser eficaz y adecuado a cada situación. Así, durante la fase aguda del SIC (periodo inicial que puede durar varios meses), lo fundamental es el aporte hidroelectrolítico correcto para contrarrestar los efectos de la diarrea grave acontecida en este periodo. Será, por tanto, necesario aporte de nutrición parenteral total como soporte nutricional y poder mantener un buen equilibrio ácido-base [8]. Para ello, debe establecerse una vigilancia estrecha de balance hidroelectrolítico.

Como se comentó anteriormente, se hace primordial la introducción de nutrición enteral lo antes posible para propiciar la fase de adaptación y la integridad de la mucosa intestinal que juega un papel tan importante desde el punto de vista inmunológico. Durante la fase de adaptación, que puede durar hasta 2 años, las pérdidas hidroelectrolíticas son menores, y se debe procurar la nutrición oral si es posible o enteral con aumento progresivo de la misma para intentar reducir o retirar la nutrición parenteral.

Así pues, dependiendo de el tiempo de evolución y el grado de adaptación, estaremos ante un paciente con tolerancia a la dieta oral de forma plena, o bien dependiente de nutrición parenteral total de por vida.

A su vez, se pueden emplear fármacos para paliar la sintomatología tales como antiseoretos gástricos, colestiramina, somatostatina, antidiarreicos y antibioterapia en el caso de sobrecrecimiento bacteriano [9].

Debe realizarse reconstrucción quirúrgica del tracto intestinal (como en el caso que nos ocupa) cuando sea posible. Se están empleando fármacos para conseguir la regeneración intestinal tales como hormona de crecimiento o tediglutide e incluso se está experimentando con células madre [10].

Respecto al trasplante intestinal, es una técnica en auge aunque todavía con importante morbimortalidad por lo que se reserva para casos muy seleccionados, fundamentalmente cuando existen complicaciones graves y frecuentes asociadas al uso de nutrición parenteral [10].

**Bibliografía.**

---

- [1] BALLESTEROS POMAR, M. D.; VIDAL CASARIEGO, A. *Síndrome de intestino corto: definición, causas, adaptación intestinal y sobrecrecimiento bacteriano*. Nutr. Hosp., 2007, Vol. 22, Supl. 2, págs. 74-85.
- [2] GOMOLLÓN, F. *Síndrome del intestino corto. Fracaso intestinal*. Gastroenterología y Hepatología, 2012, págs. 357-365.
- [3] RODRÍGUEZ, A; CÁNOVAS, G. *Síndrome del intestino corto en adultos. Tratamiento nutricional*. Endocrinol. Nutr., 2004, Vol. 51, Núm. 4, págs. 163-172.
- [4] GUTIÉRREZ, I.; HORNG, K.; JAKSIC, T. *Neonatal short bowel syndrome*. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine, 2011, págs. 157-163.
- [5] JEEJEEBHOY, K. N. *Short bowel syndrome: a nutritional and medical approach*. CMAJ, 2002, Vol. 166, págs. 1297-1302.
- [6] FUKUCHI, S.; BANKHEAD, R.; ROLANDELLI, R. *Parenteral nutrition in short bowel syndrome*. Parenteral nutrition, 2001, págs. 282-303.
- [7] DOLDI, S. B. *Intestinal adaptation following jejunio-ileal bypass*. Clin. Nutr., 1991, Vol. 10, págs. 138-145.
- [8] SUNDARAM, A.; KOUTKIA, P.; APOVIAN, C. M. *Nutritional management of short bowel syndrome in adults*. J. Clin. Gastroenterol 2002, Vol. 34, Núm. 3, págs. 207-220.
- [9] THOMPSON J. S. *Management of the short bowel syndrome*. Gastroenterol Clin North Am 1994; vol 23, p. 403-420.
- [10] SPENCE, J. R.; MAYHEW, C. N.; RANKIN, S. A. *et al. Directed differentiation of human pluripotent stem cells into intestinal tissue in vitro*. Nature, 2011, Vol. 470, págs. 105-109.

# Macroprolactinoma resiste a tratamiento: un reto terapéutico.

**Romero-Lluch<sup>1</sup>**  
A. R.

**Jiménez<sup>1</sup>**  
I.

**González<sup>1</sup>**  
B.

**Gros<sup>1</sup>**  
N.

**Gómez<sup>1</sup>**  
E.

**Ariadel<sup>1</sup>**  
D. G.

**Gallego<sup>1</sup>**  
C.

**Dueñas<sup>1</sup>**  
S.

**Dios<sup>1</sup>**  
E.

**García-Hernández<sup>1</sup>**  
N.

**Roldán<sup>2</sup>**  
F.

**Martín<sup>3</sup>**  
I.

**Cárdenas<sup>3</sup>**  
E.

**Venegas<sup>1</sup>**  
E.

**Soto<sup>1</sup>**  
A.

<sup>1</sup>UGC de Endocrinología y nutrición.

<sup>2</sup>UGC Diagnóstico por la imagen.

<sup>3</sup>UGC Neurociencias.

H. U. Virgen del Rocío de Sevilla.

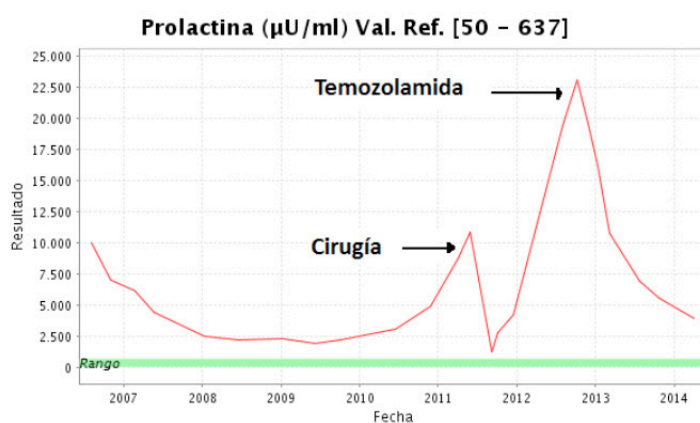
## Caso clínico.

Presentamos el caso de un varón de 37 años seguido en nuestra unidad desde el año 2006. En Junio de 2006 consultó por disminución del campo visual y tras varios estudios complementarios fue diagnosticado de macroprolactinoma: RMN hipofisaria inicial con lesión de 3 cm y compresión quiasmática, hemianopsia bitemporal en campimetría y niveles de prolactina iniciales de 45000 microU/mL (VN 50-637 microU/mL), con datos clínicos y bioquímicos de hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal secundaria. Se inició entonces tratamiento con cabergolina 0.5 mg dos veces/semana, hidrocortisona 30 mg repartidos a lo largo del día y levotiroxina 75 mcg/día. Tuvo una excelente respuesta inicial a cabergolina, con normalización completa de campimetría, reducción del tumor a 1.7 cm (sin tocar quiasma) y disminución de prolactina hasta 10000 microU/mL en un periodo de 4 meses. Posteriormente fuimos aumentando de forma progresiva la cabergolina hasta 3 mg/semana por persistir prolactina elevada, alcanzando cifras de 1901 microU/mL en noviembre de 2009 con reducción tumoral hasta 1.2 cm.

Si bien la evolución inicial fue favorable, durante el año 2010, de forma inesperada, comienza a elevarse la prolactina, llegando a 10791 microU/mL en mayo de 2011 a pesar de dosis máximas de Cabergolina (4 mg/semana) y bromocriptina 2.5 mg/día. La RMN realizada entonces fue compatible con crecimiento tumoral por lo que se decidió cirugía. El paciente fue intervenido por abordaje transesfenoidal en septiembre de 2011, resultando la anatomía patológica de adenoma hipofisario productor de prolactina, con índice proliferativo Ki67 de 7% (muy elevado). Tras la cirugía las cifras de prolactina cayeron transitoriamente (1258 microU/mL) para volver a elevarse pasados 2 meses y de forma exponencial. En Julio de 2012, la RMN mostraba una lesión de aspecto invasivo con crecimiento hacia seno cavernoso derecho, de tamaño incluso mayor que

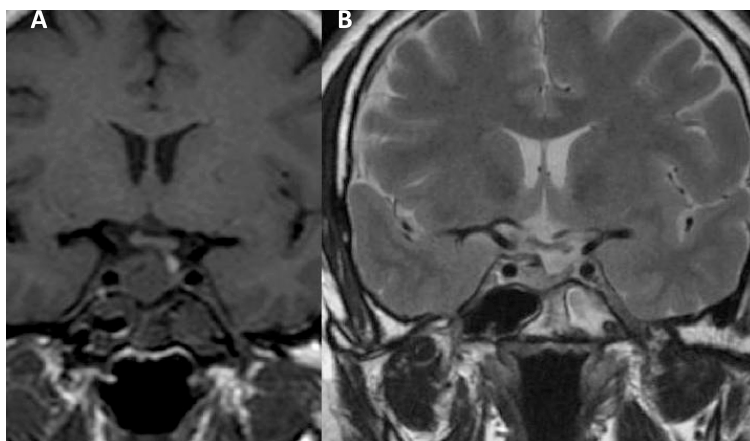
antes de la cirugía, y las cifras de prolactina eran muy elevadas (23004 microU/mL) con cabergolina 2 mg/semana.

Tras comentar el caso en sesión conjunta con neurocirugía y radiología, en septiembre de 2012, se decidió inicio de quimioterapia con temozolamida (TMZ) a dosis de 200 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días cada 28 días y aumento progresivo de cabergolina hasta control de prolactina. La respuesta al tratamiento con TMZ fue muy favorable. En la última revisión, tras 14 meses con TMZ, manteniendo la cabergolina a dosis de 4 mg/semana, se objetivó disminución significativa del tamaño tumoral y reducción de prolactina a 5542 microU/mL. Hasta el momento, el tratamiento con TMZ ha sido bien tolerado, sin efectos secundarios y el paciente continua seguimiento conjunto por endocrinología y oncología médica. En la figura 1 se muestra la evolución de los niveles de prolactina en el seguimiento del paciente. En la figura 2 se aprecian los cambios del macroprolactinoma en la RMN tras el tratamiento con TMZ.



**Figura 1.** Gráfico que muestra la efectividad inicial de la cirugía en la reducción de niveles de prolactina con nuevo aumento posterior.

En septiembre de 2012, estando los valores de prolactina en máximos, se inició temozolamida, objetivándose buena respuesta con reducción marcada y progresiva la prolactina hasta la actualidad.



**Figura 2.**

**A.** RMN corte coronal en T1 en Julio de 2012: se observa un macroadenoma de aspecto invasivo con crecimiento hacia el seno cavernoso derecho.

**B.** RMN corte coronal en T2 en diciembre de 2013: reducción llamativa del tamaño de la lesión hipofisaria.



## **Discusión.**

---

### **Prolactinoma: introducción.**

Los prolactinomas son los tumores más frecuentes dentro de los adenomas hipofisarios funcionantes y representan el 40% de todas las lesiones hipofisarias. Son tumores de naturaleza benigna, grado I dentro de la clasificación de la OMS, con muy baja probabilidad de transformación maligna. Existe una característica diferencial clara del prolactinoma respecto a otros tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) y es su elevada tasa de control o remisión con tratamiento médico exclusivo (agonistas dopaminérgicos), el cual constituye la terapia de elección [1,2].

### **Manifestaciones clínicas.**

Los síntomas del prolactinoma pueden ser consecuencia de la hiperprolactinemia o del efecto masa producido por el tamaño del adenoma. Las manifestaciones debidas a la elevación de la prolactina son la disminución de la libido, ginecomastia e impotencia en el varón y amenorrea, galactorrea, infertilidad y osteoporosis en la mujer. En los varones el diagnóstico es más tardío pues no suelen consultar por la pérdida de libido, sin embargo en la mujer las alteraciones menstruales o galactorrea son rápidamente detectadas. Por ello las mujeres se presentan más frecuentemente con micro y los hombres con macroprolactinomas. En otros casos las manifestaciones son atribuidas también al efecto masa del adenoma, presentando el paciente cefalea, hipopituitarismo (compresión hipofisaria), paresia de pares craneales (invasión y compresión de nervios que se localizan en seno cavernoso) o afectación visual (compresión quiasmática por crecimiento supraselar) [1,2].

### **Tratamiento médico: agonistas dopaminérgicos.**

Los fármacos agonistas de los receptores dopaminérgicos constituyen el tratamiento de elección de los prolactinomas, ya que estos tumores expresan receptores de dopamina D2. Los receptores D2 se encuentran acoplados a proteínas G inhibitoras, que bloquean la acción de la adenilato ciclasa, disminuyendo así la producción de AMP cíclico. Por tanto, al estimularse el receptor, disminuye el metabolismo celular, la transcripción génica, el tamaño celular y se produce la muerte de la célula [1].

Dentro de los agonistas dopaminérgicos se incluyen la bromocriptina, cabergolina, quinagolida, pergolida y lisurida, aunque en España sólo disponemos de los tres primeros (los más usados), que son los que mencionaremos:

- Bromocriptina (Parlodel® 2,5 y 5 mg): derivado ergolínic con afinidad por los receptores D1 y D2. Tiene eficacia clínica y bioquímica demostrada, consiguiendo normalizar la prolactina en un 70-90% de los casos. Sin embargo, ha quedado desplazado por la cabergolina debido a un 15-25% de efectos secundarios (náuseas, vómitos, congestión nasal, hipotensión ortostática). Debe dividirse la dosis varias veces al día.
- Cabergolina (Dostinex® 0,5 mg y Sogilen® 1 mg): agonista del receptor D2 de acción más larga, lo cual permite ser administrado 1 ó 2 veces por semana. Es más efectivo que la bromocriptina y mejor tolerado, consiguiendo normalizar la prolactina en el 95% de los microadenomas y en el 80% de los macroprolactinomas. Puede ser efectivo en prolactinomas resistentes a bromocriptina. Por todo ello, es el tratamiento de elección.
- Quinagolida (Norprolac® 25, 50 y 75 mg): eficacia similar a bromocriptina pero mejor tolerado (5-10% de efectos secundarios) [1,2].

### **Prolactinomas resistentes a agonistas dopaminérgicos: DARPs.**

#### **Definición y epidemiología.**

No existe un consenso sobre la definición de los DARPs (dopamine agonist- resistant prolactinomas). Este concepto se ha ido modificando con el tiempo; inicialmente se hablaba de resistencia ante la ausencia de respuesta de un prolactinoma tras tres o más meses con 15 mg de bromocriptina diarios. Posteriormente se demostró que el 85% de estos tumores respondían a dosis altas de cabergolina (3.5 mg/semana) [3]. Una de

las definiciones de DARPs propuestas recientemente, que engloba la respuesta bioquímica y la reducción tumoral serían aquellos prolactinomas en los que a pesar del tratamiento con más de 3.5 mg de cabergolina/semana durante tres meses no se consiguen normalizar los niveles de prolactina o reducir en un 50% ó más el volumen tumoral [1,4]. Menos del 10% de los prolactinomas son DARPs. Los DARPs son más frecuentes en varones, suelen ser macroprolactinomas y tienden a invadir el seno cavernoso (a diferencia de los sensibles a agonistas dopaminérgicos) [1].

**Tipos de resistencia.**

La resistencia a los agonistas dopaminérgicos suele ser primaria, es decir, existe una falta de respuesta inicial, bien por falta de normalización de prolactina, o bien por falta de disminución del tamaño del prolactinoma tras tres meses de tratamiento. Sin embargo, se han descrito casos de resistencia secundaria, en los hay una buena respuesta inicial, pero se produce un aumento de prolactina o recrecimiento tumoral tras varios años del inicio del tratamiento [1]. Esta entidad es poco frecuente. Nuestro caso estaría a caballo entre resistencia primaria y secundaria (respuesta inicial favorable con fracaso posterior pasados varios años).

**Histología y mecanismos de resistencia.**

Cuatro son los hallazgos histológicos que se han documentado en los DARPs:

- Aumento de la angiogénesis.
- Atipia celular: apareciendo grandes células multinucleadas, pleomorfismo e irregularidad del núcleo celular.
- Proliferación incrementada: con un índice proliferativo Ki 67 superior a 3-5%.
- Invasividad del seno cavernoso y estructuras adyacentes [1].

Aunque los mecanismos de resistencia no son del todo bien conocidos, los estudios realizados manejan varias teorías (Figura 3).

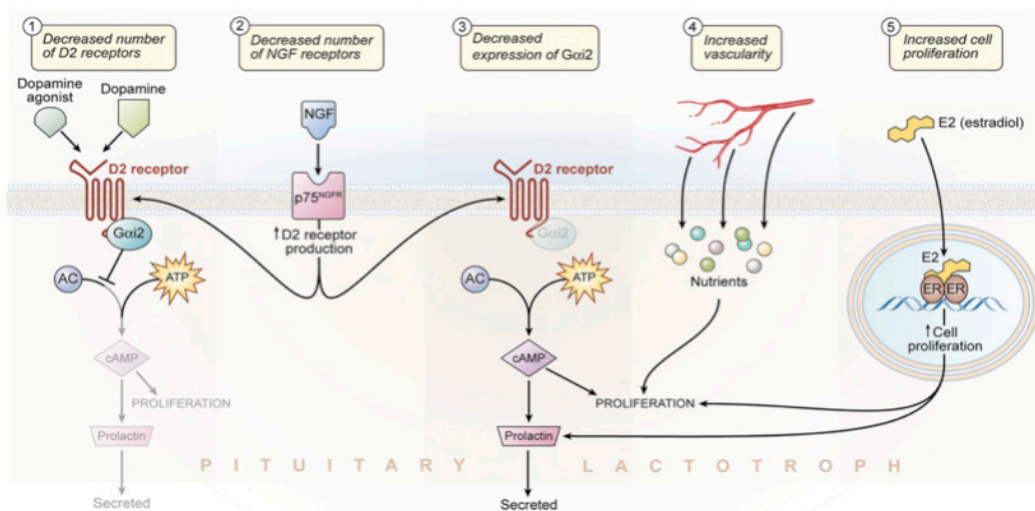


Figura 3. Posibles mecanismos de resistencia en los DARPs. (Original de MICHAEL, C.; MANISH, K. Dopamine agonist-resistant prolactinomas)

1. Disminución del número de receptores dopaminérgicos D2.
2. Disminución de número de receptores NGF. Estos son receptores que al activarse estimulan la síntesis de receptores D2.
3. Menor expresión de proteína G inhibidora.
4. Aumento de la vascularización.
5. Incremento de la proliferación celular, uno de las teorías postula que los DARPs serían más sensibles a los estrógenos, que en condiciones normales son un factor estimulante de la síntesis de prolactina

### **Tratamiento de los DARPs.**

Según las guías actuales de práctica clínica sobre la hiperprolactinemia, el primer paso en el tratamiento de un DARP debe ser confirmar la resistencia a agonistas dopaminérgicos. Se debe pues intentar siempre el cambio de fármaco, especialmente si el paciente no realiza tratamiento con cabergolina, que es el agonista dopaminérgico más efectivo. Si a pesar de cabergolina a dosis superiores a 3.5 mg/semana no hay respuesta, debe considerarse la cirugía en un segundo lugar. En los casos en los que la cirugía fracasa o no es posible, existen distintas alternativas con menor nivel de evidencia, que habrá que seleccionar cuidadosamente según cada caso. Aquí se incluyen la radioterapia y otras terapias como la temozolamida [5].

- **Cirugía:** clásicamente se ha realizado la resección tranesfenoidal microscópica. Hoy en día la cirugía endonasal endoscópica ampliada es una técnica en auge que permite una mejor visión de la región y podría, según algunos trabajos, tener mayor capacidad de resección en manos experimentadas [1]. A pesar de todo un 40% de los prolactinomas no se curan con cirugía.
- **Radioterapia:** que puede ser estereotáxica fraccionada (para tumores de mayor tamaño o cercanos a quiasma) o radiocirugía (cuando se dispone de una distancia de seguridad a estructuras paraselares). El prolactinoma es el adenoma hipofisario funcionante menos radiosensible. La normalización de las cifras de prolactina ocurre solo en un tercio de los pacientes radiados. Puede controlar el tamaño tumoral, pero requiere varios años para alcanzar el máximo efecto [5].
- **Otras terapias:** varios tratamientos se han probado en los DARPs: análogos de somatostatina como el pasireótide, antiestrógenos como el tamoxifeno y raloxifeno, etc. Sin embargo ninguno de ellos ha obtenido resultados prometedores. Distinto es el caso de la temozolamida, empleado en el caso presentado, al que dedicaremos más atención.

### **Temozolamida (TMZ).**

La TMZ es un agente oral citotóxico (alquilante) que tradicionalmente se ha empleado en el tratamiento de los gliomas de alto grado del SNC, por cruzar la barrera hematoencefálica. Actúa específicamente intercalándose en los residuos de guanina del ADN, provocando así la muerte celular. Su acción va a depender de la enzima MGMT (metilguanina metiltransferasa), cuya misión es reparar el ADN, contrarrestando así el efecto de la TMZ. Cuanto menor sea la expresión de MGMT, mayor debe ser el efecto de TMZ [6]. La dosis de la TMZ es de 150-200mg por m<sup>2</sup> y día durante 5 días al mes, durante 6 a 12 meses, siendo el máximo hasta 24 meses [7].

La primera vez que se usó la TMZ en un tumor hipofisario agresivo (carcinoma) fue en el año 2004. Actualmente se han descrito un total de 20 prolactinomas tratados con TMZ, de éstos 17 ya habían recibido radioterapia. La TMZ se mantuvo de 6 a 24 meses. Del total de casos, un 75% de los DARPs que recibieron TMZ presentaron una respuesta sostenida, con disminución del volumen tumoral y de la prolactina; un 10% presentaron una respuesta inicial con fracaso posterior; y un 15% (3 casos) no respondieron. Se ha estudiado la relación entre la expresión de MGMT y la respuesta a TMZ, encontrándose que aquellos tumores con MGMT baja o ausente, presentaban mejor respuesta a TMZ. Por tanto la determinación de MGMT intratumoral se establecería como un predictor de la respuesta a TMZ [6].

La TMZ es en general bien tolerada permitiendo mantener una aceptable calidad de vida, a diferencia de otros agentes quimioterápicos. Los efectos indeseables más frecuentes son las náuseas ó vómitos que aparecen en el 15-34% de los casos (leves y de fácil control) y la astenia (5-20%). No produce alopecia ni toxicidad del SNC [7].

Las indicaciones actuales del tratamiento con TMZ en tumores hipofisarios son:

- DARPs que continúan creciendo a pesar de cirugía y radioterapia.
- Tumores agresivos productores de ACTH, especialmente los casos de síndrome de Nelson que no se curan con cirugía y radioterapia.
- Adenomas no funcionantes que crecen tras repetidas cirugías y radioterapia.
- Carcinomas hipofisarios [8].

**Bibliografía.**

---

- [1] MICHAEL, C.; MANISH, K. *Dopamine agonist-resistant prolactinomas*. J. Neurosurg., 2011, Núm. 114, págs. 1369-1379.
- [2] SNYDER, P. J. *Treatment of hyperprolactinemia due to lactotroph adenoma and other causes*. UpToDate, Actualizado a 04-02-2014.
- [3] COLAO, A.; DI SARNO, A.; SARNACCHIARO, F. *et al.*, *Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997, Núm. 82, págs. 876-883.
- [4] MOLITCH, M. E. *Pharmacologic resistance in prolactinoma patients*. Pituitary, 2005, Núm. 8, págs. 43-52.
- [5] THE ENDOCRINE SOCIETY. *Diagnosis & Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. JCEM, 2011, 96(2), págs. 273-288.
- [6] WHITELAW, B. C.; DWORAKOWSKA, D.; THOMAS, N. W. *et al.*, *Temozolamide in the management of dopamine agonist-resistant prolactinomas*. Clinical Endocrinology, 2012, Núm. 76, págs. 877-886.
- [7] MCCORMACK, A. *Temozolamide in the Treatment of Aggressive Pituitary Tumors—An Overview of Existing Knowledge and Future Perspectives*. US Endocrinology, 2012, 8(2), págs. 112-117.
- [8] MARUCCI, G. *Treatment of pituitary neoplasms with temozolamide: A review*. Cancer, 2011, 117(17), págs. 4101-4102.

# Paragangliomas familiares: la importancia del consejo genético.

**Picón-César<sup>1</sup>**  
M. J.

**Díaz-Pérez<sup>2</sup>**  
J. A.

**Molina-Vega<sup>1</sup>**  
M.

**Cornejo-Pareja<sup>1</sup>**  
I.

**Gómez-Pérez<sup>1</sup>**  
A. M.

**Muñoz-Garach<sup>1</sup>**  
A.

**Tinahones-Madueño<sup>1</sup>**  
F. J.

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

Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

## Introducción.

Los tumores neuroendocrinos son un grupo heterogéneo de neoplasias, infrecuentes (5,28 casos /100.000 hab/año) cuyo diagnóstico precoz es difícil, demorándose el diagnóstico entre 5-7 años de media. Suelen ser de pequeño tamaño, muchas veces asintomáticos y, si presenta síntomas, con frecuencia son confundidos con trastornos alérgicos o funcionales. Se originan en células neuroendocrinas que pueden derivar de la cresta neural (ganglioneuroma, neuroblastoma, paragangliomas), de glándulas endocrinas (adenoma de hipófisis, feocromocitoma), de los islotes (carcinoma medular de tiroides, células de Merkel, páncreas) o del sistema endocrino difuso (gastrointestinal, broncopulmonar, tímico, urogenital).

Los paragangliomas tienen una incidencia anual de 0,8 /100.000 hab/año, proceden del tejido autonómico extra-adrenal. Cuando proceden de tejido simpático suelen producir catecolaminas, su localización más frecuente es tórax, abdomen y pelvis y suelen dar sintomatología de hipertensión, cefalea, sudoración, taquicardia... mientras que cuando proceden del tejido parasimpático suelen ser no funcionantes y localizarse en cuello y base del cráneo. Un tercio de los cuadros de paragangliomas son hereditarios y pueden obedecer a mutaciones de las subunidades de la succinato deshidrogenasa, MEN-2 (A y B), Neurofibromatosis tipo 1, Von Hippel Lindau o la diada de Carney-Stratakis (Tabla 1).

Síndrome	Gen	Herencia	Fenotipo
MEN2	RET	Autosómica dominante	Ca medular tiroides, hiperparatiroidismo primario.
VHL	VHL	Autosómica dominante	Tumores SNC y retina, tumores neuroendocrinos.
PGL1	SDHD	Autosómica dominante con <i>Imprinting</i> materno	Paragangliomas (93 %), feocromocitoma (24 %). El más frecuente de los PGL familiares.
PGL3	SDHC	Autosómica dominante	Raramente tumores neuroendocrinos
PGL4	SDHB	Autosómica dominante	Paragangliomas (78 %), feocromocitoma (25 %). El segundo más frecuente y de peor pronóstico.
NF-1	NF1	Autosómica dominante	Raramente tumores neuroendocrinos.

**Tabla 1.**  
Cuadros genéticos relacionados con paragangliomas feocromocitomas.  
PGL: paraganglioma.  
VHL: Von Hippel Lindau  
SDH: succinato deshidrogenasa

**Caso clínico.**

Se presenta un mapa genético de una familia cuyo caso índice es una paciente de 21 años que consulta en 2006 por un cuadro de melenas seguido de síncope y una historia de 2-3 meses de evolución de aumento del perímetro abdominal. Se realiza un TAC que objetiva una gran tumoración de 20 cm con calcificaciones amorfas centrales que ocupan el hemiabdomen izquierdo, desplaza estómago, bazo, páncreas y riñón izquierdo además de adenopatías de 3,5 cm en tronco celíaco. La paciente es intervenida extirpándose un tumor retroperitoneal de 20 x 20 cm, hipervascularizado que engloba y afecta el diafragma al que está adherido presentando numerosos implantes en epiploon mayor que se biopsian. Implantes en cadena gastroepiploica izquierda, mesenterio peritoneo periaóptico inferior. En definitiva un cuadro de carcinomatosis diseminada en el que se extirpa la tumoración y se hace una exéresis citoreductora en cadena mesentérica, omentum y fondo de saco de Douglas. La anatomía patológica definitiva es de un paraganglioma maligno.

En la evolución posterior la paciente ha seguido diferentes terapias coadyuvantes (quimioterapia, MIBG marcada...) estando en la actualidad (2014) en tratamiento con análogo de somatostatina y con estabilidad radiológica de lesiones metastásicas localizadas en pedículo de D4 así como paragangliomas en ambas bifurcaciones carotídeas. A lo largo del seguimiento, y ante el comportamiento extremadamente agresivo en su presentación se realiza estudio genético siendo éste positivo para la mutación de la succinato deshidrogenasa tipo D y se realiza un consejo genético a la paciente que desconocía, en los familiares más cercanos, patología similar hasta ese momento.

Es la familia de esta paciente, la que acude por primera vez al servicio de endocrinología solicitando estudio genético y eventualmente despistaje de la enfermedad en caso de que éste resultara positivo.

La mutación que procedemos a estudiar sigue una herencia autosómica dominante con un fenómeno de imprinting materno. Esto consiste en que cuando la mutación es heredada de madre no se padece la enfermedad mientras que si se hereda de padre la enfermedad tiene una alta penetrancia. Por tanto se decide iniciar el estudio en la línea paterna del caso índice (Figura 1).

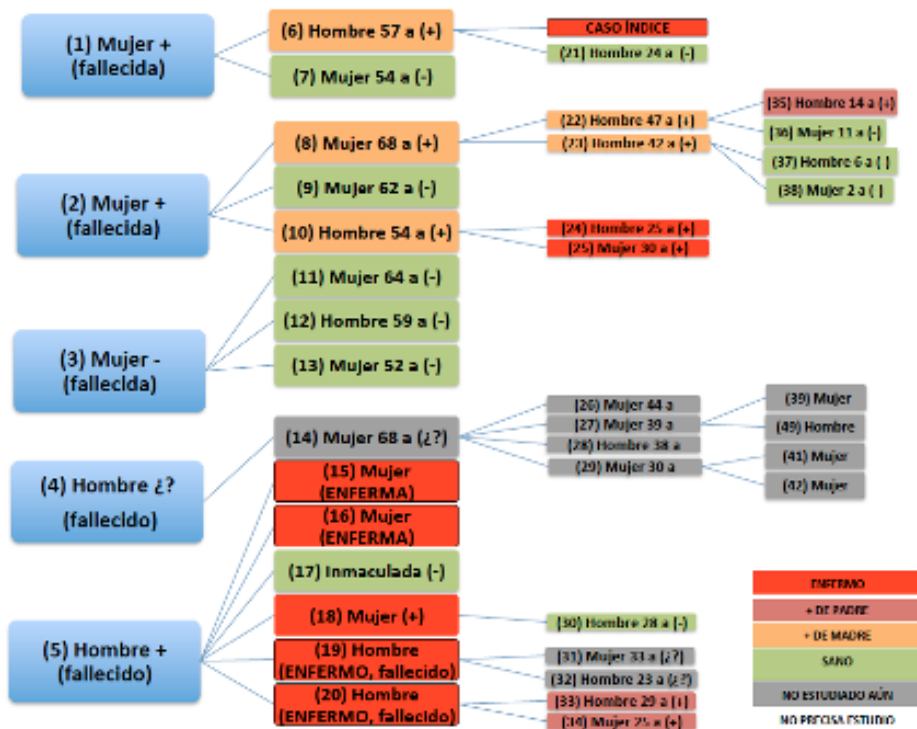


Figura 1. Árbol genealógico.

En primera instancia se reconstruye el árbol genealógico de la familia consiguiendo recoger cuatro generaciones partiendo de la primera de 5 hermanos todos fallecidos de causas no presumiblemente relacionadas con cuadros de paragangliomas (casos 1 al 5).

En la siguiente generación descubrimos que, de una familia de 6 hermanos ya se había desarrollado la enfermedad en 4 de ellos (casos 15, 16, 19 y 20) y 2 habían fallecido por su causa (casos 19 y 20 de la figura 1). Se realizan en esta generación 9 estudios genéticos resultando cuatro de ellos positivos (casos 6, 8, 10 y 18) y cinco negativos (casos 7, 9, 11, 12, 13 y 17).

En la tercera generación estudiada se descartaron los casos cuyos ascendientes habían dado negativos y se estudiaron 8 sujetos resultando positivos 6 de ellos (casos 22, 23, 24, 25, 33 Y 34).

En la cuarta y última generación tenemos sólo a 4 miembros de los cuales ha dado positivo sólo uno de catorce años de edad. (caso 35). Podemos ver en la tabla 2 que hay una familia que no ha sido estudiada aún por deseo expreso de sus componentes ya que están informados de las consecuencias de un posible diagnóstico tardío (caso 14 y su descendencia). Así también, a los casos 31 y 32 no ha sido posible localizarlos puesto que tienen su domicilio fuera del país.

A modo de resumen se han realizado un total de 21 estudios genéticos con resultado positivo en 11 de ellos. En base al fenómeno de imprinting materno se procedió a consejo genético a los que heredaron la mutación por línea materna (ya que nunca padecerán la enfermedad pero si la transmitirán a su descendencia con una probabilidad del 50 %) y despistaje de la enfermedad en aquellos sujetos cuya herencia procedía de padre siendo un total de 5 sujetos (casos 18, 24, 25, 33 y 34). Dicho despistaje se llevó a cabo mediante la determinación de catecolaminas, metanefrinas y dopamina en orina de 24 horas, cromogranina A siendo todo normal a nivel bioquímico. Sin embargo se llevaron a cabo pruebas de imagen en todos ellos (ecografía cervical, TAC toraco-abdominal y octreoscan) lo que nos permitió detectar la enfermedad en 3 de los cinco casos descritos (casos 18, 24 y 25).

- *Caso 18:* TAC, tumoración hipervascular de 12 mm en bifurcación carotídea izquierda compatible con paraganglioma + nódulo hipervascular de 16 mm en la ventana aortopulmonar de similares características al descrito en el cuello + imágenes nodulares pulmonares mal delimitadas de 6-7 mm a nivel de ambos lóbulos superiores. En la gammagrafía marcada con octreótido se observa un depósito del trazador a nivel centrotorácico (Figura 2a).
- *Caso 24:* masa cervical sólida laterocervical izquierda lobulada, bien delimitada, en la bifurcación de la carótida común que mide 5,9 x 3,8 x 3,6 cm, que capta contraste de forma intensa y heterogénea, separa las carótidas interna y externa y las engloba. Comprime también la vena yugular interna externamente. Octreoscan: captación laterocervical izquierda compatible con el diagnóstico de paraganglioma (Figura 2b).



Figura 2a. Gammagrafía con octreótido marcado

Se observa un depósito del trazador a nivel centrotorácico correspondiente a paraganglioma localizado en zona mediastínica, bajo cayado aórtico.



Figura 2b. Gammagrafía con octreótido marcado

Captación laterocervical izquierda compatible con el diagnóstico de paraganglioma.

- *Caso 25:* TAC, lesiones bilaterales en bifurcación carotídea y una tercera en la base del cráneo cercana al agujero rasgado posterior. El octreoscan muestra 3 focos de captación patológica del trazador, 2 de ellos de marcada intensidad y simétricos a nivel laterocervical alto (Figura 3). Se aprecia un tercer foco patológico craneal al evidenciado en el lado derecho compatible con un tercer paraganglioma. Se realiza arteriografía que identifica las tres lesiones todas ellas vascularizadas por ramas de la carótida externa.

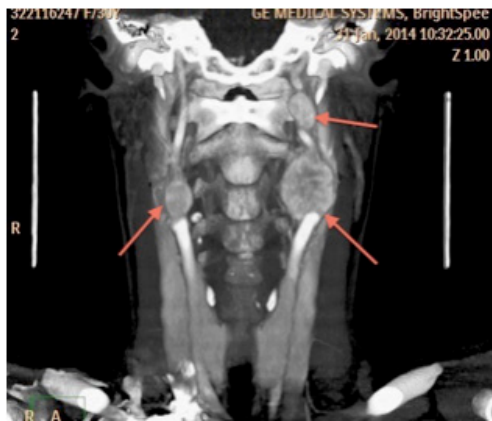


Figura 3.

TAC, lesiones bilaterales en bifurcación carotídea. La izquierda de mayor tamaño. Y una tercera en la base del cráneo cercana al agujero rasgado posterior.

## Discusión.

La definición de paraganglioma ha variado en los últimos años ya que en 2004 la Organización Mundial de la Salud publica una clasificación de tumores neuroendocrinos donde designa como paraganglioma intra-adrenal a lo que hasta ese momento se había denominado feocromocitoma aunque algunos autores se resisten a esta nueva nomenclatura y designan feocromocitoma extra-adrenal a aquellos tumores secretores de catecolaminas derivados de las cadenas ganglionares simpáticas que se localizan fuera de la glándula suprarrenal. Al margen de disquisiciones terminológica es necesario conocer que los paragangliomas pueden derivar tanto del tejido nervioso simpático como parasimpático y, aunque a nivel celular pueden ser indistinguibles, son diferentes en cuanto a la localización anatómica y su comportamiento clínico. La mayoría de los paragangliomas derivados del tejido parasimpático se localizan en el cuello y la base del cráneo a lo largo del trayecto de los nervios vago y glossofaríngeo y no suelen producir catecolaminas. Los paragangliomas que proceden de tejido simpático localizado fuera de la glándula suprarrenal se pueden localizar a lo largo de toda la cadena ganglionar simpática encontrándose el 75 % localizado en el abdomen y un 10 % en el tórax. En su mayoría serán tumores productores de catecolaminas (generalmente noradrenalina) lo que, por tanto, puede conllevar asociado sintomatología.

Es importante mantener un buen nivel de alerta en el diagnóstico de estos cuadros de feocromocitomas/ paragangliomas ya que pueden ser causa tratable de hipertensión arterial, causa de muerte súbita, pueden ser malignos (el 10 % de los adrenales y hasta un 36 % de los extra-adrenales), y porque hasta un tercio de ellos pueden formar parte de un síndrome hereditario sobre el cual se puede hacer un diagnóstico precoz a los familiares. La mayoría de los paragangliomas son diagnosticados en la 3ª-5ª década de la vida sin embargo los cuadros familiares tienden a desarrollar la enfermedad a edades más precoces, generalmente una década antes. Los paragangliomas derivados del tejido parasimpático suelen ir asociados a un síndrome genético en el 50 % de los casos y los que derivan del tejido simpático el 15 % . En estos cuadros familiares las localizaciones pueden ser múltiples (sincrónico o metacrónico). Es vital poderle ofertar a los pacientes un diagnóstico precoz de la enfermedad e incluso un seguimiento rutinario antes de la aparición de la misma.



Los principales síndromes familiares asociados a cuadros de paragangliomas/feocromocitomas son el síndrome de Von Hippel Lindau, la neurofibromatosis tipo 1 y las mutaciones de la succinato deshidrogenasa de las cuales se conocen al menos 4 (Tabla 1). En general no se recomienda el estudio genético rutinario en aquellos pacientes con un feocromocitoma unilateral diagnosticado por encima de los 50 años. Es importante conocer las características clínicas de cada cuadro a la hora de solicitar un test genético u otro ya que, por ejemplo, si se presenta un feocromocitoma unilateral en menores de 20 años o de presentación bilateral habría que iniciar el estudio por Von Hippel Lindau y RET mientras que si el feocromocitoma es unilateral en un sujeto entre 20-50 años la primera opción de estudio habría de incluir, además del Von Hippel Lindau un estudio genético de la succinato deshidrogenasa. En los paragangliomas localizados en cabeza y cuello el estudio ha de ir dirigido a la succinato deshidrogenasa en primera instancia (D, C y B, por este orden), y en los paragangliomas abdominales también (B y D en este caso).

La mutación de la SDHD, que da lugar al síndrome de paraganglioma tipo 1 es el cuadro más frecuente de los paragangliomas familiares, la mutación se encuentra en el Locus 11q23 y se hereda de forma autosómica dominante con un fenómeno de imprinting materno que, como se explica más arriba, consiste en que la herencia procedente de madre «protege» de padecer la enfermedad mientras que si procede de padre hasta el 86 % la padecerá antes de los 50 años. Es una mutación especialmente frecuente en la población danesa. La forma de presentación suelen ser tumores derivados del tejido parasimpático, no productores y localizados en la bifurcación de las carótidas y en la base del cráneo. Sólo el 4 % de los casos se presentan como tumores malignos. Como vemos en el árbol genealógico, en esta familia se cumple en todos los casos el fenómeno de imprinting materno ya que todos los pacientes enfermos han heredado la mutación de su padre.

En cuanto a las técnicas de imagen para el diagnóstico de localización tanto la TAC como la RNM pueden ser de utilidad pero si la sospecha diagnóstica es alta y éstas técnicas no nos aportan información se puede recurrir a imagen con radioisótopos (metaiodobenzilguanidina, octreótido, PET). En el caso que nos ocupa optamos por el octreoscan porque el caso índice mostró una buena respuesta al tratamiento con análogos de somatostatina indicando, por tanto, la presencia de receptores en el tejido tumoral mientras que la paciente había sido tratada con MIBG\* (hasta 500 mCi) sin gran respuesta de remisión tumoral. Las técnicas de imagen son vitales en este cuadro familiar en concreto ya que no tenemos marcadores tumorales bioquímicos que nos puedan ayudar en el seguimiento de estos pacientes. Recordar en nuestros casos que en todos los pacientes que tenían enfermedad mostraban niveles de cromogranina A normales aun siendo éste un marcador tumoral muy inespecífico pero un marcador al fin y al cabo de tumor neuroendocrino.

Queremos destacar con este caso la importancia del consejo genético adecuado y la reconstrucción del árbol genealógico de las familias portadores de mutaciones genéticas hereditarias para proceder a un diagnóstico precoz de la enfermedad.

## Bibliografía.

---

- DELELLIS, R. A.; LLOYD, R. V.; HEITZ, P. U. *et al.*, *Pathology and Genetics of Tumours of the Endocrine Organs. WHO Classification of Tumours*. IARC press, 2004.
- WELANDER, J.; SÖDERKVIST, P.; GIMM, O. *Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas*. *Endocr. Relat. Cancer*, 2011, 18:R253.
- CHEN, H.; SIPPEL, R. S.; PACAK, K. *The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma & medullary thyroid cancer*. *Pancreas*, 2010, 39 (6), págs. 775-783.
- EISENHOFER, G.; TIMMERS, H. J.; LENDERS, J. W. *et al.* *Age at diagnosis of pheochromocytoma differs according to catecholamine phenotype and tumor location*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, Vol. 96, pág. 375.
- DANNENBERG, H.; DINJENS, W. N.; ABBOU, M. *et al.* *Frequent germ-line succinate dehydrogenase subunit D gene mutations in patients with apparently sporadic parasympathetic paraganglioma*. *Clin. Cancer Res.*, 2002, Vol. 8, pag. 2061.
- PIGNY, P.; CARDOT-BAUTERS, C.; DO CAO, C. *et al.* *Should genetic testing be performed in each patients with sporadic pheochromocytoma at presentation?* *European J. Endocrinology*, 2009; Vol. 150, págs. 227-231.
- MANNELLI, M.; CASTELLANO, M.; SCHLAVI, F. *et al.* *Clinically guided genetic screening in a large cohort of Italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009; 94 (5) 1541-1547.
- BERINSTAIN, E.; VICENTE, M. A.; GUERRA, I. *et al.* *Disomy as the genetic underlying mechanisms of loss of heterozygosity in SDHD-Paragangliomas*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013, 98 (59), págs. e1012-e1016.
- GROSSRUBATSCHER, E.; DALINO, P.; VIGNATI, F. *et al.* *The role of chromogranin A in the management of patients with pheochromocytoma*. *Clinical Endocrinology*, 2006, Vol. 65, págs. 287-293.

# Diabetes gestacional (DG): la importancia del diagnóstico diferencial.

**Molina-Vega**  
María

**Picón-César**  
María José

**Cornejo-Pareja**  
Isabel

**Gómez-Pérez**  
Ana

**Muñoz-Garach**  
Araceli

**Tinahones-Madueño**  
Francisco

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

## Introducción.

---

Se define la diabetes gestacional como: «Cualquier tipo de intolerancia hidrocarbonada de gravedad variable con comienzo o primer reconocimiento durante el embarazo independientemente de su tratamiento o de su evolución postparto». Se trata de una definición muy amplia dentro de la cual se engloban formas de diabetes menos frecuentes y con características especiales que requieren un alto grado de sospecha para su diagnóstico y un conocimiento adecuado para su tratamiento correcto por las consecuencias que pueden tener sobre el desarrollo fetal.

## Casos clínicos.

---

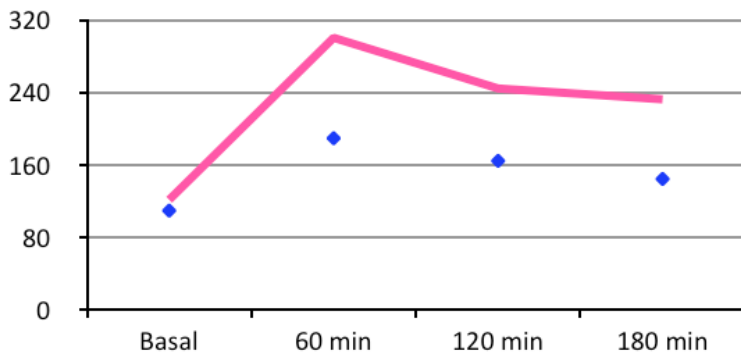
Se analizan 3 casos clínicos de diabetes tipo MODY en gestantes atendidas en la consulta de diabetes y embarazo de la UGC de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Virgen de la Victoria.

### Caso 1.

Se trata de una gestante de 32 años con un índice de masa corporal (IMC) de 22,9 kg/m<sup>2</sup>, con dos gestaciones previas y dos hijas sanas. Presenta antecedentes familiares de ligera hiperglucemia en la abuela paterna, la madre y tías maternas. En las dos gestaciones anteriores fue necesario tratamiento insulínico y en su historia ya aparece el diagnóstico de diabetes tipo MODY sin haberse realizado estudio genético de confirmación ya que una de las hijas tiene test genético positivo y está en seguimiento por Endocrinología pediátrica. Sigue tratamiento habitual con metformina. Durante su tercera gestación, mantuvo un buen control metabólico, con una HbA1c media del 6% y unas necesidades insulínicas que ascendieron desde 0.35 UI/kg de peso a 0.65 UI/kg de peso. A las 40 semanas de gestación tuvo lugar un parto eutócico con un peso del recién nacido (PRN) de 3600 gr. Se realizó a la paciente estudio genético que dio resultado positivo para MODY tipo 2. A la segunda hija también se le realizó el test genético que dio resultado positivo para diabetes tipo MODY. Está pendiente estudio del recién nacido (RN).

**Caso 2.**

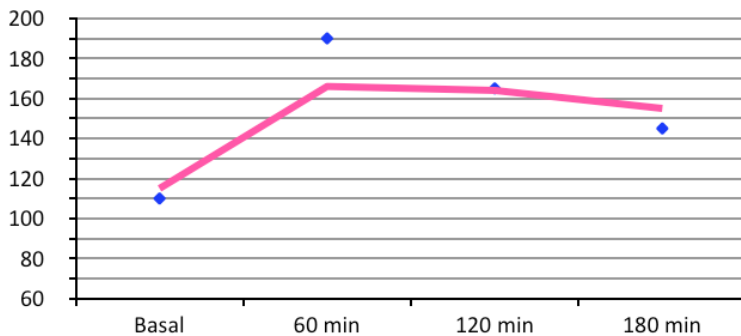
Nos encontramos ante una mujer de 32 años con un IMC pregestacional de 32.9 kg/m<sup>2</sup>. Aparece en su historia el antecedente de glucemias elevadas desde los 18 años. Su padre y su abuela paterna están diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2 (DM 2). Fue remitida a la consulta de diabetes y embarazo en la primera gestación con diagnóstico de diabetes gestacional por sobrecarga oral de glucosa (SOG) alterada (Figura 1). Durante el seguimiento se realizó analítica de autoinmunidad, que fue negativa. Presentó un adecuado control metabólico (HbA1c 6.5-6.2%), con requerimientos insulínicos de hasta 0.6 UI/kg de peso. Tuvo un parto prematuro, a las 37 SG, por crecimiento intrauterino retardado (CIR) y no realizó seguimiento posterior. En la segunda gestación, presenta altos requerimientos insulínicos de hasta 1.8 UI/kg de peso. Da a luz un hijo sano a término con un peso de 3240 gr. Se realiza estudio genético a la paciente y, posteriormente, a su hermano, resultando ambos positivos para MODY 2.



**Figura 1.** Se muestra los resultados de la sobrecarga oral de glucosa (SOG) realizada a la paciente del caso 2. Los puntos azules se corresponden con los puntos de corte establecidos para la positividad. La línea rosa se corresponde con los resultados analíticos de la paciente.

**Caso 3.**

En este caso la paciente es una gestante de 31 años con un IMC de 22.6 kg/m<sup>2</sup> y una gestación previa que terminó en aborto. La madre presentó DMG y tiene un hermano con diabetes mellitus desde la infancia, que estuvo en tratamiento con insulina y actualmente está en tratamiento con Metformina. Fue remitida a la consulta de Diabetes y embarazo para valoración del metabolismo hidrocarbonado con un O'Sullivan positivo. Se realiza SOG con 100 gr de glucosa, que resulta alterada (Figura 2), y se solicita estudio genético, en el que se detecta un cambio A>T en heterocigosis en la posición c.539 que da lugar a un cambio aminoácido p.Asn180Ile (N180I), no descrito en la bibliografía y con una probabilidad del 85.5% de ser patogénico. Mantiene un buen control (HbA1c media 6.4%), requiriendo hasta 0.57 UI/kg de peso de insulina. Tuvo un parto inducido por HTA, instrumental, en el que dio a luz a una niña de 4.008 gr. que presentó hipoglucemia neonatal.



**Figura 2.** Se muestra los resultados de la sobrecarga oral de glucosa (SOG) realizada a la paciente del caso 3. Como en la figura anterior, los puntos azules se corresponden con los puntos de corte establecidos para la positividad y la línea rosa se corresponde con los resultados analíticos de la paciente.

**Discusión.**

Dentro de la clasificación etiológica de la diabetes encontramos la asociada a defectos monogénicos de la célula  $\beta$ , conocida como diabetes MODY (maturity-onset diabetes of the young) [1]. Este tipo de diabetes comprende un grupo heterogéneo de formas de diabetes, de herencia autosómica dominante, o, en ocasiones, por mutaciones de novo, que dan lugar a defectos en la secreción de insulina, con mínima o ausente alteración de la acción de la misma. Los distintos defectos genéticos se traducen en diferentes presentaciones clínicas que pueden ir desde un leve incremento en la glucemia basal a diabetes franca [2]. En la mayoría de los casos se trata de una diabetes no cetogénica, de inicio antes de los 25 años, en pacientes no obesos, con gran cantidad de antecedentes familiares, autoinmunidad negativa y que, generalmente, no requiere insulinoterapia [3].

Hay descritas seis mutaciones capaces de dar lugar a la diabetes tipo MODY. La más frecuente es la que se produce por defecto de la glucokinasa (MODY 2), que, junto con la MODY 3, derivada del defecto en el gen que codifica el factor nuclear hepático 1  $\alpha$  (HNF-1  $\alpha$ ) supone la mayoría de los casos [2]. La alteración de otros factores nucleares da lugar a los cuatro tipos restantes, como se muestra en la tabla 1 [3,6].

Tipo MODY	Alteración genética	Prevalencia (%)	Tratamiento
MODY 1	HNF-4 $\alpha$	2-5	ADO, insulina
MODY 2	Glucokinasa	7-41	Dieta, ejercicio
MODY 3	HNF-1 $\alpha$	11-63	ADO, insulina
MODY 4	Glucokinasa	2	ADO, insulina
MODY 5	HNF-1 $\beta$	2	Insulina
MODY 6	$\beta$ 2/Neuro D1	1	Insulina

**Figura 1.**  
**Clasificación diabetes MODY.**  
 En la tabla se muestra la alteración genética responsable de cada uno de los tipos de diabetes MODY descritos, junto con el tratamiento que se requiere para su control, que está en relación con la gravedad clínica.

La prevalencia exacta de diabetes tipo MODY en la población general es difícil de evaluar. Las estimaciones sugieren que entre un 0.14 a un 1.8% de todos los casos de diabetes podrían atribuirse a la diabetes tipo MODY [2].

En el caso de la diabetes mellitus gestacional (DMG), se estima que el 1-3% de las mujeres con tal diagnóstico en realidad presentan una diabetes MODY 2 [4]. La importancia que el diagnóstico que la diabetes tipo MODY tiene durante el embarazo radica en las potenciales consecuencias del tratamiento insulínico sobre el desarrollo fetal.

La glucokinasa (GCK) se expresa en altas concentraciones en la célula  $\beta$  pancreática y en el hígado y media en la transferencia de fosfato del ATP a la glucosa, dando lugar a la glucosa-6-fosfato, primer paso en el metabolismo de la glucosa. La glucokinasa actúa como sensor en las células  $\beta$ , controlando la velocidad de entrada de la glucosa a la vía glucolítica y, a nivel hepático, tiene un papel clave en la glucogenogénesis. Por tanto, la hiperglucemia en las personas con el defecto de la glucokinasa, que da lugar a la diabetes MODY 2, se deriva de una reducción de la sensibilidad de la célula  $\beta$  a la glucosa y a un defecto en la síntesis postprandrial de glucógeno en el hígado [3].

Generalmente, en los pacientes con diabetes MODY 2 la enfermedad no progresa ni presenta complicaciones micro ni macrovasculares, los niveles de glucemia son estables y se controla fácilmente con dieta y ejercicio (3). El problema tiene lugar cuando, en una mujer gestante con diabetes MODY tipo 2, hay discordancia entre el genotipo materno y fetal con respecto a esta mutación lo que, estadísticamente, ocurre en el 50% de todos los embarazos en los que el padre o la madre son portadores de la mutación [2].

Cuando la madre se ve afectada, pero no el feto, la hiperglucemia materna causa hiperinsulinemia fetal y aumento del peso al nacimiento que se calcula que es unos 700 g mayor al peso adecuado [5]. Por el contrario, cuando el feto porta la mutación y la madre no, los niveles de glucemia materna son insuficientes para estimular adecuadamente la producción de insulina de modo que se obtenga un peso óptimo y éste es de, aproximadamente, 500 g menos que para un no feto afecto. En el caso de que, tanto la madre como el feto compartan genotipo, el PRN será normal, siempre que no se trate la hiperglucemia materna, ya que, el umbral de glucosa para activar la secreción de insulina es similar en ambos. Sin embargo, si una madre con MODY 2 ha sido tratada para disminuir la hiperglucemia en el embarazo y el feto también presenta la mutación, el peso al nacer puede comprometerse gravemente [2]. En la primera gestación de la paciente del caso 2 el parto es prematuro con un feto CIR, lo que puede estar en relación.



Figura 3.

Repercusión de la discordancia entre genotipo materno y fetal y el tratamiento insulínico de la diabetes MODY durante la gestación. En el caso de una madre con diabetes MODY a la que no se le realiza tratamiento insulínico, si el feto es positivo para la mutación, su desarrollo será normal, pero si es negativo, la hiperglucemia materna llevará al insulinismo fetal y a un aumento del peso del RN. En el caso de una madre con diabetes MODY con tratamiento insulínico durante la gestación, si el feto es positivo para la mutación, el descenso de la glucemia materna llevará a un hipoinsulinismo fetal y a un bajo peso; si el feto es negativo para la mutación, el tratamiento materno evitará el hiperinsulinismo y el desarrollo será normal.

El problema principal viene a la hora de realizar un diagnóstico precoz de este tipo de diabetes en la gestación. Los nuevos criterios diagnósticos de para la diabetes gestacional del grupo de estudio de la Asociación internacional de la Diabetes y Embarazo (IADPSG) establecen el diagnóstico de diabetes gestacional en toda aquella embarazada con una glucemia en ayunas  $\geq 92$  mg/dl, un punto de corte más bajo que el que se venía utilizando hasta ahora, de modo que, pacientes con diabetes MODY 2 previamente infradiagnosticadas, serán diagnosticadas de DMG. Además, se establece como objetivo terapéutico el alcanzar una glucemia en ayunas  $\leq 92$  mg/dl, algo difícil de conseguir en estas pacientes por lo que requerirán tratamiento insulínico para alcanzar dichos objetivos y, si se desconoce el verdadero diagnóstico, el tratamiento puede tener efectos deletéreos sobre el feto [5].

Para conocer el diagnóstico de certeza es necesario un test genético cuya realización, debido al alto coste que conlleva, no es asumible en todas las mujeres con una glucemia en ayunas  $\geq 92$  mg/dl. En un estudio recientemente publicado, se proponen criterios clínicos que se pueden utilizar para seleccionar los casos de DMG en los que se debe realizar el test genético por la elevada sospecha de diabetes tipo MODY 2. Estos criterios se basan en los niveles de glucemia en ayunas e IMC y pone de manifiesto que criterios tradicionalmente utilizados, como la historia familiar, no son discriminitorios. De manera resumida, establecen que se debe realizar test genético a aquellas pacientes con IMC normal y glucosa en ayunas  $\geq 99$  mg/dl [5]. En los casos expuestos, la sospecha clínica llevó a la realización del test genético. Tanto en el primero como en el tercer caso estamos ante pacientes con un IMC normal, mientras que, en el segundo caso el IMC es  $> 30$ . Sin embargo, la presentación clínica, con unas glucemias muy estables en torno a 100-120 mg/dl condujo al diagnóstico de presunción que finalmente se confirmó.

El dilema clínico de la gestación en mujeres embarazadas con mutación en la GCK es debido a la incertidumbre sobre el genotipo fetal. La recomendación actual es medir el crecimiento fetal mediante ecografías. En caso de que haya crecimiento fetal acelerado (circunferencia abdominal por encima del percentil 75) consideraremos que el feto no es portador de la mutación, por lo que deberá iniciarse tratamiento insulínico intensivo destinado a reducir la glucemia materna, para lo que, en ocasiones, son necesarias altas dosis de insulina con el riesgo de hipoglucemia que conlleva [4]. En el caso de que una mujer embarazada con una mutación en la GCK tenga que realizarse una amniocentesis u otra prueba de diagnóstico prenatal invasiva por otra razón, el ADN fetal debe ser analizado para la mutación GCK. Sin embargo, las tasas de aborto espontáneo del 1% asociadas a estos procedimientos hacen que no esté justificada su realización de forma rutinaria para el diagnóstico genético fetal en esta situación.

En el futuro, las pruebas de diagnóstico prenatal no invasivas utilizando ADN fetal libre o células fetales en la sangre materna tienen el potencial de determinar el genotipo fetal y, por tanto, influir en el manejo de la diabetes MODY 2 en el embarazo sin los riesgos asociados a las pruebas prenatales invasivas [2].

---

## **Bibliografía.**

- [1] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care, 2014, 37(1), págs. 81-90.
- [2] MISRA, S.; DORNHORST, A. *Gestational Diabetes Mellitus: Primum Non Nocere*. Diabetes Care, 2012, Vol. 35, págs. 1.811-1.813.
- [3] FAJANS, S.S.; BELL, G.I.; POLONSKY, K. S. *Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young*. N. Engl. J. Med., 2001, Vol. 345, págs. 971-980.
- [4] CHAKERA, A. J.; CARLETON, V. L.; ELLARD, S. *et al.*, *Antenatal diagnosis of fetal genotype determines if maternal hyperglycemia due to a glucokinase mutation requires treatment*. Diabetes Care, 2012, 35(9), págs. 1.832-1.834.
- [5] CHAKERA, A. J.; SPYER, G.; VINCENT, N. *et al.*, *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, Vol. 37, págs. 1.230-1.236.
- [6] ATTIYA, K.; SAHAR, F. *Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY) Genes: Literature Review*. Clinical Practice, 2012, 1(1), págs. 4-11.

# Metástasis hepáticas de tumor neuroendocrino oculto. ¿Hasta dónde debemos llegar durante la evaluación diagnóstica?

**Tomé**  
M.

**Méndez**  
M.

**García**  
F.

**Cuellar**  
E.A.

**Hidalgo**  
J.

**Fernández-Peña**  
I.

**García de Quirós**  
J. M.

**Martínez de Pinillos**  
G.

**Cózar**  
M. V.

UGC Endocrinología y Nutrición. AGS Sur de Sevilla.  
Hospital Universitario de Valme.

---

## Introducción.

Las neoplasias de localización primaria desconocida son una entidad clínica relativamente frecuente, representando el 4-5 % de los cánceres invasivos [1]. En el caso de los tumores neuroendocrinos (TNE), los tumores metastásicos de primario desconocido ascienden al 10-13% [2,3] y parece que presentan peores tasas de supervivencia que aquellos con primario conocido<sup>3</sup>. Por ello, la evaluación diagnóstica y el manejo terapéutico de los TNE ocultos supone un reto para oncólogos y endocrinólogos.

---

## Caso clínico.

Presentamos el caso de una paciente de 35 años sin antecedentes médicos de interés remitida a nuestras consultas en Noviembre de 2013 por sospecha de síndrome carcinoide. Refiere desde hace unos 4 años la aparición de episodios autolimitados de flushing facial que se acompañan de sensación generalizada de calor y palpitaciones. Estos episodios tienen una duración de unos 5-10 minutos y habitualmente respetan la noche. No parece existir causa desencadenante de los mismos. No presenta diarrea, crisis de broncoespasmo o síndrome constitucional. A la exploración física inicial presenta buen estado general, coloración cutánea normal, TA: 100/70, IMC: 21 Kg/m<sup>2</sup>. A la auscultación corazón rítmico a 70 latidos por minuto.

Ante la evidente sospecha de síndrome carcinoide se solicitan niveles de 5-OH-Indolacético en orina (284 nmol/mgCr, N<45,2) y de Cromogranina A (193 ng/ml; N< 100) observándose concentraciones elevadas de ambos. Los niveles de catecolaminas y metanefrinas en orina eran normales así como la bioquímica general, ionograma (incluyendo calcio y fósforo), bioquímica hepática, hemograma y perfil de hormonas hipofisarias (ACTH, cortisol, GH, IGF-1, TSH y gonadotropinas). Se solicita un TAC tóraco-abdominal que muestra múltiples lesiones focales hepáticas, hipodensas y homogéneas que realzan discretamente en anillo tras la administración de contraste intravenoso y cuyos tamaños oscilan entre 1 y 5 centímetros sin observarse lesiones a ningún otro nivel (Figura 1).



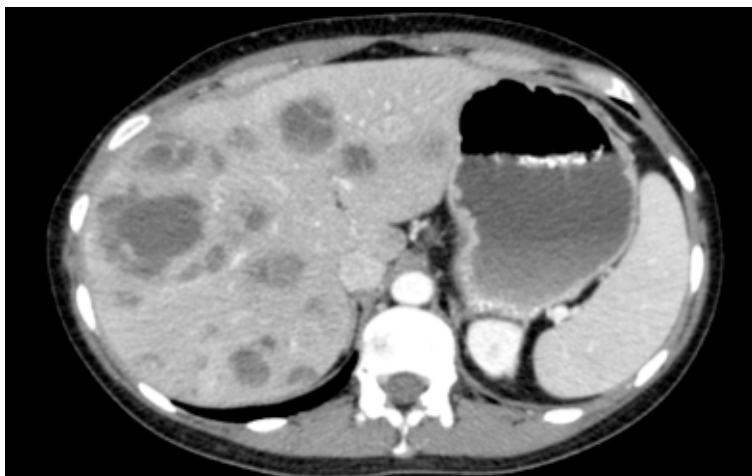


Figura 1.  
TAC Abdominal:  
Metástasis hepáticas.

Se decide ingreso hospitalario de la paciente con la intención de completar el estudio. Durante el mismo se realiza gastroscopia y colonoscopia siendo ambas normales. Se solicita gammagrafía de receptores de somatostatina (Otreoscan) que muestra múltiples e intensos focos de hipercaptación del trazador distribuidos por el área hepática compatibles con lesiones metastásicas de TNE con alta densidad de receptores de somatostatina (Figura 2). En el resto de la exploración gammagráfica no se detectan otras alteraciones que pudieran corresponder con el tumor primario. Se realiza PET/TAC tóraco-abdominal con F18-DOPA que muestra igualmente depósitos del trazador a nivel hepático correspondiendo con las lesiones ya conocidas sin localizar el tumor primario (Figura 3). Fue evaluada por Cardiología que realiza Ecocardiografía transtorácica descartándose afectación valvular. En Diciembre de 2013, también durante el ingreso, se inicia tratamiento con un análogo de somatostatina. Se comienza con Octreótrido 10 mg cada 8 horas por vía subcutánea modificándose al mes por Octreótido LAR 20 mg cada 30 días por vía intramuscular. La paciente ha presentado clara mejoría de la clínica desde el inicio del tratamiento.

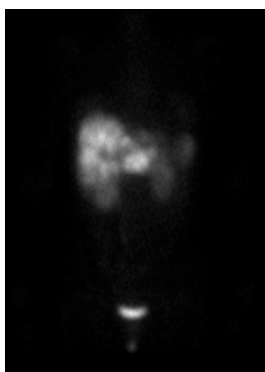


Figura 2.  
Otreoscan corporal.

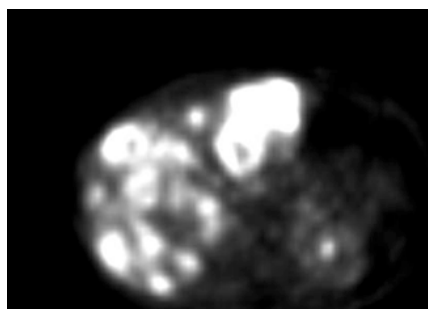


Figura 3.  
PET F18-DOPA Abdominal.

Se prosigue el estudio al alta hospitalaria realizándose biopsia con aguja gruesa de la lesión hepática de mayor tamaño con el fin de obtener confirmación anatómo-patológica y así realizar un correcto estadiaje. En la muestra se observa la presencia de una proliferación neoplásica de celularidad uniforme, escaso citoplasma y núcleos homogéneos, sin atipia y una distribución cromatinica en «sal y pimienta» sin nucleolo evidente. La actividad mitótica es muy baja (Ki-67<1%) indicando que se trata de un tumor diferenciado de bajo grado. El estudio inmunohistoquímico muestra una elevada positividad para cromogranina y CD56.

Se ha continuado el estudio tras la confirmación histológica con la intención de localizar el tumor primario sin éxito. Se ha realizado Ecoendoscopia y cápsula endoscópica gastrointestinal no objetivándose ninguna lesión además de las ya descritas.

Tras 6 meses de tratamiento con Octreótido ha desaparecido la clínica descrita previamente por la paciente compatible con síndrome carcinoide habiendo disminuido los niveles de 5-hidroxi-indolacético y consiguiéndose la normalización de los niveles de cromogranina A (Tabla 1).

	11/2013	02/2014	06/2014
5-Hidroxi-indolacético (nmol/mgCr) (N 0-45,2).	284	2-5	74
Cromogranina A ng/ml (N<100)	193	<44	<44

Tabla 1. Evaluación de marcadores tumorales.

En el momento actual la paciente está pendiente de la realización de una nueva prueba de imagen abdominal para ver la evolución de las lesiones hepáticas. Por ahora no se realizarán más estudios para localizar el tumor primario aunque se volverá a valorar según la evolución clínica, bioquímica y radiológica.

## Discusión.

Los cánceres de tumor primario desconocido constituyen un grupo heterogéneo de tumores en los cuales las pruebas diagnósticas disponibles fracasan a la hora de localizar la lesión primaria. Estos tumores suponen hasta el 5% de los cánceres invasivos [1].

Los tumores neuroendocrinos forman un grupo heterogéneo de neoplasias que difieren en comportamiento biológico, apariencia histológica y respuesta a tratamiento. Existen varios tipos de TNE (tumores carcinoides, tumores neuroendocrinos pancreáticos, cáncer medular de tiroides, feocromocitomas...). Éstos se caracterizan normalmente por crecimiento lento y secreción frecuente de hormonas o sustancias vasoactivas. Aunque los TNE son neoplasias relativamente poco frecuentes, en los últimos años se ha observado un aumento de la incidencia de estos tumores debido principalmente a la mejora de las técnicas diagnósticas y a la mejor identificación de los casos. Aunque la incidencia es baja, la prevalencia es significativa, debido a la historia natural de la mayoría de estos tumores, de lento crecimiento y larga supervivencia.

Durante el desarrollo embrionario las células neuroendocrinas se distribuyen por todo el organismo, por este motivo los TNE pueden originarse en cualquier órgano, lo que, en ocasiones, puede dificultar el diagnóstico.

Los TNE de primario desconocido alcanzan hasta el 10-13% de todos los tumores neuroendocrinos. En una revisión de más de 35000 pacientes diagnosticados de TNE en un periodo de 31 años no se encontró el origen de los mismos en un 13% [2]. En otra serie de 750 pacientes seguidos durante un periodo de 24 años, el 10% eran de origen desconocido [3].

Se han propuesto diversos sistemas de clasificación de los TNE. Aunque existen diferencias entre ellos, todos coinciden en separar a los tumores en base a su grado (evaluado por el índice mitótico y el índice Ki-67) y diferenciación en dos grandes categorías: bien diferenciados y pobremente diferenciados o agresivos. Los bien diferenciados se dividen a su vez según la clasificación de la OMS [4] en tumores de bajo grado y grado intermedio según su índice proliferativo. Los carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados son tumores de alto grado (Tabla 2).

Diferenciación	Grado	Índice mitótico	Índice Ki-67
Bien diferenciado	Bajo grado (G1)	<2 por 10 CGA*	<3%
	Grado intermedio (G2)	2-20 por 10 CGA*	3-20%
Pobrementemente diferenciado	Alto grado (G3)	>20 por 10 CGA*	>20%

Tabla 2. Clasificación OMS 2010 de tumores neuroendocrinos.

Los TNE de primario desconocido, especialmente los bien diferenciados, se presentan habitualmente al diagnóstico con metástasis hepáticas y con la posible aparición de síndromes clínicos secundarios a la producción hormonal, como se observó en el caso de nuestra paciente. En la mayoría de los casos estos tumores representan TNE gastrointestinales en los que el grado histológico puede ser el único parámetro pronóstico disponible.

En la evaluación diagnóstica inicial de los tumores neuroendocrinos se recomienda la determinación de marcadores tumorales en sangre o en orina en aquellos pacientes con síntomas o signos que hagan sospechar la presencia de un tumor funcionante y la realización de pruebas de imagen de corte transversal como la resonancia magnética o el TAC. Estas pruebas son relativamente sensibles para la identificación de lesiones primarias pancreáticas y metástasis hepáticas, sin embargo, ninguna modalidad de prueba de imagen identifica de forma consistente las lesiones primarias de intestino delgado [5].

En los últimos años hemos presenciado la incorporación de un completo arsenal de estudios durante la evaluación diagnóstica de los TNE de origen desconocido. Hasta un 80% de los TNE ocultos presentan altas concentraciones de receptores de somatostatina por lo que el Octreoscan podría proporcionar información útil, sin embargo diversos estudios indican que esta prueba no es completamente fiable ya que generalmente fracasa en la localización del tumor primario y localiza únicamente las metástasis<sup>3</sup>. Otras pruebas recomendadas son los estudios endoscópicos (gastroscopia y colonoscopia) y ecoendoscópicos y la tomografía por emisión de positrones o PET (FDG, F18-DOPA...) si bien no existe un claro acuerdo en cuanto a que elementos constituyen una adecuada evaluación diagnóstica preoperatoria.

Algunos autores recomiendan la realización de laparoscopia o laparotomía exploradora en TNE ocultos, ya que en caso de localizar la lesión primaria posibilitaría la realización de cirugía curativa del tumor o debulking en tumores de gran tamaño. Se ha demostrado que la laparotomía es la modalidad diagnóstica más sensible para la localización del tumor primario en los TNE ocultos aunque es cierto que el éxito de esta intervención depende de la experiencia del cirujano. En casi todos los casos en los que se detecta el tumor primario éste se encuentra en intestino delgado. A pesar de que los estudios sugieren un beneficio en términos de supervivencia en los pacientes operados de un tumor primario gastrointestinal con afectación metastásica existe un evidente retraso en la derivación de estos pacientes para que sean valorados por un cirujano por lo que algunos autores insisten en que la decisión de operar no debería basarse únicamente en la localización preoperatoria del tumor primario [6].

El manejo de los TNE de localización primaria desconocida bien diferenciados es similar a aquellos con primario localizado en el tracto gastrointestinal. Dependiendo de la localización se pueden valorar distintos abordajes terapéuticos incluyendo el tratamiento local de las metástasis (resección de las metástasis aisladas, embolización arterial hepática) o terapia sistémica con distintos agentes quimioterápicos o el uso de análogos de la somatostatina [7]. En el caso de los tumores agresivos o de alto grado que presentan habitualmente una rápida diseminación y afectación metastásica múltiple al diagnóstico está indicado el tratamiento de primera línea con diversos agentes quimioterápicos (carboplatino, cisplatino, etopósido) siguiendo las guías habituales de tratamiento de los tumores neuroendocrinos de células grandes y pequeñas de pulmón [8].

## Conclusión.

---

Aunque los tumores neuroendocrinos son relativamente infrecuentes recientemente ha aumentado la incidencia de los mismos. Los TNE de primario oculto representan aproximadamente un 10% de los casos siendo el manejo de los mismos complejo precisando habitualmente una amplia batería de pruebas diagnósticas.

Nuestra paciente presenta un tumor carcinoide oculto con importante afectación metastásica hepática sin localizarse el tumor primario a pesar de la realización de diversas pruebas de imagen. En nuestro caso la sintomatología referida por la paciente y el aumento de los niveles de 5-hidroxi-indolacético en orina indicaba la asociación de un síndrome carcinoide. Por dicho motivo se inició tratamiento sistémico con un análogo de somatostatina.

Se ha descartado la resección de las metástasis dado que la afectación hepática es generalizada. Por el momento hemos tomado una actitud conservadora dado que se trata de un TNE de bajo grado y la evolución de los marcadores tumorales está siendo favorable por lo que estamos a la espera de ver la respuesta radiológica al tratamiento sistémico. Se podría plantear en caso de presentar una evolución desfavorable la quimimobilización hepática teniendo en cuenta la necesidad de profilaxis de crisis carcinoide, la realización de laparoscopia/laparotomía exploradora e incluso el uso de agentes quimioterápicos como se ha comentado durante la discusión del caso.

## Bibliografía.

---

- [1] FIZAZI, K.; GRECO, F.A.; PAVLIDIS, N. *et al.*, *ESMO Guidelines Working Group. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann. Oncol., 2011, Vol. 22, Supl. 6, págs. 64-68.
- [2] YAO, J.C.; HASSAN, M.; PHAN, A. *et al.*, *One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States.* J. Clin. Oncol., 2008, 26(18), pág. 3.063-3.072.
- [3] CATENA, L.; BICHISAO, E.; MILIONE, M.; *et al.*, *Neuroendocrine tumors of unknown primary site: gold dust or misdiagnosed neoplasms?* Tumori, 2011, 97(5), pág. 564-567.
- [4] KLIMSTRA, D. S.; MODLIN, I. R.; COPPOLA, D. *et al.*, *The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems.* Pancreas, 2010, 39(6), págs. 707-712.
- [5] JOHANSEN, S.; BOVIN, M.; LOCHS, H. *et al.*, *The yield of wireless capsule endoscopy in the detection of neuroendocrine tumors in comparison with CT enteroclysis.* Gastrointest Endosc., 2006, 63(4), págs. 660-665.
- [6] BARTLETT, E. K.; ROSES, R. E.; GUPTA, M. *et al.*, *Surgery for metastatic neuroendocrine tumors with occult primaries.* J. Surg. Res., 2013, 184(1), págs. 221-227.
- [7] PAVEL, M.; BAUDIN, E.; COUVELARD, A. *et al.*, *Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary.* Neuroendocrinology, 2012, 95(2), págs. 157-176.
- [8] STROSBURG, J. R.; COPPOLA, D.; KLIMSTRA, D. S. *et al.*, *North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas.* Pancreas, 2010, 39(6), págs. 799-800.

# Denosumab en el tratamiento del carcinoma de paratiroides.

**Manzanares Córdoba**  
Rossana Sofía

**Jiménez Jiménez,**  
María José

**Quesada Charneco**  
Miguel

**Muñoz Torres**  
Manuel

**Escobar Jiménez**  
Fernando

Unidad de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

## Caso clínico.

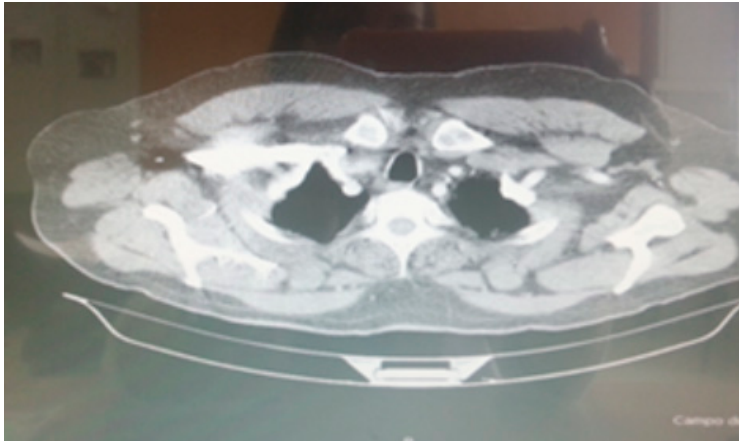
Un varón de 76 años, por otra parte asintomático, se remite a nuestras consultas en junio del 2008 por su médico de atención primaria para estudio de hipercalcemia. Sus estudios analíticos mostraban calcemias entre 11.5-12.1 mg/dl (VN: 8.5-10.2 mg/dl), fósforo sérico entre 1.7-2.4 mg/dl (VN:2.4-4.1mg/dl) junto con concentraciones elevadas de parathormona (PTH): 146 y 141 pg/ml (VN:10-55 pg/ml), función renal y valores de vitamina D dentro de la normalidad (Tabla 1). Entre sus antecedentes personales destaca hipercolesterolemia, tumor vesical y pancreatitis coledoclitiasica intervenidos en 1995 y 2001 respectivamente y flutter auricular paroxístico. No antecedentes de litiasis renal ni de fracturas. No hábitos tóxicos. Entre sus antecedentes familiares destaca padre fallecido de carcinoma de pulmón a los 70 años. Sin tratamiento domiciliario específico al momento de llegar a nuestras consultas.

	Antes de Cirugía		Tras 1ª Cirugía <sup>1</sup>			Enero 2011	Tras 2ª Cirugía <sup>2</sup>		Tras 3ª Cirugía <sup>3</sup>		
Calcio (mg/dl)	11,5	12,1	9,1	8,9	9,4	10,4	10,6	11,8	8,6	11,6	12,4
Fósforo (mg/dl)	2,7	2,4	3,9	3,7	2,8	—	2,8	2,9	3,6	2,4	2,2
PTH (dg/ml)	146	141	61	56	—	93	109	134	34,4	237	328

**Tabla 1.**  
Niveles séricos de Calcio, Fosforo y PTH desde inicio de diagnóstico.

En la exploración física no se apreciaron hallazgos destacables. Con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario se completa estudio con realización de gammagrafía-MIBI que aprecia leve captación en polo inferior de lóbulo tiroideo derecho sugerente de adenoma paratiroideo y estudio densitométrico óseo compatible con osteopenia. Dada la elevación del calcio sérico se recomienda paratiroidectomía. Así pues, en Noviembre del 2008 es intervenido realizándose hemitiroidectomía derecha y extirpación de 3 paratiroides cuyo estudio patológico fue sorprendentemente compatible con carcinoma paratiroideo con infiltración del tejido tiroideo en una de las paratiroides extirpada siendo las restantes normales.

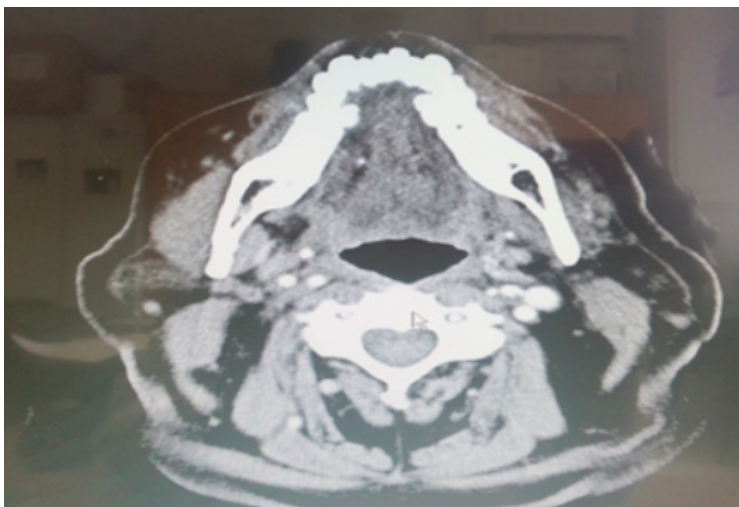
Durante su seguimiento el paciente se muestra asintomático en tratamiento sustitutivo con levotiroxina sódica 100 mcg/día y calcemias y PTH dentro de la normalidad. En Enero del 2011 ante recurrencia de hipercalcemia junto a elevación de PTH, leve disnea y disfonía se realiza TC cérvico-torácico (Figura 1) con hallazgo de engrosamiento inespecífico de glotis derecha hasta supraglotis (Valoración ORL sin hallazgos significativos salvo parálisis recurrencial derecha) y lesiones nodulares en zona laterocervical derecha, sospechosas de recidiva local, por lo que es intervenido nuevamente en Marzo del 2011.



**Figura 1.**  
TC cervical con CIV.

Los resultados de la segunda intervención fueron compatibles con metástasis de carcinoma paratiroideo de células principales en uno de los cinco ganglios y linfadenitis crónica reactiva en los 4 ganglios restantes. A pesar de la intervención, el paciente persiste con hipercalcemia (Tabla 1) por lo que se inicia tratamiento con cinacalcet a dosis crecientes con discreta respuesta de la calcemia, requiriendo ingreso hospitalario por hipercalcemia persistente sintomática para perfusión de ácido zolendrónico. Durante el ingreso se completa estudio con:

- Estudio genético para “hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome” (HRPT2) con resultado negativo
- PET-TC: dos focos de captación cervical inferior uno de ellos de localización posterior a epífisis proximal de clavícula izquierda y otro de menor tamaño paratraqueal derecho.
- RMN: tejido de partes blandas con leve hiperseñal con extensión al desfiladero torácico.
- TAC: Yugular derecha de pequeño tamaño con densidad irregular paratraqueal derecha (cambios postquirúrgicos). Parálisis del recurrente derecho. Focos captantes sin cambios (Actividad Inflamatoria residual) (Figura 2).
- Sestamibi y gammagrafía ósea negativas.



**Figura 2.**  
TC cervical con CIV.

Ante persistencia de enfermedad anatómica y bioquímica en agosto del 2011 se decide nueva intervención. Tras la misma se extirpa material compatible con metástasis de carcinoma de paratiroides. El paciente se mantiene con cifras de calcio dentro de la normalidad hasta junio del 2012 con hipercalcemia recurrente requiriendo reintroducir cinacalcet que permiten manejar la situación de forma conservadora hasta precisar de nuevo de varios ingresos durante el año 2013 para control de la hipercalcemia con ácido zoledrónico.

Durante el 2014 el paciente presenta hipercalcemia moderada-severa y sintomática a pesar de usar cinacalcet a dosis máxima, insuficiencia renal moderada y enfermedad cervical residual en diversas técnicas de imagen, a pesar de tres intervenciones quirúrgicas, lo que le convierte en un paciente de un elevado riesgo quirúrgico para reintervención. Por ello decidimos basandonos en la literatura médica ensayar denosumab 120 mg s.c cada 3 meses observando al mes de la primera dosis un significativo descenso de la calcemia, de algunos marcadores de remodelado óseo y del CEA (Tabla 2).

Marcadores	Antes de Denosumab	Posterior a Denosumab
Calcio	12,3 mg/dl	11,1 mg/dl
Fósforo	2,4 mg/dl	2,1 mg/dl
PTH	717 pg/ml	743 pg/ml
Osteocalcina	100 ng/ml	90 ng/ml
B-Crosslaps	0,928 ng/ml	0,103 ng/ml
PINP	63,2 ng/ml	73,7 ng/ml
CEA	7,2 ng/ml	6,5 ng/ml

**Tabla 2.**  
Evolución analítica.

**Discusión.**

Presentamos el caso clínico de un paciente con carcinoma recurrente de paratiroides. El carcinoma paratiroideo es un hallazgo poco frecuente en nuestro medio que representa sólo el 1-2% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario, sin embargo una incidencia relativamente más alta ha sido reportada en Italia y Japon [1]. En contraste con el hiperparatiroidismo primario la distribución por género es casi igual en los pacientes con carcinoma de paratiroides y su edad media de presentación es de 54 años, oscilando en las series más importantes entre los 44 y 55 años. Entre el 40 y 60% de los pacientes sufren una recidiva posquirúrgica; por lo general entre 2 y 5 años después de la resección inicial [2].

La etiología del carcinoma de paratiroides no está clara. Múltiples factores de riesgo, incluyendo la radiación del cuello, la enfermedad renal en etapa terminal, las neoplasias endocrinas múltiples (MENs), y el síndrome familiar hiperparatiroideo de tumor de mandíbula (HPT-JT) se han sugerido, pero ninguna teoría ha podido ser confirmada [1].

La mayoría de los carcinomas de paratiroides son funcionantes. Las manifestaciones clínicas suelen ser las propias del hiperparatiroidismo primario junto con los de la hipercalcemia (según su severidad y velocidad de instauración). Puede haber además, síntomas de infiltración de órganos vecinos (parálisis recurrential). La mayoría de los pacientes están sintomáticos en el momento del diagnóstico (> 95%), al contrario de lo que sucede con las causas benignas de hiperparatiroidismo primario, en las cuales más del 80% se consi-

deran asintomáticos, Del 41 al 91% de los pacientes con carcinomas presentan manifestaciones óseas, tales como dolor, fracturas, osteítis fibrosa, resorción subperióstica y osteopenia difusa. Se describe un 15% de casos con pancreatitis aguda, frente a solo el 1,5% en el hiperparatiroidismo primario [2].

La estadificación del cáncer de paratiroides es compleja En la actualidad la enfermedad es clasificada en: localizada, metastásica o recurrente. Es localizada cuando el cáncer compromete a la glándula paratiroides con o sin invasión de tejidos adyacentes; metastásica si se presenta una invasión a los ganglios linfáticos regionales, o si se encuentra en otros sitios más distantes como el pulmón, hueso, páncreas e hígado, y recurrente cuando reaparece con posterioridad a un control inicial de la enfermedad [3].

El tratamiento recomendado para el cáncer de paratiroides es la cirugía. La quimioterapia y la radioterapia no han mostrados datos favorables salvo excepciones para evitar la recurrencia [3]. Para incrementar la tasa de supervivencia y reducir los efectos de la hipercalcemia se recomienda nueva cirugía ante enfermedad localizada o bien diversos tratamientos médicos dirigidos al control de la hipercalcemia tales como los diuréticos del asa, bisfosfonatos, octreotide y el cinacalcet.

Denosumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la actividad de los osteoclastos a través de la inhibición de los receptores de activador del factor nuclear kB ligando (RANKL), que ha sido aprobado para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica así como para la prevención de eventos óseos relacionados (SREs) con metástasis malignas de primarios sólidos [4,5] La disminución inducida por el denosumab en los niveles de calcio indica que el denosumab puede contrarrestar el efecto hipercalcémico de la parathormona (PTH), por lo tanto, el uso selectivo de denosumab puede tener un papel potencial para el tratamiento paliativo de la hipercalcemia causada por cáncer de paratiroides [5,6]. De forma reciente, diversos casos clínicos han demostrado de forma sorprendente su efectividad en el control de la hipercalcemia secundaria al carcinoma de paratiroides quizá mediante una potente inhibición de la resorción ósea osteoclástica [5].

### **Conclusión.**

---

A la fecha existen muy escasas publicaciones clínicas acerca de la utilidad del denosumab en el manejo de la hipercalcemia secundaria al carcinoma de paratiroides. En nuestro paciente con un carcinoma de paratiroides severo y persistente, el uso de denosumab a dosis de 120 mg cada 3 meses logra reducir los niveles de calcio sérico produciendo de esta forma una mejoría significativa de los síntomas inespecíficos de la hipercalcemia, lo que nos permite decir que el denosumab puede ser un tratamiento a incluir en el arsenal terapéutico existente para el control de la hipercalcemia secundaria al carcinoma paratiroideo.



**Bibliografía.**

---

- [1] LUMACHI, F.; BASSO, S.M.; BASSO, U. *Parathyroid Cancer: Etiology, Clinical Presentation and Treatment*. Anticancer Res., 2006, Vol. 26, págs. 4.803-4.807.
- [2] SILLERO, A. M<sup>a</sup>.; ATIENZA, M. A. *Manejo diagnóstico-terapéutico del carcinoma de paratiroides*. An. Med. Interna, 2002, Vol. 19, págs. 644-648.
- [3] HERRERA, A. A.; ARANDA, P.; DÍAZ, J. A. *Parathyroid cancer: a review of the literature*. Rev. Esp. Del Met. Óseo, Vol. 16, Núm. 06,
- [4] Bowyer, S. E.; WHITE, A. M.; RANSOM, D. T. et al., *Resistant hypercalcemia in metastatic parathyroid carcinoma*. Med. J. Aust., 2013, 198(10), págs. 559-561.
- [5] VELLANKI, P.; LANGE, K.; ELARA, D. et al., *Denosumab for Management of Parathyroid Carcinoma-Mediated Hypercalcemia*. The Endo Journal, 2014, págs. 387-390.
- [6] KARUPPIAH, D.; THANABALASINGHAM, G.; SHINE, B. et al., *Refractory hypercalcaemia secondary to parathyroid carcinoma: response to high-dose denosumab*. Eur. J. Endocrinol., 2014, 171(1), págs. 1-5.

# Lo que el hipertiroidismo y el Cushing esconden. Un diagnóstico inesperado.

**Moreno Martínez**  
M. Macarena

**Serrano Quero**  
Manolo

**Gutiérrez Alcántara**  
Carmen

**Montes Castillo**  
Cristina

**Sánchez Malo**  
Carolina

**Martínez Parra**  
M. Pilar

**Santiago Fernández**  
Piedad

**Moreno Carazo**  
Alberto

UGC Endocrinología y Nutrición.  
Complejo Hospitalario de Jaén.

## Caso clínico.

---

Mujer de 70 años ingresada en el Servicio de Neumología por una neumonía basal izquierda. Durante su estancia hospitalaria, sufre una descompensación metabólica hiperglucémica, motivo por el cual se consulta con el Servicio de Endocrinología. Entre sus antecedentes personales destacaban:

- Diabetes mellitus tipo 2 de 11 años de evolución, en tratamiento con Mixtard® 30 mg (20 – 0 – 20) desde hace un año, momento en el que fue necesario iniciar insulino terapia por hiperglucemias persistentes a pesar de tomar antidiabéticos orales (HbA1c 8,7% vs previas de 6,5%).
- Hipertensión arterial, en tratamiento con fosinopril 20 mg.
- Dislipemia, en tratamiento con atorvastatina 20 mg.
- Además, estaba en tratamiento con omeprazol 20 mg y ácido acetilsalicílico 100 mg.

En la anamnesis la paciente refería además intensa astenia, debilidad muscular, edematización, insomnio, palpitaciones, pérdida de peso desde hacía aproximadamente 8-10 meses. En la exploración física, destacaba una hiperpigmentación cutáneo-mucosa muy llamativa, así como rubicundez facial y un bocio grado 2 sin nódulos a la palpación. Durante el ingreso, las cifras tensionales estaban alrededor de 150/70 mmHg y las glucemias oscilaban entre 290 y 458 mg/dL, sin cetonuria, habiendo precisado en varias ocasiones perfusiones de insulina. Además, revisando analíticas previas, pudimos comprobar la existencia de cifras bajas de potasio (1,8-2,5 mEq/L) desde hacía aproximadamente 3 años, así como una alcalosis metabólica.

Por lo tanto, a la diabetes de mal control que presentaba la paciente en los últimos meses, había que añadir la hipopotasemia y la alcalosis metabólica. La paciente negaba aporte exógeno de corticoides, diuréticos, regaliz ó de productos de herboristería. El estudio que solicitamos aportaba los siguientes resultados:

- Creatinina 0,9 mg/dL, sodio, fósforo y transaminasas normales.
- Perfil tiroideo: hipertiroidismo autoinmune de tipo Graves-Basedow (TSH 0,03 mcU/mL, T4L 2,51 ng/dL, TSI positivos, anti-tiroglobulina anti-TPO negativos).
- Cociente aldosterona/ actividad renina plasmática: 1,3.
- Cortisol libre urinario en orina de 24 horas muy elevado: 759 mcg/dL, siendo los límites de normalidad entre 58 y 403 mcg/dL.

Ante la sospecha de hipercortisolismo se realizaron pruebas confirmatorias y que nos orientaran sobre un posible origen (Tabla 1): tanto el cortisol basal como el nocturno estaban elevados, y no se producía frenación del cortisol ni con dosis bajas (1 mg.), ni elevadas (8 mg.) de dexametasona. Se trataba de un hipercortisolismo ACTH-dependiente, de posible origen ectópico (como parecía indicar el cuadro clínico y la ausencia de frenación con 8 mg) No obstante, se solicitó una RMN de hipófisis que fue normal.

Cortisol libre urinario 24h (mcg/dL)	759 (VN 58-403)
Cortisol basal (mcg/dL)	28 (VN 6-26)
Cortisol a las 23:00 h (mcg/dL)	17
Cortisol tras 1 mg dexametasona (mcg/dL)	44
Cortisol tras 8 mg dexametasona (mcg/dL)	19
ACTH (pg/mL)	277,8 (VN 7-51)

Tabla 1.  
Estudio hipercortisolismo.

Para buscar un posible foco ectópico se pidió un TAC toraco- abdomino-pélvico que mostró los siguientes hallazgos:

- Masa heterogénea (12x10x11 cm) retroperitoneal de probable localización a nivel de la suprarrenal izquierda, con cambios necróticos y hemorrágicos en su interior, con vasos tortuosos de gran calibre, que desplazaba al riñón izquierdo pero sin invadirlo. (Figura 1 y Figura 2)
- En hígado se observaban cuatro lesiones hipodensas inespecíficas menores a 1 cm
- Nódulo sólido inferior en riñón derecho de 13mm hipervascular
- Foco blástico en D1

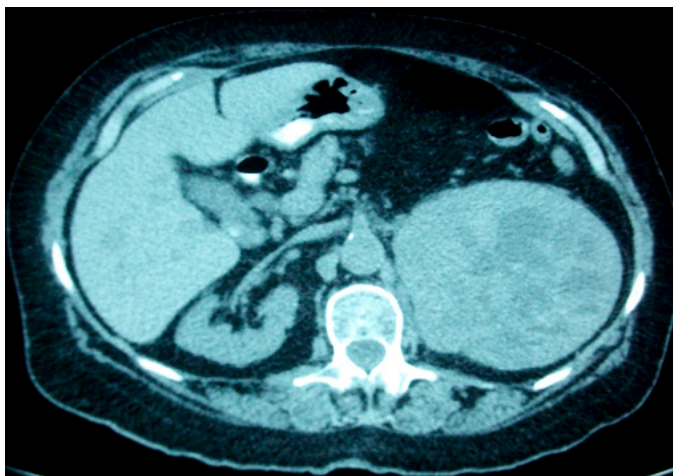


Figura 1. TAC Abdominal.  
Corte axial en el que se observa una masa heterogénea retroperitoneal izquierda de 12x10x11 cm.

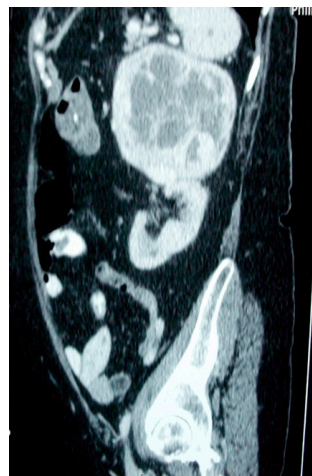


Figura 1. TAC abdomino-pélvico.  
Corte sagital en el que se observa la masa retroperitoneal izquierda que comprime el polo superior del riñón pero sin invadirlo.

Se solicitó una gammagrafía ósea para estudiar el foco blástico hallado, con resultado normal. Se realizó también un Octreoscan que nos guiara a un posible tumor neuroendocrino, encontrándose una captación intensa de octreótide en la masa, sin otras captaciones claramente patológicas (Figura 3).

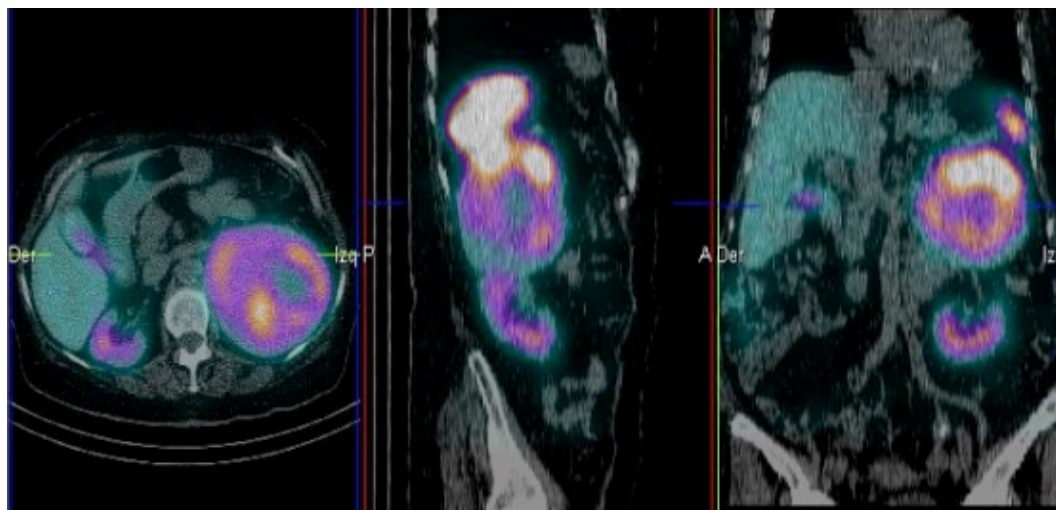


Figura 1. Octreoscan.  
Cortes axial, sagital y frontal en los que se observa intensa captación de octreótide en la gran masa retroperitoneal.

La paciente fue remitida a Cirugía para extirpar la masa retroperitoneal, una vez optimizado las glucemias tras el ajuste de la insulinoterapia y controlado el hipertiroidismo con tiamazol a dosis altas (TSH 2,67 y T4L normal en el momento de la cirugía). La intervención transcurrió sin complicaciones lográndose la exéresis completa de la tumoración pararenal izquierda de gran tamaño, describiéndose por los cirujanos como muy vascularizada y de consistencia blanda.

Recibimos el informe de Anatomía Patológica de la masa, con el resultado inesperado de:

*«feocromocitoma sugestivo de comportamiento maligno»*

Se catalogó de comportamiento maligno en base a las recomendaciones de la OMS (2004), que según los hallazgos microscópicos (*invasión capsular, extensión al tejido adiposo perirrenal, nidos celulares confluentes, expandidos y grandes, patrón celular difuso, aumento de celularidad, células pleomórficas con alto ratio núcleo/citoplasma, hiper cromasia nuclear*) calcula un Score de 8, que orienta hacia un comportamiento maligno del feocromocitoma por ser > 4. No obstante, hay que tener en cuenta que la malignidad de este tumor viene definida estrictamente por la existencia de metástasis.

El inmunofenotipo tumoral era positivo para cromogranina y sinaptofisina; pero negativo para vimentina, CD10, EMA, CKAE1-AE3 y MELAN-A. El Ki67 (índice proliferativo) variaba en distintos focos desde el 1 al 3%. Además, se realizaron estudios inmunohistoquímicos: negativo para TSH, pero positivo para ACTH. Por tanto, la masa retroperitoneal que presentaba la paciente resultó ser finalmente un FEOCROMOCITOMA CO-SECRETOR DE ACTH.

Dado que el laboratorio aún conservaba muestras de sangre y orina de 24 horas de antes de la cirugía, solicitamos metanefrinas y catecolaminas de muestras prequirúrgicas que nos sirvieran para ver la evolución postintervención, siendo el resultado claramente definitorio de la existencia de una sobreproducción de las mismas (Tabla 2).

Cromogranina A (ng/mL)	10400 (VN 0-134)
Epinefrina orina 24 h (mcg/d)	146 (VN 0-20)
Norepinefrina orina 24 h (mcg/d)	210,68 (VN 0 -90)
Metanefrinas orina 24 h (mcg/d)	1501,9 (VN 20-345)
Normetanefrina orina 24 h (mcg/d)	5793,7 (VN 30-440)

Tabla 2.  
Resultado sangre y orina de 24 horas de ANTES de la cirugía.

Un mes después de la cirugía, mejoró el control de las glucemias, pasó de necesitar 95UI en bolo-basal junto con metformina, a sólo 30UI de basal y metformina. Además la potasemia se normalizó, así como la clínica, presentando la paciente menos debilidad y astenia. Se realizó una gammagrafía con MIBG en la que no se observaban captaciones patológicas, al igual que en un nuevo osteoscan que se repitió tras la cirugía. En el TAC se seguían visualizando las mismas lesiones hepáticas inespecíficas y el nódulo renal que se veían al principio. Por ello, se consultó con Oncología Médica y Urología que recomendaron vigilancia de las mismas. Los controles de cortisoluria, ACTH, metanefrinas en orina se habían normalizado, persistiendo únicamente aumento de cromogranina A (679 ng/mL para VN 0-134), claramente en descenso respecto al previo (10400 ng/mL). El estudio genético del feocromocitoma descartó mutaciones de la succinil-deshidrogenasa y somáticas en una muestra tumoral.

En las sucesivas revisiones (hasta más de dos años después de la cirugía), la paciente presenta un excelente estado general, estando asintomática, con las pruebas de imagen de control sin cambios y analíticas de cortisol, ACTH y catecolaminas-metanefrinas normales, manteniéndose la cromogranina A en descenso progresivo. El control glucémico de la paciente ha mejorado espectacularmente, hasta el punto de suspender la insulino-terapia controlándose en la actualidad con vildagliptina 50/ metformina 100 mg cada 12 horas, presentando la última HbA1c de 6,3%. El hipertiroidismo permanece en remisión sin tratamiento actual, después de haber completado un ciclo de 18 meses con tiamazol.

## Discusión.

En nuestra paciente, las tensiones arteriales durante el ingreso no estaban significativamente elevadas, ni se produjeron crisis hipertensivas, ni siquiera complicaciones hemodinámicas durante la cirugía. Los síntomas del feocromocitoma eran más inespecíficos (palpitaciones, inquietud, nerviosismo...) y fueron atribuidos al hipertiroidismo, ya que parte del espectro clínico de ambas patologías es similar. La coincidencia simultánea de feocromocitoma e hipertiroidismo es excepcional, y supone un problema de diagnóstico, permaneciendo con frecuencia el feocromocitoma oculto [1], tal y como ocurrió con este caso.

Por otra parte, el mal control glucémico, junto con la alcalosis metabólica y la hipopotasemia orientaron hacia el diagnóstico predominante de hipercortisolismo, obviando otras posibilidades coexistentes. La masa retroperitoneal, posible adrenal, podría hacer sospechar un hipercortisolismo suprarrenal, cuyo hallazgo distintivo es la ACTH suprimida, pero en nuestro caso, estaba muy elevada, porque el feocromocitoma era la fuente ectópica de ACTH.

Los feocromocitomas co-secretore de ACTH son una causa muy infrecuente de Cushing ectópico, sólo existen 26 casos publicados a nivel mundial [2]. Suelen debutar como un cuadro de hipercortisolismo (hiperglucemia 90%, hipopotasemia 70%...), permaneciendo en algunos casos el cuadro catecolaminérgico oculto, con el gran riesgo que esto supone al no poder realizar una adecuada preparación perioperatoria,

lo que hace que aumente el riesgo de complicaciones quirúrgicas. Suelen ser tumores de gran tamaño (>6 cm), bilaterales, hiperintensos en secuencia T2 de RMN. Se ha descrito algún caso maligno [3]. Los falsos negativos en la MIBG son más frecuentes en el caso de los feocromocitomas co-secretores de ACTH, en comparación con los feocromocitomas «clásicos» [4]. El tratamiento de elección es el quirúrgico. La asociación de un feocromocitoma que secreta ACTH se ha relacionado con elevadas tasas de mortalidad (57%).

---

#### **Bibliografía.**

- [1] HOUSNI, B.; ELHARROUDI, T.; SOUFI, M. *et al.*, *Graves disease allied with multiple pheochromocytoma*. Indian J. Endocrinol. Metab., 2013, 17(2), págs. 323-325.
- [2] NIJHOFF, M.; DEKKERS, O.; VLEMING, L. *et al.*, *ACTH-producing pheochromocytoma: Clinical considerations and concise review of the literature*. European Journal of Internal Medicine, 2009, Vol: 20, págs. 682-685.
- [3] SCHOLZ, T.; EISENHOFER, G.; PACAK, K. *et al.*, *Clinical Review: Current treatment of malignant pheochromocytoma*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007, 92(4), págs. 1.217-1.225.
- [4] RIESTRA, M.; CASAL, F.; VALDÉS, N. *et al.*, *Feocromocitoma productor de corticotropina*. Medicina Clínica, 2012, 139(11), págs. 510-513.

# La explicación más sencilla para la alteración más brusca: una hiperfosforemia aguda de causa peculiar.

**Moreno Martínez**  
M. Macarena

**Montes Castillo**  
Cristina

**Gutiérrez Alcántara**  
Carmen

**Manolo Serrano**  
Quero

**Sánchez Malo**  
Carolina

**Martínez Parra**  
M. Pilar

**Santiago Fernández**  
Piedad

**Moreno Carazo**  
Alberto

UGC Endocrinología y Nutrición.  
Complejo Hospitalario de Jaén.

## Caso clínico.

---

Paciente de 69 años que ingresa en Medicina Interna para estudio procedente de Urgencias donde acudió tras cuadro presincojal asociado a hipotensión y síndrome constitucional.

### Antecedentes personales

Insuficiencia renal crónica, manteniendo creatinina habitual 1,5-2,5 mg/dl y aclaramiento con MDRD4 47-55 ml/min en últimos dos años, sin precisar tratamiento médico.

Episodio de fibrilación auricular detectado tras ingreso en Cardiología con alta 10 días antes por cuadro de taquicardia-palpitaciones, con ecocardiograma sin hallazgos patológicos, revirtiendo espontáneamente a ritmo sinusal. Estaba pendiente de revisión ambulatoria, no se había pautado tratamiento. Sí anticoagulación al alta (creatinina en ese momento 1,7 mg/dl)

### Enfermedad Actual

Acude a Urgencias por cuadro de mareo, malestar intenso, sin pérdida de conciencia detectándose TA 70/40 que mejora tras la administración de suero fisiológico, aunque persiste tendencia a hipotensión (TA 90-100/60-70) La paciente comentaba así mismo pérdida ponderal importante (de unos 10 kg) de unos 6 meses de evolución por disminución de la ingesta asociada a anorexia pertinaz. No fiebre, ni síntomas cardiorrespiratorios, ni digestivos, ni miccionales.

### En la analítica destacaba

Urea 96 mg/dl, creatinina 4,3 mg/dl, albúmina 2,04 g/dl, proteínas 3,8 g/dl, prealbúmina 5,4 mg/dl, colesterol total 123 mg/dl, linfocitos  $1,41 \times 10^9/l$ , hemoglobina 8,3 g/dl, VCM 111,1, ácido fólico 2 ng/ml, B12 135 pg/ml, hierro 38 mcg/dl.

En resumen, se detectaba deterioro de la función renal valorada por Nefrología como agudización sobre IRC previa por componente prerrenal debido a bajo gasto-hipotensión, y datos sugestivos de malabsorción (ferropenia, anemia, déficit de folato y B12, hipoalbuminemia y descenso de otros parámetros nutricionales)

Consultaron con Endocrinología para evaluación de elevación de la PTH en analíticas que revisamos:

- -Calcemias bajas persistentes (6,8 - 7,8 mg/dl, para VN 8,1-10,4)
- -Hipomagnesemia (Magnesio 1,3 mg/dl para VN 1,7-2,5)
- -Hipofosforemia (Fosforos 1,8 - 2,1 mg/dl para VN 2,7-4,5)
- -25-OH-Vitamina D 4,8 ng/ml
- -PTH persistentemente elevada (386,8 - 660,7 pcg/ml, para VN 15-88)
- -La insuficiencia renal con mejoría los primeros días de ingreso tras sueroterapia hasta estabilizarse en sus valores basales de 2-2,5 mg/dl

Tras la revisión del caso catalogamos como hiperparatiroidismo secundario compensador por el déficit grave de vitamina D y la hipocalcemia-hipomagnesemia, además de componente de elevación por insuficiencia renal crónica.

Sin embargo, en determinaciones analíticas posteriores de control durante el seguimiento detectamos en un control *fosforo de 11,4 mg/dl* (en la misma determinación calcio 4,1 mg/dl, creatinina 2,55 mg/dl), siendo verificado como correcto el resultado tras consultar con el analista, y obteniendo un fosforo de 11 mg/dl en un control posterior en otro día para comprobación. La paciente no presentaba sintomatología aguda evidente, salvo malestar inespecífico y leve tetania. El electrocardiograma en ese momento fue normal, incluido el intervalo QT.

Tras consultar con Nefrología se descartó nuevo deterioro brusco de función renal. Así mismo, se consultó también con Hematología desestimándose cuadro de proliferación-lisis aguda de origen hematológico.

Finalmente revisando en la literatura posibles causas de hiperfosforemia se detectó la aplicación de enema de fosfato de limpieza preparatorio para una colonoscopia la noche previa a la primera analítica con hiperfosforemia. En controles posteriores tras hidratación y tratamiento con dosis altas de calcio intravenoso se produjo la normalización de fosfatemia y calcemia, sin nuevos episodios similares. En la figura 1 se presenta la evolución de los niveles de calcio y fosforo en nuestra paciente

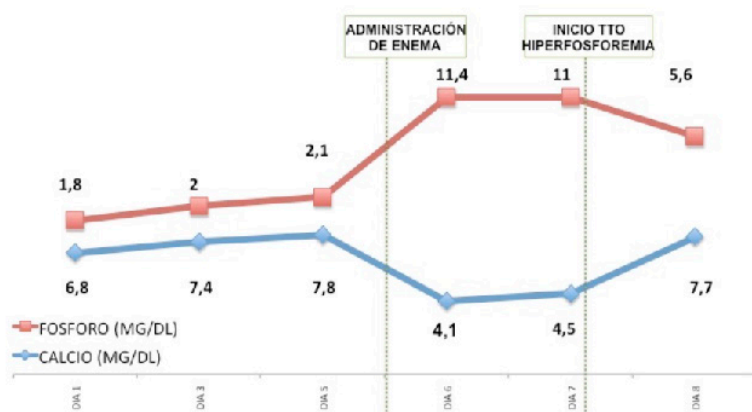


Figura 1. Evolución de niveles de calcio y fósforo durante el ingreso.



En cuanto al estudio de Medicina Interna:

- TAC abdominal con conglomerados adenopáticos abdominales de aspecto patológico (imagen 1)



Figura 1.  
Adenopatías formando conglomerados a nivel periaorto-cava.

- Estudio endoscópico: poliposis linfomatosa (ver imagen 2), hallazgos compatibles con linfoma en la biopsia.

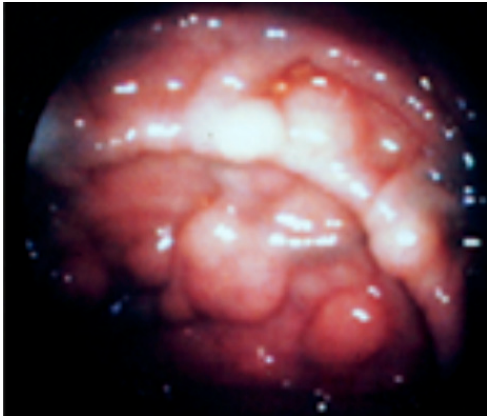


Figura 1.  
Vista colonoscópica de múltiples lesiones polipoides en colon proximal.

Se llegó finalmente al diagnóstico de linfoma del manto intestinal por la inmunohistoquímica de la muestra, remitiéndose a Hematología para estadiaje y tratamiento.

El linfoma del manto es un linfoma no Hodgkin de células B de agresividad intermedia. Suele haber afectación multiorgánica, siendo frecuente la presentación con clínica sistémica (síndrome constitucional, malabsorción...).

Nos parece interesante la presentación del caso por la aparición aguda de hiperfosforemia asociada al uso de enemas de fosfato, dado el uso extendido de los mismos, tanto con fines preparatorios para pruebas de colon, como laxantes. No hay que olvidar que se han descrito situaciones de hiperfosforemia, junto con hipocalcemia agudas asociadas a la administración de estos enemas, en algunos casos, con sintomatología grave y excepcionalmente con desenlace fatal [5,6].

Las manifestaciones clínicas de la intoxicación se derivan de la hipocalcemia, con alteraciones neuromusculares (tetania) y cardíacas (insuficiencia cardíaca, arritmias). En caso de severidad se afectará el sistema nervioso central, con crisis comiciales y deterioro del nivel de consciencia que puede llegar al coma y muerte. El tratamiento, si la función renal es normal, consiste en la hidratación forzada para incrementar la excreción urinaria de fosfato, y en la administración de gluconato cálcico parenteral que elevará el calcio sérico total. En los casos graves con insuficiencia renal asociada, la única alternativa es la hemodiálisis.

Hay que destacar que estos efectos adversos se han asociado especialmente a pacientes con alteraciones de la motilidad intestinal, insuficiencia renal y déficit de vitamina D<sub>2,4</sub> (estas dos últimas situaciones presentes en nuestra paciente) y hay que recordar que el uso de este tipo de enemas es extraordinariamente frecuente en la población anciana, en los que el estreñimiento es habitual y con frecuencia son deficitarios en vitamina D y presentan mala función renal, siendo susceptibles a padecer este tipo de complicación.

Es importante limitar su uso a cuando sea estrictamente necesario y con control clínico-analítico si hubieran datos sugerentes de hiperfosforemia-hipocalcemia o en pacientes con alto riesgo de padecerlo. Así mismo pensar en esta posibilidad etiológica siempre que se detecten niveles elevados de fósforo y/o hipocalcemia no explicables por otras causas.

---

## Bibliografía.

---

- [1] KHOSRAVI SHAHI, P.; DEL CASTILLO RUEDA, A.; PÉREZ MANGA, G. *Linfoma del manto*. An. Med. Interna (Madrid) [revista en la Internet]. 2007, 24(3), págs. 142-145.
- [2] MOLINA J. C.; SERRANO, C.; DE TERESA, L. *Hipocalcemia e hiperfosfatemia secundarias a fosfato sódico oral en una paciente con pseudo-obstrucción colónica y déficit de vitamina D*. An. Med. Interna, 2002, 19 (5), págs. 63-64.
- [3] MARTÍNEZ VELASCO, M. C.; AHMAD AL GHOOOL, M.; SOS, F. *et al.*, *Hiperfosfatemia aguda por enemas*. Med. Clin., 1998, 110 (20), pág. 805.
- [4] FINE, A.; PATTERSON, J. *Severe hyperphosphatemia following phosphate administration for bowel preparation in patients with renal failure: two cases and a review of the literature*. Am. J. Kidney Dis., 1997, 29 (1), págs. 103-105.
- [5] PITCHER, D., FORD, R.; NELSON, M. *et al.* *Fatal hypocalcemic, hyperphosphatemic, metabolic acidosis following sequential sodium phosphate-based enema administration*. Gastrointest Endosc., 1997, 46 (3), págs. 266-268.
- [6] FASS, R.; DO, S.; HIXSON, L. J. *Fatal hyperphosphatemia following Fleet Phospho-Soda in a patient with colonic ileus*. Am. J. Gastroenterol., 1993, Vol. 88, 929-932.

# La obesidad como motivo de consulta en endocrinología.

**Tomé-García**  
M.

**Picón-César**  
M. J.

**Molina-Vega**  
M.

**Cornejo-Pareja**  
I.

**Mancha-Doblas**  
I.

**Tinahones-Madueño**  
F. J.

---

## Introducción.

La obesidad es uno de los motivos de consulta y derivación más frecuentes en los Servicios de Endocrinología y Nutrición. La falta de adherencia al cambio de hábitos saludables de la población junto con la ausencia de tratamientos farmacológicos para esta patología pueden explicar el frecuente fracaso del tratamiento de esta enfermedad. Pero el paciente que consulta por obesidad, en ocasiones, es sometido a pruebas diagnósticas (tanto de imagen como de laboratorio) muchas veces, con el objeto de descartar causas secundarias de su obesidad en otras por sintomatologías que nos refieren los propios pacientes o, como el caso que nos ocupa, por un hallazgo fortuito en la exploración física rutinaria. Esto nos puede ocasionar hallazgos accidentales que conducen a diagnósticos insospechados y que suponen un verdadero reto desde el punto de vista del diagnóstico diferencial.

---

## Introducción.

Mujer de 63 años con obesidad severa remitida a Endocrinología por su Traumatólogo para perder peso ya que tiene prevista una intervención de prótesis de rodilla y el exceso de peso puede ocasionar un mal pronóstico post-quirúrgico. Como antecedentes personales sólo destaca la hipertensión arterial (HTA) para la que recibe tratamiento con dos fármacos (indapamida 1,5mg/día y amlodipino 5mg/día). Con respecto a su obesidad, la paciente refiere tener exceso de peso de muchos años de evolución, para lo cual ha realizado múltiples dietas que han tenido un “efecto rebote” posterior. Manifiesta ansiedad por la comida y episodios bulímicos con un picoteo continuo entre horas que se considera totalmente incapaz de solucionar.

A la exploración física destaca un peso de 119kg, talla 1,54m, IMC 50kg/m<sup>2</sup>, perímetro cintura 134cm, TA 167/95mmHg (AMPA domiciliaria elevada) y bocio grado II/III. A nivel analítico nada destacable, presenta una glucemia basal normal(87mg/dl), HbA1c 5,5% y TSH 0,93mU/l. La actitud terapéutica en esta primera visita es un reajuste de su tratamiento antihipertensivo con ARA-II, se incluye en un programa de enfermería de obesidad y es derivada al Área de Salud Mental para el tratamiento de la ansiedad. Se solicita una

ecografía cervical por el bocio que se le ha palpado en consulta. Tres meses después, la paciente acude a revisión. Está asistiendo al programa de enfermería y parece estar receptiva con la información, encontrándose más tranquila con lo que ha decidido no acudir a salud mental. A nivel ponderal, presenta una buena evolución con una reducción de 4 kg (115kg). Respecto a la ecografía tiroidea muestra un aumento de tamaño del istmo y del LTI con múltiples nódulos, siendo el mayor de 45mm en LTI con extensión intratorácica y calcificaciones groseras. De esta forma, para completar estudio del bocio, y dada su extensión intratorácica, se solicita una Rx de tórax y un TAC que muestra un gran bocio a expensas del istmo y LTI (10,6cm), istmo de 4cm y LTD de 5x2cm, heterogéneo, con calcificaciones, cuyo borde inferior está a 4cm del manubrio esternal. La tráquea está desplazada a la derecha con una reducción de su calibre (midiendo 1,4cm de diámetro por encima del lóbulo tiroideo y siendo el nivel de menor calibre de 1,2cm). En este estudio, se prolongan los cortes del scanner a nivel abdominal alto y se observa, de forma accidental, a nivel del riñón izquierdo una lesión con centro hipodenso de 7,5cm, predominantemente cortical, que impronta sobre la pelvis renal, sin dilatación pielocalicial, sugestiva de hipernefroma. Asimismo, se objetiva un nódulo adrenal derecho hipodenso de 1,5cm, compatible con nódulo benigno.

Ante el hallazgo de la lesión renal, hacemos un estudio de funcionalidad del nódulo adrenal encontrado: test de supresión con 1 mg de dexametasona (Nugent) con un cortisol a la mañana de 0,64 ug/dl (supresión correcta) y cortisol libre en orina de 24 horas de 152 ug/24h. Catecolaminas, metanefrinas y dopamina en orina de 24 horas normales, Aldosterona 11,9 ng/dl, actividad de renina plasmática: 0,26 ng/ml/h, con un cociente de 45. Pero el estudio no fue concluyente, ya que la paciente cambió los antihipertensivos tan sólo dos semanas antes de la analítica y la toma de ARA-II puede interferir el cociente ocasionando falsos negativos.

Priorizamos la lesión renal y se envía a Urología a la vista de que las catecolaminas son normales y no estamos ante un feocromocitoma, lo que implicaría un importante riesgo quirúrgico. Se interviene del tumor renal y el diagnóstico anatomopatológico de la pieza quirúrgica es de carcinoma de células renales claras, grado nuclear 1 y focalmente grado 2 de Furhman, que infiltra la cápsula renal sin sobrepasarlo, respetando el tejido adiposo perirrenal y peripiélico, así como el uréter. No se observa invasión vascular, los bordes quirúrgicos están libres de neoplasia y el Ki es del 10%. Tras esta intervención, la paciente acude a consulta de Endocrinología donde se objetiva que sigue perdiendo peso lentamente (114kg).

Lamentablemente, la lesión suprarrenal era contralateral al tumor renal, por lo que no pudo ser extirpada en el mismo acto quirúrgico. Pero siguiendo con nuestro orden de priorización, se envía a cirugía endocrina para tratamiento quirúrgico del bocio compresivo endotorácico que cursa sin incidencias y el diagnóstico anatomopatológico es de benignidad.

Casi dos años después de la primera consulta en nuestro Servicio, la paciente ya ha sido intervenida de un tumor renal y de un bocio intratorácico. De vuelta en consulta de endocrinología realizamos un nuevo estudio de funcionalidad de la lesión suprarrenal. Se sustituyó entonces la medicación antiHTA y se solicitó un nuevo estudio de hiperaldosteronismo. Nugent 0,61ug/dl, catecolaminas normales, aldosterona 21,9ng/dl, ARP 0,24ng/ml/h, cociente 91,2. Se solicitó un TAC de control en el que se objetivó una masa suprarrenal derecha de 23x18x15mm de baja densidad (5UH), de morfología ovalada y bordes bien definidos compatible con mielolipoma o adenoma. Por tanto, el nódulo adrenal había crecido ligeramente en un año y el cociente aldosterona/actividad renina plasmática está claramente elevado en esta ocasión. Por tanto, ante la sospecha de hiperaldosteronismo se solicita un test confirmatorio, concretamente un test de supresión con captopril. En el momento de la impresión del presente capítulo está pendiente de su realización.

Clínicamente, tras este tiempo, la paciente había continuado perdiendo peso lentamente (peso 111kg) habiendo conseguido perder un total de 7kg en dos años desde el inicio del seguimiento. En este momento la paciente realiza la siguiente pregunta: Doctora, ¿ya me puedo operar de las rodillas?

## Discusión.

---

Este caso, tan habitual en la práctica clínica de las consultas de Endocrinología y Nutrición, nos pone frente al reto del complejo paciente con obesidad. Los sujetos con obesidad llevan un incremento significativo de la mortalidad, así como muchas situaciones de riesgo cardiovascular tales como diabetes tipo 2, hipertensión, dislipemia o cardiopatía isquémica. Y a mayor IMC mayor riesgo de morbi-mortalidad. En esta paciente la exploración física nos llevó a un bocio intratorácico compresivo, y a su vez, en el estudio de éste, nos encontramos con un gran tumor renal y con un incidentaloma adrenal. La disponibilidad de pruebas complementarias nos conduce a menudo al hallazgo del incidentalomas. Todo ello, nos puede hacer olvidar el motivo por el que la paciente fue derivada a nuestra consulta, la obesidad, así como las expectativas con las que venía a nuestras consultas, que no eran otra que poder intervenir de sus rodillas y dejar de sufrir dolores al caminar.

Es necesario destacar que la paciente ha tenido una adherencia excelente al programa de pérdida de peso sin ningún tipo de medida farmacológica asociada. Sin embargo, la pérdida de peso puede parecer poco satisfactoria por escasa, pero ha conseguido perder un 6-7 % de su peso inicial y, por tanto, podríamos hablar de éxito. Recordar en este sentido que uno de los principales objetivos del «Diabetes Prevention Program (DPP)[1]» era una pérdida de peso mínima del 7 %. Máxime, teniendo en cuenta que tiene una limitación funcional importante para la realización de ejercicio. No hay ninguna guía de práctica clínica que no recomiende asociar un programa de ejercicio físico reglado al tratamiento dietético [2,3]. Por otra parte, en el seguimiento nos hemos encontrado con un tumor renal estadio II, lo cual es un diagnóstico fortuito pero muy oportuno, ya que este tipo de tumores en este estadio concretamente supone una supervivencia de alrededor del 70 % a cinco años pero si hubiera evolucionado quizá el pronóstico hubiera sido mucho peor. Además, es importante destacar que algunos autores defienden que la presencia de obesidad e incluso sobrepeso puede empeorar el pronóstico de los pacientes enfermos de cáncer [4].

Sin embargo aunque está muy satisfecha con la atención recibida, nos manifiesta en la última visita un deseo de cumplir sus verdaderas expectativas, que no son otras que su intervención de prótesis de rodilla. Resaltar un concepto importante en la asistencia médica rutinaria, que es la calidad asistencial percibida por el paciente, que es medida por su satisfacción con el resultado alcanzado y no tiene necesariamente por qué estar relacionada con la buena praxis ni con la adecuación a protocolos y guías de práctica clínica [5].

## Bibliografía.

---

- [1] KNOWLER, W. C.; FOWLER, S. E. *et al.*, 10-year follow-up of diabetes incidence and weightloss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*, 2009, Vol. 374, pág. 1677.
- [2] JENSEN, M. D.; RYAN, D.H.; APOVIAN, C.M. *et al.*, 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*, 2014, Jun. 24; 129 (25 Suppl 2), págs. 102-138.
- [3] SNOW, V.; BARRY, P. FITTERMAN, N. *et al.*, Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians*. *Ann. Intern. Med.*, 2005, 142(7), pág. 525.
- [4] CALLE, E. E.; RODRIGUEZ, C.; WALKER-THURMOND, K. *et al.*, Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348(17), págs. 1.625-1.638.
- [5] KANE, R. L.; MACIEJEWSKI, M.; FINCH, M. *The relationship of patient satisfaction with care and clinical outcomes*. *Med. Care*, 1997, Vol. 35, págs. 714-730.

# Cáncer medular de tiroides productor de ACTH. Caso poco frecuente de síndrome de Cushing ectópico.

**Guardia Baena**  
Juan Manuel

**Martínez González**  
Luz

**Fornovi Justo**  
Aisa

**Ballester Sajardo**  
Raúl

**García Zafra**  
María Victoria

**Segura Luque**  
Pedro

**Tébar Massó**  
Francisco Javier

Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
H. Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.

## Introducción.

---

El Cáncer Medular de Tiroides (CMT) es un tumor neuroendocrino que deriva de las células parafoliculares o células «C» del tiroides y es muy poco frecuente, representando menos del 5% del total de las neoplasias tiroideas malignas. La forma esporádica es la presentación más frecuente pero también existen las formas hereditarias asociadas a Neoplasias Endocrinas Múltiples tipo 2 (MEN2) o Cáncer Medular de Tiroides Familiar (CMTF). En cuanto a los casos de Síndrome de Cushing Ectópico (SCE), éstos suponen del 10-15% del total de los casos de SC, siendo responsables en su mayoría los tumores de origen pulmonar como el carcinóide bronquial o el microcítico de pulmón así como tumores de origen pancreático. Vamos a analizar un caso muy poco habitual en el que ambas entidades convergen: Sd. Cushing Ectópico por Cáncer Medular de Tiroides productor de corticotropina.

## Caso clínico.

---

Varón de 63 años que ingresa en el servicio de Cirugía Maxilofacial por absceso parotídeo con una evolución tórpida con osteomielitis mandibular a pesar de tratamiento previo con antibioterapia, antiinflamatorios y corticoides. Entre los antecedentes personales del paciente destacan los de: fumador importante, enolismo, obesidad, hipertensión arterial de reciente diagnóstico, hipercolesterolemia leve, no disglucemia, síndrome ansioso-depresivo, hernias y protrusiones discales. Su tratamiento habitual lo constituía imadipril, velafaxina e ibuprofeno a demanda. Su situación basal era de jubilado de la construcción pero activo e independiente, casado y con dos hijos. Sin antecedentes familiares destacables.

En el ingreso también estaba siendo valorado por Cirugía Plástica y Cirugía Cardiovascular por presencia de hematomas y heridas por fragilidad dérmica localizados en MMII. Dentro de los estudios complementarios que se le solicitaron fue el de una TC-cervicotorácico donde se objetivó el hallazgo de un incidentaloma tiroideo localizado en hemitiroides derecho de 3,2 cm con calcificaciones groseras y puntiformes en su interior en el contexto de un tiroides parcialmente endotorácico y aumentado de tamaño. En la

exploración física destacaba además un fenotipo cushingoide con obesidad de predominio troncular, facies en cara de luna llena y equimosis. Ante estos hallazgos iniciamos estudio endocrinológico dirigido a estudiar el incidentaloma tiroideo y la sospecha clínica de hipercortisolismo. A nivel tiroideo solicitamos un estudio morfológico y funcional. La ecografía cervical nos informó de bocio a expensas del lóbulo tiroideo derecho con un nódulo de 25x26 mm hipoeocénico, de bordes bien definidos y vasculatura periférica con calcificaciones groseras y microcalcificaciones. Elastografía grado 3 UENO y clasificación TIRADS 4C. A nivel funcional estaba en situación de eutiroidismo con TSH 0,781 uUI/ml y T4L 1,0 ng/dl normales y anticuerpos antitiroideos negativos. También se solicitó calcitonina siendo el resultado muy elevado de 1780 pg/ml (VN 0-20 pg/ml). De entrada por tamaño estaba indicado realizar PAAF pero además se le añadía las características ecográficas y la elevación de la calcitonina. Anatomía Patológica nos informó de que en los extendidos obtenidos existía abundante coloide, en alguno celularidad folicular y también se procesó parte del material como bloque celular pero no había presencia en la citología de atipias o malignidad manifiesta pero al estar dirigida a descartar CMT se realizaron también técnicas inmunohistoquímicas que fueron positivas, expresando de forma intensa calcitonina, CKAE1/AE3, factor de transcripción TTF1 y Cromogranina A (CgA). Se repitió de todos modos la punción en la que sí se objetivó la citología esperable para CMT con acúmulos compactos de células con tamaño poligonal y citoplasma anfófilo. En cuanto a la analítica sérica general destacaban entre los parámetros analíticos los de la glucosa basal de 129 mg/dl y una HbA1c de 6,6% siendo diagnóstico de Diabetes Mellitus. Iones normales, metabolismo lipídico normal, enzimas hepáticas normales y metabolismo fosfocálcico normal.

Al respecto del estudio para descartar hipercortisolismo, existía de entrada causas posibles que lo justificaran como iatrogenia por consumo previo de corticoides, pseudocushing por los antecedentes personales de enolismo, obesidad y/o depresión por lo que existía un diagnóstico diferencial amplio. Inicialmente y sin tratamiento corticoideo exógeno obtuvimos una primera muestra de Cortisol discretamente elevada de 28,6 mcg/dl (VN 9,3-26,1 mcg/dl) con ACTH normal de 29.2 pg/ml (4,1-51 pg/ml) y un Cortisol Libre Urinario (CLU) muy elevado de 747 ug/24h (VN 5-100 ug/24h) por lo que se completó con test de supresión con 1 mg de dexametasona (Test de Nugent) que no frenaba: Cortisol 33,7 mcg/dl, ACTH elevado de 58 pg/ml (4,1-51 pg/ml) y un Cortisol nocturno de 24,7 mcg/dl (VN <7 mcg/dl) habiendo perdido el ritmo circadiano, por lo que estábamos ante una disfunción del eje corticotropo con presencia de hipercortisolismo ACTH-dependiente. El siguiente paso era confirmarlo mediante test dinámicos, se hizo con Test de frenación débil (Liddle) con un cortisol 30 mcg/dl y CLU 125 ug/24h; Test de frenación fuerte con 8 mg dexametasona obteniendo un cortisol de 17,6 mcg/dl con un cortisol basal de 26,8 mcg/dl. Otras pruebas de imagen que tenía solicitadas por otras circunstancias fueron las de una RMN Hipofisaria con gadolinio en la que no había alteraciones en la región hipotálamo-hipofisaria. Sí múltiples lesiones de sustancia blanca en relación a isquemia crónica e infartos acunares crónicos. También se le realizó una TC Toraco-abdominal en la que no se objetivaba patología pulmonar y suprarrenales dentro de la normalidad.

A la luz de los resultados se confirmaron la coexistencia de un Cáncer Medular de Tiroides y un hipercortisolismo endógeno ACTH dependiente compatible con un Síndrome de Cushing Ectópico, lo que en un primer momento parecía ir en un doble sentido estaba concluyendo en un proceso convergente. Comentado en sesión se valora la opción quirúrgica precoz pero completando el estudio con unas catecolaminas urinarias para descartar elevación de las mismas por posibilidad de estar ante un caso de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2, quedando pendiente realizar el estudio genético. También se solicitó el marcador tumoral CEA con una elevación importante de 81,9 ng/ml (VN 0-5 ng/ml) y se llevó a cabo una Gammagrafía de receptores de somatostatina (Octreoscan) con una distribución fisiológica del trazador sin observarse depósitos patológicos del trazador, estudio sin hallazgos significativos. En espera de la intervención quirúrgica preferente, presentó deterioro clínico con miopatía objetivado en un E.M.G y requirió iniciar tratamiento médico adrenolítico con ketoconazol. Control analítico posterior con CLU 1662 ug/24h (VN 5-100 ug/24h), Calcitonina de 2200 pg/ml (VN 0-20 pg/ml). En la intervención quirúrgica se realiza una tiroidectomía total con vaciamiento central bilateral y vaciamiento lateral, presentando un postoperatorio inmediato favorable pero a la semana de la intervención inicia empeora-

miento clínico con deterioro del estado general, estupor y trabajo respiratorio que a pesar de todas las medidas llevadas a cabo resultó finalmente éxitus. El resultado anatomopatológico de la pieza quirúrgica confirmaba el diagnóstico de CMT, estando pendiente el resultado inmunohistoquímico de corticotropina.

Test	Cortisol mcg/dl	Cortisol basal mcg/dl	ACTH pg/ml	ACTH basal pg/ml
Nugent	33,7	28,6	58	29,2
Test	Cortisol mcg/dl	Cortisol basal mcg/dl	CLU ug/24h	ACTH pg/ml
Liddle	30	26,8	125	—
Supresión fuerte	17,6	26,8	—	44,6

Tabla 1. Test de supresión.

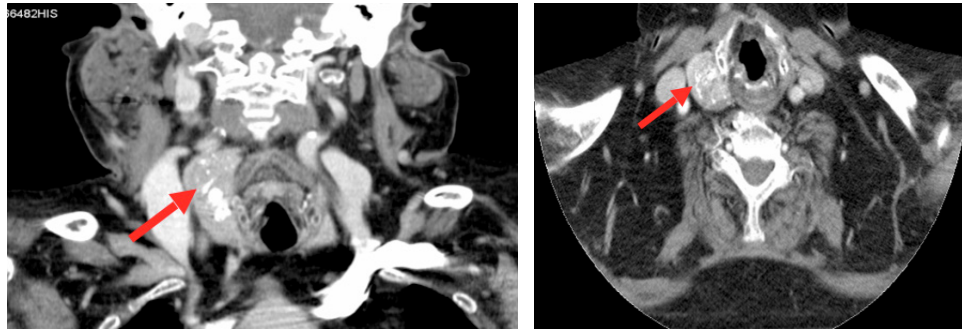
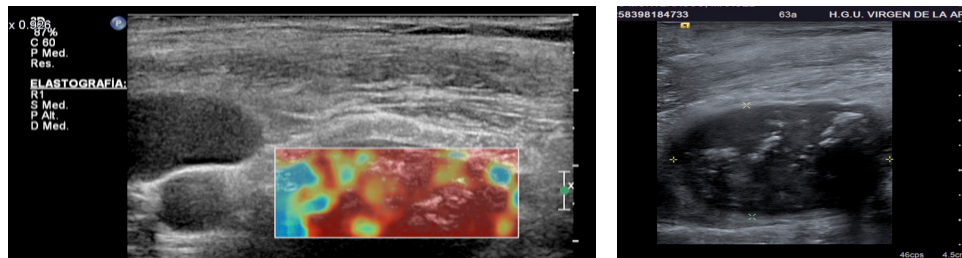


Figura 1. Cortes del TC cervical donde se objetiva en LTD nódulo con calcificaciones groseras y puntiformes.



Figuras 2 y 3. Ecografía tiroidea y elastografía. Nódulo de aspecto maligno con elastografía que muestra dureza del nódulo comparado con la elasticidad del tejido tiroideo adyacente. Escala 3 UENO.

## Discusión.

Estamos ante un caso de Síndrome de Cushing Ectópico por Cáncer Medular de Tiroides. En cuanto al CMT el motivo de consulta habitual es la aparición de un nódulo tiroideo o presencia de adenopatías palpables más que sea como hallazgo incidental como ha sido el caso, la gran mayoría (75% aprox.) presentan ya al diagnóstico adenopatías cervicales centrales e ipsilaterales, con un 5% de los casos con metástasis de entrada, habiéndose relacionado los niveles de calcitonina con la correlación entre el tamaño tumoral y el estadio. Las formas esporádicas suponen el 75% Vs. formas hereditarias que se reparten en su mayoría en MEN 2A, segui-



do de MEN2B y CMTF por lo que está indicado el estudio genético del protooncogén RET en todos los casos y determinar catecolaminas previas a un tratamiento quirúrgico o técnica invasiva. Su diagnóstico es citológico e inmunohistoquímico ya que también la calcitonina lo confirma. Su único tratamiento con intención curativa es el quirúrgico realizando la técnica descrita en este caso. Están presentes otras opciones como la Radioterapia, Quimioterapia con resultados pobres hasta el momento, Análogos de la Somatostatina, empleo de las nuevas moléculas como los Inhibidores de la Tirosin-Kinasa y los antiRET y VEGF como Sunitinib, Sorafenib, Vandetanib o Cabozantinib. A nivel de metástasis locales como las hepáticas es útil la Quimioembolización. Su pronóstico es relativo, con una supervivencia a los 10 años del 65-75% pero en enfermedad avanzada tiene un mal pronóstico y la calidad de vida del paciente debe considerarse como parte fundamental del plan terapéutico. El seguimiento se lleva a cabo con determinación de Calcitonina/CEA, estímulo con pentagastrina y pruebas de imagen y localización siendo la ecografía cervical fundamental. Al respecto del SC. Ectópico éste supone del 10-15% de los casos del total de Síndrome de Cushing. En general, los casos de SC dependientes de ACTH son debidos a etiología hipofisaria (Enfermedad de Cushing), los ectópicos que son una minoría son debidos en gran parte a un tumor carcinoide bronquial, microcítico de pulmón o TNE pancreático. Los casos descritos por CMT son escasos y en la literatura le atribuyen porcentajes variables: Wajchenberg *et al* lo registraron en el 2-6% de los SCE, Barbosa *et al* documentó tan sólo 10 casos de SCE de un total de 1380 CMT (0,07%), Mure *et al* encontró 4 casos de un total de 184 pacientes con CMT.

Concluimos en que estamos ante un caso complejo ya que el CMT y el SCE son entidades relativamente bien conocidas por separado pero no lo es tanto que uno sea la causa del otro. Siempre supone un reto diagnóstico los casos de SC pero este hecho en concreto es un fenómeno muy poco frecuente y con escasa literatura descrita al respecto. Sería valorable realizar un screening periódico de hipercortisolismo a todos los casos de Cáncer Medular de Tiroides.

---

## Bibliografía.

---

- SMALLRIDGE, R. C.; BOURNE, K.; PEARSON, B. W. *et al.*, *Cushing's Syndrome Due to Medullary Thyroid Carcinoma: Diagnosis by Proopiomelanocortin Messenger Ribonucleic Acid in Situ Hybridization*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003, 88:10, págs. 4.565-4.568
- MURE, A; GICQUEL, C; ABDELMOUMENE, N. *et al.*, *Cushing's syndrome in medullary thyroid carcinoma*. Endocrinol. Invest., 1995, Mar. 18(3), págs. 180-185.
- ZEMSKOVA, M. S; GUNDABOLU, B.; SINAI, N. *et al.*, *Utility of Various Functional and Anatomic Imaging Modalities for Detection of Ectopic Adrenocorticotropin-Secreting Tumors*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2010, 95(3), págs. 1.207-1.219.
- ILIAS, I.; TORPY, D. J.; PACAK, K. *et al.*, *Cushing's Syndrome Due to Ectopic Corticotropin Secretion: Twenty Years' Experience at the National Institutes of Health*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 90 (8), págs. 4.955-4.962.
- CHICHARRO, S.; LECUBE, A.; MESA, J. *Secreción oculta de corticotropina y suprarrenalectomía bilateral: cuando en ocasiones es necesario matar al mensajero*. Endocrinol. Nutr., 2008, 55(10), págs. 507-509.
- SANTOS, S.; SANTOS, E.; GAZTAMBIDE, S. *et al.*, *Diagnosis and differential diagnosis of cushing's syndrome*. Endocrinol. Nutr., 2009, 56(2), págs. 71-84.
- LAHERA VARGAS, M.; VARELA DA COSTA, C. *Prevalence, etiology and clinical findings of cushing's syndrome*. Endocrinol. Nutr., 2009, 56 (1), págs. 32-39.
- LEAL-CERRO, A.; SOTO MORENO, A.; MANGAS, M. Á. *et al.*, *The medical management of cushing's syndrome*. Endocrinol. Nutr., 2009, 56 (4), págs. 187-194.
- ISIDORI, A. M.; KALTSAS, G. A.; POZZA, C. *et al.* *The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2006, Vol. 91, págs. 371-377.
- LAMAS OLIVEIRA, C.; MARTÍNEZ ALFARO, J. J.; PINÉS CORRALES, P. *et al.*, *Diagnostic methods in ectopic cushing's syndrome*. Endocrinol Nutr. 2007; 54 (8):432-7

# Retraso puberal e hipertensión arterial. A propósito de dos casos.

**Méndez Muros**  
M.

**García García**  
E. J.

**Tomé Fdez-Ladreda**  
M.

**Cuéllar Lloclla**  
E. A.

**Cózar León**  
M. V.

**Mtez de Pinillos Gordillo**  
G.

Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme.  
Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla.

## Introducción

---

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) agrupa una serie de enfermedades congénitas autosómicas recesivas que se deben a errores enzimáticos en la esteroidogénesis adrenal. En función del déficit enzimático se conocen cinco formas clínicas de HSC: déficit de 21 hidroxilasa, déficit de 11 beta hidroxilasa, déficit de 3 beta- hidroxisteroide deshidrogenasa, HSC lipoidea y déficit de 17 alfa hidroxilasa.

Los estudios clínicos y genéticos han demostrado la existencia de formas severas y moderadas en función del grado de afectación enzimática. En las formas severas o clásicas el déficit es completo e inician sus manifestaciones en la época fetal; en las formas moderadas o no clásicas, el déficit es parcial y se manifiestan clínicamente en la infancia y la adolescencia e incluso pueden pasar desapercibidas hasta la edad adulta.

El déficit de 17 alfa hidroxilasa es una forma muy poco frecuente de HSC. La elevación de desoxicorticosterona con acción mineralcorticoide produce hipertensión, inhibición del sistema renina – angiotensina y evita la pérdida salina. El sujeto genéticamente XY presenta ambigüedad genital con grado variable; si la afectación es completa se produce una ausencia de virilización con fenotipo femenino. En el sujeto genéticamente XX el fenotipo es femenino y se presentará con hipertensión y ausencia de adrenarquia y pubertad. El diagnóstico se realiza por los niveles descendidos de todos los esteroides posteriores a la 17 alfa hidroxilasa y la elevación de pregnenolona, progesterona, desoxicorticosterona y corticosterona. A continuación presentamos dos casos clínicos representativos de déficit de 17 hidroxilasa en dos hermanas adolescentes.

## Caso clínico.

---

Mujer de 17 años remitida por amenorrea primaria y ausencia de caracteres sexuales secundarios. Entre sus antecedentes familiares, madre con Diabetes Mellitus tipo 1 y padre con hipertensión arterial esencial de 20 años de evolución. Como antecedente personal a destacar hipertensión en seguimiento en consultas de Medicina Interna desde hacía un año con cifra media de TA de 140/95 mmHg, en tratamiento con dil-

tiazem 120 mg cada 12 h. En la exploración física que realizamos resalta una talla de 182.4 cm (+2.86 DE) con peso de 84 Kg, destacando la ausencia de signos puberales (T1,P1,A1) y genitales externos femeninos infantiles. La edad ósea se encuentra llamativamente retrasada, siendo de 13 años y medio. El estudio hormonal es compatible con un hipogonadismo hipergonadotropo: LH 17.3 UI/I y FSH 56.3 UI/I, estradiol 18 pmol/l. Destaca el exceso de ACTH (133 pg/ml) y cortisol de 69 nmol/l, testosterona 0.1 nmol/l, DEAH-S 0.00, delta 4 androstendiona 0.59 nmol/l. En la bioquímica general se objetiva hipopotasemia, con potasio de 2.8 mEq/l. Se realiza resonancia nuclear magnética (RNM) de pelvis para valorar la existencia de útero o anejos, confirmándose la ausencia de los mismos. Ante estos hallazgos se decide realizar cariotipo, resultando ser 46 XY. Ampliamos el estudio de metabolitos intermedios de la vía del cortisol, constatándose elevación de progesterona 11.9 nmol/l, desoxicorticosterona (DOCA) 917 ng/dl y corticosterona 28.6 mcg/dl, con aldosterona < 3 ng/dl y renina < 0.5 mcU/ml, suprimidas. En el momento del diagnóstico de presunción de posible déficit de 17 alfa hidroxilasa, iniciamos estrogenización con parche de estradiol así como tratamiento con glucocorticoides, hidrocortisona vía oral 10 mg/m2/día, para frenar la ACTH y mineralcorticoides ACTH dependientes.

Poco tiempo después, la hermana de la paciente de 16 años, nos es remitida por el mismo motivo, amenorrea primaria y ausencia de caracteres sexuales secundarios. Como antecedente personal, presenta glaucoma en seguimiento en Oftalmología. En la exploración física, la talla es de 153 cm (p8), con peso de 47 Kg, igualmente llama la atención la ausencia de signos puberales (T1,P1,A1) y de genitales externos femeninos infantiles. Edad ósea muy retrasada, de 11 años y 6 m. En el estudio hormonal realizado: LH 27.9 UI/I y FSH 117.1UI/I, estradiol 27 pmol/l; con exceso de ACTH (97 pg/ml) y cortisol 95 nmol/l; testosterona 0.1 nmol/l, DEAH-S 0.00, delta 4 androstendiona 0.67 nmol/l, progesterona 17 nmol/l, desoxicorticosterona (DOCA) 888 ng/dl y corticosterona 59 mcg/dl, aldosterona 3.34 ng/dl, renina 0.8 mcU/ml y ARP 0.07 ng/ml/h. Los resultados analíticos de ambos casos y sus valores de referencia se presentan en la tabla 1.

Hormonas	Paciente 1	Paciente 2	Valores de normalidad
ESTRADIOL	18*	27	10 (inicio pubertad)
LH	17,3	27,9	2-15 fase folicular
FSH	56,3	117,1	3-20 fase folicular
ACTH	133	97	8-42
CORTISOL	69	95	5-38
PROGESTERONA	11,9	17	0,31-1,52
DOCA	917	888	2,0-15,0
CORTICOSTERONA	28,6	59	0,10-2.0
ALDOSTERONA	<3	3,3	25 - 315
ARP	0,06	0,07	2,80 - 39.90
POTASIO	2,8	3,7	3,5-5

Tabla 1.

ACTH: hormona adrenocorticotropa.

ARP: actividad de renina plasmática.

DOCA: desoxicorticosterona.

FSH: hormona foli-culoestimulante

LH: hormona luteinizante.

\*Estradiol 18 pmol/l: es el nivel mínimo que la técnica empleada por el laboratorio es capaz de medir, se trataría de nivel prácticamente indetectable.

En la RNM de pelvis se confirma en este caso la existencia de vagina, posiblemente rudimentaria con tabique recto vaginal conservado. La ecografía ginecológica demuestra un útero rudimentario, sin poder identificarse ovarios. El cariotipo de la paciente resulta ser 46 XX. Se inicia tratamiento con estrógenos y glucocorticoides con pauta exacta a la de su hermana. Finalmente, se realiza estudio genético en el que se encontraron en ambas hermanas dos mutaciones en heterocigosis compuesta (padres portadores): Arg-362Cys y Trp406Arg en el gen CYP17A1.

En la actualidad, tras varios meses de tratamiento estrogénico e inicio de terapia con glucocorticoides presentan botón mamario y normalización de cifras de tensión arterial en el primer caso. Asimismo, en el primer caso se realizó gonadectomía bilateral laparoscópica para evitar la malignización de las gónadas. En el segundo caso, se añadirá en la evolución un progestágeno para estabilización de la mucosa endometrial y evitar metrorragias por la estimulación estrogénica.

### **Discusión.**

---

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) engloba todos los trastornos hereditarios de la esteroidogénesis suprarrenal del cortisol. El déficit de cortisol es un hecho común a todas ellas y produce por un mecanismo de retroalimentación negativa un aumento de la producción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y secundariamente una hiperestimulación de la corteza suprarrenal motivando una elevación de los esteroides previos al bloqueo enzimático. Todas las formas de HSC se heredan con carácter autosómico recesivo [1].

La deficiencia de 17-hidroxilasa (17-OHD) es una forma rara de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) con una herencia autosómica recesiva y una incidencia aproximada de 1:50.000-100.000 en recién nacidos [2]. La enzima citocromo P450c17 está codificada por el gen CYP17, situado en el cromosoma 10q24.32. Contiene 8 exones y se expresa en la corteza adrenal y las gónadas. Las características clínicas típicas de la 17-OHD fueron descritas por primera vez por Biglieri en los años sesenta en una paciente con hipertensión arterial crónica y pubertad retrasada en la que se demostraba hipopotasemia y actividad de renina y aldosterona suprimidas. En la actualidad y desde la clonación del gen CYP17 se han descrito aproximadamente 50 mutaciones diferentes.

La síntesis de estrógenos forma parte de la esteroidogénesis que se produce en la corteza suprarrenal y que viene definida por unas reacciones enzimáticas que permiten la conversión del colesterol en diversos esteroides biológicamente activos que pertenecen a uno de los siguientes grupos principales: mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos. Como es previsible por su origen embriológico común, las células esteroidogénicas de la corteza suprarrenal y las gónadas comparten una porción significativa de la maquinaria celular responsable de la biosíntesis de esteroides y conforman en su conjunto la ruta esteroidogénica. Las pacientes que presentamos muestran un defecto en la 17-hidroxilasa, con las características clínicas y hormonales típicas. Normalmente la enfermedad suele pasar desapercibida hasta la adolescencia o el comienzo de la vida adulta. La combinación de hipogonadismo e insuficiencia suprarrenal con el exceso mineralocorticoideo nos hacen sospechar el diagnóstico de 17-OHD. La presentación clásica es HTA, hipopotasemia y pubertad retrasada con falta de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios en las mujeres. En los varones pueden aparecer diferentes grados de genitales ambiguos con falta de virilización, aunque si la afectación es completa se produce una ausencia de virilización con fenotipo femenino [1]. Aproximadamente el 90% presentan HTA o hipopotasemia en el momento del diagnóstico.

El gen CYP17 codifica la enzima P450c17, que se encarga de catalizar 2 reacciones enzimáticas: la 17-hidroxilación de la progesterona y pregnenolona, y la segmentación de la unión del carbono 17-20 a partir de la 17,20 liasa para producir dehidroepiandrosterona y androstenediona en la glándula suprarrenal y

gónadas. Alteraciones en CYP17 resultan en un deterioro de la producción de cortisol con hipersecreción secundaria de ACTH y producción de grandes cantidades de DOCA y corticosterona, que causan un estado de exceso de mineralocorticoide caracterizado por HTA, hipopotasemia y alcalosis. En consecuencia, el eje renina-angiotensina queda suprimido, provocando un defecto de síntesis de aldosterona que conlleva un hipoaldosteronismo hiporreninémico. Pese al deterioro de la producción de glucocorticoides, las concentraciones elevadas de corticosterona protegerían de una posible insuficiencia suprarrenal y no aparecen síntomas clásicos de la enfermedad de Addison que ocurren en la mayoría de defectos enzimáticos suprarrenales. El tratamiento con glucocorticoides en estos pacientes corrige la HTA y la hipopotasemia, de forma que suprime el exceso mineralocorticoide inducido por el exceso de ACTH. Por otro lado, el defecto en la producción de andrógenos suprarrenales se traduce en una falta de estrógenos y explica el hipogonadismo hipergonadotropo, de manera que aparece ausencia de vello púbico y axilar, así como falta de desarrollo mamario y amenorrea. En el caso de la paciente XX, la terapia con estrógenos inicialmente induce la pubertad en estas pacientes y se añadirá progesterona más adelante para regular los ciclos menstruales, previniendo de este modo también una osteoporosis en la vida adulta (3). Por su parte, en el caso de la paciente XY se ha añadido sólo terapia con estrógenos y se ha llevado a cabo una gonadectomía profiláctica para prevenir la malignización de las gónadas.

El diagnóstico hormonal de 17-OHD se basa en la elevación de DOCA, corticosterona y pregnenolona. La confirmación diagnóstica se realiza por estudio molecular del gen CYP17. Desde las primeras mutaciones identificadas por Kagimoto et al [4], se han descrito más de 59 mutaciones en el gen CYP17, incluyendo simples cambios de bases, inserciones y deleciones. La localización más frecuente en la región del exón 8. La mayoría representan mutaciones esporádicas, de manera que 17-OHD supone aproximadamente el 1% de los casos de HSC del mundo, pero en algunos grupos étnicos aparece una prevalencia mucho más elevada y se ha sugerido un efecto fundador, como la microinserción de 4 nucleótidos en el codón 480 descritos en los descendientes menonitas canadienses [4] y varias mutaciones en población brasileña [5]. En nuestro caso, el estudio genético solicitado constata en ambas hermanas la existencia de dos mutaciones en heterocigosis compuesta (padres portadores): Arg362Cys y Trp406Arg en el gen CYP17A, ya previamente descritas.

En conclusión, se ha presentado el caso de dos pacientes hermanas con déficit de 17 alfa hidroxilasa, una enfermedad rara que deberíamos tener en cuenta ante individuos 46 XY con genitales ambiguos o 46 XX con retraso puberal en los que se asocia HTA y/o hipopotasemia. La identificación de nuevas mutaciones en CYP17 es importante a la hora de comprender los mecanismos moleculares de su deficiencia y aportar información sobre la estructura enzimática de P450c17.

## Bibliografía.

---

- [1] LABARTA AIZPÚN J. et al., Hiperplasia suprarrenal congénita. *Protoc. diagn. ter. pediatr.*, 2011, Vol. 1, págs. 117-28.
- [2] PERALES MARTINEZ, J. I. et al. *Hiperplasia suprarrenal congénita debida a deficiencia de 17 -hidroxilasa: a propósito de una nueva mutación en el gen CYP17A1.* *An. Pediatr.*, 2014.
- [3] KUMAR KOTAS, S. et al., *17 -hidroxylase deficiency: An unusual case with primary amenorrhea and hypertension.* *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15:127-9.
- [4] IMAI, T. et al., *Canadian Mennonites and individuals residing in the Friesland region of the Netherlands share the same molecular basis of 17 -hidroxylase deficiency.* *Hum. Genet.*, 1992, Vol. 89, págs. 95-6.
- [5] MARTÍN, R. M. et al., *P450c17 deficiency in Brazilian patients: biochemical diagnosis through progesterone levels confirmed by CYP17 genotyping.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, Vol. 88, págs. 5739-5746.

# ¿Es efectiva la cirugía metabólica en pacientes con diabetes Tipo 1 obesos?

**Tamayo Serrato**  
J.

**Mateo Gavira**  
C.

**López Tinoco**  
C.

**Larrán Escandón**  
L.

**Ojeda Schuldt**  
M. B.

**Sánchez Lechuga**  
B.

**Aguilar Diosdado**  
M.

---

## Introducción

En los últimos años, son numerosas las publicaciones que reportan los beneficios metabólicos de la cirugía bariátrica sobre la diabetes tipo 2 (DM2). Sin embargo, existen pocos casos publicados sobre la repercusión de este tipo de cirugía sobre la diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Presentamos el caso de una paciente de 37 años, sin antecedentes familiares de interés. Debut de diabetes mellitus tipo 1 a los 13 años de edad con cuadro de cetoacidosis diabética, ganancia ponderal progresiva desde la menarquía hasta un IMC máximo de 44 kg/m<sup>2</sup> con pobre respuesta a las dietas hipocalóricas y con altos requerimientos de insulina. Se realiza bypass gástrico proximal con adecuada evolución posoperatoria, y mejoría del control metabólico y la calidad de vida mantenida a corto y medio plazo.

---

## Caso clínico.

Mujer de 37 años de edad, con debut de diabetes tipo 1 a los 13 años de edad, con una cetoacidosis diabética, con mal control metabólico crónico (HbA1c 10- 11.23%) a pesar de distintos esquemas terapéuticos. Entre sus antecedentes personales destaca un hipotiroidismo primario autoinmune diagnosticado a los 35 años bajo tratamiento sustitutivo con levotiroxina, una anemia de patrón ferropénico en relación con patología ginecológica y un síndrome ansioso-depresivo sin datos sugestivos de trastorno de la conducta alimentaria asociado.

La paciente desarrolla una obesidad generalizada desde la menarquia, con ganancia ponderal progresiva hasta un peso de 97 kg (IMC 41.43kg/m<sup>2</sup>). Se llevan a cabo varios intentos de pérdida de peso con dietas hipocalóricas con una disminución máxima de hasta 20 kg, pero con recuperación posterior. Además desarrolla hipertrigliceridemia (544 mg/dL). Al momento de la consulta, la paciente realiza tratamiento con insulinas premezcladas (lispro/NPL 25 en desayuno y cena 24 y 20 respectivamente, lispro/NPL 50 12 unidades con correcciones de hasta 20 unidades adicionales de insulina lispro al día) con dosis de 66 unidades

al día (basales). Se modifica la terapia insulínica por una pauta intensiva (basal - bolo – corrección) con insulina glargina y lispro (0.64 unidades/kg/día), con escasa mejoría del control glucémico (HbA1c 10.2%) y ganancia ponderal sostenida hasta alcanzar un peso máximo de 103 kg (IMC 44kg/m<sup>2</sup>) a los 40 años de edad. No presenta complicaciones micro ni macrovasculares crónicas de la diabetes conocidas. Destaca una pobre adherencia a la dieta, con frecuentes transgresiones dietéticas y una vida sedentaria. Debido a los altos requerimientos de insulina, el mal control metabólico crónico y la dificultad para la pérdida ponderal, se plantea la posibilidad de someterse a cirugía bariátrica.

Tras completar el protocolo previo, se realiza un bypass gástrico proximal en Y de Roux (BGRY), presentando como única complicación temprana un cuadro de cetoacidosis diabética durante las primeras 24 horas por lo que requiere perfusión de insulina intravenosa. La evolución posoperatoria posterior es adecuada, con una reducción importante de los requerimientos de insulina en más del 50 % en los primeros 8 meses y un adecuado control metabólico (HbA1C 7.2%) sin oscilaciones glucémicas. Se consigue una pérdida ponderal significativa de 22 kilogramos, con un peso final de 81 kg (IMC 33kg/m<sup>2</sup>) a los 7 años de la intervención. La repercusión sobre la calidad de vida de la paciente se calcula mediante el test BAROS (Bariatric Analysis and reporting Outcome System) con una puntuación global de excelente (7.5): PSP 57.89% (+2), en cuanto a las comorbilidad que mejoraron con la intervención se encuentran mejoría de la dislipemia y mejoría del control de la diabetes por menor requerimiento de la diabetes (+3), su calidad de vida con mejoría de la autoestima (+1.0), actividad física (+0.5), social (+0.25), laboral (+0.5) y sexual (+0.25). No desarrollo déficit carenciales de vitaminas ni oligoelementos durante el seguimiento conocidos.

## **Discusión.**

---

La obesidad es una condición comunmente presente en los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2). Sin embargo, dado el crecimiento epidémico al que se ven expuestas nuestras sociedades en los últimos años, cada vez con más frecuencia vemos como aparece asociada también a la población con diabetes tipo 1 (DM1). De hecho, se estima que la prevalencia de obesidad entre pacientes jóvenes (3-19 años de edad) con DM1 se encuentra alrededor del 12% en Estados Unidos [1].

En la década de 1980, la prevalencia de exceso de peso era significativamente menor en los pacientes con DM1 en comparación con la población general. Sin embargo, la prevalencia del sobrepeso y la obesidad en las personas con DM1 ha aumentado en casi el 50 % en las últimas décadas [2]. De hecho, se estima que aproximadamente el 50% de los pacientes con DM1 presentan sobrepeso u obesidad, y entre el 8- 40% cumple los criterios del síndrome metabólico [3].

En el DCCT, observaron que el sobrepeso aumentaba la resistencia insulínica y se asociaba con un mayor desarrollo de hipertensión y dislipemia en pacientes con DM1 [4], considerándose el principal factor impulsor del aumento del riesgo cardiovascular. En general, la falta de adhesión a hábitos de vida saludable (por ejemplo, escasa actividad física, consumo de dietas hipercalóricas o el hábito tabáquico) unido a factores específicos de la diabetes (como el impacto de la terapia insulínica intensiva o la presencia de frecuentes hipoglucemias) podrían justificar parte del aumento de los factores de riesgo cardiovascular ocurrido en los pacientes con DM1 [5].

En 1993, el Estudio para el control de la diabetes y sus complicaciones Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) demostro que la terapia intensiva podría reducir hasta en un 50% la incidencia de microangiopatía. Un subgrupo del DCCT el EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications trial), con un seguimiento a 17 años, mostró una reducción del 57% en el riesgo relativo de infarto agudo de miocardio, ictus y muerte cardiovascular en el grupo que habia recibido la terapia intensiva. Desde

entonces la mayoría de los esfuerzos terapéuticos en DM1 se han enfocado en reducir los niveles de HbA1C de estos pacientes. Sin embargo recientemente se ha demostrado la coexistencia de DM1 y síndrome metabólico en un grupo importante de esots, resultando en una patología que se ha denominado «diabetes doble». A pesar de su difícil aceptación dentro de los foros científicos, existen estudios que han mostrado que el fenotipo clásico de síndrome metabólico está asociado con una mortalidad incrementada, de casi 10 veces con respecto a la población general en aquellos que cumplen con todos los criterios diagnósticos.

La cirugía bariátrica se ha posicionado como una herramienta terapéutica altamente eficaz en el tratamiento de la obesidad, con probados efectos beneficiosos en el control de las comorbilidades metabólicas asociadas a la obesidad, como es el caso del metabolismo hidrocarbonado, especialmente en pacientes con diabetes tipo 2. La estimación global de remisión de DM2 se ha situado entre el 80-90% para el caso de YRGB, que junto con la BPD es la técnica que produce un mayor y más rápido efecto mientras que otras como la banda gástrica ajustable presentan efectos más modestos y correlacionados en el tiempo con la pérdida de peso de los individuos [6].

Uno de los hallazgos más notables que se observa en los pacientes con obesidad mórbida y DM2 que se someten a cirugía gastrointestinal es que experimentan una rápida mejoría de la resistencia a la insulina y de las concentraciones de glucemia, pocos días después de la cirugía, antes de que la restricción energética y la pérdida de peso hayan tenido lugar.

Los mecanismos fisiopatológicos que llevan a la remisión de DM2 después de BGYR aún no están claramente identificados. Se han postulado diversas teorías como la influencia del paso rápido del contenido gástrico al íleo distal y la exclusión del intestino proximal de la vía alimentaria. Esto se ha asociado al aumento de la secreción de hormonas intestinales (GIP, GLP-1, PYY) conocidas como incretinas, que contribuirían a la mejoría del control metabólico observado en el periodo posoperatorio. Estas sustancias producidas por las células L del intestino, principalmente Glucagon Like Peptide (GLP1) inducen saciedad a través de la disminución del vaciamiento gástrico y acciones en el sistema nervioso central que han sido asociadas a pérdida significativa de peso. El GLP1 también incrementa la glucogénesis en el tejido hepático y musculoesquelético, acelera la lipogénesis en los adipocitos que podría resultar en mejoría adicional a la sensibilidad a la insulina [7].

Si bien son numerosos los estudios publicados sobre la repercusión de la cirugía bariátrica sobre la DM2, son escasos los casos publicados en pacientes con DM1 y obesidad. Czupryniak et al publicaron dos casos de pacientes obesos con DM1 quienes fueron sometidos a Bypass en Roux en Y (BGRY), reportando una importante mejoría del control glicémico, con descensos registrados en la hemoglobina glicosilada (HbA1C) de 9.5% a 5.7% en el primer caso y 10.4% a 7.3% en el segundo caso. Los autores sugerían que el BGRY conlleva una mejoría en la insulinoresistencia, afectando de esta manera de manera positiva el control glicémico. A los 2 años de la cirugía, los requerimientos de insulina se disminuyeron de 0.6 unidades/kilogramo a 0.5 unidades/kilogramo en el primer caso y de 0.95 unidades/kg a 0.78 unidades/kilogramo en el segundo [8].

En España solo dos casos han sido publicados por Fuertes y colaboradores, con pacientes del Hospital Clínico San Carlos en Madrid, en pacientes con DM1 y cirugía malabsortiva con seguimiento de más de 4 años, manteniendo un BMI dentro de la normalidad, concentraciones de hemoglobina glicada < 7%, reducción de sus necesidades de insulina en más del 50%, remisión de las comorbilidades y clara mejoría de su calidad de vida similar a lo observado en nuestra paciente.

La diabetes tipo 1 es un proceso de destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas en estadios tempranos de la enfermedad. Sin embargo, la posibilidad de desarrollar resistencia insulínica en estadios posteriores de la enfermedad es todavía plausible, así como puede ocurrir en sujetos no diabéticos. La evidencia sugiere que la existencia de resistencia hepática y periférica en DM1 ocurre de manera muy similar a la que se ha descrito en DM2.



En nuestro caso la cirugía bariátrica fue no solamente efectiva como tratamiento para la obesidad, sino que contribuyó al control glucémico, las comorbilidades asociada y la calidad de vida, como se puede inferir de los cuestionarios específicos realizados (BAROS). Otro aspecto a destacar es que la obligada terapia insulínica para esta paciente, no tuvo influencia negativa en cuanto a la pérdida ponderal, alcanzándose un PSP dentro del rango esperable para cualquier paciente con obesidad que se somete a cirugía bariátrica.

A pesar de ello, la cirugía bariátrica en pacientes con DM1 no está exenta de riesgos. De hecho, puede existir dificultad para el control glucémico durante las primeras horas del posoperatorio e incluso durante los primeros meses. El rápido descenso en los requerimientos insulínicos implica un verdadero reto terapéutico a la hora de titular la dosis y por otro lado, las consecuencias derivadas de las técnicas que comportan malabsorción podrían incrementar la variabilidad de los perfiles glucémicos. Todo esto conllevaría a un riesgo aumentado de episodios de hipoglucemias graves. Además, la pobre progresión de la dieta, la intolerancia selectiva a ciertos alimentos y los vómitos pueden dificultar un adecuado control metabólico a largo plazo e incluso pueden llevar a la presentación de cetoacidosis en algunos casos. Sin embargo, en nuestro caso no presentó durante el seguimiento importantes oscilaciones glucémicas.

La elección de la técnica quirúrgica (malabsortivas vs restrictivas) a utilizar es un tema controvertido. En nuestro caso se optó por el bypass gástrico al ser la técnica que ha demostrado mayor efectividad en reducir la resistencia insulínica y mejorar las comorbilidades a medio plazo, así como por ser la técnica de la que se disponía mayor experiencia por parte de los cirujanos de nuestro hospital. Acorde a esto, la paciente presentó una mejoría en la calidad de vida sin importantes deficit vitamínicos ni nutricionales y fue capaz de mantener un IMC muy aceptable si se compara con el prequirúrgico.

El sistema de evaluación BAROS (Bariatric Analysis and Reporting Outcome System), propuesto por Oria en 1998 [9,10], ha sido reconocido como una herramienta de gran valor para analizar integralmente los resultados que se logran con la cirugía bariátrica y se ha comenzado a aplicar de rutina en los resultados de cirugía bariátrica más reciente. En el caso de nuestra paciente pretendía determinar de manera objetiva el resultado a mediano y largo plazo para valorar el cambio en su calidad de vida, que estaba severamente afectado previo a la intervención quirúrgica y que dado su resultado (excelente), nos mostró un cambio importante en la funcionalidad en los ámbitos sociales evaluados sumado a la mejoría de los parámetros clínicos convencionales.

## Conclusión.

---

La prevalencia de síndrome metabólico en DM1 está incrementando en nuestras sociedades, con el aumento en la aparición de complicaciones crónicas, en el riesgo cardiovascular estimado y la morbimortalidad que ello implica. Las intervenciones en los estilos de vida, y la terapia intensiva pueden ser insuficientes en algunos casos seleccionados para alcanzar un control metabólico óptimo y esto puede suponer un reto terapéutico en estos pacientes incluso después de la disminución del exceso de peso y la mejoría de la sensibilidad a la insulina. La literatura disponible sugiere que la cirugía bariátrica puede plantearse como una alternativa terapéutica en pacientes con DM1 y obesidad severa que presenten insulinoresistencia y comorbilidades mayores (hipertensión arterial, dislipemia aterogénica, apnea obstructiva del sueño, etc.).

En definitiva, nuestro caso pone de manifiesto que en pacientes con DM-1 y obesidad mórbida refractaria al tratamiento médico, la cirugía bariátrica (aunque no exenta de riesgos) se muestra como un tratamiento eficaz en la consecución de una importante pérdida ponderal, y en la remisión o reducción de la mayor parte de las comorbilidades asociadas. Aún así la decisión debe ser planteada en un escenario multidisciplinar y se requieren estudios controlados y a largo plazo que permitan mostrar los riesgos y beneficios de la cirugía bariátrica en este perfil de pacientes.

## Bibliografía.

---

- [1] LIU LL, LAWRENCE JM, DAVIS C, et al. *Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for diabetes in youth study*. *Pediatric Diabetes*, 2010; 11(1), Págs. 4-11.
- [2] CONWAY B, MILLER RG, COSTACOU T, et al. *Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes*. *Diabet Med.*, 2010, Vol. 27, págs. 398-404.
- [3] CHILLARÓN, J. J.; BENAIGES, D.; PEDRO-BOTET, J. et al., *Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk*. *Metabolism*. 2014; 63(2):181-7.
- [4] PURNELL, J. Q.; HOKANSON, J. E.; MARCOVINA, S. M. et al. *Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. Diabetes Control and Complications Trial*. *JAMA*, 1998, Vol. 280, págs. 140-6.
- [5] LEROUX, C.; BRAZEAU, A.S.; Gingras, V. et al., *Lifestyle and cardiometabolic risk in adults with type 1 diabetes: a review*. *Can. J. Diabetes*, 2014, 38(1), págs. 62-9.
- [6] SJOSTROM, L.; NARBRO, K.; SJOSTROM, C. D.; et al. *Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects*. *N. Engl. J. Med.*, 2007, Vol. 357, págs. 741-752.
- [7] BUCHWALD, H.; ESTOK, R.; FAHRBACH, K. et al., *Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis*. *Am. J. Med.*, 2009, 122(3), Vol. 248-56.
- [8] DEFONZO, R. A.; SIMONSON, D.; FERRANNINI, E. *Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (noninsulindependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus*. *Diabetologia*, 1982, Vol. 23, págs. 313-319.
- [9] RIVAS, A.; OCEJO, S.; SIERRA, M. *Evaluación de la calidad de vida en pacientes sometidos a cirugía de obesidad mórbida*. *Medicina universitaria*, 2009, 11(45), págs. 243-246.
- [10] MOOREHEAD, M. K.; ARDELT-GATTINGER, E. et al. *The validation of the moorehead-ardelt quality of life questionnaire II*. *Obes. Surg.*, 2003, Vol. 13, págs. 684-692.

# Doctora, ¿y si tengo un síndrome de Cushing?

Vera  
L.

Cobo  
M.

Muñoz  
A.

Torres Vela  
E.

Servicio Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

## Caso Clínico.

Se trata de una paciente mujer de 50 años remitida a nuestras consultas para despistaje de hipercortisolismo en julio del año 2013. Entre sus antecedentes personales destaca: dislipemia, distimia, colitis ulcerosa (había precisado en numerosas ocasiones de corticoterapia durante largos periodos de tiempo desde su diagnóstico) y osteoporosis secundaria. Como antecedentes familiares de interés: un hermano fallecido de cáncer de pulmón a los 56 años. En tratamiento actual con mesalazina 500mg, clorazepato dipotásico 10mg, simvastatina 40 mg y risedronato 75mg. Fumadora habitual de unos 8-10 cigarros/día. No hábito enólico.

La paciente solicita a su Médico de Atención Primaria que la derive al especialista porque desde hacía unos meses y de forma brusca presentaba cambios físicos semejantes a los que experimentaba cuando iniciaba el tratamiento glucocorticoideo: ganancia ponderal de unos 5-6 kg de predominio abdominal junto a hinchazón facial. Además había iniciado medicación ansiolítica por presentar ánimo depresivo y ansiedad. Presentaba astenia intensa junto a debilidad generalizada que le impedía realizar sus actividades cotidianas. Menopausia a los 45 años. Refería que desde hacía tres años no había presentado ninguna recidiva de su enfermedad inflamatoria intestinal por lo que no se había instaurado tratamiento con corticoides. En la exploración física destacaba un fenotipo cushingoide: obesidad de distribución centrípeta que afecta a la cara, cuello y abdomen, plétora facial, alopecia, escasa estrías rojo-vinosas abdominales. No hiperpigmentación cutánea. Bradipsiquia. Cifras tensionales muy elevadas 181/106 mmHg. Peso 60 Talla 1,63 IMC 22,6 kg/m<sup>2</sup>.

Se inicia medicación antihipertensiva y se decide hacer una primera aproximación diagnóstica incluyéndola en el Proyecto Crisálida con los siguientes resultados: dos determinaciones de cortisol salival nocturno: 1,43 y 1,79 µg/dl (VN: 0,07-0,43 µ/dl) y cortisol tras 1 mg de dexametasona: 2,29 µg/dl. En la analítica general destaca una glucemia basal alterada (106mg/dl), una hipopotasemia leve 3,2 mEq/l y una elevación discreta de las transaminasas (GPT 38 U/l, GGT 35 U/l). Se completa con cortisol basal sérico 31,4 µg/dl, dos determinaciones de cortisol libre urinario: 483 y 916 mcg/24h, ACTH 23,3 pg/ml (VN pg/ml) y cortisol tras 8mg de dexametasona: 24 µg/dl. Testosterona 0,03 ng/ml (VN 0,1-0,8 ng/ml), DHEAS 0,39 µg/ml (VN 1,5-4,1 µ/ml). Resto de función hipofisario normal.

Se realiza un test de desmopresina, en el cual no hubo respuesta (figura 1). Se solicita una RMN con gadolinio de hipófisis-hipotalámico que informa de microadenoma de 3,7 mm en lóbulo hipofisario derecho.

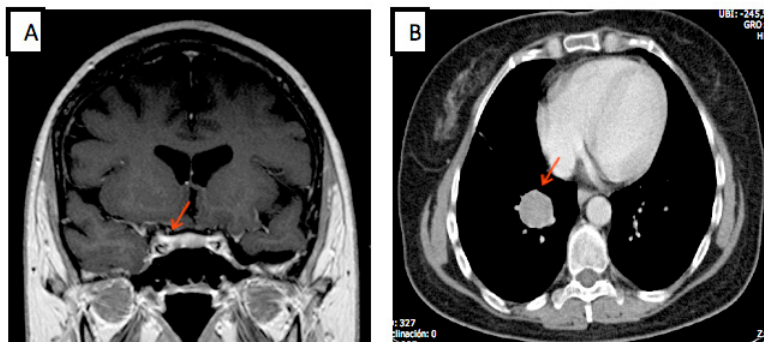


Figura 1.

A) RMN con contraste de hipófisis.

B) TAC torácico.

Tras confirmar la existencia del hipercortisolismo bioquímico y el difícil control de las cifras tensionales llegando a precisar de cuatro fármaco antihipertensivos se decide iniciar tratamiento con ketoconazol 200mg un comprimido cada 12horas en septiembre 2013 lo que permitió un control parcial del hipercortisolismo y de la tensión arterial con buena tolerancia al mismo sin presentar efectos secundarios. Dado los resultados de las pruebas complementarias se decide programar un cateterismo de senos petrosos y solicitar un TAC toraco-abdominal. En el TAC se informa de una nodulación pulmonar bien definida de 26,25mm x 24,25mm, de densidad media de 56 UH, con densidad homogénea y sin signos de desmoplasia o afectación mediastínica e hiperplasia bilateral de las glándulas suprarrenales. Por lo que se plantea el caso con Cirugía Torácica y se decide no realizar el cateterismo de senos petrosos.

Se realizó un octreoscan que fue compatible con la normalidad y un PET-TAC con 18F- FDG que sugería la presencia de una lesión neoplásica en el lóbulo inferior del pulmón derecho (SUV 4,07). Durante su seguimiento en consulta, la paciente refiere que presenta miodesopsias en el ojo derecho, por lo que se deriva a Oftalmología y es diagnosticada de trombosis de rama venosa temporal superior inferior y nasal inferior.

En enero del año 2014, la paciente se somete a intervención quirúrgica y se realiza una lobectomía inferior derecha y una linfadenectomía mediastínica. En el informe de anatomía patológica se describe con un tumor carcinoide atípico de 2,5 cms, que representa focos de infiltración en el parénquima pulmonar adyacente. No alcanza el extremo de resección bronquial. Ki67+ en menos del 2% de las células neoplásicas. Ganglios linfáticos sin alteraciones.

Al mes y medio se reevalúa clínicamente a la paciente que presenta mejoría evidente del fenotipo cushingoide y se precisa de la suspensión de la mediación antihipertensiva dada la tendencia a la hipotensión. Se solicita analítica donde se evidencia ACTH 7,2 pg/ml, cortisol basal sérico 7 µg/dl, y cortisol libre urinario 16,2 µ/dl. Se normalizaron las cifras de glucemia basal. Actualmente, la paciente continua con revisiones periódicas por el Servicio de Cirugía Torácica y por nuestro Servicio sin evidenciar enfermedad a distancia ni recidiva local.

## Discusión.

---

Presentamos un caso de síndrome de secreción ectópica de ACTH secundario a un tumor carcinoide atípico. El síndrome de Cushing endógeno es una entidad muy rara. Su incidencia es de 2-4 casos por millón de habitantes y año. El 80% de los casos son dependientes de ACTH, representando el síndrome de secreción ectópica de ACTH un 12%. Entre los tumores más frecuentes que se relacionan con la secreción ectópica de ACTH se encuentran: carcinoma pulmonar de célula pequeña (27%), carcinoide bronquial (21%), tumores pancreáticos (16%) y carcinoides tímicos (10%)<sup>1</sup>.

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing con variables y difieren en función de la severidad y duración del hipercortisolismo. Nuestra paciente presentó un cuadro de inicio brusco y que curiosamente fue reconocido por ella misma ya que había tomado corticoides en otras ocasiones lo que permitió realizar un diagnóstico dirigido y precoz. El cuadro clínico que presentó se caracterizó por obesidad central, cara de luna llena, juba de búfalo, pletora facial, cambios psicológicos, astenia, fragilidad capilar, estrías abdominales, HTA, disglucemia e hipopotasemia. Aunque ninguno de ellos es patognómico por sí mismo, la aparición de varios de ellos aumenta el índice de sospecha. El hecho que durante el seguimiento presentara una trombosis venosa ocular está en relación con el mayor riesgo de fenómenos tromboembólicos que tienen estos pacientes. La hipopotasemia y la HTA refractaria al tratamiento se explican porque los pacientes con síndrome ectópico suelen tener unas tasas de secreción de cortisol más elevadas que saturan la enzima renal protectora 11 $\beta$ -HSD de tipo 2, lo que da lugar a una HTA inducida por el cortisol [1,2].

Inicialmente la paciente fue incluida en el protocolo crisálida mostrando valores de cortisol salival y de cortisol tras 1 mg de dexametasona elevados por lo que se completó el estudio con cortisol libre urinario que confirmó de nuevo el hipercortisolismo. Siguiendo el algoritmo diagnóstico se solicitó la ACTH cuyos valores nos indicaban de que se trataba de un posible síndrome de Cushing ACTH dependiente (> 10 pg/ml) por lo que se solicitó una RMN y un test de desmopresina.

Una RMN debe de ser realizada en todos los pacientes con sospecha de síndrome de Cushing ACTH dependiente. Sin embargo, hay que tener en cuenta que esta técnica falla en identificar el tumor en casi un 50% de los casos y dada la alta prevalencia de adenoma hipofisario en la población en general (> 10%). Una RMN que identifique una lesión no puede ser utilizada únicamente para establecer el diagnóstico sobre todo cuando el tamaño de la lesión es inferior a 6mm, como ocurre en nuestro caso.

Los pacientes con enfermedad de Cushing de origen hipofisario responden en el 80-90% de los casos a la administración de desmopresina con liberación de ACTH. El test de desmopresina se considera positivo cuando el valor de ACTH se eleva por encima de 6 pg/ml o cuando la ACTH es mayor del 50% y/o cuando cortisol mayor del 20% respecto al valor basal. La prueba es sencilla de realizar, aunque su precisión no es óptima, la sensibilidad para pacientes con enfermedad de Cushing es del 82-87% y la especificidad de 85-91%. Se ha observado respuestas positivas hasta en el 36% de los pacientes con depresión y en 10% de los normales. En nuestro caso, los resultados se interpretaron como negativo, lo que apoya el posible origen ectópico [3].

Continuando con el algoritmo diagnóstico, tenemos un hipercortisolismo dependiente de ACTH con un adenoma hipofisario menor de 6 mm, por lo que el siguiente paso fue programar un cateterismo de senos petrosos que finalmente se anuló. El hecho de que el cuadro clínico fuera de inicio brusco con una hipotasemia leve, una HTA refractaria, que la paciente fuera fumadora y que tuviera como antecedentes familiar un hermano fallecido de cáncer de pulmón, nos llevó a solicitar un TAC toraco-abdominal, el cual permitió localizar la lesión pulmonar. Aunque el cateterismo de senos petrosos es la prueba que mejor discrimina el origen del síndrome de Cushing ACTH dependiente, se trata de una prueba compleja, invasiva, asociada a complicaciones (trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar o accidente cerebrovascular) y que requiere de un centro de referencia experimentado, que se debe de plantear cuando el diagnóstico diferencial sigue siendo dudoso [4,5].

Se inició tratamiento con Ketoconazol precirugía con el objetivo de conseguir normocortisolismo y control de las cifras tensionales antes de la intervención. La evolución perioperatoria fue buena sin presentar datos clínicos ni bioquímicos de de hipocortisolismo.

El tumor carcinoide representa el 1-2% de las neoplasias malignas de pulmón en adultos y aproximadamente un 20-30% de los tumores carcinoides. Los carcinoides típicos tienen un comportamiento menos. Desde el punto de vista histológico muestran un patrón neuroendocrino característico, con organización arquitectural, estromas manifiestos y patrón de crecimiento muy regular. La necrosis e infiltración del estroma y vasos están ausentes. Las las mitosis son muy raras, máximo 2 por cada 10 campos y la relación núcleo/citoplasma es baja.

El carcinoide atípico tiene capacidad de producir metástasis a distancia durante el seguimiento en el 18,8% de los pacientes. El patrón histológico neuroendocrino es también manifiesto, pero distintos hallazgos hacen patente su menor diferenciación histológica. Su patrón de crecimiento es menos regular. A semejanza de los carcinoides típicos el estroma es manifiesto, pero puede existir necrosis en tabiques y centros y ser observadas más de 2 mitosis por cada 10 campos. La sintomatología de los tumores carcinoides bronquiales se halla relacionada con la localización del tumor, la existencia o no de metástasis y la posible presencia de síndromes paraneoplásicos. El síndrome de Cushing ocurre en el 1-2% de los tumores carcinoides debido a la producción ectópica de ACTH, suele ocurrir de forma brusca y se asocia a hipokaliemia [6].

Como conclusión presentamos un caso de síndrome de Cushing ACTH dependiente, en el que la aparición brusca del cuadro, la hipokaliemia y un test de desmopresina sin respuesta nos oriento hacia un posible origen ectópico del mismo evitando así realizar otras pruebas diagnósticas más complejas e invasivas.

### Conclusión.

---

La prevalencia de síndrome metabólico en DM1 está incrementando en nuestras sociedades, con el aumento en la aparición de complicaciones crónicas, en el riesgo cardiovascular estimado y la morbimortalidad que ello implica. Las intervenciones en los estilos de vida, y la terapia intensiva pueden ser insuficientes en algunos casos seleccionados para alcanzar un control metabólico óptimo y esto puede suponer un reto terapéutico en estos pacientes incluso después de la disminución del exceso de peso y la mejoría de la sensibilidad a la insulina. La literatura disponible sugiere que la cirugía bariátrica puede plantearse como una alternativa terapéutica en pacientes con DM1 y obesidad severa que presenten insulinoresistencia y comorbilidades mayores (hipertensión arterial, dislipemia aterogénica, apnea obstructiva del sueño, etc.).

En definitiva, nuestro caso pone de manifiesto que en pacientes con DM-1 y obesidad mórbida refractaria al tratamiento médico, la cirugía bariátrica (aunque no exenta de riesgos) se muestra como un tratamiento eficaz en la consecución de una importante pérdida ponderal, y en la remisión o reducción de la mayor parte de las comorbilidades asociadas. Aún así la decisión debe ser planteada en un escenario multidisciplinar y se requieren estudios controlados y a largo plazo que permitan mostrar los riesgos y beneficios de la cirugía bariátrica en este perfil de pacientes.

### Bibliografía.

---

- [1] VARGAS, M. L.; DA COSTA, C. V. *Prevalencia, etiología y cuadro clínico del síndrome de Cushing*. Endocrinol. Nutr., 2009, 56(1), págs. 32-39.
- [2] BOSCARO, M.; ARNALDI, G. *Approach to the patient with possible Cushing's syndrome*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2009, Vol. 94, págs. 3.121-3.131.
- [3] NIEMAN, L. K.; BILLER, B. M.; FINDLING, J. W. *et al.*, *The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2008, Vol. 93, Vol. 1.526-1.540.
- [4] FLOREZ, J. C.; SHEPARD, J. O.; KRADIN, R. L. *Case 17-2013: A 56-Year-Old Woman with Poorly Controlled Diabetes Mellitus and Fatigue*. N. Engl. J. Med., 2013, Vol. 368, págs. 2.126-2.136.
- [5] SANTOS, S.; SANTOS, E.; GAZTAMBIDE, S. *et al.*, *Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing*. Endocrinol. Nutr., 2009, 56(2), págs. 71-84.
- [6] THOMAS, C. F.; JAMES, R. J. *Bronchial carcinoid tumors: Epidemiology, risk factors, classification, histology, diagnosis and staging*. UpToDate, 2013.

# Mujer de 74 años con poliuria y polidipsia. ¿Un simple caso de diabetes insípida?

**Mariscal**  
G.

**González**  
I.

**Rodríguez**  
P.

**Hidalgo**  
A.

**Rebollo**  
M. I.

Complejo Hospitalario de Huelva

## Caso Clínico.

---

Presentamos el caso de una mujer de 74 años con antecedentes personales de: No alergias medicamentosas conocidas, cardiopatía isquémica revascularizada, taquicardia supraventricular por reentrada ablada. Hemorragia digestiva alta por úlceras gástricas de estrés, insuficiencia venosa, glaucoma y cataratas.

Refiere que a los diez días de realizarse una intervención quirúrgica con anestesia general (artroplastia con colocación de prótesis de rodilla), comienza con polidipsia y poliuria de unos 10 litros diarios. Además cuadro de mareos y cierto malestar general inespecífico desde la intervención.

A la exploración física presenta un buen estado general, se encuentra consciente, orientada en tiempo, espacio y persona, bien hidratada y perfundida, eupneica en reposo, tolerando el decúbito. TA 167/95. Peso 87,7 Kg. Talla 150 cm. IMC 31,11 kg/m<sup>2</sup>. Auscultación cardiaca con corazón rítmico y sin soplos. Auscultación respiratoria con buen murmullo vesicular, sin ruidos sobreañadidos. Abdomen blando y depresible, no doloroso, sin masas ni megalias, no signos de peritonismo. Miembros inferiores con ligeros edemas con fovea bimaolares. Neurológicamente, pupilas isocóricas, normorreactivas a la luz, movimientos oculares conservados, no signos de irritación meníngea, no focalidad neurológica, no disimetría, fuerza y sensibilidad conservadas, reflejos osteotendinosos conservados, reflejo cutáneo-plantar flexor bilateral. Campimetría por confrontación normal.

Se realiza una analítica básica con hemograma, coagulación, función renal e iones normales. La glucosa se encuentra en el límite bajo (72 mg/dL). Además, sistemático de orina y radiografía de Tórax que también son normales. Se realiza RMN del eje hipotálamo-hipofisario (Imagen 1), que muestra un importante engrosamiento del infundíbulo hipofisario con captación de contraste. Ante la sospecha de diabetes insípida, comenzamos tratamiento con desmopresina a dosis de 0,2 mg por las noches.



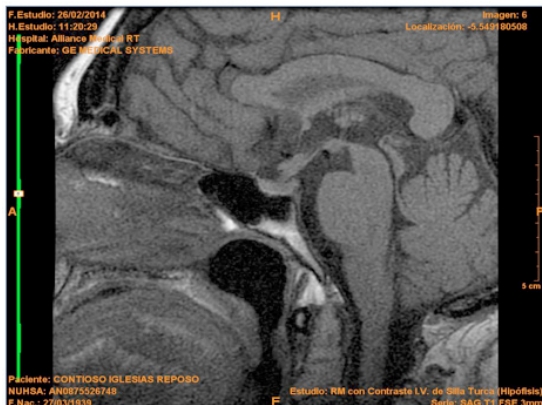


Imagen 1.

El diagnóstico diferencial de las patologías que producen un engrosamiento del infundíbulo hipofisario, comprende principalmente enfermedades congénitas, lesiones inflamatorias y neoplasias. Entre las congénitas, las más frecuentes son la hipoplasia hipofisaria, la duplicación del tallo y la displasia septoóptica. Las lesiones inflamatorias más frecuentes son la hipofisitis granulomatosa o linfocítica, sarcoidosis, histiocitosis y el tuberculoma. Respecto a las neoplasias, las más predominantes son los disgerminomas, el pituitoma (suele haber expansión supraselar y compresión de nervio óptico), glioma, linfoma y las metástasis (mama, pulmón...).

Por tanto, completamos el estudio del resto del eje hipotálamo-hipofisario: TSH 2,66, T4 libre 1,58 ng/dl; Cortisol basal 14,75 mcg/ml; ACTH basal 24 pg/ml; FSH 14,8 mUI/ml, LH 4,7 mUI/ml, estradiol 19,2 pg/ml; Prolactina 12,7 ng/ml; IGF-1: 48,4 ng/ml (normal en adultos 55-225 ng/ml). Solicitamos campimetría al servicio de Oftalmología, mostrando una cuadrantanopsia superior bitemporal muy excéntrica. Por último, solicitamos marcadores tumorales, ECA, ANA, ANCA, Ac antiperoxidasa y se realiza Mantoux siendo todo normal. Con todos estos datos, el diagnóstico de presunción es el de Infundibuloneurohipofisitis linfocítica.

En la evolución de la paciente, hubo que aumentar la dosis de desmopresina, hasta una dosis total de 0,1 mg cada 8 horas. Existen dudas respecto a una posible insuficiencia suprarrenal (glucemia basal en límite, cuadro de mareos y malestar, aunque ACTH y cortisol son normales), por lo que añadimos al tratamiento hidrocortisona 20 mg cada 8 horas que se cambia posteriormente a dexametasona 2 mg cada 24 horas. A los 3 meses se realiza un control radiológico por RMN, que no muestra cambios respecto al estudio previo.

Se nos plantea la duda de si es necesario ser agresivos y realizar una biopsia transfenoidal para tener un diagnóstico definitivo y plantear un tratamiento definitivo, o si ser más conservadores y realizar controles hormonales y radiológicos periódicos.

## Discusión.

La hipofisitis es una patología poco frecuente que abarca un amplio espectro de lesiones inflamatorias que pueden afectar a la hipófisis y el tallo hipofisario. Las hipofisitis más frecuentes son las de origen primario: linfocítica, granulomatosa y xantomatosa; además, se han descrito formas secundarias originadas por lesiones focales y enfermedades sistémicas.

## Discusión.

---

La hipofisitis linfocítica, también denominada hipofisitis autoinmune, es la inflamación por causa autoinmune de la glándula hipofisaria. Es la forma más frecuente de las inflamaciones crónicas que afectan primariamente a la hipófisis. Según la extensión del proceso inflamatorio se distinguen varios tipos de hipofisitis linfocítica: Adenohipofisitis linfocítica, cuando se limita a la hipófisis anterior; infundibuloneurohipofisitis linfocítica, si alcanza al tallo infundibular y exclusivamente al lóbulo posterior de la hipófisis; o panhipofisitis linfocítica, cuando afecta a la adenohipofisitis, el infundíbulo y la neurohipofisitis.

La descripción clínica del proceso y su atribución a un mecanismo autoinmunitario fueron realizadas por Goudie et al en 1962, quienes reportaron el caso de una mujer de 22 años que murió por una crisis de insuficiencia suprarrenal posterior a su segundo parto y en el estudio necrópsico encontraron ambas suprarrenales atroficas, tiroiditis linfocítica y una hipófisis pequeña con amplia infiltración linfoide, concluyendo que la asociación entre ambas lesiones no era fortuita y postularon un probable origen autoinmune, llamándose posteriormente a esta entidad hipofisitis autoinmune.

Las publicaciones de adenohipofisitis diagnosticadas mediante biopsia transesfenoidal se realizaron en 1980 por Quencer y Mayfield et al. La infundibuloneurohipofisitis la describieron en 1970 Saito et al, en una mujer asmática de 66 años con un cuadro de deshidratación grave que respondió satisfactoriamente a la administración de vasopresina; falleció a los 2 meses por un ataque agudo de asma, y en la necropsia se demostró un infiltrado linfocitario y de células plasmáticas que ocupaba la neurohipofisitis y el infundíbulo. La panhipofisitis fue documentada en 1991 por Nussbaum et al en un varón de 40 años que refería 3 meses de cefaleas, impotencia, poliuria y polidipsia. Se intervino por vía transesfenoidal y se apreció que la silla turca estaba ocupada por un tejido fibroso; el estudio histológico demostró una infiltración de la adenohipofisitis y la neurohipofisitis por linfocitos, células plasmáticas e histiocitos.

La etiología autoinmune, aún sin cumplir todos los criterios necesarios para considerarse como tal, está avalada por los siguientes datos: Relación con otras enfermedades autoinmunitarias hasta en un 50% de los casos (enfermedad tiroidea autoinmune, con mayor frecuencia tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves y tiroiditis suabguda; adrenalitis autoinmune; anemia perniciososa y diabetes mellitus tipo 1). Con menos frecuencia se ha descrito en relación con síndrome pluriglandular autoinmunitario tipo 2, vitíligo, parotiditis linfocítica, celiacuía, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide. Desde el punto de vista genético, se ha relacionado con la presencia de haplotipos HLA DR4 y DR5.

La enfermedad autoinmune relacionada puede preceder o aparecer posteriormente en el seguimiento de la hipofisitis linfocítica. Hay clara evidencia de relación con el embarazo y el posparto (el 57% de las hipofisitis acontecen en el periembarazo). Evidencia de lesiones características en el tejido hipofisario afectado, con infiltrados linfoplasmocitarios en las muestras obtenidas de biopsias y autopsias. Presencia de anticuerpos antihipofisarios. En animales de experimentación se evidencia de forma indirecta el origen autoinmune de la enfermedad: hipofisitis linfocitaria inducida por inoculación de antígenos (extractos de placenta humana, gonadotropina coriónica humana y extractos de hipófisis animal). Mejoría con tratamiento inmunosupresor (corticoides, metotrexato o azatioprina).

Clínicamente puede ser muy variado, según la extensión de la glándula afectada. Los síntomas principales son aquellos producidos por compresión selar (trastornos visuales y cefalea), hipopituitarismo (disminución de la producción de TSH, ACTH, gonadotropina y prolactina, con el correspondiente hipotiroidismo, insuficiencia adrenal, hipogonadismo o imposibilidad para lactar), diabetes insípida (por inflamación de la neurohipofisitis) e hiperprolactinemia (que se manifiesta con oligomenorrea/amenorrea y galactorrea) (Tabla 1).

Síntomas	AHL (%)	INHL (%)	PHL (%)
Cefalea	53-60	13	41
Alteraciones visuales	40-43	3	18
Déficit de corticotropina	42-65	8	19
Hipotiroidismo	18	0	17
Hipogonadismo	12	3	14
Inhibición de la lactancia	11	0	5
Polidipsia y poliuria	1	98	83
Hiperprolactinemia	23-30	5	17

Tabla 1.

Manifestaciones clínicas de las hipofisitis linfocíticas según extensión de la afección hipofisaria.

AHL: adenohipofisitis linfocítica  
INHL: infundibulo neurohipofisitis linfocítica  
PHL: panhipofisitis linfocítica.

La RM de hipófisis es la técnica de imagen de elección para la caracterización de las lesiones selares. En el 75-90% de los casos de hipofisitis autoinmune se observa crecimiento hipofisario y suele ser simétrico y de densidad homogénea antes del contraste. En el 70% se observa realce de la lesión tras la administración de contraste. En la infundibuloneurohipofisitis se observa engrosamiento del tallo hipofisario, con un diámetro de más de 3.5 mm en la eminencia media del hipotálamo. Hay un marcado realce del tallo tras la administración de gadolinio, que se puede extender a la parte inferior del hipotálamo, y pérdida de la hiperintensidad de la neurohipófisis en las imágenes en secuencia T1. Esta ausencia de señal se puede observar en el 10% de los sujetos normales. Los marcadores inmunológicos, aunque se ha intentado utilizarlos para el diagnóstico, han mostrado muy poca utilidad, lo que probablemente sea un reflejo de la mayor importancia de las células T en la patogenia de la enfermedad. Se ha determinado los anticuerpos contra la hipófisis con técnicas y sustratos muy diversos y su sensibilidad, en el caso de la adenohipofisitis linfocítica, no ha superado el 36%. La especificidad es baja, puesto que se observa anticuerpos contra la hipófisis en otros procesos como la enfermedad de Cushing, los adenomas hipofisarios, la silla turca vacía, el síndrome de Sheehan y otras enfermedades autoinmunitarias, como la diabetes mellitus tipo 1, la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves. Los anticuerpos antihipofisarios, en general, no están disponibles para su utilización en la práctica clínica.

Las lesiones que producen un engrosamiento del infundíbulo hipofisario, comprenden principalmente enfermedades congénitas (hipoplasia hipofisaria, la duplicación del tallo y la displasia septoóptica), las lesiones inflamatorias (la hipofisitis granulomatosa o linfocítica, sarcoidosis, histiocitosis y el tuberculoma) y con las neoplasias (germinoma, pituitoma, glioma, linfoma y las metástasis). La confirmación del diagnóstico de hipofisitis se realiza con estudio histopatológico. Macroscópicamente, la glándula hipofisaria puede estar normal, aumentada de tamaño o atrófica; estos diferentes aspectos probablemente representan las distintas etapas del curso evolutivo de la enfermedad. La hipófisis tiene un color blanquecino, grisáceo o amarillento. La lesión puede ser encapsulada, circundar la hipófisis o estar adherida a la pared de la silla turca. Microscópicamente, se caracteriza por un infiltrado linfocítico policlonal difuso y células plasmáticas que modifican la estructura normal de la hipófisis. Esta infiltración masiva está constituida por células T y B, principalmente T activadas con expresión dominante del marcador CD4 y macrófagos que expresan el marcador MT1. El predominio de células T sobre las B es similar al observado en otras enfermedades autoinmunitarias como la tiroiditis de Hashimoto o la diabetes tipo 1. Sin embargo, lo invasivo del procedimiento y riesgos potenciales limitan su realización.

El tratamiento de la hipofisitis autoinmune consiste en la sustitución de las deficiencias hormonales y el empleo de corticosteroides. Las dosis superiores al equivalente a 10 mg/día de prednisona son efectivas para reducir el crecimiento hipofisario en el 62.5% de los casos. De acuerdo con algunos estudios, el tratamiento médico es más eficaz cuando la evolución de la enfermedad es inferior a 6 meses. Otros autores han sugerido otros tratamientos inmunosupresores tales como metotrexato o azatioprina.

El pronóstico de la hipofisitis es variable, y depende fundamentalmente del grado de infiltración inflamatoria, la duración, fibrosis residual y respuesta al tratamiento. En algunos casos puede haber persistencia de algún déficit hipofisario. El tiempo de seguimiento es variable en función de la recuperación. Si la recuperación es parcial, se debe complementar y confirmar el estudio de la alteración funcional. Adicionalmente, se debe vigilar, mediante RM y exámenes oftalmológicos, la evolución de la alteración morfológica. En caso de que coexista otra enfermedad autoinmune, es necesario el seguimiento y tratamiento simultáneo de la misma. En forma similar a lo descrito en la literatura, se documentó mejoría espontánea en algunos casos y también asociada con el uso de corticosteroides.

---

### Conclusión.

La hipofisitis autoinmune es una entidad que se debe considerar en toda pérdida súbita de la función de algún eje hormonal hipofisario con la presencia de una lesión compatible. La diabetes insípida es la manifestación clínica más frecuente en la infundibuloneurohipofisitis. Es indispensable un abordaje sistemático que incluya la realización de RM al inicio y al seguimiento, la búsqueda de otras enfermedades autoinmunes y descartar la presencia de otras enfermedades infiltrativas menos frecuentes compatibles con el cuadro clínico. El diagnóstico definitivo siempre es histológico, pero hay que tener en cuenta la agresividad de la prueba quirúrgica, por lo que se hace importante la vigilancia estrecha para definir el tratamiento y seguimiento en estos casos.

---

### Bibliografía.

- REDHU, R.; NADKARNI, T.; MAHESH, R. *Diabetes insipidus associated with a thickened pituitary stalk in a case of Langerhans Cell Histiocytosis*. J. Pediatr. Neurosci., 2011, Vol.6, págs. 62-64.
- LYPSCOMBE, L.; ASA, S.; EZZAT, S. *Management of Lesions of the Pituitary Stalk and Hypothalamus*. The Endocrinologist, 2003, Vol. 13, págs. 38-51.
- RUPP, R.; MOLITCH, M. *Pituitary stalk lesions*. Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes., 2008, Vol. 15, págs. 339-345.
- KALSAS, G. A et al. *Hypothalamo-Pituitary Abnormalities in Adult Patients with Langerhans Cell Histiocytosis: Clinical, Endocrinological, and Radiological Features and Response to Treatment*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, Vol. 85, págs. 1.370-1.376.
- CATALÁ, M.I.; GILSANZ, A.; GIRBÉS, J. *Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de las hipofisitis*. Endocrinol. Nutr., 2008, Vol. 55, págs. 44-53.
- CATUREGLI, P. et al. *Autoimmune Hypophysitis*. Endocrine Reviews, 2005, Vol. 26, págs. 599-614.
- TENORIO, E.; CAMPOS, E.; ORTEGA, M. R. et al., *Mujer con cefalea y alteraciones visuales: Hipofisitis vs adenoma hipofisario*. Endocrinol. Nutr., 2009, Vol. 17, págs. 81-83.

# Vicisitudes de una paciente diabética hasta llegar a su diagnóstico etiológico: implicaciones de un diagnóstico tardío de la DM Tipo Mody.

**Ariadel**  
D. G.

**Gómez**  
E.

**Gros**  
N.

**González**  
B.

**Gallego**  
C.

**Dueñas**  
S.

**Romero**  
A. R.

**Jiménez**  
I.

**Guerrero**  
R.

**Losada**  
F.

**Martínez Brocca**  
A.

**Mangas**  
M.A.

**Acosta**  
D.

**Pumar**  
A.

UGC Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

---

## Introducción.

La diabetes monogénica constituye un grupo minoritario dentro de los tipos de diabetes constituyen alrededor de 1%; es una patología infra diagnosticada, producto de la falta de conocimiento, tanto en su presentación clínica como en su implicación diagnóstico-terapéutica.

Las formas clásicas de diabetes están difundida en el personal sanitario y en la población en general; pero existe un grupo heterogéneo de diabetes que se expresa como hiperglucemias moderadas en gente joven, con intensa agregación familiar; como la que describió por primera vez el Dr. Fajan en 1960 en la que se percató de la respuesta a sulfonilurea, denominándola Maturity – Onset Type Diabetes of Childhood or of the Young (MODY); termino que se emplea hasta la actualidad, se conoce más de una decena de formas genéticas responsables de la presentación de este tipo de diabetes mellitus, en la que está implicado un solo gen en su etiología.

La investigación en estas formas de diabetes, han abierto el debate de la implicación fisiopatológica del manejo terapéutico de la diabetes.

A continuación se describe un caso clínico de DM tipo MODY, en el que puede determinar la necesidad de una correcta tipificación de la fisiopatología de la diabetes barajando la posibilidad de diabetes monogénica.

### Caso clínico.

---

Mujer de 29 años, diagnosticada de DM a los 4 años de edad. De los datos recogidos al diagnóstico, destacan glucemia en ayunas de 132 mg/dl y SOG con glucemia basal de 138 mg/dl y a las 2 horas de 180 mg/dl. Se emitió el diagnóstico etiológico de DM tipo 1 en base a la edad de presentación. Reseñar que tenía los siguientes antecedentes familiares al diagnóstico: Padre de 34 años con DM tipo 2 diagnosticada a los 30 años de edad, en tratamiento dietético, abuela paterna con DM tipo 2 insulín-requiere y 3 tías maternas con DM tipo 2 en tratamiento oral.

Fue insulínizada con 2 dosis de Insulina NPH 6 UI D y 2 UI C (0,31 UI/Kg; Peso 25,5 Kg). Durante su evolución su control metabólico fue óptimo (HbA1c 4.8-6.4%) sin hipoglucemias y con unos requerimientos de insulina que oscilaron entre 0,5-0,9 UI/Kg de peso.

A la edad de 12 años comenzó con hipoglucemias postprandiales que obligaron a la reducción progresiva de la dosis de insulina hasta su suspensión. Ante la persistencia de las hipoglucemias tras la retirada de la insulina, se procedió a su ingreso hospitalario.

El estudio de hipoglucemia, incluida la prueba de ayuno, fue normal, salvo por la existencia de una muy elevada tasa de anticuerpos anti-insulina. Fue dada de alta con el diagnóstico de hipoglucemia por anticuerpos anti-insulina exógena

Entre las determinaciones realizadas en el ingreso, destacar la presencia de un péptido C elevado de 5.5 ng/ml y anticuerpos Anti GAD e IA2 negativos, que descartaban el diagnóstico de DM tipo 1.

Todos estos datos, junto a los antecedentes familiares de DM de aparición a edad temprana y el comportamiento clínico de la diabetes de la paciente, orientó el diagnóstico hacia una posible DM MODY 2. Se solicitó el estudio genético, obteniéndose una mutación del gen de la glucocinasa en heterocigosis.

Tras el diagnóstico de DM tipo MODY 2, se indicó tratamiento dietético. La paciente ha evolucionado perfectamente con un control metabólico excelente y libre de complicaciones. Comentar que los niveles de anticuerpos anti insulina, fueron disminuyendo progresivamente hasta su normalización.

### Discusión.

---

La diabetes monogénica constituye un grupo minoritario dentro de los tipos de diabetes constituyen alrededor de 1%; es una patología infra diagnosticada, producto de la falta de conocimiento, tanto en su presentación clínica como en su implicación diagnóstico-terapéutica.

Las formas clásicas de diabetes están difundida en el personal sanitario y en la población en general; pero existe un grupo heterogéneo de diabetes que se expresa como hiperglucemias moderadas en gente joven, con intensa agregación familiar; como la que describió por primera vez el investigador norteamericano Stefan Fajan en 1960 el que se percató de la respuesta a sulfonilurea, denominándola Maturity – Onset Type Diabetes of Childhood or of the Young (MODY); termino que se emplea hasta la actualidad, con el conocimiento de más de una decena de formas genéticas responsables de la presentación de este tipo de diabetes mellitus, en la que está implicado un solo gen en su etiología.

Dentro del denominado grupo de diabetes monogénica se encuentran un grupo heterogéneo de entidades que tienen en común el defecto de un solo gen, como las siguientes:

- La diabetes monogénica vinculada a procesos autoinmunes que posee características de DM tipo 1 y se asocia a poli endocrinopatías la conocida como síndrome APECED (autoinmune polyendocrinopathy-candidia

sis-ectodermal dystrophy) por mutación del gen AIRE o el síndrome IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome) por alteraciones en FOXP3.

- Defectos monogénicos relacionados a la acción periférica de la insulina: entre las que podemos nombrar a: Síndrome de Donohue, síndrome de la resistencia a la insulina tipo A, síndrome de Rabson-Mendenhall.
- Lipodistrofia de origen Periférico.
- Los defectos monogénicos a nivel de la célula beta: dentro de esta la diabetes neonatal y la diabetes de la infancia o de adultos jóvenes. En este artículo nos centraremos en hablar de la diabetes monogénica de la infancia y adulto joven.

### **Diabetes monogénica en el adulto joven por defecto de la célula beta pancreática.**

Hasta la actualidad encontramos más de una decena de defectos genéticos que originan este tipo de diabetes; y en el transcurso de su estudio se ha determinado una serie de criterios para la sospecha diagnóstica, entre los que encontramos: La edad menor de 25 años, antecedentes de diabetes en 2 líneas familiares, y reserva pancreática intacta. Estos criterios podrían no ser totalmente estrictos, ya que la presencia de diabetes no diagnosticada en edad temprana puede serlo en la edad adulta y podríamos encontrar diabetes monogénica en adultos mayores, las mutaciones esporádicas sin agregación familiar podrían originar diabetes de Novo.

Encontramos 6 tipos de diabetes MODY por la alteración de 6 genes: alteración del gen que codifica la enzima glucoquinasa (MODY2) y genes que codifican factores de transcripción en la célula beta-pancreática: el factor nuclear de hepatocitos 4 (HNF-4 a - MODY1); El factor nuclear de hepatocitos 1 a (HNF-1 un - MODY3); Factor de promotor de insulina (IPF1 - MODY4); Factor nuclear de hepatocitos 1 b (HNF-1 b - MODY5) y NeuroD/Beta2 (MODY6).

### **Hiperglucemia leve en ayunas de carácter familiar MODY 2.**

Debe a la alteración del gen que codifica a la enzima de la glucocinasa que interviene en la catalización en el primer paso en el metabolismo de la glucosa-6-fosfato, disminuye la actividad enzimática de la proteína y la afinidad por la glucosa; se inhibe el primer paso para iniciar la secreción de insulina, con lo que el umbral de glucosa para la estimulación de la secreción de insulina aumenta; entre otras alteraciones que se presenta es la reducción de glucógeno hepático, y reducción de la gluconeogénesis con lo que se produce hiperglucemia postprandial.

Su clínica inicia nacimiento con hiperglucemias leves basales de 110-125 mg/dl sin que se llegue a diagnosticar en la infancia y sí en la adolescencia y edad adulta, hay un porcentaje que se diagnostica en el embarazo. No hay evidencia que se asocie a complicaciones micro ni macrovasculares. El tratamiento es dieta no está indicado el tratamiento farmacológico; y requiere mayor interés el tratamiento durante la gestación, el cual va a depender de si la madre o el feto es o no portador de la mutación (este aspecto se ha intuido según el crecimiento intrauterino del feto); así tenemos que si el feto es el portador de la mutación y la madre no está afectada, puede producir una reducción media de peso de 500 g al nacer, producto del hipoinsulinismo fetal secundario a la mutación; si ambos son portadores madre e hijo, la hiperglucemia materna llegará al umbral glucémico del feto produciendo una secreción normal de insulina fetal llegando a su peso normal en el nacimiento; y es la madre la portadora y no el feto, la hiperglucemia materna provoca un aumento de la secreción de insulina fetal pudiendo incrementar el peso al nacer en 600 g. El tratamiento de este tipo de diabetes en la gestación tiene también importancia, ya que si la paciente y el feto son portadores el tratamiento de la hiperglucemia en la madre produce una disminución del umbral glucémico, por lo cual no se vence el hipoinsulinismo fetal (portador) y hay bajo peso al nacer

La investigación en estas formas de diabetes, han abierto el debate de la implicación fisiopatológica del manejo terapéutico de la diabetes. Por este motivo es importante el diagnóstico molecular, aunque sería importante la determinación de portador del feto, siendo esto difícil de realizar; por lo que se ha considerado el control ecográfico del perímetro abdominal iniciando tratamiento insulínico en caso de aumento del perímetro abdominal por encima del percentil 70.

#### **Diabetes familiar de inicio juvenil (MODY-HNF1A o MODY3 y MODY-HNF4A o MODY1).**

La presencia de estas mutaciones puede producir diabetes en la edad pospuberal, se dan en heterocigosis, la penetrancia del rasgo diabético es superior al 90% alcanzada la cuarta década de la vida. La mayoría de los casos se presentan asintomáticos, destaca la presencia de alteración de glucemia postprandial dando alteración en la sobrecarga oral de glucosa. Una característica peculiar de estos tipos de diabetes en la reducción del umbral de excreción renal de glucosa, presentando glucosuria ante cifras de glucemia menores a las habituales (140-150 mg/dl). En estos tipos de diabetes pueden existir descompensaciones en su control existiendo la posibilidad de complicaciones micro y macrovasculares. El tratamiento se basa en fármacos secretagogos como sulfonilureas o glinidas. Debido a la gran similitud clínica entre MODY 1 y 3 y la mayor prevalencia de MODY 3; el despistaje genético se inicia con la detección de HNF1a y solo en caso de no encontrar mutación en esta, se inicia estudio de la mutación de HNF4a, y si se encuentra mutación de HNF4a se debe de pasar a buscar mutación inversa.

#### **MODY4.**

El IPF1 es un factor de transcripción, ubicado en el cromosoma 13, que regula el desarrollo del páncreas y la expresión de otros genes. Se describió en homocigosis con ausencia de páncreas y en heterocigotos presentaban diabetes de inicio temprano. Su prevalencia es baja, así como su penetrancia con debut clínico pasados los 50 años. Su forma clínica es muy variable pero menor que las mutaciones del gen HNF-1 $\alpha$ .

#### **MODY5.**

Gen HNF-1 $\beta$ ; situado en el cromosoma 17. Tiene poca prevalencia, su forma de presentación es parecida a la mutación en HNF-1 $\alpha$ . Son frecuentes las complicaciones microvasculares, especialmente la retinopatía, la proteinuria y las alteraciones renales que no son consecuencia de la nefropatía diabética. Se observan quistes renales, se asocia con agenesia gonadal. Los pacientes con MODY-HNF1b no presentan una buena respuesta al tratamiento con fármacos secretagogos. Dada la heterogeneidad de la clínica, el tratamiento habrá que adecuarlo a las circunstancias concretas del paciente, teniendo que elegir entre control dietético, fármacos que aumentan la sensibilidad a la insulina o la propia insulina.

#### **MODY6.**

Gen neuroD1 ( $\beta$  2); este gen ubicado en el cromosoma 2, regula el desarrollo pancreático y la expresión del gen de insulina.



## Conclusiones.

---

Aunque presentan una baja prevalencia que puede llegar al 1% en algunas series, la importancia radica en saber diferenciarla de los otros tipos de Diabetes mellitus clásica DM tipo 1 y 2 con las que suelen ser confundidas, profundizando el estudio e interpretando la fisiopatología que conlleva este tipo de diabetes.

La mala interpretación de los datos al filiar la diabetes puede repercutir en la forma de manejo y pronóstico; podemos citar el manejo del MODY 2 en el que el tratamiento es dietético y su pronóstico sin complicaciones micro ni macrovasculares; hasta llegar al MODY 1 y 3 que tiene unos mayores niveles de glucemia y requieren tratamiento, respondiendo a las sulfonilureas, pudiendo presentar complicaciones a largo plazo. Otro dato a tener en cuenta en el consejo genético y el manejo de la diabetes en el embarazo como lo que se ha descrito en el MODY 2.

Se ha encontrado biomarcadores que pueden ayudar en la diferenciación con otros tipos de Diabetes como son los niveles de Proteína C bajas en la afectación de gen de la HNF1a a diferencia de la DM tipo 2 en la que está elevada. Otra útil herramienta de diferenciación con DM tipo 1 es la determinación de los niveles de péptido C que serán normales en la diabetes de origen monogénico.

## Bibliografía.

---

- BONNER, C.; NYHAN, K. C.; BACON, S. *et al.* Identification of circulating microRNAs in HNF1A-MODY carriers. *Diabetologia*, 2013, Vol. 56, págs. 1.743-1.751.
- STANESCU, D. E.; HUGHES, N.; KAPLAN, B. *et al.*, Novel presentations of congenital hyperinsulinism due to mutations in the MODY genes: HNF1A and HNF4A. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012, Vol. 97, págs. 2.026-2.030.
- BLANCO, A. J. *Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pii Sunyer, Barcelona.* ¿Por qué debemos preocuparnos de diagnosticar una diabetes monogénica?. *Av. Diabetol.*, 2013, 29(5), págs. 126-132.
- CASAMITJANA, R.; ORIOLA, J.; CONGET, I. *Diabetes tipo MODY: características clínicas, bioquímicas y Moleculares.* Ed. Cont. Lab. Clín., 2004, Vol.7, págs. 21-27.
- THANABALASINGHAM, G.; PAL, A. SELWOOD, M. P. *et al.* Systematic assessment of etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care*, 2012, Vol. 35, págs. 1.206-1.212.

# Diabetes mellitus y enfermedad relacionada con IgG4.

**Dueñas**  
S.

**Guerrero**  
R.

**Romero**  
A.

**Jiménez**  
I.

**Gros**  
N.

**González**  
B.

**Ariadel**  
D. G.

**Gómez**  
E.

**Gallego**  
C.

**Pumar**  
A.

**Soto**  
A.

UGC Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

Instituto de Biomedicina de Sevilla (Ibis)

## Introducción.

La enfermedad relacionada con IgG4 (ERIgG4) es una entidad sistémica de reciente descripción que tiene características serológicas, radiológicas y patológicas únicas. Los hallazgos distintivos de esta enfermedad comprenden niveles elevados de IgG4, presencia de densos infiltrados linfoplasmocitarios, abundantes células plasmáticas con positividad para IgG4 y extensa fibrosis con obliteración de conductos excretores de los órganos afectados. La pancreatitis (PAI) y la colangitis autoinmune son las manifestaciones pancreato-biliares de esta enfermedad; sin embargo múltiples órganos pueden verse involucrados. La ERIgG4 puede imitar a su vez varias enfermedades y por esto es crucial establecer el diagnóstico correcto porque tanto el pronóstico como el tratamiento pueden diferir.

La PAI es un tipo poco frecuente de pancreatitis crónica de origen autoinmune que puede ocurrir como una patología primaria pancreática o como una parte del espectro de la ERIgG4, teniendo en cuenta esto, se han diferenciado en los últimos años dos subtipos de PAI: la tipo 1, más frecuente en varones ancianos de procedencia asiática, caracterizada por la presencia de infiltrados linfoplasmocitarios ricos en células positivas para IgG4, fibrosis estoriforme y flebitis, mientras que la tipo 2 que es más frecuente en varones caucásicos tiene lesiones histológicas que disciernen de las de la tipo 1 presentando lesiones epiteliales por granulocitos, sin evidencia de elevación de IgG4 ni infiltrados linfoplasmocitarios con positividad para IgG4 o fibrosis estoriforme [1.2]. Habitualmente la infiltración linfoplasmocitaria pancreática da lugar a un engrosamiento difuso de la glándula, sin embargo en ocasiones la afectación puede ser más localizada con formación de imágenes pseudotumorales, pudiendo simular el aspecto del carcinoma pancreático tanto desde el punto de vista clínico como radiológico [3]

Por otro lado, se describe que en un 60-70% de pacientes la PAI puede tener como complicación la intolerancia a hidratos de carbono o diabetes mellitus. En un tercio de los pacientes el diagnóstico de diabetes precede al de PAI, mientras que en la mitad de los pacientes el diagnóstico de PAI y diabetes se hace de manera si-

multánea. El origen del desarrollo de la diabetes en la PAI parece estar en relación, al menos en parte, con la presencia de una intensa actividad inflamatoria dentro del islote pancreático [4,5].

Teniendo como base estos antecedentes presentamos el caso de un paciente con diagnóstico de diabetes mellitus que precedió al diagnóstico de una tumoración pancreática, cuyo diagnóstico anatomopatológico final tras la cirugía tuvo repercusiones importantes en el pronóstico y manejo de su enfermedad.

### Caso clínico.

Varón de 72 años, con antecedentes previos de hipertensión, portador de marcapasos e hiperplasia prostática benigna que es diagnosticado de diabetes mellitus tipo 2 dos meses antes del cuadro que se narra a continuación. Su diabetes fue tratada inicialmente con metformina y gliclazida teniendo una HbA1c de 6.7% al diagnóstico y deterioro progresivo alcanzando HbA1c de 8.4% a pesar de intensificación del tratamiento con insulina basal. En el año anterior al diagnóstico de este proceso presentó varios episodios de dolor abdominal en hipocondrio derecho y epigastralgia autolimitados, acompañados de un aumento progresivo del número de deposiciones y pérdida de peso significativa. En uno de los episodios de dolor el cuadro se acompañó de ictericia mucocutánea y coluria. Dentro de los hallazgos de la analítica se encontró: hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina directa y elevación de las enzimas de colestasis con un Ca 19,9 elevado (bilirrubina directa 3.85 mg/dl [0-0,35]; GOT 59 U/L [10-37U/L]; GPT 141 UI/l [10-40]; fosfatasa alcalina 158 U/L [40-130]; GGT 330 UI/L [10-50], Ca 19,9 72.8 UI/l [0-37UI/ml]). La amilasaemia, función renal y el hemograma fueron normales.

En el TAC de abdomen se observó el colédoco con diámetro en el límite superior de la normalidad con mínima dilatación de vías biliares intrahepáticas, siendo páncreas y colon normales (Figura 1). En la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y ecoendoscopia se describía una estenosis del colédoco retropancreático y una masa en la cabeza pancreática de 5x6cm con dilatación de vía biliar intra y extrahepática además de una masa polipoidea vesicular. Se realizó cepillado de vías biliares para obtención de muestra citológica siendo el resultado de ésta negativo para células neoplásicas. Ante la sospecha radiológica y clínica de neoplasia pancreática se interviene mediante esplenoduodeno-pancreatectomía total. El estudio anatómico-patológico demostró la presencia de una colecistitis crónica autoinmune e infiltración linfoplasmocítica periductal pancreática, con expresión manifiesta de IgG4 y fibrosis con patrón estoriforme (Figura 2). Uniendo los hallazgos radiológicos, histológicos e inmunohistoquímicos, el paciente es diagnosticado de Enfermedad relacionada con IgG4 (con afectación biliar y pancreática).



Figura 1. TAC de abdomen.

No se visualiza imagen de tumoración a nivel de páncreas ni colónica, colédoco de 8mm en el límite superior de la normalidad con mínima dilatación de vías biliares intrahepáticas izquierdas. Paniculitis mesentérica.

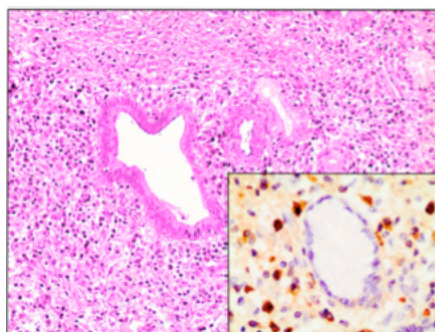


Figura 2. Anatomía patológica.

Parénquima pancreático que muestra fibroesclerosis difusa con patrón estoriforme y marcado infiltrado inflamatorio periductal (HE x100). Expresión manifiesta de IgG4 en más del 40% de células plasmáticas (IgG4 x 400).

Inicialmente se utilizó como tratamiento deflazacort 60mg/día en pauta descendente y bolos mensuales de ciclofosfamida durante 6 meses, pasando a bolos trimestrales posteriormente con respuesta muy favorable. En cuanto a la diabetes se inició con pauta bolo basal tras pancreatoclectomía manteniendo un buen control metabólico, salvo por descompensación autolimitada durante el tratamiento esteroideo coincidiendo con proceso febril sin foco. Se asociaron al tratamiento enzimas pancreáticas a dosis bajas y suplementos nutricionales presentando el paciente ganancia progresiva de peso pasando de 52kg tras la cirugía a 66.5kg en 7 meses con importante recuperación del estado general.

**Discusión.**

La diabetes mellitus puede tener su origen en enfermedades poco frecuentes que se deberían considerar a la hora de establecer el tipo de la misma. Basándose en la historia de pérdida de peso, evidencia de una masa pancreática y la elevación de marcadores tumorales en nuestro paciente se llegó al diagnóstico de presunción de neoplasia pancreática sometiendo al paciente a una duodenopancreatoclectomía total. Como sucedió en este caso, es preciso considerar que en pacientes que son sometidos a una resección pancreática por sospecha de malignidad hasta en el 8% de los casos tienen el diagnóstico en última instancia pancreatitis autoinmune sin evidencia de neoplasia [6].

La PAI, suele presentarse como en el caso descrito como episodios de ictericia obstructiva indolora que a diferencia del adenocarcinoma pancreático suelen ser autolimitados pero recurrentes. Usualmente en los estudios radiológicos se puede evidenciar la presencia de un ensanchamiento difuso de la glándula pancreática y en ocasiones también puede existir una masa pancreática que si se toma en cuenta otras características radiológicas diferenciales, la presencia de niveles de IgG4 (> 135mg/dl) y la afectación de otros órganos (vesícula biliar, glándulas salivares, riñones, retroperitoneo, glándulas lagrimales, meninges, nódulos linfáticos, vasos sanguíneos) pueden ayudar en el diagnóstico diferencial con un adenocarcinoma pancreático. [7,8]. Si bien la evidencia no apoya actualmente el uso de corticoides como herramienta para establecer el diagnóstico diferencial entre una PAI y un adenocarcinoma, la mejoría clínica con desaparición o disminución de los hallazgos radiológicos tras un curso corto de corticoides consta como uno de los criterios que soporta el diagnóstico de PAI (Tabla 1).

Característica	Típica	Indeterminada/sugestiva
Imagen pancreática	Ensanchamiento difuso con realce tardío de la glándula, imágenes nodulares, dilatación o interrupción del conducto pancreático principal. CPRE: estenosis largas (que ocupan >1/3 del conducto principal) o múltiples en el conducto pancreático sin dilatación preestenótica notable.	Ensanchamiento focal/segmentario con realce tardío de la glándula.  CPRE: estenosis focal/segmentaria sin dilatación preestenótica notable (tamaño del conducto <5mm)
IgG4	Niveles de IgG4 >2 veces por encima del límite superior de la normalidad.	Niveles de IgG4 1-2 veces por encima del límite superior de la normalidad.
Histología	Al menos 3 características: a) Infiltrado linfoplasmocitario periductal sin infiltración granulocítica. b) Flebitis obliterante c) Fibrosis estoriforme d) Abundantes células positivas para IgG4 (>10cél/cap)	Rápida resolución de los hallazgos radiológicos o marcada mejoría en las manifestaciones pancreáticas o extrapancreáticas (<2 semanas)

**Tabla 1.**  
Consenso Internacional de Criterios diagnósticos para PAI [3,9].

La mayoría de los pacientes presentan alteraciones en el metabolismo glucémico que se diagnostican de forma simultánea o poco tiempo antes de establecer el diagnóstico de PAI6. El efecto diabetógeno de la PAI parece estar en relación con la existencia de una marcada inflamación dentro de los islotes pancreáticos, el desarrollo de fibrosis y un descenso de la vascularización de los mismos 4. El tratamiento con corticoides puede mejorar el control glucémico en más de la mitad de estos pacientes, a corto y largo plazo, tanto en aquellos con diabetes mellitus diagnosticada previamente como en los que tuvieron un diagnóstico simultáneo al de la PAI, sugiriendo el origen inflamatorio como causa de la diabetes en estos pacientes, también se ha visto que puede producirse el efecto contrario especialmente en los sujetos de mayor edad o con diabetes preexistente [5,6].

En cuanto al manejo de la diabetes, existe escasa evidencia sobre la conducta a seguir en los pacientes con PAI, se sugiere que en aquellos pacientes en quienes se haya realizado pancreatectomía se utilice tratamiento insulínico en régimen bolo basal como se realizó en el caso descrito, mientras que en los pacientes con tratamiento inmunosupresor o esteroideo no está claro actualmente si tras controlar la inflamación pancreática y tener un buen control metabólico podría prescindirse del tratamiento insulínico intensivo reenfoándose el manejo como si se tratase de una Diabetes Mellitus tipo 2 con reserva pancreática conservada.

### Bibliografía.

---

- [1] DY, R.V.; ATLAS, S.A. *So many organs, 1 diagnosis: IgG4-related disease*. Am. J. Med., 2014, 127(3), págs. 195-197.
- [2] OKAZAKI, K.; TOMIYAMA, T.; MITSUYAMA, T., *et al.*, *Diagnosis and classification of autoimmune pancreatitis*. Autoimmun. Rev., 2014, 13(4-5), págs. 451-458.
- [3] AL-DHAHAB, H.; MCNABB-BALTAR, J.; AL-BUSAFI, S. *et al.*, *Inmunoglobulin G4 related pancreatic and biliary diseases*. Can. J. Gastroenterol., 2013, 27(9), págs. 523-530.
- [4] FARRIS, A. B.; LAUWERS, G. Y.; DESHPANDE, V. *Autoimmune pancreatitis related diabetes: quantitative analysis of endocrine islet cells and inflammatory infiltrate*. Virchows Arch., 2010, 457(3), págs. 329-336.
- [5] NISHIMORI, I.; TAMAKOSHI, A.; KAWA, S. *et al.*, *Influence of steroid therapy on the course of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis: findings from a nationwide survey in Japan*. Pancreas, 200, 32(3), págs. 244-248.
- [6] WANG, Q.; ZHANG, X.; ZHANG, F. *Autoimmune pancreatitis: current concepts*. China Life Sci., 2013, 56(3), págs. 246-253.
- [7] TAN, T. J.; NG, Y. L.; TAN, D. *et al.*, *Extrapancreatic findings of IgG4-related disease*. Clin. Radiol., 2014, 69(2), págs. 209-218.
- [8] TAKUMA, K.; KAMISAWA, T.; GOPALAKRISHNA, R. *et al.*, *Strategy to differentiate autoimmune pancreatitis from pancreas cancer*. World J. Gastroenterol., 2012, 18(10), págs. 1.015-1.020.
- [9] KAMISAWA, T.; CHARI, S.T.; LERCH, M.M. *et al.*, *Recent advances in autoimmune pancreatitis: type 1 and type 2*. Gut., 2013, 62(9), págs. 1.373-1.380.

# Radioterapia orbitaria en el tratamiento de la oftalmopatía tiroidea.

**Hidalgo**  
A.

**Lainez**  
M.

**Muñoz**  
D.

**Mariscal**  
G.

**González**  
I.

**Rodríguez**  
P.

**Roldán**  
E.

**López**  
M. J.

**Rebollo**  
M. I.

Complejo Hospitalario de Huelva.

## Caso clínico.

Presentamos el caso de una mujer de 56 años, sin alergias medicamentosas, sin hábitos tóxicos ni factores de riesgo cardiovasculares conocidos. Entre sus antecedentes médicos de interés destaca Psoriasis sin tratamiento activo salvo brotes e hipertiroidismo diagnosticado hace 5 años en seguimiento por el servicio de Endocrinología. En tratamiento habitual con Antitiroideos y ocasionalmente betabloqueantes. En revisiones de Endocrinología desde hace 5 años la paciente alterna periodos asintomáticos y otros con clínica de disfunción tiroidea como insomnio, ansiedad o palpitaciones. En la ecografía de tiroides realizada no se detectan nódulos intratiroides, sí se objetivan lóbulos con ecogenicidad tosca y heterogénea. Dado los numerosos brotes que presenta y la imposibilidad de retirar medicación antitiroidea se trata con Yodo Radiactivo.

Tras 2 meses sin clínica, presenta de nuevo hiperfunción tiroidea, además de diplopía binocular, lagrimeo, molestias oculares y exoftalmos bilateral compatible con oftalmopatía tiroidea en el contexto de Enfermedad de Graves-Basedow. Como prueba de imagen gold estándar para visualizar la órbita se realizó una RNM orbitaria (Figura 1) que muestra un engrosamiento de la musculatura extraocular, principalmente de rectos inferiores con afectación tendinosa significativa en relación con su oftalmopatía tiroidea. Con todo los datos se comunica a la paciente la intención de iniciar sin demora tratamiento definitivo para su enfermedad tiroidea y tratamiento sintomático de su oftalmopatía.

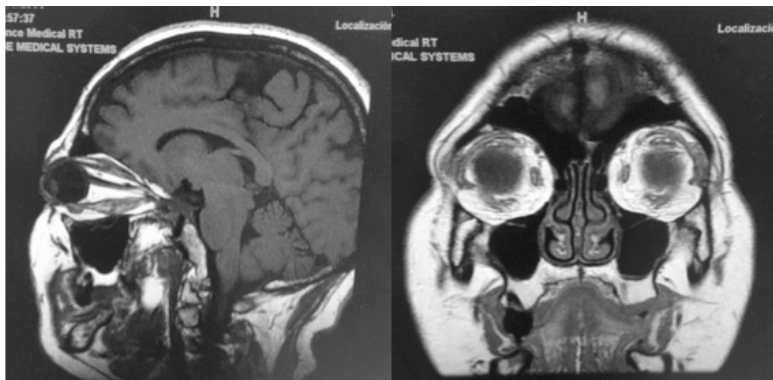


Figura 1.

### Evolución.

- El caso es comentado rápidamente con el servicio de Oftalmología.
- Se inicia con premura tratamiento con corticoides a dosis altas, dada su capacidad antiinflamatoria e inmunosupresora, sin remisión de los síntomas oculares y con empeoramiento de la proptosis.
- Se realiza descompresión orbitaria y cirugía de los párpados. Posteriormente comienza tratamiento con Anticuerpos monoclonales (Tozilizumab), pero tras 6 sesiones presenta escasa mejoría.
- Desde el servicio de Oftalmología conjuntamente con Endocrino se oferta la posibilidad de inicio de Radioterapia para la oftalmopatía tiroidea (OT), realizándose un total de 10 sesiones con acelerador lineal de electrones y una dosis de 20gy.
- En nuestra paciente ciertamente tras varias líneas de tratamiento, la radioterapia es la única medida hasta el momento con la que ha mejorado tanto clínicamente como radiológica, con una RNM de control realizada en la que la aprecia estabilidad de la enfermedad sin progresión por el momento.
- Por parte de endocrinología se encuentra en vías de espera para realización de tiroidectomía total como tratamiento definitivo del hipertiroidismo.

### Discusión.

La oftalmopatía tiroidea, que constituye la principal manifestación extratiroidea de la enfermedad de Graves-Basedow, es una enfermedad de naturaleza autoinmunitaria. La prevalencia se ha cifrado entre un 20 y un 50%, según los estudios. En la mayoría de los casos suele ser leve, no precisándose más que medidas de apoyo, pero si la enfermedad es moderada o grave, la elección del tratamiento sigue siendo un tema controvertido. La estimación de la gravedad de la OT, si bien algo arbitraria, puede realizarse de forma práctica en función del grado de protrusión ocular, de las características de la diplopia y de la presencia o ausencia de neuropatía óptica. El desconocimiento de distintos aspectos de la etiopatogenia dificulta el desarrollo de tratamientos etiopatogénicos específicos. Los tratamientos inmunodepresores sólo consiguen resultados en dos tercios de los pacientes, bien nuestra paciente podría pertenecer a este tercio no respondedor.

Hasta la fecha no se ha conseguido identificar ningún gen específicamente asociado a la OT. En cambio, sí existe una clara relación con factores ambientales, de los cuales el hábito de fumar es el más destacado. La OT es más frecuente entre los pacientes con enfermedad de Graves-Basedow que son o han sido fumadores que entre los que nunca lo han sido; el riesgo de desarrollar la OT es tanto mayor cuanto mayor es el número de cigarrillos que se fuma y existe una relación directa entre la cantidad de tabaco que se fuma y la intensidad de la afectación ocular. No es el caso de nuestra paciente que como hemos mencionado no es ni ha sido fumadora. Con todo ello, hoy por hoy el tratamiento de la oftalmopatía tiroidea sigue basándose en el uso de los glucocorticoides, la radioterapia orbitaria, la combinación de ambos y la cirugía de la órbita. La elección de una de estas modalidades de tratamiento dependerá en cada caso de la actividad y de la intensidad de la oftalmopatía (Tabla 1).

Intensidad	Actividad	Tratamiento
Leve Moderada	Activa/Inactiva Activa	Medidas preventivas + medidas de apoyo Glucocorticoides IV u orales y/o radioterapia orbitaria
Moderada Grave	Inactiva Activa	Cirugía rehabilitadora Glucocorticoides + glucocorticoides orales, si mejoría Glucocorticoides i.v. + cirugía descompresiva, si no mejoría o descompresión quirúrgica
Grave	Inactiva	Cirugía (descompresiva, de los músculos, de los párpados)

Tabla 1. Elección del tratamiento de la oftalmopatía tiroidea en función de la intensidad y de la actividad.

a) Se desaconseja el uso de la radioterapia en diabéticos y en menores de 35 años.

b) Posibilidad de usar toxina botulínica en caso de diplopía mientras se espera la cirugía.

**Discusión.**

---

Los glucocorticoides siguen constituyendo el pilar del tratamiento de la OT. La respuesta del exoftalmos a los corticoides suele ser pobre, pero en cambio sí se suele conseguir mejoría a nivel de tejidos blandos y de músculos extraoculares, así como en la agudeza visual en casos de neuropatía óptica. Los corticoides orales consiguen una mejoría significativa de la clínica ocular en alrededor de dos tercios de los casos y son capaces también de prevenir la aparición o el empeoramiento de la OT en pacientes tratados con yodo radioactivo.

El fundamento del uso de la radioterapia orbitaria es, además de su efecto antiinflamatorio, el hecho de que los linfocitos que infiltran la órbita y los fibroblastos orbitarios son muy sensibles a la radiación ionizante. Distintos estudios han mostrado que la radioterapia orbitaria consigue una tasa de respuesta cercana al 55 o 65%. La combinación de la radioterapia orbitaria con corticoides a dosis altas se ha mostrado más eficaz que cada uno de estos tratamientos por separado. Hay diversas opiniones respecto del uso de dicha técnica considerada en algunos estudios inefectiva

Lo cierto es que, a pesar de la controversia creada, la radioterapia orbitaria se sigue considerando una opción terapéutica válida y eficaz en la fase activa de la OT y se utiliza en la mayoría de los centros. Nuestra paciente continua en espera de nuevas técnicas para el control adecuado de sus síntomas aunque desde la terapia recibida por parte del Servicio de Oncología radioterapia de nuestro hospital la oftalmopatía se mantiene estable y sin progresión.

**Bibliografía.**

---

- Leray, B.; Imbert, P.; Thouvenin, D. *et al.*, *Diagnosis and treatment of dysthyroid orbitopathy: A multidisciplinary disease*.
- HIROMATSU, Y.; EGUCHI, H.; TANI, J. *Management of Graves' ophthalmopathy by using orbital magnetic resonance imaging*. *Nihon Rinsho*, 2012, 70(11), págs. 1.932-1.937.
- Recent developments in Graves' ophthalmopathy imaging*. *J. Endocrinol Invest.*, 2004, 27(3), págs. 254-258.
- SÁNCHEZ-COVISA, M. A. *Tratamiento de la oftalmopatía tiroidea*. Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real. España.
- BARTALENA, L.; FATOURECHI, V. *Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update*. *J. Endocrinol. Invest.*, 2014, Jun. 10. [EPUB].
- BHATTI, M. T.; DUTTON, J.J. *Thyroid eye disease: therapy in the active phase*. *J. Neuroophthalmol*, 2014, 34(2), págs. 186-97.



# Varón de 61 años con dolor intenso en fosa lumbar izquierda.

**Cuéllar Lloclla**  
Eyvee Arturo

**Mtnez de Pinillos-Gordillo**  
Guillermo

**Méndez Muros**  
Mariola

**Fernández Ladreda**  
Mariana Tomé

**García Pérez**  
Fernando

**García-Quirós Muñoz**  
Juan Manuel

**Cózar León**  
María Victoria

**Fernández Peña**  
Ignacio

**Fernández López**  
Ignacio

**Hidalgo Amat**  
Juana

**Rivas**  
Margarita

**Durán**  
Santiago

Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
H. U. Nuestra Señora de Valme de Sevilla.

---

## Introducción.

El feocromocitoma es un tumor neuroendocrino productor de catecolaminas, es poco frecuente, el 80-85% de estos tumores se localiza en la médula adrenal.

La presentación clínica inicial como una hemorragia espontánea tumoral, es poco frecuente, por tanto las estrategias para su tratamiento todavía no están claras, pero debido a la alta incidencia de morbilidad e incluso de mortalidad que originan los feocromocitomas, y que la mayoría de estos tumores sean potencialmente curables quirúrgicamente, hace que sea importante no demorar el diagnóstico. Para su tratamiento es indispensable la sospecha clínica y la confirmación diagnóstica mediante exámenes de laboratorio.

---

## Caso clínico.

Paciente de 61 años que acude a urgencias, tras presentar episodio súbito de dolor a nivel de fosa lumbar izquierda. Como antecedentes de importancia, presenta una Diabetes Mellitus tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales y dislipemia, negaba tensiones arteriales previas elevadas.

El paciente refería que acudió a urgencias, tras iniciar con dolor súbito a nivel de fosa lumbar izquierda, que se irradiaba a fosa iliaca izquierda e hipocondrio izquierdo, se presentó espontáneamente sin antecedente traumático, todo ello acompañado de cortejo vegetativo, con náuseas y vómitos, el paciente negaba clínica miccional y fiebre, previamente estaba asintomático y no había mejoría con la analgesia administrada en un primer momento en su centro de salud.

En la exploración física, presentaba TA 100/70 mmHg, Frecuencia Cardíaca de 78 lpm, SaO<sub>2</sub>: 97%, T°: 36,4°C, se observó palidez de piel y mucosas; los ruidos cardíacos eran rítmicos sin soplos; el murmullo vesicular disminuido en ambas bases pulmonares, sin ruidos agregados; el abdomen con ruidos hidroaéreos presentes blando y depresible, con dolor a la palpación en fosa iliaca izquierda y la puño percusión lumbar izquierda era positiva, no presentaba signos de peritonismo. Entre los exámenes complementarios iniciales destacaban: Urea 42 mg/dl, Creatinina 0,64 mg/dl, Sodio 136 mEq/L, Potasio 4,2 mEq/L, Leucocitos: 15800, con 86% de neutrofilos, Hemoglobina: 10,3g/dl, hematocrito 31,2% (previos normales), Plaquetas 260000, exámenes de coagulación normales, RX de tórax sin condensaciones. En urgencias, tras estabilización y evaluación clínica inicial, persiste con la sintomatología, por lo que se decide realizar TAC Abdominal.

TAC Abdominal (Figura 1): Importante hematoma retroperitoneal localizado fundamentalmente en espacio pararenal izquierdo, desde el espacio gastroplénico hasta la pelvis, secundario a complicación (sangrado) de masa suprarrenal de aproximadamente 8x9,5x7,5 cm, sólida heterogénea, significativamente hipervascularizada con áreas hipodensas en la que no se demuestra grasa que haga pensar en mielolipoma, presenta también pequeñas calcificaciones aisladas, está bien delimitada en la mayoría de su contorno salvo en cara anterior donde probablemente se situó el origen del sangrado. No demostramos sangrado activo. El páncreas y la cámara gástrica están desplazadas anteriormente.

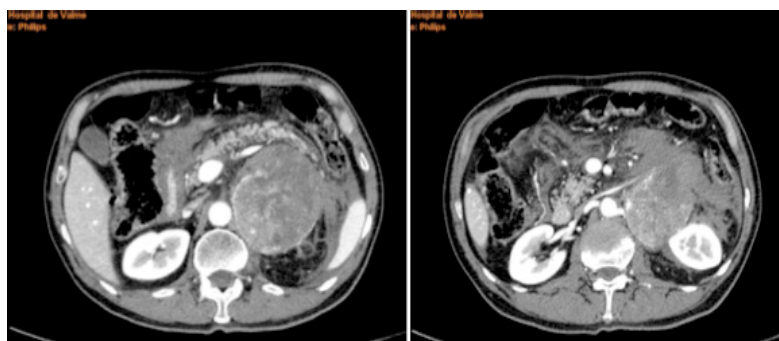


Figura 1.

Tras dichos hallazgos se contacta con cirugía general y cirugía vascular de guardia para evaluación y manejo, se decide por parte de ellos manejo conservador y cirugía programada, ingresando el paciente a UCI, donde se inician diversos estudios incluyendo los de función adrenal (Tabla 1), destacando metanefrinas, normetanefrinas y ácido vanilmandélico elevadas en orina de 24h, PTH normal, función tiroidea normal, calcitonina normal, renina y aldosterona normales, resultados que junto a las imágenes radiológicas sugerían un feocromocitoma adrenal izquierdo, se realiza TAC abdominal de control, en la cual la masa suprarrenal izquierda no presentaba modificaciones significativas respecto a la previa, el componente hemorrágico se apreciaba mas hipodenso como resultado de la degradación del mismo, y existía una significativa reducción del liquido hemorrágico, en la evolución se observa mejoría y estabilidad clínica por lo que se le da el alta.

Catecolaminas y metanefrinas en orina de 24h.		
	Valores al ingreso	Valores postoperatorios
Ácido homovalinico	30 nmol/mgCr	20 nmol/mgCr
Ácido vanilmandelico	102 nmol/mgCr	22 nmol/mgCr
Metanefrina en orina	3,8 nmol/mgCr	0,4 nmol/mgCr
Normetanefrina en orina	29,9 nmol/mgCr	2,2 nmol/mgCr

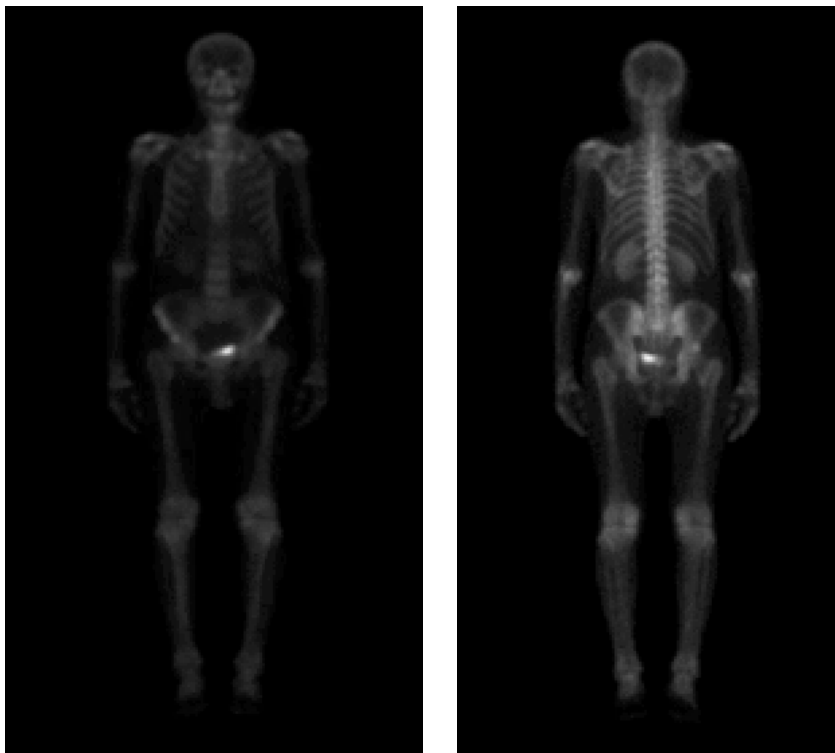
Tabla 1.

Un mes después del inicio de los síntomas, Ingresa de forma programada en el servicio de endocrinología, para bloqueo con fenoxibenzamina y posterior cirugía reglada de la masa suprarrenal (suprarrenalectomía izquierda abierta), el cual se realiza sin incidencias ni complicaciones postoperatorias, salvo anemia residual (hematocrito 29,1%, hemoglobina 9,9 g/dl), se envía el tejido para estudio por anatomía patológica, y se da de alta al paciente.

Informe de Anatomía Patológica: Pieza de aspecto nodular, con unas dimensiones aproximadas de 8 x 8 cm de ejes máximos, externamente presenta una capsula de coloración violácea y marcadamente congestiva, a los cortes seriados de la lesión se identifica un tumor de aspecto carnososo con áreas de coloración blanquecina con un hematoma de tamaño aproximado de 1 cm en su periferia, en uno de los polos en relación con la capsula de la tumoración se identifica tejido suprarrenal residual. La neoplasia crece con patrones heterogéneos, de nidos grandes, existe prominente celularidad, abundantes mitosis atípicas y un índice proliferativo Ki-67 mayor de 50 por campo de aumento intermedio, infiltra la capsula y focalmente el tejido adiposo periférico; existe focalmente marcado pleomorfismo nuclear; también se aprecian cambios degenerativos, pero no necrosis tumoral franca; las células neoplásicas expresan Cromogranina A, sinaptofisina y enolasa. Diagnostico Patológico: Feocromocitoma con rasgos histológicos que sugieren comportamiento potencialmente maligno.

Posteriormente se realiza control en el servicio de endocrinología, donde se solicita nuevo estudio de catecolaminas y metanefrinas en orina de 24h (Tabla 1), además una gammagrafía ósea, estando actualmente el paciente estable y en seguimiento.

Gammagrafía ósea (Figura 2): Discreto aumento del radiotrazador en el borde superior de articulación de la cadera derecha de probable origen degenerativo, existe hipercaptación de forma bilateral y simétrica en ambos hombros codos, rodillas y tarsos sugestivos de cambios degenerativos; en el resto del esqueleto no se aprecian alteraciones en la distribución fisiológica del radiofármaco ni otros acumulos localizados del mismo, que puedan corresponderse con lesiones focales, compatibles con patología oncológica, estudio gammagrafíco sin evidencia de afectación metastásica ósea.



## Discusión.

---

El feocromocitoma es un tumor neuroendocrino de la médula adrenal (originados en las células cromafines), se localizan en esta en un 80-85% y el resto son extra-adrenales, denominándose paragangliomas y pueden originarse en cualquier lugar donde exista tejido cromafín: a lo largo de la cadena ganglionar simpática paraaórtica, en el órgano de Zuckerkandl (en el origen de la arteria mesentérica inferior), en la pared de la vejiga urinaria, en la cadena ganglionar simpática en cuello o mediastino [1], el hígado es uno de los órganos en el que se puede asentar y constituye el segundo lugar en frecuencia de localización de metástasis tras el tejido óseo [2]; es un tumor que produce, almacena y segrega catecolaminas: norepinefrina y epinefrina, ésta en mayor proporción que la glándula adrenal [3]. También almacenan y segregan una variedad de péptidos, como opioides endógenos, incluyendo somatostatina, polipéptido intestinal y calcitonina, que pueden contribuir a las manifestaciones clínicas.

La incidencia del feocromocitoma es de 1 y 2 cada 100.000 habitantes y año, se presenta en 0,1 a 1% de los pacientes con hipertensión [4] y se presenta en aproximadamente en 5% de los pacientes con masas suprarrenales descubiertas incidentalmente, se presenta principalmente entre la cuarta y quinta década de vida, siendo igual en hombres y mujeres. Pueden presentarse como tumor único o múltiple y pueden ser esporádicos o encontrarse asociados a varias enfermedades genéticas: a neoplasias endocrinas múltiples tipo MEN IIa: S. de Sipple (Carcinoma medular de tiroides, hiperparatiroidismo primario y feocromocitomas) o IIb (Carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma y neuromas fibrosos múltiples), enfermedad de von Hippel-Lindau, neurofibromatosis de tipo 1 y paraganglioma familiar.

La presentación clínica clásica consiste en cefalea, palpitaciones y diaforesis; esta tríada en un paciente con hipertensión arterial tiene una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico [5]. La hipertensión arterial es el síntoma más común y la causa de consulta más frecuente es la crisis hipertensiva de forma paroxística, que puede producir ataques de ansiedad, o la hipertensión arterial que no responde al tratamiento (3), pero hasta la mitad de los pacientes afectados pueden tener hipertensión persistente en lugar de paroxismos hipertensos en el momento de la presentación. El diagnóstico de feocromocitoma habitualmente se sospecha ante la presencia de una masa suprarrenal o un análisis sanguíneo, se deben realizar pruebas bioquímicas a fin de demostrar el exceso de secreción de catecolamina, se deben determinar las catecolaminas plasmáticas y/o urinarias, con sus respectivos metabolitos cumpliendo requisitos específicos, una vez que se confirma el diagnóstico bioquímico, se deberán realizar estudios de localización, mediante tomografía computarizada o por resonancia magnética, que son los métodos que se usan con mayor frecuencia.

El tratamiento del feocromocitoma es quirúrgico, siempre que sea reseccable, un adecuado manejo preoperatorio del paciente es importante para evitar complicaciones cardiovasculares durante el acto quirúrgico, es conveniente el bloqueo alfa y beta adrenérgico preoperatorio, se administran fenoxibenzamina con propanolol o atenolol si precisa, con ello se consigue un descenso de la presión arterial y evitar arritmias. En este caso clínico se describe un paciente con un debut clínico inusual que es la hemorragia tumoral, antes de esta presentación súbita estaba asintomático. Un estudio encontró que 48 de 70 feocromocitomas presentaron en la imagen de la tomografía computarizada algún grado de hemorragia [6], este hallazgo es generalmente subclínico.

Otro estudio realizado por Grotorex y Raftery [7], señalaron que, en los casos de hemorragia potencialmente mortal en pacientes con feocromocitoma, menos de un tercio indicó una historia de los síntomas típicos; en cambio, los síntomas más frecuentes fueron dolor de inicio agudo en el abdomen superior, taquicardia y vasoconstricción periférica. Se debe tener una alta sospecha diagnóstica, cuando los pacientes tienen signos de vasoconstricción grave, como extremidades frías, diaforesis y palidez sin hipotensión real; estas son una respuesta temprana al aumento de catecolaminas al inicio de la hemorragia de un feocromocitoma [8]. Aunque es una forma de presentación muy infrecuente, el personal sanitario debe tener en cuenta de que un feocromocitoma puede presentarse con una hemorragia como debut inicial, y presentar de forma súbita un abdomen agudo; un diagnóstico preciso y la extirpación quirúrgica, con previa preparación, son importantes para un buen pronóstico.

**Bibliografía.**

---

- [1] ERICKSON, D.; KUDVA, Y. C.; EBERSOLD, M. J. *et al.*, *Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86(11), págs. 5.210-5.216.
- [2] JAECK, D.; PARIS, F.; WELSCH, M. *et al.* *Primary hepatic pheochromocytoma: A second case*. Surgery, 1995, Vol. 117, págs. 586-590.
- [3] LANDSBERG, L.; YOUNG, J. B. *Pheochromocytoma*. Harrison 's Principles of Internal Medicine, 13° Ed., Mc Graw Hill.
- [4] OMURA, M.; SAITO, J.; YAMAGUCHI, K. *et al.*, *Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan*. Hypertens. Res. 27, 2004, Vol. 3, págs. 193-202.
- [5] BRAVO, E.L.; TAGLE, R. *Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects*. Endocr. Rev., 2003, 24(4), págs. 539-553.
- [6] HAN, X. N.; CHEN, B.; YE, X. *et al.*, *Clinical manifestation and multiphase spiral CT scanning features of abdominal pheochromocytoma: report of 70 cases*. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2009, Vol. 31, págs. 139-142.
- [7] GREATORIX, R. A.; RAFTERY, A.T. *Intraperitoneal rupture of a phaeochromocytoma*. J. R. Soc. Med., 1984, Vol. 77, págs. 513-514.
- [8] CHAN, M. K.; TSE, H.W.; MOK, F.P. *Ruptured phaeochromocytoma—a lesson in acute abdomen*. Hong Kong Med. J., 2003, Vol. 9, págs. 221-223.

# Síndrome de Cushing iatrógeno e interacciones medicamentosas

**Muñoz Jiménez**  
C.

**Gálvez Moreno**  
M<sup>a</sup>. A.

**Prior Sánchez**  
I.

**Bahamondes Opazo**  
R.

**Herrera Martínez**  
A.

Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

## **Introducción.**

---

Los pacientes con VIH realizan tratamientos complejos con varios antirretrovirales, con elevadas interacciones farmacológicas, que deben contemplarse. Ritonavir es un inhibidor del citocromo P450 3A4 isoenzima, que usado a bajas dosis aumenta los niveles de otros antirretrovirales como los inhibidores de las proteasas. Esta interacción también se describe con los corticoides tópicos, inhalados o intraarticulares metabolizados por la vía P450 CYP3A4. Esta interacción puede resultar en un acúmulo de corticoides, la supresión de las suprarrenales y un síndrome de Cushing consecuentemente.

## **Caso clínico.**

---

Mujer de 38 años de edad con antecedentes personales de:

- Coinfección VHC y VIH de 8 años de evolución, con carga viral de VIH indetectable en la actualidad, sin afectación por VHC, en seguimiento por Infecciosos con buen cumplimiento terapéutico.
- Rosácea con tratamiento antibiótico tópico.
- Contractura muscular del hombro, tratada con corticoide intraarticular (Trigon depot 40 mg) en dos ocasiones hacía 6 meses.
- No constan antecedentes quirúrgicos.

Realiza tratamiento con: Kaletra® (Lopinavir y Ritonavir) y Kivexa® (Abacavir y lamivudine), dos preparados comerciales compuestos por antirretrovirales del grupo de inhibidores de la proteasa y del grupo de inhibidores de la transcriptasa inversa desde hace 8 años.

Derivada a consulta de endocrinología, desde infecciosos, por aumento del vello en el mentón y en el escote, ganancia de peso de hasta 8 Kg, astenia, baches amenorreicos de hasta 4 ciclos, aumento del apetito, caída del cabello y aumento de presión arterial, en los últimos 6 meses de forma progresiva.

A la exploración física presentaba: TA:144/86, frecuencia cardíaca:83 lpm. Destacaba un aspecto cushingoide con: fascies rubicundas, aumento de vello en mentón y escote, giba dorsal, edematización de cuello y región supraclavicular, obesidad troncular, estrías abdominales leves y una llamativa lipodistrofia bilateral de rodillas. No galactorrea.

La lipodistrofia es una distribución anómala de la grasa cutánea de los pacientes con VIH, a consecuencia de la alteración del metabolismo lipídico. La paciente aportaba la siguientes pruebas complementarias:

- Hemograma: Hb: 14.7 g/dl leucocitos: 10,00 10<sup>3</sup>/Ul, neutrófilos:60% linfocitos:30%, plaquetas: 203 10<sup>3</sup>/uL
- Bioquímica: glucosa:82 mg/dl, urea:26 mg/dl, creatinina: 0,71 mg/dl Na:140 mg/dl K:4,2 mg/dl colesterol total:227 mg/dl Co-LDL: 123 mg/dl Co-HDL: 72 mg/dl, triglicéridos:156 mg/dl AST:35 mg/dl ALT: 75 mg/dl GGT: 239 mg/dl Amilasa:86 mg/dl fosfatasa alcalina: 96 mg/dl CK:17 mg/dl, Calcio corregido: 10,2 mg/dl Fósforo: 3,6 mg/dl.
- Perfil hormonal: LH: 3,7 U/L FSH: 6,5 mU/ml estradiol: 104 pg/ml testosterona< 0,08 ng/ml PRL: DHEAS: 0,30 ug/dl 17-hidroxiprogesterona: 0,10 ng/ml
- Cortisol basal: 0,30 ug/dl TSH: 0,81mU/l
- Carga viral VIH: indetectable. Carga viral VHC: 3370403 UI/ml
- CD4:1042 cel/mm CD8:1167 cel/mm CD4/CD8:0,89 cel/mm CD3: 2266 cel/mm CD19:383 cel/mm, NK:233

Como pruebas de imagen, aportaba:

- Ecografía abdominal para valorar la morfología hepática, suprarrenal y ovárica y TC de cuello para valorar el aumento de grosor del mismo. Ambas pruebas resultaron ausentes de hallazgos patológicos.

Por tanto, y resumiendo, estábamos una paciente de aspecto cushingoide con un hipocortisolismo basal con disminución de andrógenos suprarrenales DHEAS y testosterona. Las cifras de estradiol, gonadotropinas (FSH, LH), prolactina (PRL), tirotropina (TSH), dentro de la normalidad, indicaban el buen funcionamiento de los ejes gonadal y tiroideo, descartando además una hiperprolactinemia que justificase en parte, los baches amenorreicos de la paciente. La situación de hipocortisolismo se confirmó midiendo cortisol libre urinario (CLU) en 24 horas, que resultó de: 2,85ug/24h ( 36,30-100 ug/24h). Ante ello, resultó necesario evaluar el funcionamiento del eje hipofiso adrenal para establecer la existencia y grado de insuficiencia suprarrenal y/o necesidad de tratamiento sustitutivo. Se solicitó test de Synacthen para comprobar la respuesta del eje corticotropo-suprarrenal y hormona adenocorticotropa (ACTH). En el test de Synacthen, se midió cortisol plasmático tras 0,25 mg/Kg de ACTH intravenosa en situación basal, a los 30', 45' y 60' cuyo resultado (tabla 1) mostraba una insuficiencia suprarrenal parcial, y por tanto la necesidad de instaurar tratamiento sustitutivo con glucocorticoides orales para cubrir el déficit hormonal: hidroaltesona, con dosis inicial de 10 mg al día, repartida en 2 tomas.

	1ª prueba	2ª prueba	3ª prueba
Tiempos	Cortisol 1ª	Cortisol 2ª	Cortisol 3ª
Basal	2,03	3,57	13,92
30'	13,03	8,16	25,3
45'	13,10	8,14	25,18
60'	11,61	6,76	20,03

Tabla 1. Resultados de cortisol tras ACTH (Test de Synacten).

La cifra de ACTH fue de 20,61 pg/ml (rango de normalidad:20-52 pg/ml), en el límite bajo de la normalidad

La paciente fue reevaluada a los 4 meses del tratamiento. Clínicamente mejoró, con disminución de la astenia, del vello, del peso y recuperación del ciclo menstrual. Se realizó un nuevo test de Synacten (tabla 1) que mostraba la persistencia de la insuficiencia suprarrenal, y la necesidad de mantener el tratamiento corticoideo sustitutivo hasta nueva valoración. Pasados 6 meses se reevalúo de nuevo. Presentaba clara mejoría clínica y remisión de la sintomatología. Se realizó un nuevo test de Synacten (tabla 1) cuyos resultados confirmaban la recuperación del eje hipófico adrenal. Se suspendió el tratamiento con corticoides en régimen sustitutivo tras 10 meses de tratamiento.

### **Discusión.**

---

La causa de la insuficiencia suprarrenal secundaria fue la supresión del eje hipófico adrenal por corticoides exógenos, como es la triamcinolona, que llegó a producir un síndrome de Cushing yatrógeno. La triamcinolona, es un corticoide de absorción completa y acción prolongada entre 2-3 semanas como revelan estudios farmacocinéticos realizados, metabolizado por la vía del citocromo p450, que raramente causa Cushing yatrógeno, a no ser que su metabolización se vea alterada, como sucedió en esta ocasión. La afinidad de ritonavir , antirretroviral inhibidor de la proteasa, por la inhibición de la vía metabólica del citocromo p450 3 A 4 hizo que aumentaran sus niveles plasmáticos rápidamente y se mantuvieran elevados de forma prolongada, puesto que el corticoide se administró 6 meses antes, hasta provocar un Cushing yatrógeno y una consecuente insuficiencia suprarrenal secundaria que ha precisado de tratamiento sustitutivo durante 10 meses, hasta su recuperación. La sucesión de la insuficiencia suprarrenal, a los 6 meses de la administración del corticoide intraarticular y la recuperación de la misma, entre 8 y 10 meses coincide con los casos descritos en la literatura hasta ahora.

La afinidad del ritonavir por la inhibición del citocromo p450 3A 4, es beneficioso en la terapia antirretroviral del VIH, porque aumenta la biodisponibilidad de otros inhibidores de la proteasa y aumenta el intervalo entre dosis. Esta misma interacción afecta al metabolismo de los corticoides inhalados como fluticasona y budesonida, medicamentos de uso frecuente en VIH + con patología respiratoria asociada y al metabolismo de los azoles como el itraconazol, empleado en los casos con afectación dermatológica, frecuente también en los casos de VIH+. Por tanto, en pacientes con VIH en tratamiento con inhibidores de la proteasa, que precisen de tratamiento con fármacos que empleen la misma vía metabólica como son corticoides, orales, parenterales, inhalados o intrararticulares, necesarios en múltiples ocasiones por la patología respiratoria y articular asociada al VIH, habría que vigilar síntomas y signos de hipercortisolismo y de síndrome de Cushing yatrógeno como: aumento de peso, HTA, hiperglucemia, osteoporosis y posteriormente vigilar síntomas de insuficiencia suprarrenal, descartarla mediante el test de estímulo con Synacten y mantener actitud previsor y de sospecha en caso de proceso intercurrente que provoque una insuficiencia suprarrenal aguda además de proporcionar tratamiento sustitutivo hasta la recuperación del eje hipofisario adrenal.

Algunos autores, proponen en estos casos, sustituir el inhibidor de la proteasa por inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos e inhibidores de la entrada: fusión y antagonistas correceptor CCR5 para evitar estas interacciones



**Bibliografía.**

---

- The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2009, 94 (4), pág. 1059.
- KANNISTO, S.; LAATIKANEN, A.; TAVAINANEN, A. *et al.*, Serum dehydroepiandrosterone sulfate concentration as an indicator of adrenocortical suppression during inhaled steroid therapy in adult asthmatic patients. Eur. J. Endocrinol., 2004, Vol. 150, págs. 687-690.
- ALBERT E., N.; KAZI, S.; SANTORO, J. *et al.*, Ritonavir and epidural triamcinolone as a cause of iatrogenic Cushing's syndrome. The American Journal of the Medical Sciences, 2012, Vol. 344, Núm. 1.
- DORT, K.; PADIA, S.; WISPELWEY, B. *et al.*, Adrenal suppression due to an interaction between ritonavir and injected triamcinolone a case report. AIDS Research and therapy, 2009, Vol 6, pág. 10.
- SAMARAS, K.; PETE, S.; GOWERS, A. *et al.*, Iatrogenic Cushing's Syndrome with osteoporosis and secondary adrenal failure in Human Immunodeficiency virus infected patients receiving inhaled corticosteroids and ritonavir- boosted protease inhibitors: six cases. Journal Clinical Endocrinology and Metabolism, 2005, 90(7), págs. 4394-4398.
- SABERI, P.; PHENGRASAMY, T.; NGUYEN, D. P. Inhaled corticosteroid use in HIV-positive individuals taking protease inhibitors: a review of pharmacokinetics, case report and clinical management. HIV Medicine, 2013, Vol. 14, págs. 519-529.

# Debut de diabetes en adolescente de 15 años con amenorrea secundaria y rasgos sindrómicos.

**Sánchez-Torralvo**  
F. J.

**Guerrero**  
M. A.

**Morillas-Jiménez**  
V.

**Colomo**  
N.

**Valdes**  
S.

**Domínguez**  
M.

**Maldonado**  
C.

**Zumaquero**  
J. M.

**Omiste**  
A.

**Nagib**  
R.

**Contreras**  
V.

**Fernández**  
R.

**Palao**  
D.

**Ruiz de Adana**  
M. S.

Unidad de Diabetes.  
UGC Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Regional de Málaga.

## Introducción.

---

Presentamos el caso de una mujer de 15 años derivada en 2010 a nuestra Unidad de diabetes -Consulta de Diabetes MODY- a raíz de hiperglucemia de 127 mg/dl con glucosuria demostrada durante un proceso febril intercurrente. En la primera consulta aporta una HbA1c del 7.5% y un péptido C de 4.7 ng/ml. Es remitida por sospecha de MODY con tratamiento higiénico-dietético, aportando glucemias capilares normales con algunas postprandiales de 150-200 mg/dl. Hasta el momento de la consulta, la paciente había permanecido asintomática.

## Antecedentes familiares.

---

- No presenta antecedentes familiares de diabetes, salvo abuela paterna con diabetes tipo 2.
- Padres no consanguíneos y dos hermanos sanos, de estatura normal.
- Talla del padre: 163 cm (percentil 5); Madre: 159,5 cm (percentil 50). Hermana: 173 cm (percentil 90); Hermano: 189 cm (percentil 98).

### **Antecedentes personales.**

---

- Antecedentes pediátricos: embarazo a término, con parto normal, bajo peso al nacer y bajo medro.
- Fue estudiada por reflujo gastro-esofágico del recién nacido, soplo cardíaco y rasgos de síndrome de Williams, por lo cual se realizó estudio genético, que resultó negativo. Cariotipo 46XX. No alergias ni hábitos tóxicos. Intervenida de fémur por fractura traumática. Desgarro vaginal postcoital que precisó cirugía.
- Menarquia en 2009 (a los 14 años), sin menstruaciones posteriores.

### **Exploración física.**

---

- A la exploración destaca talla de 145cm, por debajo del percentil 3. Peso de 37,9Kg, lo que resulta en un IMC de 18. TA 89/66, FC 81 lpm. Se puede identificar una facies sindrómica donde destaca microcefalia, rasgos faciales de pájaro, mejillas hundidas, mandíbula prominente, dentición anómala, voz aguda y orejas amplias. Pelo abundante y rizado. Leve acantosis nigricans axilar. Presenta un hirsutismo moderado (Ferriman-Gallway = 7). No se aprecia lipoatrofia de los miembros, ni acúmulo de grasa en la cara ni en el cuello.
- Desarrollo puberal completo. No se aprecia hipertrofia de clítoris. Resto de la exploración física sin hallazgos patológicos.

### **Exploraciones complementarias.**

---

- En la analítica general encontramos Hemograma normal. Glucemia plasmática basal de 112, función renal, iones, perfiles hepático, lipídico y tiroideo normales. HbA1c de 7.3 %, Péptido C 17.46 ng/ml y autoinmunidad de la célula beta pancreática negativa (antiGAD, IA2, antiinsulina negativos). Insulina 29,95mU/mL
- El perfil hormonal reveló un cociente LH/FSH superior a 2 (LH: 11.31 mUI/mL; FSH: 2.65 mUI/mL); una elevación de Somatomedina C/IGF1 (668 ng/ml) y androstendiona (7.4ng/ml); y resto de parámetros hormonales estudiados en rangos de normalidad. (TSH: 1.62mcU/ml; 17 OH progesterona: 1.4 ng/mL; DHEA S: 1581 ng/mL; 17b-estradiol: 35.97pg/mL; Testosterona: 0.80; GH: 0.36 ng/ml).
- Anticuerpos antitransglutaminasa negativos.
- Se realizó una Ecografía abdomino-pelvica con hallazgo de ovarios polifoliculares y útero de 50x25mm.
- En la edad ósea (radiografía de mano izquierda) se halló intento fallido de pulgar trifalángico y una edad ósea de 17 años según el método de Greulich-Pyle (edad cronológica en ese momento de 16 años).
- Ecocardiografía compatible con la normalidad.
- RM cerebral: glándula pineal normal.

### **Evolución**

---

Se instauró tratamiento con pauta basal bolus (3-6 UI Lantus y Novorapid según glucemias), y a los seis meses se añadió metformina 850/12h. Tras 5 meses de tratamiento con Metformina la paciente menstrúa. No obstante, no se consiguió frenar el ascenso de la HbA1c, que se produjo de forma progresiva hasta llegar a un máximo del 11,3 % en octubre de 2013. En consulta aporta pocas glucemias capilares (una media de 0,8 autocontroles al día). Hiperglucemias: 52 % y sin hipoglucemias. Queda manifiesta poca adherencia al tratamiento, con reconocimiento de omisión de dosis tanto de Metformina como de Insulina. Amenorrea secundaria tras interrumpir el tratamiento voluntariamente.

Reinstaurado el tratamiento con insulina Lantus 6 UI + Novorapid 5-4-3+ metformina 1 comprimido cada 12h, la paciente presenta glucemia mínima de 73mg/dl; máxima de 390 mg/dl, media de 166 mg/dl y desviación estándar de 49mg/dl. La paciente permanece en hiperglucemia el 66% del tiempo, en normoglucemia el 34 % y en hipoglucemia el 0%. Permanece asintomática en todo momento.

Ya en Abril del 2014 presenta una HbA1c de 7.6% tras mejorar adherencia al tratamiento. Persisten niveles elevados de insulina: 29,9 uU/ml. Leptina 16,6 ng/ml

Ante fenotipo de síndrome de Rabson-Mendenhall e Insulinresistencia se decide estudiar el gen del receptor de la insulina. Tras la obtención del consentimiento informado se llevó a cabo el análisis de la mutación a través de la amplificación de los 22 exones y flanqueando las regiones intrón del gen INSR por PCR, con la secuenciación en ambas direcciones utilizando el Big Dye Terminator v3.1 sequencing kit (Applied Biosystems, Austin, Texas, EE.UU.). Las secuencias de DNA obtenidas -secuenciador de DNA (Applied Biosystems)- fueron analizadas y comparadas con las secuencias de referencia publicadas (GenBankNM\_000208.2, NP\_000199.2) con el softwarev2.5 ABI SeqScape (Applied Biosystems).

No se han encontrado mutaciones, estando pendiente de confirmación de negatividad en referens. Asimismo se ha solicitado al laboratorio de referencia el Ac. Anti-receptor de la insulina. Actualmente la paciente se encuentra en tratamiento sólo con Metformina 850 mg/12h, con glucemias pre y postprandiales en rango y HbA1c< 7%, junto a menstruaciones regulares.

#### **Juicio clínico.**

---

En resumen, mujer de 15 años que sin antecedentes familiares presenta diabetes de inicio con autoinmunidad pancreática negativa, Péptido C elevado, talla baja con edad ósea adelantada, rasgos sindrómicos específicos, IGF1 aumentada, amenorrea primaria y patrón funcional de SOP. Por los hallazgos de su historia clínica fundamentalmente durante el periodo neonatal e infantil, las características de la exploración física, la analítica, y la forma de presentación de la diabetes, se solicitó estudio genético del gen del receptor de la insulina para descartar un síndrome de resistencia a la insulina. A pesar de no detectarse una posible mutación en el estudio genético, se establece el **diagnóstico de síndrome de Rabson-Mendenhall (SRM)**. Inadherencia terapéutica inicial asociada a adolescencia.

#### **Discusión.**

---

**El síndrome de Rabson-Mendenhall (SRM)** se sospechó en esta paciente con Diabetes de inicio debido a los rasgos faciales clásicos, presencia de pelo del cuero cabelludo exuberante e hirsutismo, anomalías típicas dentales, retraso del crecimiento, hiperandrogenismo, niveles elevados de insulina circulante y péptido C junto a la presencia de otros parámetros bioquímicos asociados a insulinresistencia. Estos hallazgos, característicos del Sd de RM, en una niña no obesa nos ha llevado a buscar las mutaciones que afectan al receptor de insulina.

El **receptor de insulina** humana es un heterotetrámero compuesto por dos subunidades  $\alpha$  extracelulares y dos subunidades  $\beta$  extracelulares y transmembrana (Figura 1). Las subunidades  $\alpha$  median en la unión de la insulina y las subunidades  $\beta$  tienen actividad tirosina quinasa. La insulina se une a la subunidad  $\alpha$  del receptor y estimula la autofosforilación de la quinasa y la actividad de la subunidad  $\beta$ . El receptor de insulina humano se codifica por el gen INSR, y mutaciones en él resultan en resistencia a la insulina

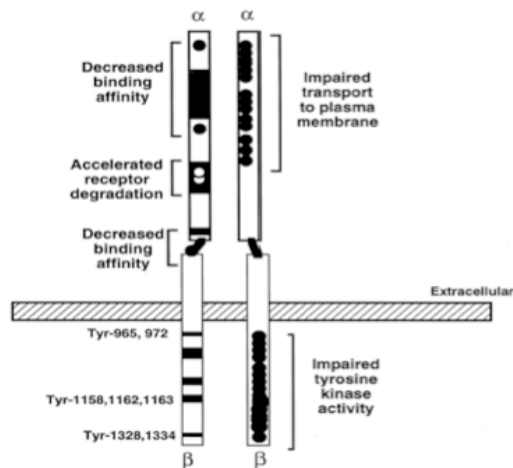


Figura 1.

Se distinguen varios tipos de resistencia a la insulina (Tabla 1). Las **resistencias secundarias** son las debidas a circunstancias que normalmente producen insulinoresistencia, siendo ésta habitualmente moderada y desapareciendo al eliminar el factor causal. Las resistencias primarias son cuadros de naturaleza habitualmente genética y la resistencia a la insulina suele ser extrema. El mecanismo patogénico puede ser variado: defectos genéticos del receptor de la insulina, existencia de anticuerpos contra dicho receptor o mecanismos desconocidos.

CAUSAS MÁS FRECUENTES DE INSULINRESISTENCIA	
Causas de origen genético	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Leprechaunismo (mutación de receptor I)</li> <li>· Síndrome de Rabson-Mendehall</li> <li>· Síndrome tipo A de resistencia a insulina (defectos genéticos sistema señal de insulina)</li> <li>· Lipodistrofias</li> </ul>
Resistencia a insulina secundarias	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Obesidad</li> <li>· Aumento hormonas contrarreguladoras</li> <li>· DM tipo 2</li> <li>· Inactividad</li> <li>· Infección (hormonas contrarreguladoras)</li> <li>· Embarazo</li> <li>· Mediadores inmunológicos (Ac antiinsulina, Ac antireceptor de insulina en síndrome Tipo B de resistencia a la insulina)</li> <li>· Miscelánea (uremia, cirrosis, acidosis)</li> </ul>
Resistencia a insulina multifactorial	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Hipertensión</li> <li>· SOP</li> <li>· Síndrome metabólico</li> <li>· DM tipo 2</li> </ul>

Tabla 1.

El **Síndrome de Rabson-Mendenhall** pertenece al grupo de síndromes de resistencia extrema a la insulina que también incluye el leprechaunismo, las lipodistrofias y los tipos A y B del síndrome de resistencia a la insulina (Tabla 2).

Syndrome	Onset	Clinical features	Acanthosis Nigricans	Androgen Excess	PCO	Insulin levels	Triglycerides	Etiology
Leprechaunism	Congenital	Infants	Yes	↑↑↑	Yes	↑↑↑	↓→	Mutation of insulin receptor
Rabson-Mendenhall	Congenital	Growth retardation	Yes	↑↑	Yes	↑↑↑	↓→	Mutation of insulin receptor
Type A	Adolescence		Yes	↑↑↑	Yes	↑↑↑	↓→	Mutation of insulin receptor
Type B	Adult	Autoimmune disease	Yes	↑↑→	Yes	↑↑	↓→	Anti-insulin receptor antibodies
Lipodystrophy	Congenital Adolescence	Loss of subcutaneous	Yes	↑↑	Yes or no	↑↑	↑↑↑	Genetic mutation and/or autoimmune
HAIR-AN	Adolescence	Obese anovulation	Yes	↑↑	Yes	↑↑	↑↑	Variant of PCOS

**Tabla 2. Syndromic Forms of Insulin Resistance**

PCO: Polycystic ovaries

↑: Elevated; →: Normal; ↓: Bajo

El **fenotipo del síndrome tipo A** de resistencia a insulina incluye resistencia a la insulina extrema, acantosis nigricans, hirsutismo, y la enfermedad de ovario poliquístico en un paciente que por lo general es una mujer no obesa. Sin embargo, no hay un marcador distintivo y, por lo tanto, la categorización de estos pacientes es más difícil.

El Síndrome de Rabson-Mendenhall es similar, pero por lo general de aparición más precoz y con un fenotipo sindrómico. Se trata de un trastorno raro, de prevalencia desconocida y de aparición temprana, caracterizado un por retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, hipotrofia de los tejidos muscular y adiposo, acantosis nigricans, displasia dental, anomalías de pelo, hirsutismo y facies característica. Biológicamente, puede debutar durante los primeros meses de vida con hipoglucemias de ayuno, hiperglucemia postprandial e hiperinsulinemia. Estas anomalías evolucionan hacia una hiperglucemia permanente y cetoacidosis recurrentes.

El hiperandrogenismo y el síndrome de ovario poliquístico son características descritas. Se conoce que la hiperinsulinemia extrema es un estímulo potente para aumentar la producción de testosterona por el ovario y convertirse en poliquístico. También está descrita hiperplasia de la glándula pineal.

De herencia autosómica recesiva, el Sd R-M está ligado a una alteración molecular de cada uno de los dos alelos del gen receptor de la insulina (INSR; 19p13.3-p13.2).

El diagnóstico definitivo se confirma tras la realización del estudio genético.

Los casos publicados muestran una gran heterogeneidad en las mutaciones en el gen receptor de la insulina, lo cual deriva en una amplia variedad de fenotipos. No obstante existen casos publicados cuyo fenotipo es similar al caso que estamos tratando (5).

Con una elevada morbimortalidad publicada, los tratamientos actuales son insatisfactorios. Los insulinosensibilizadores como la metformina o las glitazonas tienen un efecto limitado. La administración de grandes dosis de insulina no frena las complicaciones diabetológicas, aunque permiten aliviar las hiperglucemias extremas y la tendencia a cetoacidosis. La utilización de U500 permite la reducción de volumen de insulina a utilizar. Se ha utilizado methionil leptina recombinante -hormona/citoquina producida por las

células adiposas- que mejora la insulinresistencia de varias formas de diabetes asociadas a lipodistrofias. En el momento actual, aunque la respuesta a r-metHuleptina es solo parcial, consigue los mejores resultados en reducción de glucemias y HbA1c.

Una de las limitaciones de este caso es el estudio negativo para la mutación en el gen del receptor de la insulina, pendiente de confirmación por referens. Aunque poco frecuente, un síndrome de resistencia a la insulina debe considerarse en un niño con fenotipo sospechoso junto a clinica heterogénea de síndrome de insulín resistencia.

Los sensibilizadores de la insulina tienen un papel importante en la manejo de estos pacientes, en contraste a la insulina, que puede ser ineficaz. En resumen, presentamos una adolescente con fenotipo SRM, y diabetes no insulínopénica en el contexto de un síndrome de insulín resistencia que ha respondido a tratamiento con Metformina.

---

### **Conclusión.**

La evaluación clínica adecuada mediante una anamnesis y una exploración física en los pacientes con diabetes es fundamental para el correcto diagnóstico de los mismos desde el debut, pues en muchas ocasiones la diabetes de causa genética puede pasar desapercibida.

El estudio genético es necesario para confirmar el diagnóstico de sospecha de diabetes genética, por las implicaciones que conlleva en el tratamiento y el pronóstico de los pacientes y sus familiares.

---

### **Bibliografía.**

- [1] MUSSO, C.; COCHRAN, E.; MORAN, S. A. *et al.*, *Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-yearprospective*. *Medicine*, 2004, Vol. 83, págs. 209-222.
- [2] GOLDFINE, A. B.; MOSES, A. C. *Syndromes of extreme insulin resistance*. *Joslin's Diabetes Mellitus*, 14ª Ed., 2005, Vol. 28, págs. 493-498.
- [3] LONGO, N.; WANG, Y.; PASQUALI, M. *Progressive decline in insulin levels in Rabson-Mendenhall syndrome*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, Vol. 84, págs. 2.623-2.629.
- [4] COCHRAN, E.; RYAN, J.; SEBRING, N. *et al.*, *Efficacy of Recombinant Methionyl Human Leptin Therapy for the Extreme Insulin Resistance of the Rabson-Mendenhall Syndrome*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(4), págs. 1.548-1.554.
- [5] DUTTA, D.; MAISNAM, I.; GHOSH, S. *et al.*, *Syndrome of Extreme Insulin Resistance (Rabson-Mendenhall Phenotype) with Atrial Septal Defect: Clinical Presentation and Treatment Outcomes*. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, 2013, 5(1), págs. 58-61.

# ¿Es sólo un caso más de diabetes mellitus tipo 2?

**Hidalgo<sup>1</sup>**  
A.

**Rodríguez<sup>2</sup>**  
P.

**González<sup>3</sup>**  
J..

**Laínez<sup>1</sup>**  
M.

**González<sup>1</sup>**  
I.

**Roldán**  
E.

**López**  
M. J.

**Rebollo<sup>1</sup>**  
M. I.

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Juan Ramón Jiménez.

<sup>2</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Complejo Hospitalario de Huelva.

<sup>3</sup>Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria.  
Hospital Juan Ramón Jiménez.

## Historia clínica. Anamnesis.

---

Se trata de una paciente de 74 años, hipertensa, y dislipémica con diagnóstico de **Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 de 40 años de evolución** y afectación de órganos diana (retinopatía diabética proliferativa). Entre sus antecedentes personales destacan la presencia de **vitiligo e hipotiroidismo** en tratamiento sustitutivo, además de **anemia de trastornos crónicos** diagnosticada hace más de 15 años. El tratamiento de la paciente en el momento de la primera consulta es Insulina glargina, insulina glulisina, estatina, vitamina B12 mensual y levotiroxina. Es independiente para las actividades básicas de la vida, aunque tiene ciertas limitaciones por la edad para caminar o realizar ejercicio.

Comienza a verse en consultas externas de Endocrinología por mal control de su DM a pesar de diversos ajustes de tratamiento por su médico de atención primaria. Interrogando a la paciente nos informa que al inicio fue tratada con antidiabéticos orales pero a los 10 años de evolución de su enfermedad, debido al mal control glucémico, se agregó Insulina basal al tratamiento. Refiere astenia intensa desde hace un tiempo que no sabe precisar, pérdida de peso no cuantificada y anorexia además de cifras de glucemia bastante inestables.

## Exploración física.

---

En la exploración inicial llama la atención la delgadez de la paciente, con un peso de 50 kg y un IMC de 22 kg/m<sup>2</sup>. Presenta una llamativa palidez muco-cutánea. Destacan zonas de piel hipopigmentadas en tronco y extremidades superiores. A la palpación del cuello presenta una glándula tiroidea de tamaño normal y sin nódulos palpables. A la auscultación cardiorrespiratoria los tonos son rítmicos y conserva un buen murmullo vesicular.



### Pruebas complementarias.

---

- Ante la sospecha de que dicha DM tuviese un componente autoinmune no diagnosticado previamente, solicitamos diversos estudios analíticos de autoinmunidad.
- Bioquímica: HbA1c 9,6%. Función renal y hepática sin alteraciones
- Hemograma: Hb 9,7 mg/dl VCM 72 fl Hcto 37,8% Vitamina B12 normal.
- Anticuerpos:
  - Anti GAD (anticuerpo contra glutámico-acético decarboxilasa) y anticuerpos anti-células de los islotes (ICA) **positivos**.
  - Anticuerpos antiperoxisada (anti-TPO) y anti-tiroglobulina (anti-TBG) **positivos**.
  - Anticuerpos Antifactor intrínseco **positivo**.
  - Anticuerpos antitransglutaminasa negativos.

### Juicio clínico final.

---

- Diabetes mellitus Tipo LADA.
- Síndrome pluriglandular autoinmune (hipotiroidismo autoinmune, anemia perniciosa, vitiligo)

### Discusión.

---

Nuestra paciente es diagnosticada en un inicio de DM2 y es tratada durante más de 40 años como tal, con varios antidiabéticos orales. Muchos estudios avalan que existe entre un 7,5-10 % de la población diagnosticada erróneamente de DM2 presentando en la realidad un tipo de diabetes llamada DM tipo LADA (Latent Autoimmune in Adult). Presenta muchas similitudes con la DM1 pero de presentación en la edad adulta (30-50 años). Responden mal al tratamiento con antidiabéticos orales, y aunque no requieren tratamiento con insulina en el momento del diagnóstico, sí con la progresión de la enfermedad (destrucción lenta de las células beta). La presencia de anticuerpos dirigidos contra las células beta del páncreas (ICA,-GAD65) nos ayuda en su diagnóstico. En la literatura existen numerosos estudios que avalan la hipótesis de que existen haplotipos protectores asociados a un inicio tardío de la enfermedad.

En el caso de nuestra enferma como concluimos previamente la diabetes está dentro de un conjunto de patologías que componen el llamado Síndrome Pluriglandular Autoinmune.

Se conoce como síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA) aquellos en los que coexisten al menos dos insuficiencias de glándulas endocrinas como consecuencia de un mecanismo autoinmune basado en la acción de los autoanticuerpos o los linfocitos T activados frente a distintos antígenos de los órganos diana o de las glándulas endocrinas, o en el bloqueo de la función hormonal.

Ante la manifestación clínica de una enfermedad endocrina autoinmune, debe sospecharse, o, al menos, descartarse, que se trate de un SPA. Éste puede descubrirse hasta en un 50% de los pacientes afectados por la enfermedad de Addison. Normalmente, en los pacientes jóvenes, el diagnóstico de diabetes mellitus precede al de la enfermedad de Addison, aunque la tiroidopatía autoinmune puede precederla o sucederla. Los marcadores más tempranos del SPA son los autoanticuerpos frente al tejido glandular (anticuerpos antiislote pancreático, antimicrosoma, antisuiprarrenales), al producto de secreción o las proteínas transportadoras del mismo (insulina, tiroglobulina) (Tabla 1).

PRINCIPALES ANTICUERPOS DETECTADOS EN LOS PACIENTES CON SPA (2)	
Enfermedad autoinmune/órgano afecto	Anticuerpos
Insuficiencia suprarrenal primaria	AA, 21-OH, 17-OH, SCC
Tiroiditis de Hashimoto	TPO, Tg
Enfermedad de Graves	Receptor de TSH, TPO
Hipoparatiroidismo	Receptor del calcio
Hipogonadismo	SCA, P450Sc/17-OH
Diabetes mellitus tipo 1	Células de los islotes pancreáticos, GAD, IA2, insulina, Glut2
Hepatitis autoinmune	Enzimas citocromo: P450D6, P450A2. Ab antimitocondria, Ab anti-músculo liso, Ab antinucleares
Gastritis autoinmune	ATP-asa de los canales de K/H de las células parietales gástricas
Enfermedad celiaca	Transglutamidasa, gliadina
Anemia perniciosa	IFA
Vitiligo	Tirosinasa, autoanticuerpos antimelanocitos
Alopecia areata	Tirosin-hidroxilasa

AA: autoanticuerpos adrenales; SCA: autoAb de células esteroideas; PCA: autoAb relacionados con las células parietales; IFA: autoAb relacionados con el factor intrínseco.

Tabla 1.

Inicialmente, se clasificó los SPA en dos grupos, los tipos 1 y 2. Con el tiempo, se ha ido definiendo otros síndromes con un origen autoinmune demostrado, que no cumplían totalmente las condiciones establecidas en la clasificación previa.

- SPA tipo 1: debe cumplir, al menos, dos de estas condiciones: Candidiasis crónica, hipoparatiroidismo crónico, insuficiencia suprarrenal autoinmune.
- SPA tipo 2: insuficiencia suprarrenal (requisito indispensable), enfermedad tiroidea autoinmune (tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves) y/o diabetes mellitus tipo 1 -SPA tipo 3: enfermedad tiroidea autoinmune y otras enfermedades autoinmunes, exceptuando la insuficiencia suprarrenal autoinmune, el hipoparatiroidismo o la candidiasis crónica. Debe existir, al menos, una de las siguientes enfermedades autoinmunes: vitiligo, alopecia, anemia perniciosa o diabetes mellitus tipo I. Es indistinguible del tipo 2, salvo por la insuficiencia suprarrenal, un criterio que, en opinión de algunos autores es arbitrario
- SPA tipo 4: 2 o más enfermedades autoinmunes específicas de órgano que no cumpla criterios de tipo 1, 2 ni 3.

El caso de nuestra paciente es SPA tipo 3. Inicialmente, este síndrome fue clasificado como la asociación entre una enfermedad tiroidea autoinmune y una o más enfermedad autoinmune. En función al tipo de enfermedad autoinmune asociada, se diferencian varios subtipos: diabetes mellitus tipo 1 en el SPA tipo 3 a; la gastritis atrófica, o anemia perniciosa en el tipo 3b y el vitiligo, alopecia o miastenia gravis en el tipo 3c. Una historia clínica detalla es fundamental para el diagnóstico correcto del caso de nuestra paciente.

## Bibliografía.

- [1] MOLINA, M. J.; GUILLÉN, C.; GUIRADO, M. *et al.*, *Síndrome pluriglandular autoinmune. Revisión*. Servicios de Oncología Médica y Medicina Interna. Hospital General Universitario. Elche. Alicante
- [2] BLASLOV, K.; BULUM, T. KNEŽEVIĆ-ĆUČA, J. *et al.*, *Relationship between autoantibodies combination, metabolic syndrome components and diabetic complications in autoimmune diabetes in adults*. *Endocrine*, 2014, Jun. 27. [EPUB].
- [3] VAN DEUTERKOM, A. W.; HEINE, R. J.; SIMSEK, S. *The islet autoantibody titres: their clinical relevance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and the classification of diabetes mellitus*. *Diabet Med.*, 2008, 25(2), págs. 117-125. [EPUB].
- [4] ZHOU, Z. G.; LI, X.; ZHONGGUO YI XUE KE XUE YUAN XUE BAO. *Latent autoimmune diabetes in adults: an update*. 2003, 25(5), págs. 630-634.
- [5] SZELACHOWSKA, M. *LADA-latent autoimmune diabetes in adults*. *Endokrynol. Pol.*, 2007, 58(3), págs. 246-251.
- [6] STENSTRÖM, G.; GOTTSÄTER, A.; BAKHTADZE, E. *et al.*, *Latent autoimmune diabetes in adults: definition, prevalence, beta-cell function, and treatment*. *Diabetes*, 2005, Vol. 54, Supl. 2, págs. 68-72.

# Varón de 33 años con hipertensión arterial refractaria de reciente comienzo.

**Gallego**  
C.

**Mangas**  
M. A.

**Romero**  
A. R.

**Jiménez Varo**  
I.

**Gros**  
N.

**González**  
B.

**Ariadel**  
D. G.

**Gómez**  
E.

**Dueñas**  
S.

**Soto**  
A.

UGC de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

## Introducción.

---

El síndrome de Cushing es una enfermedad caracterizada por una situación de hipercortisolismo en el organismo. Esta situación puede deberse a un aumento de ACTH, lo que produce secundariamente el aumento de cortisol, o a una hiperproducción de cortisol independiente a la regulación por ACTH.

## Caso clínico.

---

A continuación presentamos el caso de un paciente con síndrome de Cushing dentro de sus formas menos frecuentes. Se trata de un varón de 33 años, sin antecedentes familiares de interés, salvo padre fallecido por cardiopatía isquémica prematura y madre con HTA. Como antecedentes personales destaca que es fumador de aproximadamente 20 cigarrillos al día.

Actualmente consulta por HTA refractaria a tratamiento desde hace dos meses, precisando para controlarlo una rápida escalada terapéutica con: enalapril 20mg, espironolactona 100mg, amlodipino 5mg y bisoprolol 2.5mg. Asocia hinchazón generalizado (incluida la cara), ganancia de peso de unos 10kg (en los dos últimos años) y dolor lumbar.

En la exploración física destaca:

- Peso 82.7kg.
- TA 188/114 mmHg.
- Facies redondeadas con rubeosis.
- Estrías rojo-vinosas de >1cm en el abdomen.
- Edemas en miembros inferiores y piel equimótica.
- Debilidad muscular proximal.



Ante estos hallazgos se inicia el estudio de hipercortisolismo endógeno y despistaje de complicaciones inmediatas:

- Analítica básica:
  - Iones, función renal y hemograma sin alteraciones.
- Analítica hormonal:
  - Hormonas tiroideas con datos de hipotiroidismo central (TSH 0.26 mU/ml, tiroxina libre 0.75 ng/ml, triyodotironina 1.82 pg/ml) e hipogonadismo (testosterona 2.8 nmol/L).
  - Cortisol basal elevado (1300nmol).
  - Cortisol libre en orina elevado (18852 nmol/24h).
  - ACTH en plasma muy elevada (131 pg/ml).
- EKG: ritmos sinusal sin alteraciones de la repolarización.

Ante la sospecha diagnóstica de hipercortisolismo endógeno ACTH-dependiente se inicia la batería de test de confirmación y localización:

- Test de frenación con 1 mg de dexametasona.
- Radiografía de tórax.
- Cortisol en saliva nocturno.

En este momento se inicia tratamiento con ketoconazol 200mg/8h, ácido Zolendrónico 5mg, carbonato de calcio/12h e hidroferol 266mcg 1 ampolla cada 10 días. Tras ser negativa a frenación de cortisol con 1mg de dexametasona, el test de cortisol en saliva muy elevado (37,6nmol/L) y visualizarse un nódulo pulmonar solitario en LSI, se continúan con las pruebas diagnósticas:

- Test de frenación con 8mg de dexametasona.
- PET-TC de tórax y abdomen.

La frenación resultó de nuevo negativa (cortisol plasmático 1099nmol/L) y. El PET-TC con 18-FDG mostró dos acúmulos patológicos de trazador: uno localizado en LSI con un SUV máximo de 10.3, en contacto con pleura parietal y otro el LSD con un SUV máximo de 1.9, ambos sugestivos de malignidad por su carácter

hipermetabólico. Tras estos hallazgos se realiza un PET-TC con 18F-DOPA, siendo hipercaptante únicamente el nódulo del lóbulo superior derecho.

Con estos datos se llega al diagnóstico de Síndrome de Cushing ACTH dependiente ectópico localizado en lóbulo superior derecho, confirmándose más tarde la anatomía patológica.

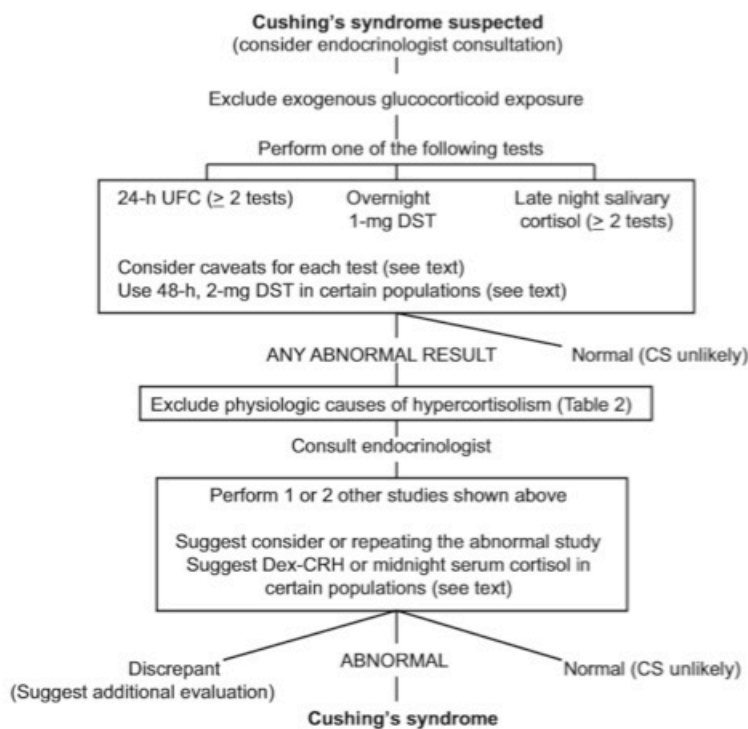
### Conclusiones.

El síndrome de Cushing agrupa bajo una clínica similar debido a la situación de hipercortisolismo, tres trastornos patogénicos distintos que es necesario diferenciar a lo largo de un minucioso y sistemático proceso diagnóstico. La prevalencia en Europa de esta enfermedad es de 2-3 casos por cada millón de habitantes, lo que lo convierte en una enfermedad con una baja incidencia. Las enfermedades englobadas bajo este nombre son: Cushing hipofisario o enfermedad de Cushing (60-70%, y producido en un 90% de los casos por un microadenoma hipofisario), Síndrome de Cushing suprarrenal (15-20%) y Síndrome de Cushing ectópico (15%). La enfermedad de Cushing está causada por un tumor hipofisario que produce grandes cantidades de ACTH. El síndrome de Cushing ectópico surge de la producción autónoma de ACTH o CRH a partir de enfermedades tumorales extrahipofisarias, con niveles de ACTH muy elevados. Por último el Síndrome de Cushing suprarrenal, causado por un tumor suprarrenal (75% adenoma frente a un 25% debidos a carcinomas) o hiperplasia nodular suprarrenal, ambos asociados a ACTH suprimida. Debemos tener en cuenta que este síndrome no presenta una única característica que pueda determinar el diagnóstico, si bien es cierto que ciertas manifestaciones más frecuentes deben ponernos sobre aviso: estrías rojo-vinosas, plétora facial, debilidad muscular proximal, hematomas sin trauma obvio, y la osteoporosis inexplicable. Hay otras manifestaciones como la obesidad, la depresión, la diabetes, la hipertensión, o las irregularidades menstruales, que al expresarse con una alta frecuencia en la población general, nos obligan a ser muy cautos con las hipótesis sobre su origen. Los síntomas y signos que deben ponernos sobre aviso ante una posible situación de aumento de glucocorticoides están expuestos en la siguiente tabla.

TABLE 1. Overlapping conditions and clinical features of Cushing's syndrome<sup>a</sup>

Symptoms	Signs	Overlapping conditions
<i>Features that best discriminate Cushing's syndrome; most do not have a high sensitivity</i>		
	Easy bruising	
	Facial plethora	
	Proximal myopathy (or proximal muscle weakness)	
	Striae (especially if reddish purple and > 1 cm wide)	
	In children, weight gain with decreasing growth velocity	
<i>Cushing's syndrome features in the general population that are common and/or less discriminatory</i>		
Depression	Dorsocervical fat pad ("buffalo hump")	Hypertension <sup>b</sup>
Fatigue	Facial fullness	Incidental adrenal mass
Weight gain	Obesity	Vertebral osteoporosis <sup>b</sup>
Back pain	Supraclavicular fullness	Polycystic ovary syndrome
Changes in appetite	Thin skin <sup>b</sup>	Type 2 diabetes <sup>b</sup>
Decreased concentration	Peripheral edema	Hypokalemia
Decreased libido	Acne	Kidney stones
Impaired memory (especially short term)	Hirsutism or female balding	Unusual infections
Insomnia	Poor skin healing	
Irritability		
Menstrual abnormalities		
In children, slow growth	In children, abnormal genital virilization	
	In children, short stature	
	In children, pseudoprecocious puberty or delayed puberty	

Una vez que tenemos una sospecha diagnóstica, lo primero que debemos hacer es excluir la posibilidad de un hipercortisolismo exógeno, principalmente por fármacos (incluyendo cremas, tónicos, preparados “naturales”...) ya que son la primera causa de síndrome de Cushing. El siguiente paso es asegurar la existencia de la situación de aumento de cortisol en el cuerpo. Las pruebas recomendadas para ello son la medición de cortisol libre en orina de 24 horas, la frenación de cortisol con 1mg de dexametasona y el cortisol en saliva nocturno. Si los test son negativos debemos tener en cuenta la sospecha diagnóstica. Si tenemos una alta sospecha diagnóstica está recomendado repetir las pruebas al cabo de 6 meses. Una vez confirmado el hipercortisolismo, debemos realizar una determinación de ACTH plasmática: si está normal o elevada estaremos ante un caso de síndrome de Cushing ACTH dependiente, mientras que si está disminuida estaremos ante un caso de síndrome de Cushing ACTH independiente. En el caso de que la prueba no sea concluyente se debe realizar un test con estimulación CRH y medir la ACTH plasmática, siendo los resultados similares a la anterior prueba. En el caso de que el resultado fuera de un síndrome de Cushing ACTH independiente, el siguiente paso a seguir sería la realización de una prueba de imagen de glándulas suprarrenales, principalmente un TC abdominal. Esta prueba nos ayudará a distinguir entre las tres posibilidades diagnósticas principales: adenoma suprarrenal, carcinoma suprarrenal e hiperplasia suprarrenal.



Continuando con la línea de nuestro caso clínico, en el caso de encontrarnos ante un síndrome de Cushing ACTH dependiente, procederemos a una prueba de localización, siendo de primera elección actualmente el test de supresión con 8mg de dexametasona (test de supresión fuerte). Si dicha prueba es positiva (suprime) continuaremos con una prueba de imagen craneal, TC o RMN craneal. En el caso de que la prueba de imagen muestre un microadenoma o sea negativa, se debe realizar un cateterismo de senos petrosos para asegurar que dicho tumor es el responsable de la secreción de ACTH. Esta prueba no estaría indicada en el caso de que se visualice un macroadenoma. La demostración de un gradiente petroso-periférico de ACTH (mayor nivel en seno petroso que en vena periférica) permite localizar el lugar de hipersecreción de ACTH en la hipófisis. Si no hay gradiente, se orienta el síndrome de Cushing como de origen ectópico productor de ACTH. Esta prueba debe llevarse a cabo bajo estimulación de CRH. De la misma manera, en el caso de

que la prueba con 8mg de dexametasona fuera negativa (es decir, que no suprime) debemos dirigir nuestras sospechas hacia un síndrome de Cushing ectópico, siendo esta entidad aún más rara, aproximadamente un 15% de todos los síndromes de Cushing. En este caso debemos la siguiente prueba para valoración del origen del tumor productor de ACTH (a parte de una anamnesis detallada) suele ser una radiografía de tórax, seguido de un TC de tórax. Otra opción sería el uso de octreo-scan, con un radiotrazador. Esta prueba tiene su base fisiológica en el hecho de que muchos tumores ectópicos que producen ACTH expresan receptores para somatostatina, aunque no hay estudios que demuestren una mayor sensibilidad que el TC multicorte. La causa más frecuente de Síndrome de Cushing ectópico son los carcinomas bronquiales de célula pequeña, con un 50% de frecuencia, seguidos de los tumores carcinoides de pulmón o de cualquier otra localización (causa más frecuente en mujeres), los feocromocitomas y paragangliomas, tumores de timo, páncreas, carcinoma de pulmón de célula no pequeña y los carcinomas medulares de tiroides. Cuando el Síndrome de Cushing ectópico es por tumores que producen CRH (menos frecuente), las manifestaciones pueden ser muy similares al Síndrome de Cushing hipofisario, llegando también a un 50% de frecuencia el carcinoma microcítico de pulmón. De forma resumida, para la elección del tratamiento una vez hecho el diagnóstico etiológico debemos hacer la siguiente diferenciación: neoplasias suprarrenales y síndrome de Cushing ACTH dependiente. En el caso de las neoplasias suprarrenales el tratamiento de elección es el quirúrgico. En el caso del adenoma se produce curación. Los pacientes con carcinoma suprarrenal tienen una mortalidad elevada a pesar del tratamiento quirúrgico ya que suelen tener metástasis (hígado, pulmón...) en el momento del diagnóstico. En el caso de la hiperplasia nodular bilateral, es de primera elección el tratamiento farmacológico (mitotano o ketokonazol). En el síndrome de Cushing ACTH dependiente, si su origen es hipofisario está indicado su extirpación quirúrgica por vía transesfenoidal. En el síndrome de Cushing ectópico es de elección la extirpación quirúrgica del tumor si es posible.

En conclusión podemos decir, que ante un paciente con síntomas concordantes con un síndrome de Cushing y una vez descartado el estado de hipercortisolismo exógeno, las pruebas de screening recomendadas son: cortisol libre urinario de 24 horas, cortisol en plasma tras supresión débil (1mg de dexametasona) o tras supresión larga (2mg de dexametasona en 48 horas) y cortisol en saliva nocturno. Si una de estas pruebas fuera sugestiva de Síndrome de Cushing, se recomienda que el resto de pruebas sean indicadas por un médico Endocrino, debido a la necesidad de sistemática del diagnóstico y a la complejidad en el manejo de la enfermedad.

---

## **Bibliografía.**

- K. NIEMAN, L.; M. K. BILLER, B.; M. FINDING, J. *et al.*, *the diagnosis of cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. Clinical practice guideline.* J. Clin. Endocrinol. Metab., 2008, Vol. 93, págs.1526-1540.
- F. YOUNG JR., W. *The incidentally discovered adrenal mass.* The New England journal of medicine, 2007, 356:6, págs. 601-610.
- FLOHR, F.; GEDDERT, H. *Ectopic Cushing's syndrome.* The New England journal of medicine, 2011, Vol. 365, e46.

# Asociación de endocrinopatías en mujer gestante, un complejo reto clínico-terapéutico.

**Ávila Rubio<sup>1</sup>**  
Verónica

**Novo Rodríguez<sup>2</sup>**  
Cristina

**Tomás Fernández<sup>3</sup>**  
María

**Torres Vela<sup>4</sup>**  
Elena

<sup>1</sup>F.E.A. Endocrinología y Nutrición. H.Comarcal Noroeste de Caravaca de la Cruz (Murcia) Y colaboradora de investigación UGC Endocrinología y Nutrición del H. U. San Cecilio de Granada.

<sup>2</sup>M.I.R. Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Cecilio de Granada

<sup>3</sup>DUE y Educadora Endocrinología y Nutrición. Hospital de la Vega Lorenzo Guirao de Cieza (Murcia)

<sup>4</sup>F.E.A. Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

## Caso clínico.

Mujer de 27 años de edad que acude en 2011 para planificación de gestación por ser portadora asintomática de una mutación severa del gen 21 $\alpha$ -hidroxilasa (mutación 655G del intrón 2 y delección de 8 pares de bases del exón 3). Antecedentes personales: degeneración retiniana por miopía magna, obesidad grado 1. Antecedentes familiares: hermana con HSC forma clásica; padre (portador) con suprarrenalectomía derecha por incidentaloma no funcionante (quiste adrenal simple). El estudio genético de la pareja revela mutación c.332-339 en heterocigosis (portador de alteración de tipo severo), con test de estímulo de 17OHP normal.

Acude en octubre 2013 por gestación de 5 SG, habiendo iniciado tratamiento con Dexametasona 1.5 mg/8h [1]. Se realiza ajuste de dosis a 0.5 mg/8h1 y se remite a Unidad de Diagnóstico Prenatal. En la 7 SG se detecta hipertiroidismo primario con TSH <0.01 uUI/ml (VN 0.27-4.2), T4L 28 pmol/l (VN 12-22) y T3L 7.8 pmol/l (VN 3.1-6.8). Tras confirmarse Enfermedad de Graves en la 12+1 SG (TSI positivos a título de 21.5 mU/L) se inicia tratamiento con Metimazol 7.5 mg/día, siguiendo las recomendaciones de la ATA [2]. Cariotipo fetal de sexo femenino, sin haber sido posible realizar biopsia corial. En la 16+6 SG se realiza amniocentesis, y ante fenotipo cushingoide sintomático (Figuras 1, 2 y 3) con importantes edemas en MMII se disminuye Dexametasona a 0.5 mg/12h.



Figura 1



Figura 2



Figura 3



Función tiroidea controlada en hipertiroidismo subclínico [2] con TSH 0.01 uUI/ml, T4L 17.5 pmol/l y T3L 6 pmol/l. En la 20 SG se conoce estudio genético fetal sin mutaciones para 21 $\alpha$ -hidroxilasa por lo que se inicia retirada de Dexametasona hasta continuar con dosis sustitutivas de Hidrocortisona (10 mg/día) por insuficiencia suprarrenal secundaria (cortisol basal 0.8 mcg/dl, ACTH 11 pg/ml, CLU 6 mg/24h, DHEA-S 14 ng/ml). En la 24+2 SG, presenta una reactivación de la clínica de tirotoxicosis con elevación de T3L y persistencia de positividad de TSI, disnea de pequeños esfuerzos, edemas persistentes en MMII... por lo que se aumenta Metimazol a 10 mg/día y se solicita ecocardiograma, con resultado normal. Respecto al eje córtico-suprarrenal, las determinaciones basales muestran normalización de la función adrenal (cortisol 12.4 mcg/dl, ACTH 41 pg/ml, CLU 44.6 mcg/24h, DHEA-S 33 ng/ml) por lo que se suspende Hidrocortisona. La ecografía fetal de la 27+6 SG muestra peso fetal en p5 y perímetro abdominal p38. En la 32 SG, con función tiroidea controlada con 5 mg/día de Metimazol (TSH 2.2 uUI/ml), sufre una rotura prematura de membranas. Finalmente la niña nace en la 33+5 SG, con bajo peso para su edad gestacional como única complicación, y precisando soporte nutricional enteral mediante SNG en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

### **Discusión.**

---

La Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) es una entidad rara por su herencia mendeliana autosómica recesiva [3]. El 90-95% de los casos se deben a deficiencia de 21 $\alpha$ -hidroxilasa, que constituye en sus formas graves o clásicas (generalmente homocigotos) una entidad «menos rara» (1:14.000). Sí pueden considerarse «frecuentes» las formas no clásicas o leves (heterocigotos compuestos) y los portadores (frecuencia deducida 1:60). El hecho de que exista en la HSC la posibilidad de una intervención prenatal, bien un tratamiento preventivo de la virilización de los fetos femeninos o una intervención reproductiva con selección preimplantacional, unido a la frecuencia de portadores en población general, hace imprescindible el consejo genético adecuado que ha de fundamentarse en los datos genotípicos. El consejo genético es requerido especialmente en el contexto intrafamiliar; y en el caso de que la frecuencia de portadores en población general sea importante, se debe valorar el consejo genético de individuos que sean parejas de afectos o portadores [3]. El tratamiento prenatal con Dexametasona (iniciado antes de la 9 SG) sólo está indicado en gestantes con riesgo de tener un feto afecto de una forma clásica [1]. En nuestro caso, dado que ambos progenitores eran portadores de una mutación severa, además de seguir el algoritmo de diagnóstico prenatal, iniciamos tratamiento con Dexametasona 0.5 mg/8h (20  $\mu$ g/kg peso/día en 3 dosis) según el consenso vigente (Figura 4) [1] para intentar evitar la virilización del feto con sexo femenino. No obstante, las evidencias acerca de la eficacia-seguridad de este tratamiento a largo plazo son escasas.

Como contrapartida, en nuestro caso, la madre desarrolló un síndrome de Cushing iatrógeno muy evidente (Figuras 1, 2 y 3), lo que nos obligó a reducir dosis de Dexametasona antes de conocer el estudio genético fetal. Respecto a otras posibles complicaciones asociadas, como el riesgo de HTA o excesiva ganancia de peso, se mantuvieron controladas y estables en todo momento. En cuanto al metabolismo hidrocarbonado, no existen datos de una mayor incidencia de diabetes gestacional. Sin embargo, dado los antecedentes de nuestra paciente, la consideramos de alto riesgo y decidimos seguir los criterios que recomienda la ADA [4] en sus últimos consensos (protocolo de evaluación de la IADPSG) [5], siendo normal en todo momento.

Por otro lado, la coexistencia de hipertiroidismo con la gestación no es excepcional y la Enfermedad de Graves (EG) es, dentro de las enfermedades tiroideas, la más frecuente [2]. Sin embargo, su abordaje clínico es radicalmente distinto al de la no gestante.

La Tirotoxicosis Gestacional Transitoria (TGT) es la causa más frecuente de hipertiroidismo en la gestación (1-3% de todas las gestaciones) [2]. Se ha definido como un hipertiroidismo transitorio limitado a la

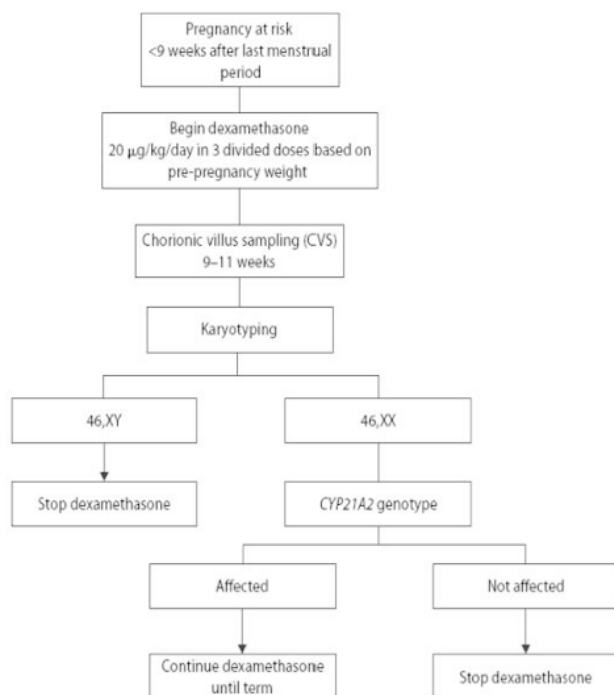


Figura 1.

NIMKARN, S., NEW, M.I.  
*Prenatal Diagnosis and  
Treatment of Congenital  
Adrenal Hyperplasia,*  
2007, Vol. 67, págs. 53-60.

primera mitad del embarazo y caracterizado por aumento de T4L con TSH suprimida o indetectable, en ausencia de anticuerpos antitiroideos o rasgos clínicos sugerentes de EG. Entre las causas que pueden dar lugar a este cuadro se encuentran la hiperemesis gravídica, la gestación múltiple, el hipertiroidismo trofoblástico, la hiperreactio luteinalis, la tirotoxicosis familiar gestacional o la hiperplacentosis. En nuestro caso, dada la ausencia de alteraciones en la función tiroidea durante el seguimiento previo de la paciente, así como la ausencia de signos clínicos de EG, inicialmente se pensó en una posible TGT; sin embargo, la positividad de los TSI confirmó el diagnóstico de EG.

Dentro de las enfermedades tiroideas, la EG es la que habitualmente origina hipertiroidismo en el embarazo (0.1-1% de todas las gestaciones; 0.4% clínico y 0.6% subclínico [2]). Respecto al tratamiento médico, la ATA [2,6] recomienda utilizar Propiltiouracilo (50-300 mg/día en 3 dosis) durante el primer trimestre de gestación (periodo de órgano-génesis), si bien hoy día sabemos que todos los antitiroideos atraviesan la placenta y tienen la misma posibilidad de afectar al feto y producir hipotiroidismo fetal. Pasada la semana 12 se debe continuar con Metimazol 5-15 mg/día o Carbimazol 10-15 mg/día en dosis única por riesgo de hepatitis tóxica con PTU. Para ajustar la dosis de antitiroideos, se debe tratar de mantener la función tiroidea de la madre casi en el límite de la hiperfunción subclínica, ya que el tiroides fetal es mucho más sensible al efecto bloqueante de los antitiroideos. En nuestro caso, el tratamiento antitiroideo se inició pasada la 12 SG por lo que se usó Metimazol a una dosis inicial intermedia de 7.5 mg/día con controles cada 6-8 semanas. Tras haber alcanzado cierto control inicial, alrededor de la 24 SG fue preciso aumentar la dosis a 10 mg/día por reactivación clínica y analítica, seguida de una mejoría paulatina y manteniendo el control de la función tiroidea con la mitad de dosis de Metimazol. Como queda reflejado en nuestro caso, la EG durante la gestación evoluciona de forma muy dinámica debido al efecto inmunomodulador de la gestación, de manera que hasta el 20-30% de las pacientes alcanzan un grado de control que permite suspender los antitiroideos en el último trimestre. En nuestro caso, probablemente se hubiese podido retirar el tratamiento antitiroideo de no ser por el parto pretérmino.

El hipertiroidismo durante la gestación puede tener consecuencias graves tanto para la madre como para el feto, y tras el parto, para el neonato [2]. Entre las repercusiones maternas se encuentran el aborto, la

preeclampsia, el parto pretérmino, abrupcio placentae, insuficiencia cardíaca y trombosis venosa. Respecto a las repercusiones fetales: bajo peso al nacer (CIR, prematuridad, PEG), muerte fetal, disfunción tiroidea (hiper o hipotiroidismo), bocio fetal; y neonatales: hipertiroidismo transitorio, hipotiroidismo transitorio/permanente. Por ello, la EG de nuestra paciente supone una importante dificultad añadida que nos obligó a realizar controles clínicos mensuales. De entre las complicaciones maternas, la edematización de MMII junto con la reactivación de la tirotoxicosis que la paciente presentó en la semana 24, nos obligó a descartar una insuficiencia cardíaca (se solicitó valoración por Cardiología y ecocardiograma), una preeclampsia (ausencia de proteinuria, con cifras de tensión arterial normales) o una TVP (eco-doppler de MMII sin alteraciones). Sin embargo, y a pesar de haber alcanzado un adecuado control de la función tiroidea, finalmente la paciente sufrió una rotura prematura de membranas en la 32 SG con parto pretérmino en la 33+5 SG. Respecto al feto, la prematuridad y el bajo peso al nacer fueron las únicas posibles repercusiones atribuidas. Los controles ecográficos descartaron presencia de bocio fetal así como signos de hipo o hipertiroidismo; y a pesar de la positividad de los TSI maternos en la 24 SG [6], no presentó hipertiroidismo neonatal. Según la literatura [1], el tratamiento prenatal con Dexametasona no repercute sobre el peso, longitud o circunferencia craneal del feto ni sobre la duración de la gestación o la tasa de abortos/muerte fetal; tampoco afecta al crecimiento posnatal ni al desarrollo cognitivo y del comportamiento.

### **Conclusión.**

---

Como se ha podido comprobar, se trata de un caso clínico de gran complejidad en cuanto a su abordaje por la asociación de múltiples endocrinopatías que a su vez están relacionadas con posibles complicaciones materno-fetales y neonatales frente a las que debemos estar alerta, prevenir y controlar. En casos como éste, las guías y consensos resultan insuficientes, primando la experiencia clínica y siendo imprescindible un seguimiento estrecho a la hora de tomar decisiones diagnóstico-terapéuticas.

### **Bibliografía.**

---

- [1] NIMKARN, S.; NEW, M. I. *Prenatal Diagnosis and Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia*. Horm. Res., 2007, Vol. 67, págs. 53–60. <http://dx.doi.org/10.1159%2F000096353>.
- [2] GARGALLO, M. *Hipertiroidismo y embarazo*. Endocrinol. Nutr., 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2012.11.006>.
- [3] EZQUIETA, B. *Insuficiencia suprarrenal de origen genético*. Rev. Esp. Endocrinol. Pediatr., 2010, Supl. 1, págs. 19-31. <http://dx.doi.org/10.3266/Pulso.ed.RevEspEP2010.vol1.SupplCongSEEP>
- [4] ADA *Clinical Practice recommendations: Standards of medical care in diabetes*. Diabetes Care. 2013, Vol. 36, Supl. 1.
- [5] *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy*. Diabetes Care. 2010, 33(3).
- [6] STAGNARO-GREEN, A. *et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum*. Thyroid, 2011, Vol. 21, págs. 1.081-1.125.

# Hipercalcemia persistente. A propósito de un caso.

**Morillas- Jiménez**  
V.

**Sánchez-Torralvo**  
F. J.

**Olveira-Fuster**  
G.

**Nagib-Raya**  
R.

**Contreras-Bolivar**  
V.

**Omiste-Romero**  
A

**Palao-Serrano**  
D. J.

**Maldonado-Araque**  
C.

**Fdez-García Salazar**  
R.

**Tinahones-Madueño**  
F. J.

Hospital Regional Universitario de Málaga

---

## Caso clínico.

Motivo consulta: Hiperparatiroidismo intervenido

Mujer de 75 años. Antecedentes personales de hipertensión arterial, rotura del manguito de los rotadores, artrosis dorsolumbar, cataratas y vejiga hiperactiva. Intervenida de nódulos en las cuerdas vocales, hallux valgus e hiperparatiroidismo primario.

Como medicación habitual toma Telmisartán 80 mg, Solifenacina 5 mg y Nolotil 575 mg.

Enfermedad actual: Es remitida al servicio de Endocrinología y Nutrición en Abril de 2013 desde Cirugía Endocrina para seguimiento de hiperparatiroidismo primario intervenido. Historia clínica de hipercalcemia, que se objetivó al realizarse investigaciones por cefaleas. Los análisis subsiguientes confirmaron el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario por lo que fue intervenida de paratiroidectomía subtotal en 1992 en North Sydney. Se extirparon 2 glándulas inferiores aumentadas de tamaño de forma difusa (hiperplasia) y en las 2 superiores se realizó biopsia con resultado de biopsia normal.

Tras la intervención se mantiene en eucalcemia. Desde entonces ha permanecido asintomática siendo de nuevo estudiada por cirugía endocrina por presentar calcemias elevadas con PTHi normal o elevadas. No refiere antecedentes de nefrolitiasis, ni episodios de cólico renoureteral. No presenta condrocalcinosis o episodios de pancreatitis. HTA controlada con un solo fármaco. No temblor, estreñimiento u otra clínica sugestiva de hipercalcemia.

Pruebas complementarias:

- Analíticas:

- Mayo 2012: Calcio 10,9, TSH 2,35, T4 16,8, PTH 80 pg/ml.
- Dic 2012: Creatinina 1,1, Calcio 12 mg/ dl, Fósforo 2,7, Uricó 6.2, PTH 59 pg/ml.
- Junio 2013: Creatinina 0.8, Ca 10.0, PTH 57, 25 OH vit D3 30.31. A orina: diuresis 1450 en 24h. Creatinina en orina 95.5 mg/dL, Calciuria en orina de 24h 4.0 mg/dL (10-25), índice Ca/Cr en orina 0.04 mg/mg (<0.22), P en orina 47.3.
- Gammagrafía con MIBI normal en 2010. Nueva Gammagrafía: Sin hallazgos significativos. Densitometrias previas normales. Nueva Densitometria: t score -0,1 femurizq, columna +2,4.

Por la hipercalcemia asintomática persistente a pesar de paratiroidectomía, con niveles de PTH elevados o inapropiadamente normales para los niveles de calcio y la excreción renal de calcio baja podría ser compatible con HHHF.

Se solicita estudio genético que confirma el diagnóstico con secuenciación del gen CASR (receptor sensor de calcio) mutado en heterocigosis (es AD). Mutación patogénica c.680 G>A en el gen CASR. Es una mutación missense que conduce a la sustitución del aminoácido arginina por glutamina en la posición 27: p.Arg227Gln (p.R227Q).

No disponemos de antecedentes de hipercalcemia en los progenitores y ya han fallecido por lo que no podemos realizar en ellos estudio genético; además no tiene descendencia; pero si se puede realizar despistaje de la enfermedad en el resto de hermanos. Tiene 4 hermanos, uno fallecido de Alzheimer con hipercalcemia. A tres de ellos le hemos realizado medición de calcemia y calciuria. Dos hermanos presentan hipocalciuria con calcemia normal. Un hermano no se ha hecho las determinaciones analíticas.

Juicio Clínico: Hipercalcemia Hipocalciurica Familiar confirmada.

### Discusión:

---

Es frecuente el hallazgo de cifras de hipercalcemia en las consultas de Endocrinología. Aunque el 90% de las hipercalcemias son debidas a hiperparatiroidismo primario y a neoplasias, también existen otras causas de hipercalcemia que deben ser tenidas en cuenta en el diagnóstico diferencial, entre ellas la hipercalcemia hipocalciurica familiar que supone alrededor del 2% de todas las causas de hipercalcemia [1,2] Su prevalencia global no está claramente definida, pero se han comunicado prevalencias regionales de 1:78000 de la HHHF por 1:1000 del HPT1, aunque se cree que la de la HHHF podría estar subestimada [2].

Los niveles normales de calcio en suero son de 8,5-10,5 mg/dl, correspondiendo el 50% al calcio iónico, que es el funcionalmente activo, por lo que consideramos hipercalcemia a partir de estos niveles. En la hipercalcemia hipocalciurica familiar generalmente se caracteriza por hipercalcemia leve o moderada, salvo en ciertas excepciones [3]

Para entender cómo se produce esta enfermedad es necesario conocer la regulación del metabolismo del calcio. La glándula paratiroides secreta PTH en función de los niveles de calcio sérico que se regulan de forma continua a través del receptor sensible al calcio (CaSR). Cuando el CaSR detecta un aumento de la calcemia plasmática, provoca la disminución de la secreción de PTH, para normalizar la calcemia [2]. La mutación del CaSR en la HHHF disminuye su sensibilidad al calcio de forma que se precisan concentraciones más elevadas de calcio para disminuir la secreción de PTH. En el riñón el efecto es el de una mayor reabsorción de calcio

y de magnesio en la rama ascendente del asa de Henle, con la consiguiente hipercalcemia, hipocalciuria y la ocasional hipermagnesemia [4]. El calcio se reabsorbe en el segmento cortical de la rama ascendente de Henle mediante un proceso pasivo. Este mecanismo está regulado por el sensor de calcio, que se encuentra en la superficie basocelular de estas células y detecta los cambios en el calcio iónico sanguíneo. La activación del receptor CaSR, por elevación del calcio iónico en plasma, inhibe los mecanismos de transporte activo de sodio, potasio y cloro y la reabsorción activa de sodio, disminuyendo así la diferencia de potencial transepitelial y, de forma secundaria, la reabsorción pasiva de calcio. 4, 3 Las mutaciones inactivantes en el gen del receptor CaSR provocan un cierto grado de resistencia generalizada al calcio [5].

El CaSR es un receptor perteneciente a la familia de los receptores acoplados a proteínas G que se expresa en varios tejidos, incluyendo las glándulas paratiroides, los riñones, medula ósea, osteoclastos y osteoblastos y en otros órganos como el estómago y en algunas áreas del cerebro [2,5].

La HHF es debida a una mutación inactivante monalélica del CaSR transmitida con carácter autosómico dominante y alta penetrancia. Puede afectar a un solo alelo (heterocigosis) en cuyo caso se genera el fenotipo característico de HHF o a los 2 alelos (homocigosis o heterocigosis compuesta si no hay consanguinidad) originando un hiperparatiroidismo neonatal grave con hipercalcemias severas y trastornos óseos graves [1,2]. Los pacientes heterocigotos son diagnosticados de forma casual por hallazgos analíticos o por cribado de familiares afectos [5].

La mutación generalmente se encuentra en el brazo largo del cromosoma 3, habiéndose descrito también casos asociados al brazo corto y al brazo largo del cromosoma 19. Se han identificado hasta 200 mutaciones diferentes [1] La mayoría de las mutaciones producen un cambio en un único aminoácido, que altera la función del receptor. La intensidad de la mutación del gen CaSR es variable y condiciona el grado de secreción de la PTH, la reabsorción tubular de calcio y la calcemia de un caso individual [4,7]

En cuanto a la clínica, la HHF es un trastorno considerado benigno, asintomático y no parece acortar la esperanza de vida [2]. Cursa con hipercalcemias asintomáticas en los pacientes heterocigotos, no presentando ninguno de los síntomas clínicos típicos de la hipercalcemia: estreñimiento, debilidad muscular, anorexia, pérdida de peso, vómitos, poliuria o polidipsia [3,5] Un pequeño porcentaje de casos pueden presentar pancreatitis, condrocalcinosis y algunas presentaciones atípicas pueden cursar con hipercalciuria y litiasis renal [1,7] Además también se ha comunicado la asociación de HHF con adenoma paratiroideo. 6 aunque normalmente el examen anatomopatológico de las glándulas paratiroides muestra un leve agrandamiento o una ligera hiperplasia de dichas glándulas, pero habitualmente no existe modularidad [1].

El diagnóstico es en principio mediante parámetros analíticos. Es necesario cuantificar: en orina de 24h se pueden medir la excreción urinaria de calcio, el cociente calcio/creatinina y el cociente aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina; concentraciones séricas de calcio total, calcio iónico, fósforo, magnesio, PTH, 1,25 hidroxivitamina D y 25 hidroxivitamina D. [4,7].

Importante la determinación de las concentraciones de vitamina D, pues su déficit provoca una disminución en la absorción intestinal y en la excreción renal de calcio, un incremento de los niveles de PTH y la inactivación del receptor sensible al calcio [1].

El perfil bioquímico de hipercalcemia-hipocalciuria se acompaña de tendencia a la hipermagnesemia, niveles séricos inapropiadamente normales o elevados de PTH y niveles normales de metabolitos de la vitamina D. [6]. Las cifras de PTH se encuentran dentro de límites normales, excepto en un porcentaje en torno al 15-20% de pacientes, con niveles ligeramente por encima del límite superior de la normalidad [5].

El diagnóstico diferencial es fundamentalmente con el HPT1, en el que además de la hipercalcemia, los niveles de PTH se encuentran claramente elevados. Pero la diferencia fundamental se basa en la eliminación de calcio en la orina. En la HHF se encuentra característicamente disminuida, con una  $CCa/CCr < 0,01$ ,

mientras que en el HPT1 el  $CCa/CCr > 0,02$ . 2,7 Las guías proponen un punto de corte para el CCCR inferior a 0,01, para el diagnóstico de HHF, lo que indica que más del 99% del calcio filtrado es reabsorbido a pesar de la presencia de hipercalcemia. El hallazgo de hipercalcemia-hipocalciuria en otros miembros de la familia nos orienta hacia el diagnóstico de HHF [4]. Es fundamental diferenciarlos porque en la HHF la cirugía paratiroidea es innecesaria e ineficaz [2]. En la HHF el diagnóstico es bioquímico y la abstención terapéutica constituye la norma habitual.

El índice Ca/Cr en orina de micción aislada sólo sirve para valorar hipercalciuria, pero no hipocalciuria [2,4]. Por este motivo se utiliza el índice de excreción de calcio, que se calcula dividiendo el aclaramiento de calcio entre el aclaramiento de creatinina, y se expresan en mg/100 ml de GFR. De los 3 índices de excreción renal de calcio: eliminación de calcio (CE), cociente calcio/creatinina (CR) y cociente aclaramiento de calcio/ aclaramiento de creatinina (CCCR), el CCCR es considerado el de elección por su mejor poder discriminativo [5].

Pueden plantearse dudas diagnósticas debido entre otras causas a que entre el 15-20% de las HHF cursan con PTH elevada y no todas cursan con  $CCa/CCr < 0,01$ , como el caso que presentamos anteriormente [2]. Además hasta un 20% de los HPT1 tienen una excreción de calcio disminuida  $< 0,01$  especialmente si coexiste con un déficit de vitamina D, actualmente algo frecuente en España y Andalucía que presenta caracteres epidémicos [1].

Algunos autores sugieren una estrategia diagnóstica en 2 pasos en pacientes dudosos: primero determinar el CCCR estableciendo un valor de corte inferior a 0,020 (esto excluye a dos tercios de los HPT1 que tendrán un valor superior e incluirá al 98% de los HHF) y el siguiente paso sería determinar el gen CaSR en las familias con CCCR inferior a 0,020, lo cual separa las mutaciones (HHF) de los que no las tienen (HPT1) [1].

Además es conveniente descartar otras causas de excreción urinaria de calcio baja, como la dieta pobre en calcio, el déficit de vitamina D, la insuficiencia renal o el tratamiento con tiazidas o litio. Los individuos con déficit de vitamina D y HHF pueden tener una forma de hipercalcemia más severa, con niveles de PTH más elevados, que hagan presuponer erróneamente un HPT [2].

Debido a las excepciones descritas en el texto, el diagnóstico por la clínica y los parámetros de laboratorio no es siempre fácil. El diagnóstico definitivo de HHF en las guías clínicas actuales requiere confirmación genética. Se debe confirmar el diagnóstico con el estudio genético, especialmente en los casos atípicos en los que no se demuestra hipocalciuria (sobre todo en aclaramientos de Ca/Cr entre 0,01-0,02) o en los que teniendo parámetros sugestivos de HHF, los familiares son normocalcémicos (posible mutación de novo) o no están disponibles para realizarles el estudio analítico y en los lactantes y niños menores de 10 años, en los cuales el HPT1 y la HHF son las causas más frecuentes de hipercalcemia cuando la PTH está elevada o normal [2,4].

Si en un caso individual no se encuentran otros miembros afectados en la familia es muy improbable tenga una HHF, aunque no lo descarta pues se han descrito familias con herencia recesiva o puede tener una mutación de novo. 1 Hasta en un 30% de las familias no se observan mutaciones en el gen CaSR, lo cual puede ser debido en algunos casos a que las mutaciones están en otras regiones (promotor, intrones, etc.) o también a que sean otros los genes implicados [2].

El hecho de que no sean pruebas imprescindibles por la benignidad del cuadro, su precio, tasa alta de falsos negativos y hasta hace poco su difícil accesibilidad para los clínicos, limitan el uso sistemático del test genético en la HHF 2; pero debemos tener en cuenta que el uso racional de las pruebas genéticas ante la sospecha de HHF puede evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias y gastos excesivos en su monitorización. [1,7].

Gracias a la realización con más frecuencia del estudio genético, el espectro clínico de las mutaciones del receptor sensible al calcio se está ampliando, describiéndose casos que cursan con hipercalciuria, litiasis y excepcionalmente, con adenomas de paratiroides en pacientes con HHF [5].

### Conclusiones.

---

En resumen, en presencia un paciente con hipercalcemia moderada-leve, con niveles de PTH ligeramente elevados o inapropiadamente normales debemos ampliar el estudio con la determinación de la calciuria. Más aún en pacientes como el de nuestro caso, intervenidos mediante paratiroidectomía con hipercalcemias persistentes. Importante realizar estudio familiar, ya que la aparición de algún miembro afecto en la familia o con hipocalciuria es suficiente para sospechar el diagnóstico. El diagnóstico definitivo de HHF requiere el estudio genético.

### Bibliografía.

---

- [1] FERNANDEZ, I.; FERNANDEZ, I.; CÓZAR, M. V. *et al.* Utilidad del estudio genético en la hipercalcemia hipocalciurica familiar en familias con presentaciones clínicas atípicas. *Endocrinol. Nutri.*, 2011, 58(7), págs. 325-330.
- [2] APARICIO, E. J.; NUÑEZ, F. J.; RAJADO, I. *et al.*, Hipercalcemia hipocalciurica familiar debida a mutación de novo del gen sensible al calcio. *Bol. S. Vasco-Nav. Pediatr.*, 2013, Vol. 45, págs. 34-36.
- [3] SHANE, E. *Etiology of hipercalcemia*. Rosen CJ, section editor, MULDER, J. E. Uptodate, 2013.
- [4] UBETAGOYENA, M.; CASTAÑO, L.; PEREZ DE NANCLARES, G. *et al.* Hipercalcemia hipocalciurica familiar: a propósito de una nueva mutación. *An. Pediatr.*, 2011, 74(11), págs. 47-50.
- [5] OLIVAR, J.; PAVÓN DE PAZ, I.; IGLESIAS, P. *et al.*, Hipercalcemia hipocalciurica familiar: a propósito de tres casos en una misma familia. *Endocrinol. Nutri.*, 2008, Vol. 55, págs. 267-269.
- [6] BRACET, C.; BOROS, E. *et al.*, Association of parathyroid adenoma and familial hypocalciuric hypercalcaemia in a teenager. *Eur. J. Endocrinol.*, 2009, Vol. 161, págs. 207- 210.
- [7] SARLI, M.; FRADINGER, E.; ZANCHETTA, J. Hipercalcemia hipocalciurica debida a una mutación de novo del gen del receptor sensor del calcio. *Medicina*, 2004, Vol. 64, págs. 337-339.



# Manejo del síndrome de Cushing: cuando los algoritmos no son suficientes.

**Cornejo-Pareja**  
Isabel

**Maraver-Selfa**  
Silvia

**Muñoz-Garach**  
Araceli

**Gómez-Pérez**  
Ana

**Molina-Vega**  
María

**Mancha-Doblas**  
Isabel

**Tinahones-Madueño**  
Francisco

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

## Introducción.

---

El síndrome de Cushing supone una entidad clínica, de expresión variable, resultado de la exposición prolongada a niveles inapropiadamente elevados de glucocorticoides. La situación de hipercortisolismo resultante, es responsable de mayor morbilidad, entre las que destacan: complicaciones metabólicas, cardiovasculares, osteoporosis, alteraciones psiquiátricas, deterioro cognitivo... muchas veces parcialmente reversibles tras tratamiento eficaz, lo que conlleva a un deterioro en la calidad de vida de los pacientes y aumento de la mortalidad. Un ejemplo de este trastorno, es el que a continuación describimos.

## Caso clínico.

---

Presentamos el caso de una mujer de 38 años, sin antecedentes personales de interés salvo historia ginecológica de un aborto en 2010 y menstruaciones regulares. En 2012 es remitida desde Medicina Interna a consultas de Endocrinología en centro privado por astenia en aumento, distensión abdominal, incremento de peso progresivo, y edemas generalizados de 2 años de evolución. A la exploración física destaca hirsutismo y plétora facial, ensanchamiento región cervical, obesidad abdominal con estrías rojo-vinosas, IMC 23 y normotensión. Con sospecha de síndrome de Cushing (SC) se solicita analítica general con pruebas de cribado de la enfermedad, donde destaca K 4.8 mEq/L, cortisol basal 26,3 mcg/dL (5-25), ACTH 86 pg/mL (<50), CLU 129 mcg/24h (>100), Test Nugent: 18,8 mcg/dL (<1,8).

Se programa ingreso de la paciente para estudio ante la sospecha de SC ACTH-dependiente, donde se amplía batería de pruebas para la confirmación del trastorno: Cortisol plasmático nocturno con valor de 14 mcg/dL (< 7,5 mcg/dL despierto), CLU 131 mcg/24h (<100mcg/24h), Test de Liddle: cortisol basal 18mcg/dL, a las 48h 9,6 mcg/dL y prueba de CRH: Cortisol y ACTH basal 17 mcg/dL y 70 pg/mL respectivamente; tras ACTH 26,7 mcg/dL y 229 pg/mL respectivamente. Los estudios confirman la sospecha diagnóstica y orientan a origen hipofisario, solicitándose RN hipofisaria con contraste que revela microadenoma hipofisario izquierdo de 5mm (figura 1).

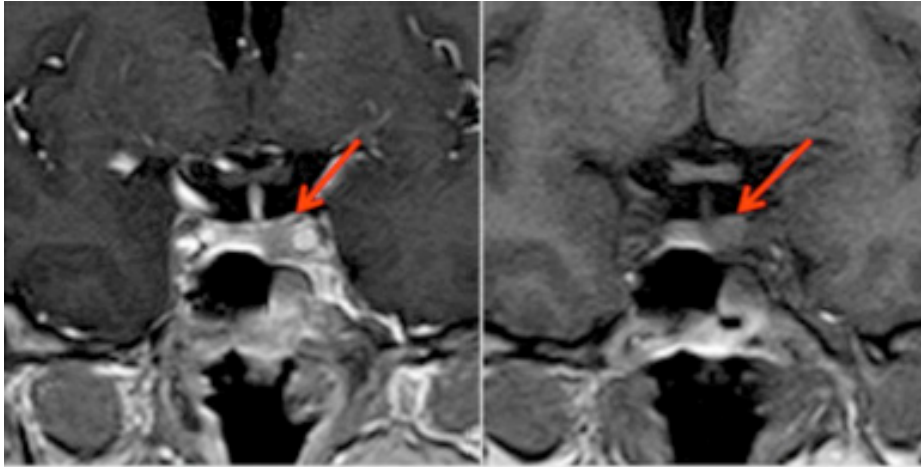


Figura 1.  
RN hipófisis con contraste: microadenoma izquierdo de 5mm.

Tras estudios realizados y con el diagnóstico de enfermedad de Cushing por microadenoma hipofisario la paciente se somete a cirugía transfenoidal, transcurrida sin complicaciones salvo una diabetes insípida autolimitada. La anatomía patológica de la muestra describía poblaciones celulares secretoras de todas las hormonas hipofisarias sin poder excluir hiperplasia adenohipofisaria. Al décimo día postcirugía el cortisol basal es 19 mcg/dL y ACTH 89 pg/mL. Ante estos resultados, se confirma persistencia de la enfermedad y la paciente es dada de alta sin suplementación glucocorticoidea.

En junio de 2012 recibimos por primera vez a la paciente en nuestras consultas. Refería discreta mejoría clínica, sin embargo presentaba cifras de TA límite y un claro aspecto cushingoide. La analítica rebelaba persistencia de la enfermedad con resto de ejes hormonales conservados. Ante los hallazgos se plantea cateterismo de senos petrosos, con claro gradiente central-periférico pero con imposibilidad de determinar lateralización ante el hallazgo de trombosis de tronco innominado que no permite acceder a yugular izquierda. Dada la cronicidad de la trombosis y que la paciente se encuentra asintomática se pauta tratamiento antiagregante (tabla 1).

	CENTRAL DERECHO				PERIFÉRICO				CENTRAL IZQUIERDO
	Basal	3'	5'	10'	Basal	3'	5'	10'	
ACTH (pg/ml)	3,502	24,520	28,720	18,780	110	161	229	313	----
PRL (ng/ml)	129				13				----

Tabla 1.  
Resultados cateterismo de senos petrosos.

La RN de 3 teslas manifiesta cambios postquirúrgicos, y PET craneal metionina-FDG captación fisiológica ligeramente aumentada en región hipofisaria derecha sin evidencia de adenoma hipofisario (figura 2).

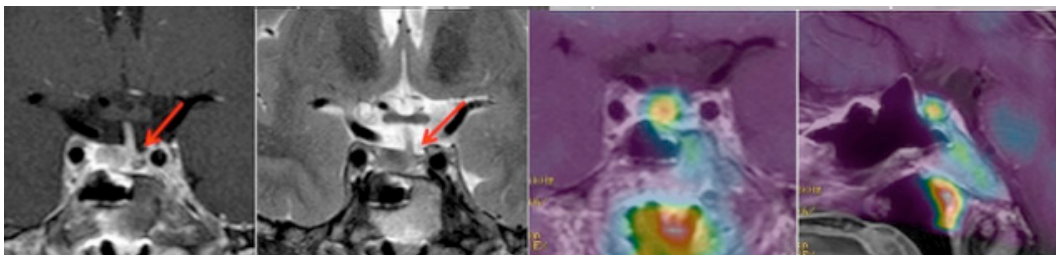


Figura 2.  
RN hipófisis de 3 teslas tras cirugía

Figura 2.  
PET craneal metionina-fdg tras cirugía

Ante la persistencia de enfermedad y a la espera de decidir posible reintervención para exploración glandular, se decide iniciar tratamiento con Ketoconazol a dosis progresivas, mostrando nuestra paciente buena tolerancia y respuesta clínica; así como realizar TC toraco-abdomino-pélvico y octreoscan de cuerpo entero con el resultado de normalidad (figura 3).

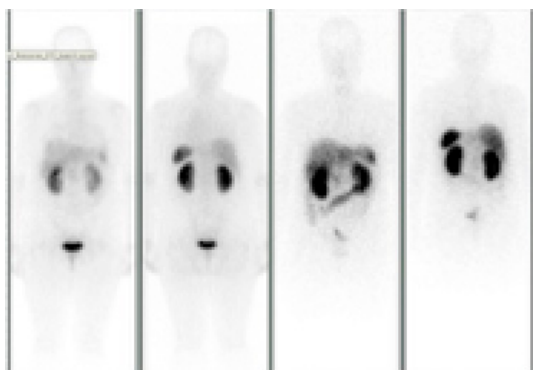


Figura 3.  
Octreoscan.

Actualmente la paciente se encuentra estable, analítica y clínicamente, bajo tratamiento médico con Ketoconazol y antiagregación plaquetaria. Sin embargo presenta trastornos menstruales y expresa deseos genésicos a corto plazo, y dada la persistencia de enfermedad sin lesión tumoral localizable se plantea la posibilidad de tratamiento quirúrgico definitivo (cirugía hipofisaria y exploración glandular vs hipofisectomía vs suprarrenalectomía/radioterapia hipofisaria), con objeto de planificar posibilidad de inseminación artificial/fecundación in vitro.

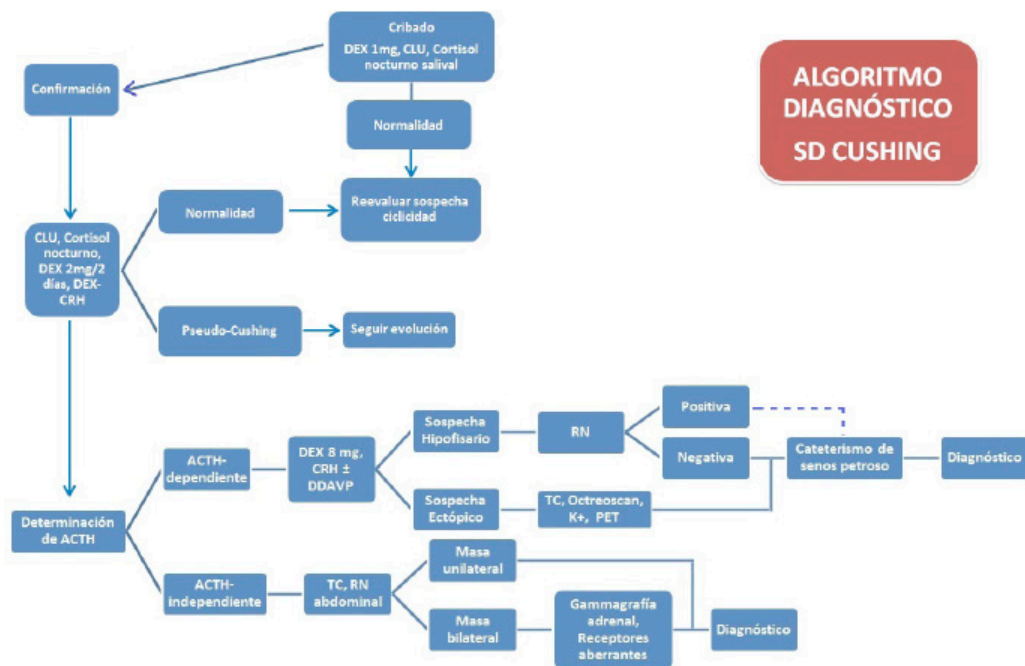
## Discusión.

---

Dada la escasa frecuencia de aparición del síndrome de Cushing y su dificultad diagnóstica por la inespecificidad en su presentación es importante contar con un protocolo bien establecido que permita acercarnos al diagnóstico certero de esta entidad, partiendo de pruebas sencillas y asequibles hasta exploraciones más específicas y laboriosas en caso necesario [1].

No obstante, en muchas ocasiones determinados casos se escapan del alcance de algoritmos y todo es más complicado. Un ejemplo claro es el caso que nos ocupa: paciente con síndrome de Cushing persistente y pruebas de imagen negativas, que además plantea deseos de gestación a corto plazo. Siendo en este caso, la decisión terapéutica un arduo camino, dado el abanico de posibilidades y las complicaciones secundarias derivadas de cada actuación.

Como sabemos, la cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección para la enfermedad de Cushing, variando enormemente las tasas de recurrencia y remisión en función del tamaño, extensión y visibilidad del tumor, así como de la experiencia del neurocirujano. En concreto, los resultados de la cirugía en la enfermedad de Cushing confirmada tanto con pruebas dinámicas como muestreos, que presentan imagen negativa varía desde el 50-70% de remisión, asociándose a menudo a recurrencia en un 25% de los casos aproximadamente, junto con un porcentaje nada despreciable de complicaciones como hipopituitarismo o diabetes insípida inducida. Varios, han sido los criterios utilizados en los últimos años como factores predictivos de remisión: niveles de cortisol y ACTH bajos en postoperatorio inmediato, supresión con 1mg de dexametasona... no obstante no existen criterios que nos aporten certeza absoluta al respecto, al existir pacientes que presentan un retraso en la remisión [2-5].



En caso de fracaso quirúrgico, como lo ocurrido a nuestra paciente, existen varias modalidades terapéuticas disponibles, cuya elección dependerá de las características individuales del paciente en cada caso y los riesgos dispuestos a asumir. Entre ellas encontramos una segunda cirugía o exploración de la glándula con eficacia general del 50-70% de los casos, pero asociada con más frecuencia con las complicaciones derivadas del acto quirúrgico antes nominadas [6].

Otra opción sería el uso de fármacos que actúan mediante la disminución de síntesis y secreción de cortisol (Mitotano, Ketoconazol, Metirapona, Etomidato) mediante el bloqueo de los receptores de glucocorticoides (Mifepristona) o la inhibición de secreción de ACTH (Cabergolina, Pasireotida). Estos fármacos controlan el hipercortisolismo sin curar la enfermedad por lo que precisan un uso a largo plazo. Sus principales indicaciones son la contraindicación quirúrgica y enfermedad de Cushing con imagen negativa, a la espera de realizar otra opción terapéutica definitiva. Además estaría contraindicado su uso en caso de gestación [7].

Por otro lado contaríamos con las técnicas de radiación. Tradicionalmente se ha utilizado ampliamente la radioterapia fraccionada, que induce la remisión de la enfermedad en la mayoría de los casos provocando panhipopituitarismo en más del 80% de los pacientes. No obstante, la demora de la remisión puede variar entre 2-10 años dependiendo de los valores hormonales iniciales. Por otro lado contamos con la radiocirugía esteroide, técnica más precisa, con menor riesgo de hipopituitarismo, pero con menores tasas de remisión [8].

La adrenalectomía bilateral es otra opción que también se puede utilizar ante el fracaso de cirugía hipofisaria. Esta técnica resuelve el hipercortisolismo en la gran mayoría de los casos. El efecto secundario esperado es la insuficiencia suprarrenal por lo que la paciente requiere de tratamiento de por vida, y en ocasiones se puede desarrollar el síndrome de Nelson, lo cual obliga a valorar la posibilidad de radioterapia del área hipofisaria asociada a suprarrenalectomía [9]. El acercamiento al síndrome de Cushing desde el punto de vista etiológico y su diagnóstico diferencial, como hemos visto se trata de un proceso complejo. Para ello contamos con pruebas tanto funcionales como de imagen, con un rendimiento no óptimo en algunas ocasiones. Es la enorme variabilidad interpersonal de respuesta en el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal, junto con la heterogeneidad de los tumores que causan este síndrome responsable de que el abordaje diagnóstico-terapéutico del síndrome de Cushing sea un desafío aún no resuelto en la actualidad.

## Bibliografía.

---

- [1] SANTOS, S.; SANTOS, E.; GAZTAMBIDE, S. *et al.*, *Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome*. *Endocrinol Nutr.*, 2009, Vol. 56, Núm. 2, pág. 71-84.
- [2] TRITOS, N. A.; BILLER, B. M.; SWEARINGEN, B. *Management of Cushing disease*. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2011, Vol. 7, Núm. 5, pág. 279-289.
- [3] ATKINSON, A. B.; KENNEDY, A.; WIGGAM, M. I. *et al.*, *Long-term remission rates after pituitary surgery for Cushing's disease: the need for long-term surveillance*. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2005, Vol. 63, Núm. 5, págs. 549-559.
- [4] WITEK, P.; ZIELIŃSKI, G.; SZAMOTULSKA, K. *et al.*, *Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: the role of early post-operative serum cortisol measurements as a predictor of success—a prospective study*. *Endokrynol. Pol.*, 2013, Vol. 64, Núm. 1, págs. 30-39.
- [5] SUN, Y.; SUN, Q.; FAN, C. *et al.*, *Diagnosis and therapy for Cushing's disease with negative dynamic MRI finding: a single-centre experience*. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2012, Vol. 76, Núm. 6, págs. 868-876.
- [6] WAGENMAKERS, M. A.; NETEA-MAIER, R. T.; VAN LINDERT, E. J. *et al.*, *Repeated transsphenoidal pituitary surgery (TS) via the endoscopic technique: a good therapeutic option for recurrent or persistent Cushing's disease (CD)*. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2009, Vol. 70, Núm. 2, págs. 274-280.
- [7] FEELDERS, R. A.; DE BRUIN, C.; PEREIRA, A. M. *et al.*, *Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease*. *N. Engl. J. Med.*, 2010, Vol. 362, Núm. 19, págs. 1.846-1.848.
- [8] CASTINETTI, F.; RÉGIS, J.; DUFOUR, H. *et al.*, *Role of stereotactic radiosurgery in the management of pituitary adenomas*. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2010, Vol. 6, Núm. 4, págs. 214-223.
- [9] SMITH, P. W.; TURZA, K. C.; CARTER, C. O. *et al.*, *Bilateral adrenalectomy for refractory Cushing disease: a safe and definitive therapy*. *J. Am. Coll. Surg.*, 2009, Vol. 208, Núm. 6, págs. 1.059-1.064.

# Reacción alérgica a la insulina. A propósito de un caso.

**Montes Castillo**  
Cristina

**Gutiérrez Alcántara**  
Carmen

**Soriano Arroyo**  
Rubén

**Moreno Martínez**  
Macarena

**Serrano Quero**  
Manolo

**Sánchez Malo**  
Carolina

**Martínez Parra**  
Pilar

**Santiago Fernández**  
Piedad

**Moreno Carazo**  
Alberto

UGC Endocrinología y Nutrición.  
Complejo Hospitalario de Jaén.

---

## Introducción.

Se han descrito varios tipos de reacciones de hipersensibilidad a la insulina, que pueden ser causadas por la propia insulina o por aditivos de la preparación. Las reacciones de hipersensibilidad a la insulina son raras con insulinas humanas y análogos, sin embargo algunos tipos de reacciones son graves e incluso mortales y pueden ocasionar un impacto perjudicial sobre el manejo del paciente diabético.

La evaluación requiere una estrecha colaboración con expertos en endocrinología y alergología. La hipersensibilidad a la insulina puede ocurrir en todos los grupos etarios y en pacientes con diabetes tipo 1 y 2. Las reacciones alérgicas a la insulina humana y análogos utilizados hoy en día son raras, aunque se carecen de estudios epidemiológicos exhaustivos; se estima una incidencia de 0,1 a 3 % de los pacientes [1]. Por el contrario, la hipersensibilidad a la insulina era relativamente común con las insulinas porcinas y bovinas, ya que son mucho más inmunogénicas.

La mejora progresiva en la purificación de las insulinas no humanas y posteriormente la adopción casi universal de insulinas humanas altamente purificadas a partir de la década de 1980, ha contribuido a la reducción de reacciones alérgicas en el lugar de inyección y sistémicas.

Presentamos el caso de una mujer que consulta en nuestro servicio por una posible alergia a la insulina.

Motivo de consulta: mujer de 38 años, gestante de 28 semanas que fue remitida desde consultas externas de obstetricia, porque tras inyección de 6 unidades de insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) presentó una posible reacción alérgica. No revela antecedentes familiares de interés. Entre sus antecedentes personales: hipotiroidismo primario en tratamiento con Levotiroxina 75mcg, diabetes gestacional controlada con dieta ( peso del recién nacido: 2780 gr), hipertensión del embarazo en dicha gestación, portadora del Factor V de Leiden con dudoso episodio de accidente isquémico transitorio.

Historia actual: Paciente evaluada en el Servicio de endocrinología en Diciembre del 2012 por hipotiroidismo, en el contexto de gestación en curso de 24 semanas, detectándose en test de O'Sullivan cifras sugestivas de diabetes gestacional (glucemia a la hora de la toma de 50 g de glucosa: 213 mg/dl). HbA1C 5,5% (cifras mayores de 5,3% son muy sugestivas de diabetes gestacional); se aportó una dieta de 2000 calorías. Se recomendó la práctica de actividad física tolerable para su estado y se le enseñó el manejo del glucómetro para la realización de autocontroles diarios.

A la tercera semana la remitieron de forma urgente desde la consulta de obstetricia de alto riesgo por posible reacción alérgica a la insulina (al parecer la semana previa la paciente había presentado controles glucémicos supraóptimos y había acudido sin cita a dicha consulta donde decidieron insulinización, pautando 6 UI de NPH nocturnas). La paciente aquejaba, tras la administración, edematización de la lengua y lesiones cutáneas circunscritas en la zona de inyección. Presentaba en muslo derecho un área eritematosa circular de unos 4 cm de diámetro máximo con habones.

Se decidió sustituir insulina NPH por un análogo ultrarrápido (insulina aspártica) pautándose 4 unidades antes del desayuno, dado el predominio de la hiperglucemia postprandial.

Una semana después acudió a nuestra consulta sin incidencias alérgicas o locales con el análogo de insulina.

---

#### **Discusión:**

---

Las reacciones de hipersensibilidad a la insulina pueden ser inmediatas o retardadas, en base a la rapidez en la que se presentan los signos y síntomas. Sin embargo, no siempre es posible hacer esta distinción.

Las reacciones de hipersensibilidad inmediatas a la insulina (o a un aditivo de la preparación de la insulina) por lo general ocurren tras 1 hora de la exposición. Éstas se extienden desde la presentación de reacciones locales que consisten en un eritema de rápida aparición o una pápula pruriginosa en el sitio de la inyección a reacciones sistémicas que pueden implicar urticaria generalizada, prurito, angioedema, hipotensión y anafilaxia. Las reacciones anafilácticas inmediatas son poco comunes, pero deben ser evaluadas con prontitud.

Las reacciones retardadas se desarrollan por lo general entre 6 y 24 horas tras la inyección. Las presentaciones comunes incluyen cambios eczematosos, induración o nódulos en la zona de inyección.

Las reacciones de hipersensibilidad inmediatas pueden ser causadas por la insulina, o por los aditivos de la insulina, como la protamina. Las reacciones inmediatas van desde reacciones locales en la piel a reacciones sistémicas:

- Las reacciones inmediatas locales son reacciones cutáneas de rápido desarrollo como eritema pruriginoso o un habón en el lugar de la inyección [2]
- Las reacciones inmediatas sistémicas son reacciones que pueden presentarse con urticaria generalizada, prurito (especialmente de las palmas y plantas) y angioedema, aunque una amplia gama de síntomas son posibles. Se han registrado casos de anafilaxia grave, algunos fueron mortales [3].

El inicio de los síntomas alérgicos es típico meses o años después de comenzar la terapia de inyección con insulina [4]. Sin embargo, hay casos de reacciones inmediatas en las primeras inyecciones del paciente, o en respuesta a una insulina a la que el paciente no tenía ninguna exposición previa conocida. A veces los síntomas locales aparecen a lo largo del tiempo (días o semanas), aumentan en intensidad, culminando finalmente en las reacciones sistémicas. Este fenómeno también ha sido descrito con reacciones alérgicas a otros alérgenos, en el cual los síntomas se limitan inicialmente a la piel, pero luego evolucionan y pueden afectar a el sistema respiratorio y / o el tracto gastrointestinal, dando lugar a una completa anafilaxia [5].

Las intervenciones iniciales en el paciente con reacciones inmediatas incluyen la suspensión de la insulina ( que sólo es una opción en algunos pacientes con diabetes tipo 2), el tratamiento sintomático (como antihistamínicos o glucocorticoides sistémicos) , el estudio por un especialista en alergología y el cambio empírico de insulina.

En cuanto al cambio de tratamiento empírico, en aquellos pacientes que requieren continuación de la terapia con insulina, podemos elegir una preparación de insulina diferente o un análogo [6]. Los análogos son las opciones para los pacientes alérgicos a la insulina humana , aunque si el paciente presenta signos o síntomas de una reacción alérgica severa sistémica, es importante tener en cuenta los aditivos contenidos en las diferentes preparaciones, ya que se utilizan tanto en la insulina humana como en los análogos de insulina (Tabla 1).

Additives and excipients in commonly available insulin products\*

Insulin	Trade name in United States	Protamine (yes/no)	Other	Availability outside of United States
<b>Rapid-acting (duration two to four hours)</b>				
Aspart	Novolog	No	Metacresol, glycerin, phenol, zinc	Yes (NovoRapid)
Lispro	Humalog	No	Metacresol, glycerin, zinc	Yes (Humalog, Lisprolog)
Glargine	Lantus	No	Metacresol, tromethamine, polyanhydride 20	Yes (Lantus)
<b>Short-acting (duration five to eight hours)</b>				
Regular	Humulin R, Novolin R, Novolin R ReliOn	No	Metacresol, glycerin, zinc	Yes (Adaptaplan, Adaptid human, Humulin, others)
U-500 concentrated	Humulin R Regular U-500	No	Metacresol, glycerin, zinc	Yes
<b>Intermediate-acting (duration 14 to 24 hours)</b>				
NPH (human insulin isophane suspension)	Humulin N, Novolin N, Novolin N ReliOn	Yes	Metacresol, glycerin, phenol, zinc	Yes
<b>Intermediate-acting mixtures (duration 14 to 24 hours with a more rapid peak)</b>				
75 percent lispro protamine and 25 percent lispro	Humalog Mix 75/25	Yes	Metacresol, glycerin, phenol, zinc	Yes (Humalog Mix, Humalog Mix 25, Humalog IPU)
70 percent aspart protamine and 30 percent aspart	Novolog Mix 70/30	Yes	Metacresol, glycerin, phenol, zinc	Yes (NovoMix 30)
<b>Intermediate to long-acting (duration 6 to 24 hours, dose dependent)</b>				
Detemir	Lantus	No	Metacresol, glycerin, phenol, zinc	Yes (Lantus)
<b>Long acting (duration 20 to &gt;24 hours)</b>				
Gargine	Lantus	No	Metacresol, glycerin, zinc, polyanhydride 20 in 10 mL vial, not in 3 mL cartridge	Yes (Ebasin, Lantus, Optisulin)

Insulin products listed are produced by recombinant DNA technology utilizing *Saccharomyces cerevisiae* (baker's yeast) or nonpathogenic strain of *Escherichia coli*.

Tabla 1.

Ambas insulinas humanas (protamina neutral Hagedorn [NPH] y la insulina regular) y los análogos de insulina (p.e. insulina lispro, aspart, glargina, glulisina, detemir y degludec) pueden producir reacciones alérgicas.

Con respecto a los aditivos, la protamina se añade a la mayoría de las preparaciones de insulina de acción prolongada para retrasar la absorción, y se ha implicado en las reacciones alérgicas inmediatas en los pacientes diabéticos, así como en reacciones anafilácticas tras el uso de sulfato de protamina para revertir los efectos anticoagulantes de la heparina (Tabla 1) [7]. Otros aditivos como el cresol son conservantes presentes en la mayoría de las preparaciones de insulina que deben ser considerados en las reacciones inmediatas [8] (Tabla 1). En casos raros, el látex ha sido implicado también.

El diagnóstico de las reacciones inmediatas a la insulina se basa en una historia clínica sugestiva, la manifestación de la sensibilización inmediata a la insulina (prick test, intradermorreacción, dosaje de IgE e IgG ) o aditivo, y la exclusión de otras causas de los síntomas [9].

La desensibilización debe ser considerada cuando el cambio de insulina no es factible, o hay dificultades para el control glucémico con insulina que el paciente tolera [10]

La desensibilización a la insulina es bien tolerada y se puede hacer tanto en pacientes con síntomas severos como leves. El mecanismo de sensibilización a la insulina no se ha aclarado por completo, aunque se ha sugerido que se debe a la inducción de anergia o el agotamiento de células T específicas, así como la inducción de células T reguladoras y la modulación de la producción de anticuerpos por las citoquinas.



Los protocolos de desensibilización a la insulina más publicados consisten en aumentos graduales de dosis subcutáneas, aunque también hay casos exitosos utilizando infusión subcutánea continua de insulina [11]. Además, hay al menos un caso de desensibilización por vía intravenosa. La mayoría de las desensibilizaciones se han realizado con insulinas humanas, aunque algunos artículos describen la desensibilización con análogos de insulina [12]. Protocolo: la dosis de inicio se puede elegir dependiendo de la gravedad de los síntomas alérgicos. Generalmente se comienza con 0,00001 unidades internacionales y se aumenta la dosis 10 veces cada 30 minutos hasta 1 unidad, y luego 2, 4, 8, 12, 16, 20 unidades internacionales (Tabla 2). Las glucemias se monitorizan con glucemias capilares, incluso se estabiliza con antidiabéticos orales si es posible, con insulina por vía intravenosa o por medio de una bomba de insulina.

Rapid desensitization protocol for insulin

Doses of insulin/insulin analogue injected subcutaneously (international units) <sup>a</sup>	Time	Monitoring
0.00001	Intervals between injections 15 to 30 minutes	Monitor glucose levels and allergic symptoms; prepare for emergency intervention
0.0001		
0.001		
0.01		
0.1		
1		
2		
4		
8		
12		
16		
20		

<sup>a</sup> In case of local allergic reactions, the last dose is repeated until no reaction occurs and then the dose increases are continued. If a systemic reaction occurs, the reaction is treated as required. Once the symptoms have resolved, the protocol is resumed, starting with one-half of the dose that caused the reaction.

Tabla 2.

En nuestro caso, llama la atención la insulínización con NPH (tal y como se hacía clásicamente en la diabetes gestacional) a pesar del predominio de hiperglucemia postprandial en el desayuno. Se decidió tratar con análogos ultrarrápidos en esa comida con buenos resultados y sin nuevas reacciones alérgicas.

**Bibliografía.**

[1] GHAZAVI, M. K.; JOHNSTON, G. A. *Insulin allergy*. Clin. Dermatol., 2011, Vol. 29, pág. 300.

[2] BODTGER, U.; WITTRUP, M. *A rational clinical approach to suspected insulin allergy: status after five years and 22 cases*. Diabet. Med., 2005, Vol. 22, pág. 102.

[3] GONZALO, M. A.; DE ARGILA, D.; REVENGA, F. et al., *Cutaneous allergy to human (recombinant DNA) insulin*. Allergy, 1998, Vol. 53, pág. 106.

[4] HEINZERLING, L.; RAILE, K.; ROCHLITZ, H. et al., *Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies*. Allergy, 2008, Vol. 63, pág. 148.

[5] PICHLER, W.J. *Drug hypersensitivity reactions: Classification and relationship to T-cell activation*. Drug Hypersensitivity, PICHLER, W.J., Karger, 2007, pág. 168

[6] AIRAGHI, L.; LORINI, M.; TEDESCHI, A. *The insulin analog aspart: a safe alternative in insulin allergy*. Diabetes Care, 2001, Vol. 24, pág. 2000.

[7] CHU, Y. Q.; CAI, L. J.; JIANG, D. C. et al., *Allergic shock and death associated with protamine administration in a diabetic patient*. Clin. Ther., 2010, Vol. 32, pág. 1.729.

[8] WHEELER, B. J.; TAYLOR, B. J. *Successful management of allergy to the insulin excipient metacresol in a child with type 1 diabetes: a case report*. J. Med. Case Rep., 2.012, Vol. 6, pág. 263.

[9] LEE, A. Y.; CHEY, W. Y.; CHOI, J. et al., *Insulin-induced drug eruptions and reliability of skin tests*. Acta Derm. Venereol., 2002, Vol. 82, pág. 114.

[10] MOYES, V.; CONDUCTOR, R.; CROOM, A. et al. *Insulin allergy in a patient with type 2 diabetes successfully treated with continuous subcutaneous insulin infusion*. Diabet. Med., 2006, Vol. 23, pág. 204.

[11] FUJIKAWA, T.; IMBE, H.; FECHA, M. et al., *Severe insulin allergy successfully treated with continuous subcutaneous insulin infusion*. Diabetes Res. Clin. Pract., 2012, Vol. 97, pág. 31.

[12] WU, P.; JI, C.; WANG, M. et al., *Desensitization of allergy to human insulin and its analogs by administering insulin aspart and insulin glargine*. Ann. Endocrinol., 2013, Vol. 74, pág. 56.

# Bocio de rápida aparición en paciente con fibrosis quística.

**Maldonado-Araque**  
C.

**Omiste**  
A.

**Olveira**  
C.

**Olveira**  
G.

---

## Introducción.

La amiloidosis es una patología que se caracteriza por el depósito de material fibrilar amorfo de forma localizada o sistémica [1]. Una de sus variantes es la denominada amiloidosis sistémica asociada a inflamación (AA) que es un cuadro que acompaña a diversas alteraciones inflamatorias crónicas entre las que se incluye la fibrosis quística (FQ) [1,2]. La AA se produce cuando hay un desbalance entre la producción y la degradación de la proteína sérica amiloide A (SAA). La amiloidosis secundaria es una complicación rara en la FQ, habiendo sido descritos escasos casos de la misma [3]. Los órganos que se afectan con más frecuencia dentro de ésta son riñones, hígado y bazo [4], siendo la afectación tiroidea comunicada con menos frecuencia.

A continuación se presenta un caso de bocio amiloide eutiroideo en una paciente con fibrosis quística.

---

## Introducción.

Mujer de 28 años con FQ diagnosticada al nacimiento por la presencia de íleo meconial, prolapso rectal y clínica respiratoria. Homocigota para la mutación f508del/f508del. Colonizada por pseudomona aeruginosa desde 1996, Candida albicans desde 2007 y Serratia marcescens desde 2010. Presentó una reagudización leve al año, con última reagudización severa que requirió antibioterapia intravenosa en septiembre 2011. Como complicaciones asociadas presentaba diabetes mellitus tratada con insulina (presentando buen control metabólico), desnutrición leve (MC 18,02kg/m<sup>2</sup>), osteoporosis (T score -2,6 SDS, Z score -2,3 SDS) en tratamiento con alendronato, calcio y vitamina D, y colelitiasis. En el año 2000 desarrolló una pseudobstrucción intestinal (engrosamiento de yeyuno e íleon y posible alteración de la morfología de la arteria mesentérica superior con vólvulo con asas rígidas y fija en íleon) y vólvulo intestinal que precisó intervención quirúrgica en diciembre de 2002. Fue reintervenida por cuadro de íleo con resección de íleon terminal y colon derecho, desarrollando crisis suboclusivas posteriormente posiblemente en relación con bridas postquirúrgicas. En agosto 2010 se le diagnostica de primoinfección por hepatitis C (marcadores pre-

vios negativos) y, a la vez, se objetiva microalbuminuria positiva confirmándose proteinuria de 3 gramos en orina de 24h. Se realizó biopsia renal con la confirmación de amiloidosis secundaria (AA) en octubre 2010.

Posteriormente en 2011 durante una de sus revisiones en consulta, la paciente consultó por bocio de rápido crecimiento (previamente no presente), sin asociarse a clínica de disfunción tiroidea ni alteraciones analíticas en perfil tiroideo (TSH, T3L, anticuerpos negativos). Se le solicitó ecografía tiroidea y PAAF con rojo congo ante la sospecha de bocio amiloide. La PAAF fue negativa para dicho diagnóstico, pero dado el crecimiento rápido del mismo y molestias locales fue remitida a cirugía endocrina para tiroidectomía total y estudio posterior de la muestra, diagnosticándose tras análisis de la pieza quirúrgica de bocio amiloide.

### **Discusión.**

---

La supervivencia de los pacientes con fibrosis quística se ha incrementado notablemente en los últimos años [5]. Las infecciones y enfermedades inflamatorias crónicas producen infiltración amiloide y disfunción de diferentes órganos. La incidencia de amiloidosis en pacientes con fibrosis quística es desconocida. En un estudio retrospectivo de autopsias de 33 pacientes con FQ con edades superiores a 15 años en el momento de la muerte, se demostró la presencia de amiloidosis en el 33%, principalmente a nivel esplénico, hepático y renal [6]. La infiltración subclínica de la glándula tiroidea se produce en el 80% de los pacientes con enfermedades inflamatorias o infecciosas crónicas [7], aunque la infiltración sintomática de la glándula tiroidea es muy poco frecuente [7-9]. En la mayoría de las presentaciones cursa con función tiroidea normal, aunque se han descrito casos con hiperfunción [1,10] e hipofunción [10,11].

El desarrollo de la amiloidosis como complicación, ha de ser sospechada en aquellos con proteinuria inexplicada, bocio o hepatoesplenomegalia<sup>2</sup>. Los estudios realizados previamente, proponían que la relación entre ambas patologías era infrecuente por la corta supervivencia de los pacientes con FQ, lo que impedía que se desarrollase esta complicación [4]. El aumento de la supervivencia posiblemente incrementará su incidencia y prevalencia.

Se ha sugerido que la enfermedad cursa con un aumento de niveles de SAA en pacientes con fibrosis quística colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*. La concentración de SAA podría estar influenciada por la exposición a antibióticos, disminuyendo durante el tratamiento, para aumentar después [12]. La frecuencia de las reagudizaciones y el estado inflamatorio que ello conlleva, podría relacionarse con un riesgo incrementado de desarrollar amiloidosis. El bocio amiloide se caracteriza por un crecimiento gradual, indoloro, difuso y firme. En ocasiones es lo suficientemente importante para generar compresión traqueal. Los pacientes más sintomáticos experimentan un crecimiento rápido de una masa cervical.

El diagnóstico del bocio amiloide requiere una confirmación patológica. Es difícil obtener muestras adecuadas mediante la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) [13], por lo que un resultado negativo no debe ser considerado como definitivo. En el caso de nuestra paciente, se obtuvo un resultado negativo en la histología obtenida mediante PAAF y tinción de Rojo Congo; y sin embargo un diagnóstico confirmatorio de bocio amiloide al analizar la pieza quirúrgica. Algunas neoplasias tiroideas, como el carcinoma medular, pueden presentar depósitos de material amiloide; por tanto es siempre necesario un examen anatomopatológico de muestras ya sean obtenidas por aspiración con aguja fina o por biopsia quirúrgica. La tinción de los depósitos de material amiloide mediante Rojo Congo, produce una birrefringencia de color verde al visualizar la muestra con un microscopio de luz polarizada, siendo ésta diagnóstica. Otros hallazgos histológicos son focos de tiroiditis linfocítica y granulomas de cuerpo extraño gigante. El tipo de material fibrilar depositado puede ser determinado mediante técnicas de inmunohistoquímica.

El tratamiento de la amiloidosis se basa en una actuación dirigida al órgano afecto. En el caso del bocio amiloide hay pocos datos sobre el efecto del tratamiento. Siddiqui et al describieron una importante reducción del tamaño del bocio, así como mejoría de la función renal y mejoría de los parámetros de cadenas ligeras Kappa con dexametasona y trasplante autólogo de células madre de sangre periférica [14]. En caso de que exista hipofunción tiroidea, esta ha de ser corregida con tratamiento sustitutivo. La presencia de síntomas obstructivos obliga a la realización de tiroidectomía. Dada la complicada situación de la función pulmonar en los pacientes con fibrosis quística, la tiroidectomía suele ser necesaria para liberar la vía aérea de la compresión que el bocio produce [7].

La mayoría de los casos presentados por Laughlin et al con diagnóstico de fibrosis quística y amiloidosis (15/19), murieron al año del diagnóstico de esta última. Nuestra paciente permanece estable, con buen control de la nefropatía con proteinuria <1g/orina 24 horas función pulmonar estable.

En la literatura revisada existen escasos casos previos de pacientes afectados de fibrosis quística y bocio amiloide sintomático. No obstante dado el incremento de la supervivencia de los pacientes con fibrosis quística, es posible que dicha complicación se haga cada vez más frecuente, lo que ha de llevar a los clínicos a mantenerse alerta ante su posible aparición.

---

## **Bibliografía.**

- [1] VELASCO, A.; LUQUE-RAMÍREZ, M.; DOMÍNGUEZ, L. *et al.*, *Fibrosis quística, bocio e hipertiroidismo*. *Endocrinol. Nutr.*, 2007, 54(2), págs. 125-128.
- [2] GAFFNEY, K.; GIBBONS, D.; KEOGH, B. *et al.*, *Amyloidosis complicating cystic fibrosis*. *Thorax*, 1993, Vol. 48, págs. 949-950.
- [3] MC LAUGHLIN, A. M.; CROTTY, T. B.; EGAN, J. J. *et al.*, *Amiloidosis in cystic fibrosis: A case series*. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2006, Vol. 5, págs. 59-61.
- [4] TRAVIS W. D.; CASTILE, R.; VAWTER, G. *et al.*, *Secondary (AA) amyloidosis in cystic fibrosis. A report of three cases*. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1986, Vol. 85, págs. 419-424.
- [5] HODSON, M. E.; SIMMONDS, N. J.; WARWICK, W. J. *et al.*, *An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis over the age of 40 years*. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2008, Vol. 7, págs. 537-542.
- [6] MC GLENN, R. C.; BURKE, B. A.; DEHNER, L. P. *Systemic amyloidosis complicating Cystic Fibrosis*. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1986, Vol. 110, págs. 879-884.
- [7] SAMUELS, M. H.; THOMPSON, N.; LEICHTY, D. *et al.*, *Amyloid goiter in cystic fibrosis*. *Thyroid*, 1995, 5(3), págs. 213-215.
- [8] VILASECA, J.; CUEVAS, J.; FRESNO, M. *et al.*, *Systemic amyloidosis in cystic fibrosis*. *Am. J. Dis. Child*, 1981, Vol. 135, pág. 667.
- [9] CANCELI, M.; PEDERZINI, F.; MASTELLA, G. *et al.*, *Systemic amyloidosis in cystic fibrosis*. *Acta Paediatr. Scand.*, 1985, Vol. 74, págs. 613-614.
- [10] KIMURA, H.; YAMASHITA, S.; ASHIZAWA, K. *et al.*, *Tyroid dysfunction in patients with amyloid goiter*. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1997, Vol. 46, pág. 769.
- [11] ÁLVAREZ-SALA, R.; PRADOS, C.; SASTRE, J. *et al.*, *Amyloid goitre and hypothyroidism secondary to cystic fibrosis*. *Postgrad. Med. J.*, 1995, 71(835), págs. 307-308.
- [12] MARHAUG, G.; PERMIN, H.; HUSBY, G. *Amyloid-related serum protein (SAA) as an indicator of lung infection in cystic fibrosis*. *Acta Paediatr. Scand.*, 1983, Vol. 72, págs. 861-866.
- [13] NIJHAWAN, V. S.; MARWAHA, R. K.; SAHOO, M. *et al.*, *Fine needle aspiration cytology of amyloid goiter. A report of four cases*. *Acta Cytol.*, 1997, Vol. 41, pág. 830.
- [14] SIDDIQUI, M. A.; GERTZ, M.; DEAN, D. *Amyloid goiter as a manifestation of primary systemic amyloidosis*. *Thyroid*, 2007, Vol. 17, pág. 77.

# Obeso cushingoide ¿hipófisis vs suprarrenales?

**Muñoz-Garach**  
Araceli

**Maraver-Selfa**  
Silvia

**Molina-Vega**  
María

**Gómez-Pérez**  
Ana M<sup>a</sup>

**Cornejo-Pareja**  
Isabel

**Mancha Doblaz**  
Isabel

**Tinahones Madueño**  
Francisco

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

## Caso clínico.

Paciente de 54 años que comienza seguimiento en Endocrinología para estudio por bocio multinodular. Como antecedentes personales destacar hipertensión arterial mal controlada y dislipemia, hígado graso e hipertransaminasemia; en tratamiento con omeprazol, genfibrozilo, furosemida y triamtereno. Fumadora sin otros hábitos tóxicos.

A la exploración física en consulta presenta: peso 96 kg, talla 171 cm, IMC 32,8 kg/m<sup>2</sup>. Tensión arterial 153/98 mmHg. Destaca obesidad de predominio central. Sin hirsutismo ni estrías abdominales, sin otros estigmas de hipercortisolismo. Durante la evaluación de su proceso tiroideo, refiere trastornos perimenopáusicos y problemas con el peso; se imparte educación nutricional y se realiza despistaje analítico asociado a obesidad.

El screening de hipercortisolismo muestra cortisol tras 1 mg Dexametasona de 2,51 µg/dl, por lo que se decide repetir test Nugent junto con analítica con perfil hipofisario completo. Los parámetros de laboratorio muestran: Glucosa 91 mg/dl, función renal e iones normales, Colesterol total 185 mg/dl, LDLc 102 mg/dl, Triglicéridos 232 mg/dl, GOT 47 U/L, GPT 71 U/L, GGT 273 U/L. TSH 0.87 mcUI/ml, T4 1.1 ng/ml, FSH 22 mUI/ml, LH 27 mUI/ml, Prolactina 9.74 ng/ml, Estradiol 48 pg/ml, testosterona 0.12 ng/ml, progesterona 0.74 ng/ml, 17-OH Progesterona 0.9 ng/ml, DHEA-S 16 mg/dl [normal hasta 337], androstendiona 0.44 ng/ml.

Destaca un cortisol basal de 25 µg/dl, ACTH 4.26 pg/ml, cortisol libre urinario (CLU) 146 µg/24h?? (<160 µg/24h??). La segunda determinación de test Nugent muestra cortisol plasmático de 2.29 µg/dl. Dado que en dos ocasiones se obtuvo una frenación parcial de cortisol plasmático tras 1 mg dexametasona y CLU en el límite de normalidad, se solicita test de supresión débil (0,5 mg dexametasona cada 6hs, 2 días) resultando cortisol 4.27 µg/dl, ACTH 1 pg/ml.

Ante la sospecha de síndrome de Cushing ACTH independiente se solicita RM abdomen que describe formaciones nodulares isointensas en T1 y con muy baja señal en las secuencias fuera de fase en ambas suprarrenales compatibles con adenomas bilaterales, de 1,9 cm en el lado derecho y de 1,8 y 2,8 cm en la izquierda. Con objeto de descartar complicaciones asociadas a hipercortisolismo se solicita densitometría con resultado de normalidad. (T-score columna lumbar 0.2; T-score cuello femoral 0.4).

Teniendo en cuenta que en una de las últimas determinaciones se obtiene un nivel aislado de ACTH de 17 pg/ml, y con objeto de completar estudio se solicitan:

- Test CRH: cortisol basal de 16.86  $\mu\text{g/dl}$ , ACTH 1 pg/ml, pico de ACTH a los 30 minutos de 8.52 pg/ml (cortisol 21.8  $\mu\text{g/dl}$ ).
- Test de supresión fuerte con 8 mg dexametasona: cortisol basal 14  $\mu\text{g/dl}$ , y cortisol 8.39  $\mu\text{g/dl}$  a las 48 horas.
- Gammagrafía con yodo colesterol/SPECT TAC Cuerpo entero confirma hipercaptación bilateral simétrica del trazador compatible con hiperplasia macronodular bilateral (Figura 1).

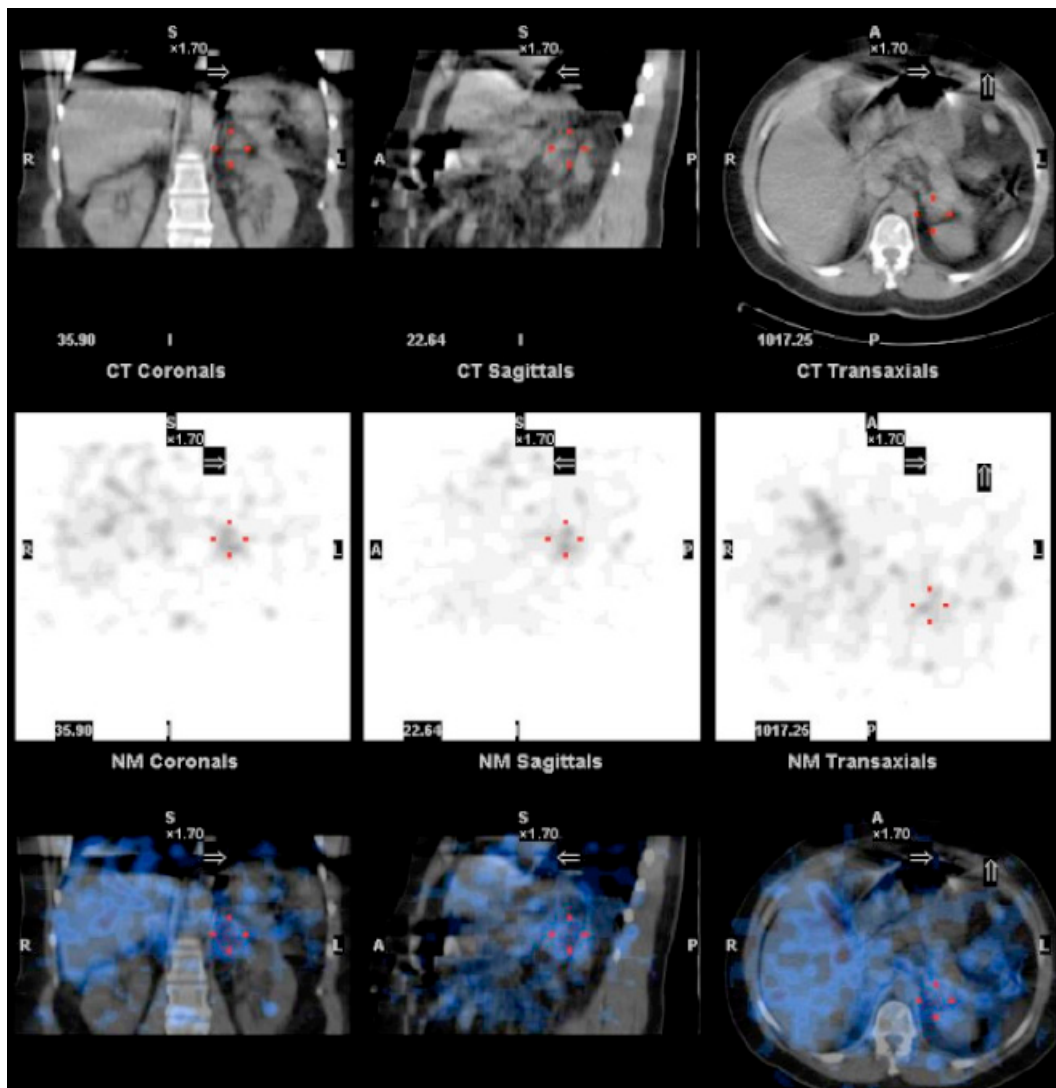


Figura 1.

- Resultados de la Gammagrafía con yodocolesterol.
- Imágenes estáticas planares a las 48, 72 y 96 horas de la inyección.
- Imágenes fusionadas de la tomografía.

Con sospecha de síndrome de Cushing subclínico por hiperplasia macronodular bilateral ACTH independiente se solicita protocolo de estudio para receptores aberrantes.

		SUPINO		LH/RH 100 mcg i.v.		GLUCAGÓN 1 mg i.v.	
Tiempo	Hora	Cortisol	ACTH	Cortisol	ACTH	Cortisol	ACTH
0	9:00	13,54	2,08	19,85	2,30	18,55	2,60
+30	9:30	10,80	1,00	13,90	1,01	13,00	1,00
+60	10:00	8,27	1,19	12,23	1,32	9,94	1,00
+90	10:30	6,62	2,72	9,84	1,30	7,72	1,00
+120	11:00	5,68	1,22	8,13	1,29	6,23	1,00
		RESOURCE 2.0 200 ml v.o.		PRIMPERAN 10 mg v.o.		DESMOPRESINA 2,5 mcg im.	
+150	11:30	4,88	1,88	6,09	1,28	5,11	1,92
+180	12:00	4,16	1,59	5,32	1,00	4,97	2,19
+210	12:30	6,20	3,70	5,1	2,22	4,05	1,58
+240	13:00	4,76	4,47	5,73	3,19	3,80	1,16
+270	13:30	6,48	4,47	6,94	2,44	3,18	2,91

Actualmente la paciente se encuentra en tratamiento con hipolipemiente y ARA-2 a bajas dosis con buen control de factores de riesgo cardiovasculares. Puesto que no se aprecia respuesta positiva a cortisol en el estudio de receptores aberrantes, la paciente no puede someterse a tratamiento farmacológico específico y actualmente se plantea actitud conservadora dada la estabilidad de síndrome de Cushing subclínico.

### Discusión.

El síndrome de Cushing (SC) no dependiente de corticotropina (ACTH) secundario a hiperplasia suprarrenal macronodular es una causa rara de SC endógeno; fue descrito por primera vez en 1964 por Kirshner.

El SC endógeno se caracteriza por síntomas y signos clínicos derivados de la exposición crónica al exceso de glucocorticoides. Es una entidad poco frecuente con una incidencia de 4–6 casos por millón de habitantes/año. En la mayoría de los casos, es dependiente de ACTH, pero en un 15–20%, es independiente de ACTH, y secundario a un tumor suprarrenal unilateral en la mayoría de los casos.

La hiperplasia suprarrenal macronodular representa menos del 1% de las causas de SC endógeno. Los síntomas y los signos clínicos derivados del hipercortisolismo suelen aparecer tras décadas de evolución. Típicamente, se produce un exceso de cortisol de forma aislada, aunque en ocasiones se pueden secretar mineralocorticoides y esteroides sexuales.

Las glándulas suprarrenales tienen forma de Y invertida, y en adultos sanos cada una pesa entre 4–5 g. En el SC independiente de ACTH secundario a hiperplasia suprarrenal macronodular existe un considerable aumento del tamaño de las glándulas suprarrenales (entre 24–500 g), que contienen múltiples nódulos mayores de 5 mm, no pigmentados, separados por un estruma glandular hipertrófico, aunque en ocasiones también puede ser atrófico.

Esta entidad se presenta por lo general en pacientes con edades comprendidas entre los 50–60 años y no existe predominio por el sexo femenino, tal y como sucede en la mayoría de las causas de SC endógeno. Se puede manifestar de forma muy infrecuente en los primeros años de vida en los pacientes con un síndrome de McCune–Albright. La mayoría de las veces es esporádico, aunque se han documentado casos de formas familiares con una herencia autosómica dominante.

El diagnóstico se basa en la demostración de hipercortisolismo y concentraciones indetectables de ACTH. La determinación de ACTH plasmática es esencial para saber la etiología del SC, con muy buena sensibilidad (99,89%) y especificidad (97%). En el SC independiente de ACTH secundario a hiperplasia suprarrenal macronodular, las concentraciones plasmáticas de ACTH se encuentran suprimidas (<5 pg/ml) y son inapropiadamente normales o altas en los casos de hiperplasia macronodular dependiente de ACTH (>15 pg/ml), aunque algunos autores consideran el intervalo entre 10–20 pg/ml. Con concentraciones de ACTH comprendidas entre 5–15 pg/ml, se debe realizar un test de estimulación con CRH para diferenciar aquellos casos de hiperplasia macronodular dependiente de ACTH en los que existen concentraciones bajas, pero detectables de ACTH, debido a que algunos nódulos adquieren la capacidad de secreción de cortisol de forma autónoma.

En cuanto a las pruebas de imagen, tanto los resultados de la TC como los de la RM son variables. Las glándulas suprarrenales aparecen aumentadas de tamaño por la presencia de numerosos nódulos, que pueden ser mayores de 5 cm, aunque el crecimiento también se puede producir de forma difusa. En la TC, los nódulos aparecen como hipointensos con un marcado aumento tras la administración del contraste. En la RM, las glándulas son isointensas respecto al parénquima esplénico e hipointensas respecto al hígado en secuencias en T1, y traduce la presencia de lípidos intracelulares. La gammagrafía con <sup>131</sup>I-colesterol muestra una captación bilateral en ambas glándulas suprarrenales en la mayoría de los casos.

Clásicamente, la producción de cortisol en el SC suprarrenal se había considerado autónoma. En el momento actual, existen evidencias que apuntan a que la estereoidogénesis es regulada por otras hormonas distintas de la ACTH a través de la expresión de receptores aberrantes para el polipéptido inhibidor gástrico, la vasopresina, la serotonina, las catecolaminas y la hormona luteinizante. Han demostrado su capacidad para inducir la síntesis de glucocorticoides con una intensidad suficiente para producir un SC en diferentes circunstancias. Tanto las neoplasias como las distintas variantes de la hiperplasia suprarrenal son posibles causas de SC no dependiente de la corticotropina con afección suprarrenal bilateral (Tabla 1).

### Causas de síndrome de Cushing no dependiente de la corticotropina con lesiones bilaterales

- Neoplasias bilaterales
- Adenoma
- Carcinoma
- Hiperplasia suprarrenal Macronodular (HAMAI)/Micronodular
- SC y nódulos suprarrenales bilaterales en síndrome de McCune Albright
- SC por mutación del receptor de corticotropina

La hiperplasia suprarrenal (macronodular o micronodular) es una causa infrecuente de SC. Su variante macronodular (identificada como HAMAI: hiperplasia adrenal macronodular no dependiente de la corticotropina) es un cuadro mayoritariamente esporádico (se han descrito casos que indican una herencia autosómica dominante). La variante micronodular es frecuentemente familiar; en un 20% de los casos tiene relación con el complejo de Carney (mixomas cardíacos, manchas cutáneas centofaciales, schwannomas y varios tipos de tumores endocrinos, como adenomas hipofisarios secretores de somatotropina, tumores testiculares y tiroideos) y no endocrinos (mamarios y cutáneos). El SC asociado al síndrome de McCune Albright y el SC por mutación del receptor de corticotropina son extraordinariamente infrecuentes.



La secuencia diagnóstica utilizada en el SC clásico no es útil en los casos del síndrome por receptores aberrantes. Aunque éstos son pacientes con la clínica habitual del SC, su elevación de cortisolemia (al contrario de lo habitual en el SC clásico) no es permanente, sino intermitente (como el estímulo que la causa: GIP tras las comidas, vasopresina con el ortostatismo, catecolaminas con la hipoglucemia, etc.). Dentro de la secuencia diagnóstica habitual del SC, un paciente con una afección como la descrita presentará una elevación (intermitente) de la cortisolemia, no suprimible con dexametasona, y con una concentración de corticotropina indetectable o por debajo de los límites de la normalidad.

En esas condiciones es recomendable aplicar un protocolo para el diagnóstico de SC por receptores aberrantes. El diagnóstico del SC por receptores aberrantes exige protocolos distintos de los habituales. Dichos protocolos se basan en la medición de la concentración plasmática de esteroides suprarrenales en circunstancias que modifiquen transitoriamente la concentración de los distintos estímulos conocidos de dichos receptores (Figura 2).

<b>Día 1</b>	Prueba postural	Comida mixta	
<b>Día 2</b>	Gn-RH	TRH	
<b>Día 3</b>	Glucagón	AVP	Metoclopramina

**Figura 2.** Protocolo para la identificación de receptores corticosuprarrenales aberrantes.

En estas pruebas se interpreta como falta de respuesta al estímulo una modificación de la cortisolemia inferior al 25%; respuesta parcial una modificación entre el 25 y el 49%, y se interpreta como respuesta positiva una modificación del 50% o superior.

El primer paso diagnóstico incluye los estímulos: prueba postural, comida mixta, corticotropina, Gn-RH, TRH, glucagón, AVP y metoclopramida y se hace en 3 días diferentes. La suprarrenalectomía bilateral es el tratamiento más aceptado para los pacientes con SC independiente de ACTH secundario a hiperplasia suprarrenal macronodular. Sin embargo, en aquellos pacientes en los que la producción de cortisol sea moderada, se puede realizar una suprarrenalectomía unilateral de la glándula de mayor tamaño. La identificación de receptores aberrantes abre la puerta a terapias farmacológicas alternativas (Tabla 2) En varios pacientes con SC dependiente de GIP se ha utilizado octreotida (subcutánea, antes de cada comida) para bloquear el incremento posprandial en la concentración de la hormona intestinal. Inicialmente se demostró una mejoría clínica y analítica, pero a largo plazo el tratamiento fue ineficaz.

Receptor anormal	Tratamiento
Péptido inhibidor gástrico	Octreótida
Arginina vasopresina	Antagonistas de la vasopresina (OPC-21268)
Catecolaminas	Bloqueadores $\beta$ (propranolol)
Lutropina/gonadotropina	Análogos de gonadolibarina coriónica humana (leuprólida)
Serotonina	Antagonistas del receptor de serotonina 4
Tirotropina	Levotiroxina
Angiotensina II	Antagonistas del receptor de angiotensina

**Tabla 2.** Tratamiento farmacológico del síndrome de Cushing por receptores aberrantes.

En un paciente con HAMAI dependiente de vasopresina se utilizó, a corto plazo (8 días), el antagonista oral del receptor V1 OPC-21268, con un descenso de la concentración de CLU. En un paciente con SC (HAMAI) dependiente de catecolaminas, la administración de propranolol (320 mg/día) redujo la secreción de cortisol, aunque sin alcanzar valores normales.

Otro caso de SC dependiente de LH recibió tratamiento crónico con leuprolida (un agonista de Gn- RH de larga duración) con un incremento de la producción de cortisol (paralelo al incremento de LH), seguido de una supresión de LH (y de cortisol). A pesar de la supresión completa de la concentración de LH, el paciente no sufrió insuficiencia corticosuprarrenal.

Para terminar, podemos decir que la existencia de receptores aberrantes somete a la célula suprarrenal a un estímulo trófico que no responde al efecto retroalimentador negativo de los glucocorticoides y produce una hiperactividad glandular crónica y la tendencia a la hiperplasia. Los mecanismos moleculares subyacentes a la expresión de este tipo de receptores son todavía, en gran medida, desconocidos. La profundización en el conocimiento de este tipo de entidades podría suponer un cambio notable en las terapias clásicas del SC.

---

#### Bibliografía.

·LACROIX, A.; NDIAYE, N.; TREMBLAY, J.; *et al.*, *Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome*. Endocr. Rev., 2001, Vol. 22, págs. 75-110.

·NIES, C.; BARTSCH, D.K.; EHLENZ, K. *et al.*, *Familial ACTH independent Cushing's syndrome with bilateral macronodular adrenal hyperplasia clinically affecting only female family members*. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2002, Vol. 110, págs. 277-283.

·OUTEIRIÑO, E.; PENÍN, M.; CORDIDO, F. *Síndrome de Cushing por receptores corticosuprarrenales aberrantes*. Endocrinol. Nutr., 2007, 54(7), págs. 379-89.

·ARNALDI, G.; ANGELI, A.; ATKINSON, A. B. *et al.*, *Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2003, Vol. 88, págs. 5.593-5.602.

·CHRISTOPOULOS, S.; BOURDEAU, I.; LACROIX, A. *Aberrant expression of hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome*. Pituitary, 2004, Vol. 7, págs. 225-35.

# Macroadenoma hipofisario con una histología inesperada.

**Hernando Jiménez<sup>1</sup>**  
V.

**Pérez Rodríguez<sup>1</sup>**  
J.

**Arana Molina<sup>1</sup>**  
C.

**Hernández García<sup>2</sup>**  
N.

**Polaina Bailón<sup>3</sup>**  
M.

**Martín Hernández<sup>4</sup>**  
T.

<sup>1</sup>Residentes Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario Virgen Macarena.  
U. Provincial de Sevilla de Endocrinología y Nutrición.

<sup>2</sup>FEA Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío.  
U. Provincial de Sevilla de Endocrinología y Nutrición.

<sup>3</sup>FEA Neurocirugía.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

<sup>4</sup>FEA Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario Virgen Macarena.

---

## Caso clínico.

Paciente varón de 71 años, en seguimiento en nuestras consultas desde 2003 con antecedentes de DM 2 de 15 años de evolución tratada con ADO e insulina basal, HTA controlada con dos fármacos y dislipemia. Exfumador de 60 cigarrillos/día desde los 20-50 años. Fiebre tifoidea en la infancia.

Tras el hallazgo incidental de una masa hipofisaria compatible con macroadenoma de 15 mm, es remitido desde neurología, donde es estudiado por cuadro de vértigo. En su estudio inicial, no refiere clínica derivada de exceso o déficit de hormonas hipofisarias. Así mismo, el perfil hipofisario basal es normal y no se observaron alteraciones en la campimetría por lo que se decidió realizar un manejo conservador.

Durante el seguimiento, se observa un crecimiento lento y progresivo de la lesión. Al mismo tiempo, el paciente desarrolla una disminución de la libido y la potencia sexual, objetivándose valores hormonales compatibles con hipogonadismo hipogonadotropo junto con un probable déficit de GH (LH 4.2 UI/L, FSH 4.4 UI/L, Testosterona 5.4 nmol/L, IGF-1 < 25 ng/ml, GH < 0.05).

Se realizó una gammagrafía con octeótrido en la que se observa aumento de captación en zona de proyección de hipófisis en las imágenes de 24h que no se visualizan en las imágenes precoces, en probable relación con la presencia de receptores de somatostatina a dicho nivel.

Además, en los informes de las RM de seguimiento se describen algunas características radiológicas atípicas (realce heterogéneo tras la inyección de contraste, hiperintensidad leve en T2), (Figura 1). Ante todo ello, se decide indicar tratamiento quirúrgico.

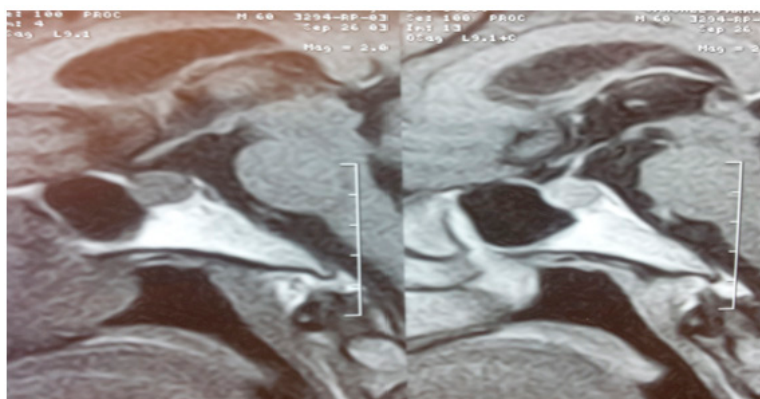


Figura 1.  
RM de control mostrando una masa selar redondeada con realce heterogéneo tras la inyección de contraste.

Se realiza la intervención el 22/08/2013 mediante abordaje transesfenoidal. En el acto quirúrgico, se describe “una tumoración dura, rojiza y consistente, vascularizada y que no impresiona de adenoma”. Se realiza estudio anatomopatológico intraoperatorio sin poder definir la naturaleza de la lesión. En el estudio histológico definitivo se establece el diagnóstico de “tumor neuroendocrino con bajo índice de proliferación, no sugestivo de adenoma hipofisario. Es inmunohistoquímicamente negativo a todas las hormonas hipofisarias y presenta intensa positividad para cromogranina A, sinaptofisina e INI-1(..) El índice de proliferación (Ki-67) ha resultado < 1%”. Como conclusión del estudio AP se sugiere que podría tratarse de un PARAGANGLIOMA SELAR desde el punto de vista morfológico.

Tras la intervención se realiza RM de control en la que se informa de la persistencia de moderada cantidad de lesión tumoral. Así mismo se realiza una gammagrafía de cuerpo entero con I<sup>123</sup> MIBG que es informada como normal (Figura 2). Se solicitaron catecolaminas y metanefrinas en orina de 24h, sin alteraciones.

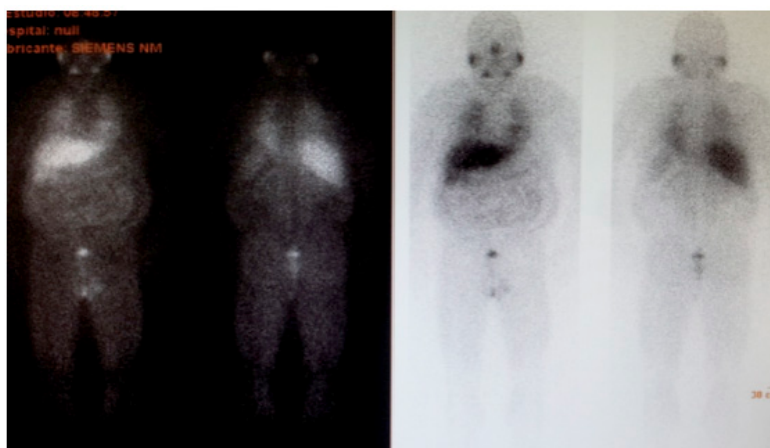


Figura 2.  
Gammagrafía con I<sup>123</sup> MIBG.  
Estudio dentro de la normalidad.

El paciente se encuentra asintomático desde el punto de vista neurológico a día de hoy y continúa su seguimiento periódico en nuestras consultas, a expensas de decidir la indicación de radioterapia adyuvante, dada la estabilidad de la enfermedad.

**Discusión.**

El paraganglioma es un tumor productor de catecolaminas que se origina en las células cromafines del sistema nervioso simpático. De localización eminentemente extraadrenal, 85% en abdomen, en la localización anatómica de los ganglios simpáticos [1]. La localización de estos tumores a nivel selar es extremadamente rara, dada la ausencia de tejido cromafín a dicho nivel. El primer caso fue comunicado en 1978 por Bilbao et. al. Desde entonces han sido comunicados unos 12-15 casos, según distintas fuentes, en su mayoría de naturaleza benigna. Aunque se han descrito algunos casos con una evolución desfavorable [2,3]. En cuanto al origen de los paragangliomas selares o paraselares, se apunta a dos posibles teorías: bien que exista una migración aberrante de agregados de células paraganglionares a lo largo de ramas nerviosas a dicho nivel, o bien que se trate de restos de células embrionarias que permanecen atrapadas intrapituitariamente desarrollando posteriormente la masa tumoral [3,4].

Los paragangliomas clínicamente se caracterizan por su gran variabilidad, siendo lo más típico la presencia de paroxismos de cefalea, sudoración y taquicardia. Sin embargo en el caso de los paragangliomas selares, se ha observado en los distintos casos reportados, que la clínica depende eminentemente de su efecto masa. Contienen gránulos neurosecretores citoplasmáticos, pero sólo una minoría (1-3%) producen síntomas secundarios a la secreción de catecolaminas (5). En su mayoría presentan un crecimiento lento. Sus características clínicas, los estudios de neuroimagen y su evolución, son similares a las de un adenoma hipofisario no funcionante o de un meningioma selar, por lo que su diagnóstico suele realizarse eminentemente tras la cirugía, con el estudio histopatológico de la pieza, como ha ocurrido en nuestro caso [2]. Se trata de tumores firmes, encapsulados y con una rica vascularización, lo que condiciona un intenso realce de la imagen a la inyección de contraste en la RM. Esto permitiría diferenciarlos de los adenomas hipofisarios. Algunos autores señalan que el SPECT podría igualmente ser de utilidad en el diagnóstico diferencial de estas dos entidades [2]. Tienen una apariencia histológica característica denominada “patrón de Zellballen”, que se confirma en nuestro caso, pero que no aparece en el 100% de los casos comunicados. Se compone de cordones o nidos de células principales, rodeadas de células sustentaculares [5]. Se ha observado que la ausencia o escasa presencia de células sustentaculares puede relacionarse con un mayor potencial de malignidad [2,4]. Desde el punto de vista inmunohistoquímico, presentan: positividad a Cromogranina A, variabilidad en cuando a proteína S-100 y neurofilamentos. Son negativos para Hormonas hipofisarias. No existen criterios fiables para el diagnóstico de enfermedad maligna, excepto la recurrencia local o la presencia de metástasis a distancia. Aunque se ha sugerido que podría ser indicativo de malignidad la necrosis central de Zellballen, el pleomorfismo nuclear y la disminución de la expresión de neuropéptidos [2,6].

En cuanto al abordaje terapéutico, dado el escaso número de pacientes afectos, éste no ha sido bien establecido aún. En la mayoría de los trabajos reportados se establece la excisión quirúrgica completa como tratamiento de elección, acompañada de radioterapia en caso de que ésta sea subtotal, o en el caso de tumores malignos con metástasis a distancia. En la tabla 1 se muestra una revisión de los casos publicados. Todos ellos fueron inicialmente tratados quirúrgicamente. Tanto el abordaje transesfenoidal como transcraneal fueron utilizados. La mayoría recibió además radioterapia adyuvante, lográndose así el control tumoral. En dos casos no se empleó la radioterapia, a pesar de lo cual permanecieron estables [4].

**Table 1**  
Overview of all reported sellar/parasellar paragangliomas.

Author	Location	Treatment	Follow-up
Lu et al. [16]	Sellar	STR/no RT	Died 4 months post-operatively from metastatic carcinoma
Haresh et al. [3]	Sellar	STR/FSRS	Multiple bone metastases at 4 months
Sinha et al. [4]	Sellar/SS/CS	STR/no RT	Multiple bone metastases at 4 months, then RT to residual sellar tumor
Ozum et al. [5]	Sellar/SS/CS	STR/RT	Not described
Boari et al. [6]	Sellar/SS	STR/no RT	Stable at 3 years
Zorlu et al. [7]	Sellar/SS/CS	GTR followed by 3 STRs in 8 years then RT	Stable 1 year post RT
Naggara et al. [8]	Sellar/SS	STR/not described	Not described
Hertel et al. [9]	Sellar/CS/anterior and middle fossa	STR - growth at 6 months, 2nd STR - growth then FSRS	Stable at 3 months following SRS
Salame et al. [10]	Sellar/SS/CS	STR/no RT	Stable at 8 years
Laquis et al. [11]	Sellar/SS/CS	STR/RT	Not described
Sambaziotis et al. [12]	Sellar/SS	Not described/no RT	Not described
Mokry et al. [13]	Sellar/SS/CS	STR/no RT	Not described
Scheithauer et al. [14]	Sellar/SS	STR/RT	Stable at 7 years
Steel et al. [15]	Sellar/PS/CS	STR/RT	Stable at 12 months
Steel et al. [15]	Sellar/PS/CS	STR/RT	Stable at 12 months

SS: suprasellar, CS: cavernous sinus, GTR: gross total resection, STR: subtotal resection, RT: radiotherapy, FSRS: fractionated stereotactic radiosurgery.

Tabla 1.

Se observa una evolución desfavorable en tres de los pacientes comunicados. Dos de ellos no recibieron tratamiento radioterápico adyuvante, uno de ellos que rehusó a él inicialmente (2,4), presentando recidiva tumoral y el segundo presentaba un tumor esofágico concomitantemente, falleciendo de las complicaciones de este último [3,4] En algunos casos de paraganglioma maligno abdominal, se ha utilizado la gammagrafía con I<sup>131</sup>-MIBG para reducir el tamaño tumoral y las metástasis óseas [7]. El papel de la quimioterapia es controvertido [8].

### **Conclusión.**

---

El paraganglioma selar es una entidad muy poco frecuente, con un comportamiento eminentemente benigno y con una clínica dependiente fundamentalmente de su efecto masa a nivel local. Dadas sus características clínicas y radiológicas, el diagnóstico suele ser histológico, tras la cirugía. Dada su baja prevalencia, no está establecido el protocolo de tratamiento y seguimiento, lo que dificulta su manejo. Se aconseja la excisión completa siempre que sea posible, y de valorar el uso de radioterapia adyuvante para el control completo de la enfermedad, ya que no existen unos criterios clínicos ni anatomopatológicos claros que orienten hacia un comportamiento maligno de la lesión tumoral.

### **Bibliografía.**

---

- [1] MORALES, H.; CASTILLO, M.; JEWELLS, V. *Paraganglioma of the sphenoid sinus: case report and review of literature*. Clinical Imaging, 2007, Vol. 31, págs. 32-36.
- [2] SINHA, S.; SHARMA, M. C.; SHARMA, B. S. *Malignant paraganglioma of the sellar region mimicking a pituitary macroadenoma*. Journal of Clinical Neuroscience, 2008, Vol. 15, págs. 937-939.
- [3] LU, J. Q.; KHALIL, M.; HU, W. et al., *Tumor-to-tumor metastasis: esophageal carcinoma metastatic to an intracranial paraganglioma*. J. Neurosurg, 2009, Vol. 110, págs. 744-748.
- [4] ALBERT, A.; RIVERA, J. A.; CODERE, F. et al., *Sellar paraganglioma: A unique route to a rare destination case report and literature review*. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2011, Vol. 113, págs. 675-677.
- [5] CHAUDRHY, N. S.; AHMAD, F.; BLIEDEN, C. et al., *Suprasellar and sellar paraganglioma presenting as a nonfunctioning pituitary macroadenoma*. Journal of Clinical Neuroscience, 2013, Vol. 20, págs. 1.615-1.518.
- [6] SAMBAZIOTIS, D.; KONTOGEOGOS, G.; KOVACS, K. et al., *Intrasellar Paraganglioma Presenting as Nonfunctioning Pituitary Adenoma*. Arch. Pathol. Lab. Med., 1999, Vol. 123, págs. 429-432.
- [7] BAULIEU, J. L.; GUILLLOTEAU, D.; BAULIEU, F. et al., *Therapeutic effectiveness of iodine-131 MIBG in metastases of a nonsecreting paraganglioma*. J. Nucl. Med., 1988, Vol. 29, págs. 2.008-2.013.
- [8] KIMURA, S.; IWAI, M.; FUKUDA, T. et al. *Combination chemotherapy for malignant paraganglioma*. Inter. Med., 1997, Vol. 36, págs. 35-39.

# Transplante intestinal.

**Nagib**  
R.

**Contreras**  
V.

**Palao**  
D. J.

**Omiste**  
A.

**Sánchez**  
F. J.

**Morillas**  
V.

**Maldonado**  
C.

**Fernández**  
R. P.

**Olveira**  
G.

**Tinahones**  
F.

UGC Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga.

## Introducción.

---

La alimentación con NPT domiciliaria está indicada en patologías muy concretas como el Síndrome de Intestino corto por la imposibilidad de absorción de alimentos, siendo la causa más frecuente de intestino corto la isquemia intestinal. En nuestro país solo hay dos centros donde se realiza Trasplante intestinal, con una supervivencia de 78% a los 5 años [1,2]. La Nutrición Parenteral Domiciliaria se caracteriza por realizar en el domicilio los procedimientos terapéuticos por vía parenteral y los controles adecuados para conseguir los objetivos que se hayan planteado en cada paciente. Siendo tanto la forma de administración, como los cuidados necesarios para el éxito del tratamiento, de intensidad y complejidad comparable a los dispensados en el hospital. Esta modalidad asistencial depende estructuralmente de los hospitales, es prestada por profesionales especializados y engloba diversos esquemas asistenciales.

## Caso clínico.

---

Mujer 47 años estudiada en los últimos meses por gastritis que acude a urgencias por cuadro de vómitos y dolor abdominal principalmente en hipogastrio de 24 horas de evolución. Afebril. Pérdida ponderal de unos 3 kg, en las últimas 3 semanas. Mal estado general. Palidez mucocutánea. Signos de hipoperfusión periférica. TA 63/35 al ingreso. Abdomen: Defensa generalizada con irritación peritoneal y sensación de masa en hipogastrio.

TC: Masa abdominal de 7x8 cm parece no dependiente de colon, posiblemente de intestino delgado con zona de invaginación adyacente. Abundante líquido libre intraabdominal, abundantes adenopatías.

Se procede a cirugía con devolvulación intestinal sin posibilidad de recuperación intestinal, se decide exéresis de todo el paquete intestinal desde Treitz a íleon terminal quedando con intestino ultracorto. AP: tumor del estroma gastrointestinal (GIST). Sometida a tratamiento antisecretor y NPT, siendo los balances positivos. Necrosis tubular aguda secundaria a hipercalcemia que se recuperó tras disminución del calcio en NPT. Destaca peso al ingreso 46kg y al alta de 42kg.

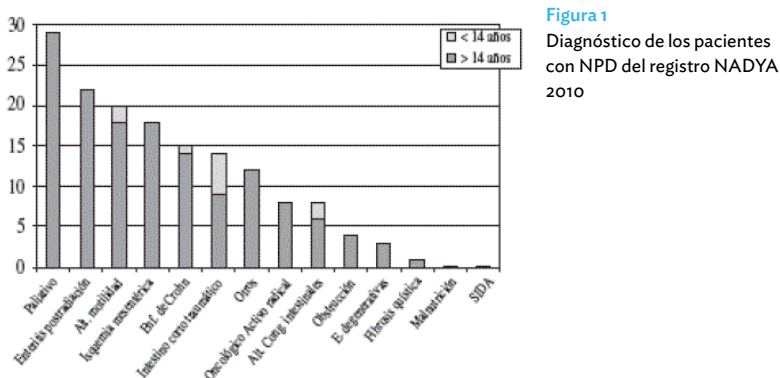
Necesidad de NPT domiciliaria durante aproximadamente 2 años mientras se valoraba la posibilidad de trasplante intestinal (NPT 1600 kcal). Sin incidencias en revisiones periódicas. Se aprueba trasplante en Hospital 12 de Octubre de Madrid, sin incidencias importantes y alta con tratamiento inmunosupresor.

En revisiones periódicas cada 6-8 meses por servicio de Endocrinología y Nutrición H. Carlos Haya para valorar estado nutricional. Actualmente Peso 56.7Kg, comiendo todo tipo de alimentos en desayuno, almuerzo, merienda y cena. Deposiciones diarias de características normales, no dolor abdominal. Tratamiento actual con Tacrólimus y Calcio.

**Discusión:**

Esta alternativa a la necesaria hospitalización para recibir nutrición parenteral es una fórmula asistencial especializada que aporta evidentes y contrastados beneficios para el paciente, evitando la exposición a patógenos responsables de infecciones nosocomiales y a otros efectos secundarios de la hospitalización. Confiere mayor comodidad e intimidad al paciente permitiendo libertad de horarios en las actividades personales (higiene, descanso, ocio...). Desde un punto de vista psicosocial, humaniza la relación personal sanitario-paciente-familia, promueve las actividades de educación sanitaria e integra a la familia en el proceso terapéutico. En el ámbito de gestión económica, evita los costes sociales ocultos; desplazamientos y alimentación de los familiares en el entorno hospitalario, absentismo laboral para acompañar al familiar, etc. No solamente en este sentido es de destacar el ahorro económico sino también en la disponibilidad de tiempo y en el sentido de coste-oportunidad de liberar una cama hospitalaria.

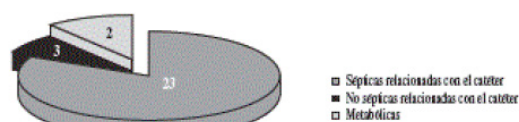
Según el estudio descriptivo de la base de datos del Registro de ámbito nacional de NPD del grupo NADYA-SENPE (1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2010) el diagnóstico de base que con mayor frecuencia motivó que se iniciara un episodio de NPD en los niños fue intestino corto traumático (55,55%) y en los adultos cáncer en tratamiento paliativo (19,59%) [3] (Figura 1).



En España la prevalencia de NPD es de 3,15 pacientes/millón habitantes. Se continúa con cifras de prevalencia globales inferiores a la prevalencia recogida por otros registros europeos con una media de 4 casos/millón



habitantes y muy inferior a los 120 casos/millón habitantes en los Estados Unidos. De las complicaciones registradas el 82,14% fueron infecciones relacionadas con el catéter lo que representa una tasa de 0,49 infecciones/1.000 días de NP ocurriendo todas ellas en los adultos (Figura 2). A lo largo del periodo estudiado finalizaron el 16,21% de los episodios de NPD, todos fueron adultos, la causa de finalización fue en el 50,00% el paso a vía oral y el 29,16% fallecimientos.



**Figura 2**  
Complicaciones registradas en los pacientes con NPD del registro NADYA 2010.

Todas las complicaciones ocurrieron en los > 14 años

La complicación más frecuente de la NPD sigue siendo la infección relacionada con el catéter, aunque es notorio que la tasa de incidencia ha disminuido a lo largo de los años y en este año 2010 ha alcanzado el punto más bajo registrado, en las series internacionales los datos publicados reflejan cifras que oscilan entre las 0,35 y 2 infecciones/1.000 días de nutrición. La disminución de la incidencia de las complicaciones sépticas, se puede considerar reflejo de la experiencia de los equipos y de la buena formación recibida por los pacientes y familiares que realizan correcta y cuidadosamente el procedimiento de colocación y retirada de la nutrición. Se puede considerar así mismo que disponer de guías clínicas que marquen las líneas de actuación a seguir y de material formativo multimedia consensuado por una gran parte de especialistas que desarrollan esta actividad son de gran ayuda para asegurar una buena calidad del tratamiento y disminuir el riesgo de complicaciones asociadas. Además de infección de catéter la siguiente complicación más frecuente en pacientes con NPD son las complicaciones hepato-biliares. Recientemente, diversos estudios de cohortes sugieren, al menos en adultos, que la incidencia de la enfermedad hepática grave asociada a NPD puede estar disminuyendo, aunque sigue siendo común observar elevaciones discretas de enzimas hepáticas.

Las causas por las que se produce la afectación hepa-tobiliar no están claras. Aunque se han postulado varias hipótesis, hoy en día se asume que es una enfermedad de etiología multifactorial en donde influye tanto la escasa utilización del tubo digestivo como el aporte de nutrientes por una vía distinta a la fisiológica. Los posibles mecanismos que producen la enfermedad hepática (Tabla I) pueden estar relacionados con el aporte parenteral de nutrientes, con el reposo digestivo o con la interurrencia de otros procesos.

**1. Factores relacionados con la NP:**

- 1.1. Exceso de nutrientes:
  - glucosa
  - lípidos
  - tipo de emulsión lipídica (fitosteroles)
  - aminoácidos
  - manganeso
- 1.2. Déficit de nutrientes:
  - desnutrición
  - colina
  - taurina
  - ácidos grasos esenciales
- 1.3. Modo de infusión de la NP
  - continua vs cíclica

**2. Factores relacionados con el paciente:**

- 2.1. Patología de base:
  - longitud de intestino remanente
  - características del intestino remanente
  - edad
- 2.2. Reposo digestivo:
  - sobrecrecimiento bacteriano
  - hipomotilidad intestinal y de la vesícula biliar
  - estasis vía biliar

**3. Otros factores:**

- sepsis intercurrente
- prematuridad
- fármacos
- tóxicos: etanol,
- infecciones por virus (VHB, VHC)

**Tabla 1**  
Factores etiológicos de la enfermedad hepática asociada a NP a largo plazo.

Todos los pacientes que reciben NP deben seguir controles periódicos de función hepática. En los pacientes hospitalizados éstos serán con una frecuencia al menos semanal mientras que los pacientes en programa de NPD inicialmente deberían tener controles de función hepática mensuales y posteriormente, según la evolución clínica, se podrá individualizar la frecuencia de las determinaciones analíticas. Al inicio de la NPD es frecuente observar pequeñas elevaciones de las aminotransferasas sin aumento de la bilirrubina que no suelen tener trascendencia y tienden a revertir en las siguientes semanas. Cuando la bilirrubina está elevada o se produce un aumento progresivo de las cifras de las aminotransferasas, fosfatasa alcalina o  $\gamma$ -Glutamilttransferasa es necesario realizar otra serie de estudios para excluir otro tipo de procesos que puedan cursar con afectación hepática reversible (serología viral, Ecografía abdominal para descartar obstrucción biliar). No existe un único dato analítico o histológico que identifique selectivamente a los pacientes con enfermedad hepatobiliar asociada a la NPD, por tanto el diagnóstico clínico debe acompañarse de la exclusión de otras posibles causas. Para completar el estudio suele ser necesario la realización de una biopsia hepática para tipificar los cambios histológicos y valorar el grado de fibrosis. Recientemente una nueva técnica diagnóstica, la elastometría (fibroscan) nos permite determinar el grado de fibrosis hepática evaluando, por medio de ultrasonografía, la elasticidad del tejido hepático evitando en algunas ocasiones la realización de técnicas invasivas.

La elevación sostenida de las enzimas hepáticas en pacientes que reciben NPD, suele ser indicativa de colestasis crónica. Ésta se define como la elevación 1,5 veces el límite superior de la normalidad de los niveles séricos de dos de los siguientes parámetros: gamma glutamil transferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina conjugada de forma persistente durante al menos 6 meses. El principal marcador de colestasis es el valor de Bilirrubina Conjugada ya que sus niveles elevados reflejan una reducción del flujo biliar y si está por encima de 2 mg/dL se considera como un dato significativo de colestasis. Además, la elevación progresiva y mantenida se ha confirmado como un indicador pronóstico prediciendo la severidad de la afectación hepática y la mortalidad. También es el parámetro más útil para valorar el momento de remitir al paciente a un centro de referencia para valorar realizar trasplante intestinal y se ha sugerido que un valor de bilirrubina conjugada > 3 mg/dL mantenido durante más de tres meses (después de haber ajustado la composición de la NP e implementado el aporte enteral) es el criterio fundamental de derivación. Los niveles de enzimas hepáticas son de poco valor pronóstico ya que en estadios avanzados el parénquima hepático está disminuido, condicionando una menor liberación de estas moléculas. Cuando la enfermedad hepática alcanza una fase avanzada hay pocas posibilidades terapéuticas y el trasplante combinado de hígado e intestino puede ser la única opción. Esto hace necesario disponer de protocolos de actuación que permitan extremar los cuidados para prevenir o retrasar la aparición de alteraciones hepáticas y, por otro lado, que ayuden a detectar precozmente estas alteraciones iniciales para poder implementar todas las medidas terapéuticas en las fases precoces cuando aún se pueda revertir el daño tisular [3,4] (Tabla II).

- 
1. *Estimular la ingesta oral*
    - Considerar el uso de Nutrición Enteral
    - Valorar cirugía de alargamiento intestinal
    - Fármacos en experimentación (teduglutide)
  2. *Ajustar el aporte energético por vía parenteral*
    - Glucosa < 5 g/kg/día
    - Lípidos < 1 g/kg/día
  3. *Valorar tipo de emulsión lipídica*
    - Evitar emulsiones basadas únicamente en aceite de soja.
    - Considerar el uso de preparados enriquecidos en ácidos grasos  $\omega$ 3.
  4. *Tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano*
  5. *Prevención y tratamiento precoz de los procesos infecciosos*
  6. *Fármacos*
    - Ácido ursodesoxicólico
    - CCK
  7. *Trasplante intestinal*
- 

Tabla 2

Tratamiento de la hepatopatía asociada a la nutrición parental domiciliaria.

Teniendo en cuenta que el trasplante intestinal aislado, cuando la hepatopatía no está todavía muy evolucionada, puede favorecer la regresión del fallo hepático y que el trasplante combinado hepático-intestinal condiciona una mortalidad muy superior al trasplante aislado tanto en lista de espera (90% vs 6%) como tras la intervención (40% vs 19% al año) es fundamental no diferir la derivación del paciente a un centro especializado en trasplante intestinal cuando se objetiva la progresión de la afectación hepática.

El porcentaje de pacientes considerados como candidatos para trasplante intestinal se mantiene en un equilibrio estacionario con un rango entre 23% y 29. Hay que tener presente que tan sólo algunos pacientes con determinadas características (tipo de patologías, edad, etc.) pueden ser candidatos a este procedimiento y aun así, cabe destacar que estas cifras siguen siendo superiores a las europeas (15,7% para pacientes adultos y 34,3% para pediátricos). En un reciente estudio prospectivo, realizado por el grupo europeo de nutrición artificial domiciliaria y fallo intestinal crónico (HAN-CIF group) de la Sociedad Europea de Nutrición Parenteral y Enteral (ESPEN), se realizó un seguimiento a 5 años de los pacientes con NPD candidatos y no candidatos a trasplante intestinal, los autores concluyen que sólo la presencia de tumores desmoides de la cavidad abdominal y el fallo hepático asociado a la NPD, deberían considerarse como indicaciones claras de trasplante intestinal, ya que son en las que se ha demostrado una mayor mortalidad en el grupo de pacientes tratados con NPD. En el resto de situaciones clínicas (incluyendo aquellos pacientes con complicaciones del catéter, síndrome de intestino ultracorto) el trasplante intestinal debería considerarse de forma individual en casos aislados pues con los datos de este estudio su supervivencia a largo plazo con NPD es buena y no justifica los riesgos asociados al trasplante intestinal [2,3,4] (Figura 3).

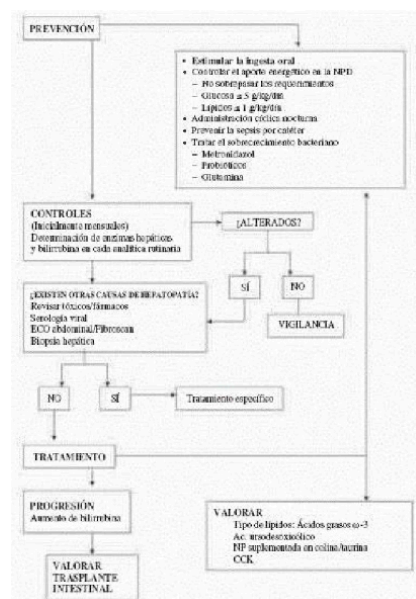


Figura 3  
Algoritmo de manejo de la enfermedad hepatobiliar en NPD.

**Bibliografía.**

[1] MORENO, J.M. *Trasplante intestinal en el paciente con nutrición parenteral domiciliaria*. Nutrición Hospitalaria XIX, 2004, págs. 178-179.  
 [2] LÓPEZ, M.; HERNÁNDEZ, F. *Indicaciones, técnicas y resultados del trasplante de intestino delgado*. Nutrición Hospitalaria, 2007, Vol. 22, Supl. 2, págs. 113-123.  
 [3] WANDEN, C.; GÓMEZ, C. et al., *Registro del año 2010 de Nutrición Parenteral Domiciliaria en España: Grupo NADYA-SENPE*. Nutrición Hospitalaria, 2011, 26(6), págs. 1277-1282  
 [4] MARTÍNEZ, C. et al., *Complicaciones hepatobiliares asociadas a la Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD)*. Nutrición Hospitalaria, 2011, 26(3), págs. 579-58.

# En contra de la inercia clínica: diabetes mellitus tipo 1, acidosis metabólica y cetoacidosis diabética.

**Novo Rodríguez**  
Cristina

**Vera Pacheco**  
Lucía

**Muñoz Martín**  
Alberto

**Escobar Jiménez**  
Fernando

**Avilés Pérez**  
María Dolores

UGC Intercentro Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

## Caso clínico.

---

Se trata de una paciente mujer de 24 años que consulta en el servicio de Urgencias por cuadro de dolor torácico, disnea y edemas en ambos miembros inferiores. Entre sus antecedentes personales destacan: Diabetes Mellitus tipo 1A de debut a los 11 años de edad con último episodio de CAD en 2010. No complicaciones micro ni macrovasculares. Episodio de tromboembolismo pulmonar agudo en 2008 durante la gestación que requirió intubación orotraqueal e ingreso en Unidad de cuidados intensivos. Histerectomizada y apendicectomizada. No tiene antecedentes familiares de interés. Niega la ingesta de tóxicos o hábito enólico. Sigue tratamiento domiciliario con terapia basal-bolus (Insulina Basal 28 UI a las 23h, Insulina ultrarrápida 12-10-12 UI con ajuste según glucemia).

A su llegada al servicio de Urgencias está hemodinámicamente estable, con discreta hiperglucemia, pero presenta analíticamente acidosis metabólica con GAP y láctico aumentados (Glucemia 221 mg/dl, pH 7.21, HCO<sub>3</sub> 7.2 mmol/L, Lactato 4.7 mmol/L). Sistemático de orina con cetonuria y glucosuria.

En la anamnesis dirigida refiere que la mañana del día del ingreso comienza con disnea progresiva, dolor torácico de características pleuríticas y edemas bimaleolares. Distermia sin fiebre termometrada, asociado a nicturia sin disuria. No presenta otra focalidad infecciosa. Desconoce si el control glucémico en los días previos había sido bueno aunque niega transgresiones dietéticas u omisión de insulino terapia.

En la exploración física destaca: soplo tricuspídeo y hepatomegalia dolorosa, motivo por el que se decide ingreso a cargo de Medicina Interna con la sospecha de posible enfermedad sistémica (síndrome antifosfolípido) dado el antecedente de TEPA y el cuadro de dolor torácico de características pleuríticas junto al diagnóstico de cetoacidosis diabética.

En los estudios analíticos realizados durante el ingreso destaca una macrocitosis con niveles de ácido fólico y vitamina B12 normales, Anticuerpos anticélulas parietales y antifactor intrínseco negativos. Hipertransaminasemia moderada con autoinmunidad hepática negativa (Anticuerpos anti LKM), Ceruloplasmina y alfa-1-antitripsina normales. Serologías virales negativas (VHA, VHB, VHC, VEB, CMV, sífilis). HbA1c de 11.2% indicativa de muy mal control metabólico crónico de la diabetes mellitus, con microalbuminuria negativa. Niveles de Magnesio bajos e insuficiencia de Vitamina D.

Con el fin de descartar patología pulmonar-cardíaca (Hipertensión pulmonar, cardiopatía derecha) Se realiza una gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión que es normal y un ecocardiograma que pone de manifiesto una insuficiencia tricuspídea muy ligera con presión sistólica pulmonar normal. Dado el hallazgo de la hepatomegalia e hipertransaminasemia se realiza una ecografía abdominal que diagnostica de Esteatosis hepática grado II o moderada (Figura 2).

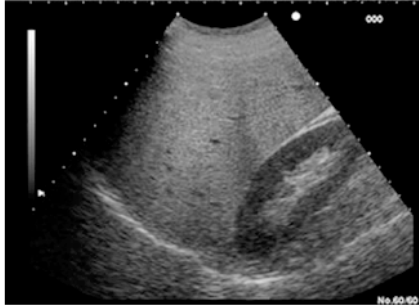


Figura 2. Imagen ecográfica donde se visualiza hepatomegalia y esteatosis hepática moderada.

Al segundo día del ingreso, se solicita valoración y seguimiento por el servicio de Endocrinología ya que a pesar de instaurar tratamiento con perfusión de insulina la paciente persiste en acidosis metabólica láctica con cifras de glucemia controladas y cetonuria negativa, lo cual nos hace replantearnos el diagnóstico inicial de cetoacidosis diabética y realizar de nuevo un diagnóstico diferencial exhaustivo de la acidosis metabólica láctica llegando incluso a plantearse la existencia de una posible glucogenosis como enfermedad de base. Sin embargo, el hecho de que presentara una hepatomegalia con elevación de transaminasas, macrocitosis, hipomagnesemia e insuficiencia de Vitamina D, nos permitió orientar el diagnóstico de déficit de tiamina iniciándose tratamiento, de forma que tras iniciarlo la paciente normalizó el pH así como los niveles de láctico de forma paulatina.

## Discusión.

Presentamos un caso acidosis láctica en una paciente con diabetes mellitus tipo 1, con diagnóstico final de Déficit de tiamina. El ácido láctico es un producto terminal del metabolismo anaeróbico de la glucosa y se obtiene por reducción del ácido pirúvico en una reacción catalizada por la enzima deshidrogenasa láctica donde interviene como coenzima la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) que pasa de su forma reducida a la forma oxidada en el denominado ciclo de Cori [1] (Figura 1).

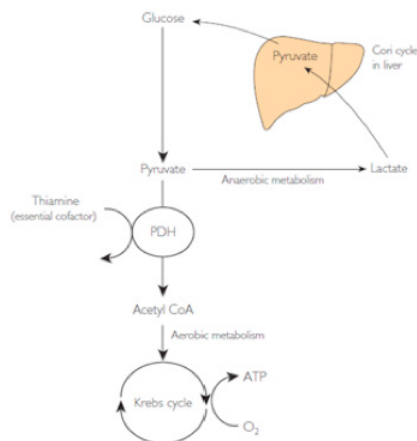


Figura 1. Metabolismo aeróbico y anaeróbico de la glucosa. Gluconeogénesis. ATP: adenosín trifosfato. CoA: coenzima A. PDH: piruvato deshidrogenasa.

Los niveles de lactato elevados no están claramente definidos, pero la mayoría de los estudios ponen valores de punto de corte entre 2.0 y 2.5 mmol/L. [2], sin embargo, lactato alto se ha definido por encima de 4.0 mmol/L en muchos estudios [3]. Cuando se producen incrementos considerables de las cifras de lactato sérico con disminución del metabolismo de conversión de lactato a piruvato se instaura un cuadro de acidosis metabólica a menudo grave que puede llevar al paciente a la muerte.

La acidosis láctica se debe sospechar en todo paciente con acidosis metabólica no bien explicada y con brecha aniónica o anión Gap elevado, el cual se encuentra por encima de 25 - 30 mEq/L. [4], aún en presencia de insuficiencia renal, en ausencia de cetoacidosis o de la ingestión de un tóxico.

Hay multitud de causas que pueden elevar los niveles de lactato. Cualquier forma de shock y la hipoperfusión tisular pueden ser causa de hiperlactacidemia. Por orden de frecuencia tenemos, entre las más probables, las de causa hemodinámica que determinan hipoxia hística [5], como ocurre en la sepsis, insuficiencia cardíaca, shock (cardiogénico y séptico, fundamentalmente) y disfunción múltiple de órganos.

Entre las causas no hemodinámicas tenemos: el uso de biguanidas en pacientes diabéticos, el uso de fármacos como la adrenalina y el nitroprusiato, las convulsiones epilépticas, el infarto intestinal o en general, pacientes con hipomotilidad intestinal, intestino corto, etcétera. Las hepatopatías en general, las sobredosis de etanol, metanol, salicilatos, y etilenglicol. En estos casos, los niveles de lactato alto se producen por disfunción del metabolismo celular. El ejercicio intenso, puede elevar los niveles de lactato, debido al metabolismo anaeróbico que tiene lugar en el músculo.

Según algunos autores, la mitad de los casos de acidosis láctica corresponde a pacientes diabéticos, pudiendo complicar una diabetes no controlada y también aparecer en el curso de un coma hiperosmolar no cetótico [6]. La insulina es capaz de activar la enzima pirúvico deshidrogenasa por lo que su uso está indicado en la acidosis láctica que aparece en el contexto de una cetoacidosis diabética.

El déficit de tiamina es una de las causas que no debemos olvidar. La tiamina actúa como cofactor en múltiples reacciones enzimáticas, incluyendo la piruvato deshidrogenasa y la  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa, componentes esenciales del ciclo de los ácidos tricarboxílicos y el metabolismo aeróbico de los Hidratos de carbono (Figura 1). En ausencia de tiamina, predomina el metabolismo anaeróbico y aumenta la producción de lactato [7]. Los factores de riesgo para el déficit de tiamina incluyen los estados de desnutrición, como el alcoholismo, las enfermedades crónicas, la hiperemesis gravídica, la anorexia nerviosa y el bypass gástrico [8].

El tratamiento en estos casos es muy diferente al administrado cuando la causa fundamental de acidosis láctica es la hipoperfusión, cuyo objetivo es parar o revertir el efecto del tóxico o el agente causante (diálisis en la toxicidad por metformina o salicilatos); centrarse en la disfunción orgánica subyacente; solventar el déficit metabólico con la administración de DCA o tiamina.

El DCA (dicloroacetato de sodio), reduce la formación de lactato mediante la estimulación de la piruvato deshidrogenasa, favoreciendo la conversión a acetil CoA.

La administración de tiamina a altas dosis (hasta 0,5 g/d) puede activar la pirúvico-deshidrogenasa y por esta vía, revertir el cuadro de acidosis láctica. Su indicación precisa es en los casos de acidosis inducida por alcohol y en los casos que se asocian a la nutrición parenteral total con déficit concomitante de tiamina [9].

## Conclusión.

Los niveles de lactato elevados forman parte de numerosas enfermedades y estados críticos, por lo que su manejo debe ser sistemático para llegar a un adecuado diagnóstico y tratamiento. El déficit de tiamina es una situación que se pasa por alto con mucha frecuencia, a pesar de que su tratamiento es sencillo. Por todo ello debe ser siempre considerado ante cualquier situación de acidosis láctica inexplicable

Resultados analíticos	A su llegada a Urgencias	Estancia en observación con perfusión Insulina	Estancia en sala de MI	1 días tras instaurar Tiamina	1 mes tras instaurar Tiamina
Glucemia (mg/dl)	121	141	127	174	153
pH	7,21	7,25	7,25	7,4	7,39
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	7,2	10,1	16,3	23,5	22,5
Lactato (mmol/L)	4,7	7,2	6	3,4	2,6
Anión GAP (mEq/L)	30,8	30,9	17,7	7,5	10

Tabla 1. Evolución analítica gasométrica.

Hemograma	Resultado	Rango de la normalidad
Hemoglobina (gr/dl)	13,3	[12-16]
Volumen corpuscular medio (fl)	104,9	[81-99]
HCM (pg)	35,2	[27-31]
Bioquímica	Resultado	Rango de la normalidad
Sodio (mEq/L)	135	[135-148]
Potasio (mEq/L)	3,9	[3,8-5,2]
Calcio (mg/dl)	9,5	[8,6-10,2]
Fósforo (mg/dl)	4,1	[2,5-5]
Magnesio (mg/dl)	1,6	[1,8-2,6]
GOT (U/L)	87	[0-32]
GPT (U/L)	46	[0-35]
GGT (U/L)	195	[7-32]
Colesterol total (mg/dl)	280	
HDL-Colesterol (mg/dl)	67	[40-55]
LDL-Colesterol (mg/dl)	183	[50-130]
Triglicéridos (mg/dl)	151	[50-150]
Hierro (µg/dl)	66	[60-158]
Ferritina (ng/dl)	258,6	[15-150]
Transferrina (mg/dl)	255	[212-360]
Vitamina B12 (pg/ml)	445	[197-866]
Ácido fólico (ng/ml)	5,1	[3,-17,5]
Vitamina D (ng/ml)	16,8	[>20/30]

Tabla 2. Resultados analíticos.

## Bibliografía.

---

- [1] MARINO, P. L. *Medicina crítica y terapia intensiva*. Editora Médica Panamericana, 1993, págs. 430-441.
- [2] KRUSE, O.; GRUNNET, N.; BARFOD, C. *Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review*. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.*, 2011, Vol. 19, pág. 74.
- [3] COX, K.; COCCHI, M. N.; SALCICCIOLI, J. D. *et al.*, *Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis*. *J. Crit. Care*, 2012, 27(2), págs. 132-137.
- [4] KURTZMAN, N. A.; LASKI, M. *Trastornos del equilibrio ácido-básico*. Stein HH. *Medicina interna*, 3ª Ed.
- [5] STACPOOLE, P. W.; WRIGHT, E.C.; BAUMGARTNER, T. G. *Natural history and course of acquired lactic acidosis in adults*. *DCA Lactic Acidosis Study Group*. *Am. J. Med.*, 1994, 97(1), págs. 47-54.
- [6] MARTINI, J. *Acute metabolic complications of diabetes (ketoacidosis, hypoglycemia, hyperosmolarity, lactic acidosis)*. *Etiology, physiopathology, diagnosis. Emergency treatment of ketoacidosis with posology*. *Rev. Prat.*, 1996, 46(18), págs. 2.243-2.247.
- [7] BUTTERWORTH, R. F. *Thiamine deficiency-related brain dysfunction in chronic liver failure*. *Metab. Brain Dis.*, 2009; 24(1), págs. 189-196.
- [8] MUNIR, A.; HUSSAIN, S. A.; SONDHIL, D. *et al.*, *Wernicke's encephalopathy in a non-alcoholic man: case report and brief review*. *Mt. Sinai J. Med.*, 2001, 68(3), págs. 216-218.
- [9] NAKASAKI, H.; OHTA, M.; SOEDA, J. *Clinical and biochemical aspects of thiamine treatment for metabolic acidosis during total parenteral nutrition*. *Nutrition*, 1997, 13(2), págs. 110-117.



# Síndrome del varón 46 XX en paciente con ginecomastia.

**Palao-Serrano**  
D.

**Domínguez**  
M.

**Nagib-Raya**  
R.

**Morillas**  
V.

**Sánchez**  
F.

**Olveira**  
G.

**Tinahones**  
F.

UGC Intercentro Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga.

## Introducción.

---

Se entiende por ginecomastia la aparición de tejido mamario palpable en el varón, diferente de la lipomastia, también llamada pseudoginecomastia, que se produce por el acúmulo de tejido adiposo subcutáneo en esta región. Los nódulos mamarios no deben ser considerados como ginecomastia, ya que pueden corresponder a tumores de la mama. Tanto la lipomastia como la ginecomastia son frecuentes en ciertas circunstancias (recién nacido, pubertad y ancianos) que pueden considerarse fisiológicas, sin más consecuencias que las puramente estéticas. Pero la consideración de fisiológica no debe considerarse sin antes descartar otras patologías subyacentes.

El síndrome del varón 46 XX es una enfermedad rara descrita por De la Chapelle *et al* [1,2] en 1964. Aparece en uno de cada 20.000-25.000 recién nacidos varones. La mayoría presentan fenotipo masculino, testes pequeños y azoospermia. En un tercio de los casos pueden asociar ginecomastia. El diagnóstico se basa en el cariotipo [3]. Clásicamente se han descrito tres grupos según el fenotipo: varones con fenotipo masculino normal, varones con genitales ambiguos y hermafroditas verdaderos. La mayoría presentan fenotipo masculino, testículos pequeños y azoospermia. Pueden asociar ginecomastia en un tercio de los casos y, menos frecuentemente, talla baja, criptorquidia e hipospadias.

## Caso Clínico.

---

A continuación presentamos el caso de un varón de 27 años, 46 XX, diagnosticado a raíz de estudio de ginecomastia de unos 10 años de evolución, motivo por el cual nunca había consultado. En la evaluación inicial no se detectaron antecedentes personales ni patológicos de interés, salvo un antecedente de ginecomastia en el padre, no estudiada. No presentaba dolor en mamas ni había notado presencia de nodulaciones. En la anamnesis dirigida negaba disminución de la libido, así como anomalías en la erección o en la eyaculación.

A la exploración el paciente tenía un peso de 76.6 kg, una talla de 176 cm y una TA de 136/69 mmHg. Desarrollo normal de caracteres sexuales secundarios, incluyendo distribución y densidad del vello corporal. La auscultación cardiorrespiratoria y el abdomen eran normales y no mostraban alteraciones patológicas. A la palpación del cuello no existía bocio ni nódulos ni adenopatías. En la exploración mamaria se objetivaba un aumento importante del tejido mamario, no existía dolor a la palpación de las mismas. A nivel testicular se observaron unos testes en bolsa, de 6cc, de consistencia blanda. Se identificaron los conductos deferentes y no se objetivaron hipospadias ni varicoceles.

Se realizó una evaluación analítica general que incluyó hemograma, bioquímica, perfil hepático, perfil lipídico y determinaciones hormonales. En el estudio hormonal se detectó un hipogonadismo hipergonadotropo con elevación de la FSH (42.24 mUi/ml), de la LH (19.36 mUi/ml), y un descenso de la testosterona (2.31 ng/ml), sin otros hallazgos analíticos de interés. El 17-beta-estradiol y la PRL fueron normales. En la ecografía mamaria se observaba un aumento de ambas mamas de forma bilateral, a expensas de tejido mamario-lipomatoso, sin evidenciarse lesiones quísticas ni áreas sólidas. El seminograma mostraba azoospermia, con un volumen seminal dentro de la normalidad (3cc). La ecografía abdomino-pélvica objetivó un hígado esteatósico (con patrón analítico compatible), los testículos en localización intraescrotal, de tamaño pequeño y ecogenicidad disminuída de forma difusa, sin observarse nódulos ni calcificaciones. El teste derecho medía 23.8 x 14.4 x 12.5 mm y el teste izquierdo 24.7 x 10.3 x 16.3 mm, sin objetivarse resto de estructuras mullerianas. No se evidenciaban hidrocele ni varicocele. Todo ello compatible con hipotrofia testicular. La densitometría ósea no evidenciaba alteraciones.

Con la evaluación descrita, se llegó al diagnóstico de hipogonadismo primario con expresión clínica de azoospermia y déficit de testosterona, sin causa externa evidente, por lo que se procedió a estudiar el cariotipo en sangre periférica con técnicas de bandas G, en el que se obtuvo una fórmula cromosómica 46 XX, sin apreciarse anomalías a nivel cromosómico.

Con los datos disponibles el paciente fue diagnosticado de Síndrome del varón 46 XX, denominado también reversión sexual XX o trastorno testicular del desarrollo sexual 46 XX, tras la propuesta de revisión de la nomenclatura del síndrome en 2006. Se inició tratamiento con Testogel una aplicación tópica diaria, con la que mantiene niveles de testosterona dentro de la normalidad (6.86 ng/ml), aunque con cifras de FSH ligeramente elevadas (30.37 mUi/ml), sin síntomas de hipogonadismo y con aumento de la densidad del vello corporal.

---

### **Conclusión.**

El síndrome del varón XX es un trastorno de la diferenciación sexual en el que existe una discordancia entre el sexo cromosómico (femenino), y el fenotípico y el tipo gonadal., que son masculinos.

Los varones 46 XX pueden dividirse en dos categorías: los que tienen cantidades variables de secuencias del cromosoma Y, y los que no las presentan, que constituyen tan solo el 10% de los casos. Los portadores de secuencias del cromosoma Y tienen el gen SRY [4] (región determinante del sexo del cromosoma Y) en uno de sus cromosomas X. Este gen codifica el llamado factor determinante de la diferenciación masculina (TDF) y en condiciones normales está ubicado en la porción distal del brazo corto del cromosoma Y, adyacente a su región pseudoautosómica. Esta región generalmente se aparea con la región homónima del cromosoma

X durante la meiosis de las células germinales masculinas, efectuando el intercambio de material genético; si este intercambio se extiende más allá de lo normal, dará como resultado un cromosoma X que transporta el gen SRY. Si el espermatozoide portador del cromosoma X con el gen SRY fecunda, se constituirá un embrión 46 XX con gen SRY, que pondrá en marcha la diferenciación masculina de la gónada indiferente a partir de la sexta semana de desarrollo embrionario, y a partir del cuarto mes de desarrollo, la gónada fetal producirá hormona antimulleriana, que inducirá la diferenciación masculina de los genitales externos. Ya que los genes implicados en la espermatogénesis se sitúan en condiciones normales en el brazo largo del cromosoma Y, en la mayoría de los casos estarán ausentes, y no será posible restaurar la fertilidad [5].

Se cree que el gen SRY codifica el llamado factor determinante de la diferenciación testicular, cuya presencia y expresión son necesarias para inactivar las señales de diferenciación sexual femenina y activar la diferenciación sexual masculina. Aunque inicialmente la presencia del gen SRY (+) se asoció a genitales masculinos normales y su ausencia a genitales ambiguos, un número creciente de casos publicados describen varones 46 XX, SRY (-) con fenotipo masculino, lo cual indicaría la implicación de genes autosómicos o de otros genes ligados a X [6].

En el caso de alteración del gen autosómico, el desarrollo de fenotipo masculino dependerá de lo extenso de la pérdida o de la función del gen mutado. En el caso de mutaciones heterocigotas de un gen mutado, el desarrollo de fenotipo masculino dependerá del nivel de actividad o inactividad de las copias del gen.

Se trata por tanto de un trastorno poco frecuente de la diferenciación sexual, en el que además del abordaje del hipogonadismo y la infertilidad, sería fundamental que los especialistas que intervengan en el diagnóstico y asesoramiento del paciente tengan un discurso coherente entre ellos, tratando de no poner en duda la identidad sexual del paciente y explicando en la medida de lo posible la patología que presenta [7].

---

## Bibliografía.

- [1] DE LA CHAPELLE, A.; HORTLING, H.; NIEMI, M. et al., *XX sex chromosomes in a human male. First Case*. Acta Med. Scan., 1964, Supl. 412, págs. 25-28.
- [2] DE LA CHAPELLE, A. *The Y-chromosomal and autosomal testis determining genes*. Dev. Suppl., 1987, Vol. 101, págs. 33-38.
- [3] LÓPEZ, M.; TORRES, L.; MÉNDEZ, J. P. *Clinical traits and molecular findings in 46 XX males*. Clin. Genet., 1995, Vol. 48, págs. 29-34.
- [4] ABUSHEIKHA, N.; LASS, A.; BRINDEN, P. *XX males without SRY gene and with infertility*. Hum. Reprod., 2001, Vol. 16, págs. 717-718.
- [5] SINGH, R.; VUTUKURI, R.; NALINI, J. G. et al., *SRY-negative 46 XX male with normal genitals, complete masculinization and infertility*. Mol. Hum. Reprod., 2006, Vol. 5, págs. 341-346.
- [6] PAGE, D. C.; BROWN, L. G.; DE LA CHAPELLE, A. *Exchange of terminal portions of X- and Y-chromosomal short arms in human XX males*. Nature, 1987, Vol. 328, págs. 437-440.
- [7] HUGHES, I. A.; HOUK, C.; AHMED, S. F. et al., *Consensus statement on management of intersex disorders*. Arch. Dis. Child., 2006, Vol. 91, págs. 554-563.

# Dificultades diagnósticas en pacientes adultos con TDS (trastornos de la diferenciación sexual): a propósito de un caso.

**Fdez García-Salazar**  
R.

**Maldonado Araque**  
C.

**Omiste Romero**  
A.

**Palao Serrano**  
D. J.

**Contreras Bolívar**  
V.

**Sánche-Torralvo**  
F.

**Morillas Jiménez**  
V.

**Almaraz Almaraz**  
M. C.

**Martínez-Tudela**  
J.

**Esteva de Antonio**  
I.

UGC Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Regional Universitario de Málaga.  
UTIG Andalucía.

---

## Introducción.

Los Trastornos de la Diferenciación Sexual (TDS) 46, XY (anteriormente denominados Pseudohermafroditismos masculinos) constituyen una entidad clínica donde la persona afecta presenta al nacer cariotipo y gónadas masculinas con unos genitales externos ambiguos o de aspecto femenino en mayor o menor grado. De elevada variabilidad fenotípica, se pueden distinguir diversas subcategorías diagnósticas con importantes diferencias etiológicas y de manejo en sí. Por ello, el diagnóstico de las subvariantes es de suma importancia, ya que los pacientes con 46 XY TDS son los que mayores problemas plantean de atención clínica y mayores retos diagnósticos suponen al especialista de Endocrinología tanto en edad pediátrica como en adultos.

---

## Caso clínico.

Se describe el caso de una persona de 24 años, derivada a los 18 años (2008) a la Unidad de Transexualidad e Identidad de Género (UTIG) en el Hospital Regional Universitario de Málaga, desde otro Hospital de Andalucía para cirugía genitoplástica y valoración diagnóstica y terapéutica hormonal.

Parto eutócico, nacimiento con genitales ambiguos y asignación sexual femenina. No crisis de deshidratación ni de pérdida salina. Entre sus antecedentes personales destacan: hidrocefalia, agenesia del cuerpo calloso, déficit intelectual e intervención de gonadectomía bilateral + herniorrafia a la edad de 9 años (con anatomía patológica de gónadas masculinas bilaterales). Inician estrogenoterapia + progestágenos a los 11-12 años. Aporta estudios complementarios desde la edad pediátrica: ecografía abdominal donde no se visualizan restos müllerianos, cariotipo 46XY (q+). No aporta analíticas de este período y sí varios juicios clínicos

contradictorios, entre los que destacan: Pseudohermafroditismo masculino, S.Rokitansky y S.Resistencia Androgénica. Siempre identidad y rol de género femenino. En la exploración física destaca: TA 110/87, Peso: 58.6, Talla: 162, Cintura/Cadera 76/96, Impedanciometría (Male 8.5, 5; Female 15.7, 9.2). Normosómica salvo cuello algo corto y macrocefalia. No bocio. Mamas tubulares. Auscultación cardiorrespiratoria y abdomen normales. Genitales externos: órgano eréctil hipertrófico, fusión de labios con probable seno urogenital único, no se aprecia orificio vaginal y no hay masas palpables.

En la UTIG (2008), se le solicita estudio hormonal (en tratamiento combinado): FSH 2,2 mU/ml, LH 0,61 mU/ml, Testosterona (T) 0,08 ng/ml, 17 Beta Estradiol 30,5 pg/ml, SHBG 71 nmol/l, PSA 0 ng/ml, ACTH 108, resto de andrógenos adrenales descendidos (ver analíticas evolutivas, Tabla 1) y RMN abdomino-pélvica con probable ausencia de útero y ovarios, describiendo probable rudimento vaginal y quizás prostático. Ante la sospecha de Disgenesia Gonadal XY vs S. Resistencia Androgénica (sin poder descartar anomalía en la Síntesis de Testosterona), se solicita estudio genético al H. de Cruces (Dr. Castaño, Barakaldo -Vizcaya-), para confirmación de sospecha diagnóstica. Se mantiene el tratamiento hormonal previo hasta confirmación en Ginecología de existencia de útero lineal y se deriva para realización de Cirugía Genitoplástica Feminizante (neovagina) que se lleva a cabo en 2012 (conjunta Ginecología + C.Plástica).

Edad/ Hormonas (UTIG)	19 años (2008)	20 años (2009)	24 años (2013)
ACTH /pg/ml) (Vn 15-70)	79,3	108	80,8
Cortisol (hasta 2012, unidades dadas en ng/ml)	116 (ng/ml) (Vn 100-260)	154 (ng/ml)	10,32 (µg/l) (Vn >10)
FSH (mUI/ml)	1,87	2,21	3,54
LH (mUI/ml)	0,31 (tratamiento VE+Pg*)	0,61 (tratamiento VE+Pg*)	1,29
Estradiol (pg/ml)	30,57 (tratamiento VE+Pg*)	30,51 (tratamiento VE+Pg*)	5 (tratamiento VE+Pg*)
Testosterona (T) (ng/ml) (Vn 0,06-0,82)	0,06	0,08	0,1
Androstendiona (ng/ml) (Vn < 3,5)	0,5	1,3	0,51
DHEAs (ng/ml) (Vn 609-3400)	575	772	806
17OHPg (ng/ml) (Vn 0,8-3)	0,3	0,6	Indetectable
SHBG (nmol/L) (Vn 24,6-122)	44	71	95,24
PRL (ng/ml) (Vn < 30)	3,83	8,34	4,45

Tabla 1. Evolución analítica hasta 2013 (valores normales -vn- referidos a mujer adulta).

VE: Valerato de Estradiol; Pg: Progestágeno.

En Enero de 2014, tras estudio negativo para gen de SF1, se recibe el resultado del 2º estudio genético, tras secuenciación del gen del receptor de los andrógenos, HAR, situado en el cromosoma Xq11.2-q12, obteniéndose una mutación en el exón 7, c.2473C>A; p.Gln825Lys. La secuenciación de los 8 exones codificantes del gen del receptor de los andrógenos muestra que esta paciente presenta una alteración en hemizigosis, con sustitución de una citosina en posición 2473 por adenina, lo que conlleva a nivel proteico el cambio de glutamina en posición 825 por lisina (c.2473C>A; p.Gln825Lys). Esta alteración ha sido descrita previamente asociada a Insensibilidad Androgénica parcial (PIA).

Actualmente la paciente se encuentra en espera de valoración del tratamiento hormonal (retirada de progestágenos) y realización de estudio genético familiar.

### **Discusión.**

---

La diferenciación sexual es un proceso que se inicia precozmente durante la embriogénesis. Desde el momento de la fecundación se desarrollan una serie de etapas sucesivas, siendo las 12 primeras semanas las más cruciales para el desarrollo gonadal y genital [1]. Existen una serie de factores y hormonas que van a intervenir durante este tiempo y condicionar el futuro sexo fenotípico. El periodo crítico para el desarrollo de los genitales externos es de la 8ª a la 12ª semana, ya que después, la falta de desarrollo masculino no puede cambiarse a no ser que se añada Dihidrotestosterona (DHT) [2].

Clásicamente, las alteraciones de la diferenciación sexual se han abordado según morfología de los genitales externos, internos, gónadas y cariotipo. Continua no obstante la reflexión sobre la terminología para definir estas situaciones clínicas (hermafroditismo, pseudohermafroditismo, intersexualidad, etc.) ha sido y es en la actualidad controvertida y percibida como confusa y estigmatizante para padres y pacientes. Debido a ello, en 2006 se reclasifican estas enfermedades por un grupo de expertos internacionales [3], incidiendo no sólo en los diversos puntos críticos o controvertidos de la nomenclatura sino promoviendo la elaboración de guías terapéuticas y manejo multidisciplinar de las cuestiones biológicas y psicosexuales que requieren estas personas.

En la clasificación actual [3], existen tres categorías principales de diagnóstico de TDS (Anomalías de los cromosomas sexuales; trastornos de diferenciación en personas 46,XY y TDS en 46,XX) [4,5]. A su vez estas tres categorías tienen numerosas subvariantes con complejas diferencias etiológicas y de manejo, siendo este caso un ejemplo de ellos. Se describe una paciente con Insensibilidad Androgénica Parcial (PIA), que se caracteriza por ser una enfermedad con Herencia Ligada al X donde las personas con genotipo 46, XY desarrollan diferentes grados de virilización según el tipo de mutación del gen del receptor de los andrógenos (desde fenotipo femenino a varón con infertilidad) [6]. Existe una gran heterogeneidad fenotípica incluso dentro de una misma mutación.

Destaca en este caso, el aumento de ACTH con cortisol normal, EE adrenales también descendidos. La sospecha de **Déficit de síntesis de T** explicaría los EEAA bajos y los valores de T encontrados. La **Disgenesia Gonadal** como segundo diagnóstico diferencial, podría justificarse por el fenotipo de esta paciente, aunque en ocasiones hay presencia de restos de Müller y variabilidad en la medición de T; en este caso el descenso de T estaría influenciado por la extirpación gonadal previa, la presencia de útero no ha sido confirmada, así como mutación alguna en Gen de SF1 que respalde el diagnóstico de Disgenesia gonadal. Los **Síndromes de resistencia androgénicas** muestran grados diversos de ambigüedad genital y gonadal, niveles variables de T, en relación con la mutación causal; no se ha dispuesto de valores hormonales previos de esta paciente que apoyaran esta sospecha clínica y la gonadectomía practicada en edad prepuberal ha hecho difícil considerar este diagnóstico, hasta no disponer de los estudios genético solicitados.

La actitud vigilante de posibilidad neoplásica en la gónada no ha sido necesaria en esta paciente, dada la cirugía extirpativa realizada. Está abierto el debate en la actualidad sobre la edad elegible para gonadectomía, en función también de otras características clínicas, fenotípicas y de identidad sexual, que esta paciente no ha presentado en su biografía ni evolución clínica [7,8,9].

Nuestras inquietudes actuales con respecto a este caso, incluyen la necesidad o no del tratamiento con progestágenos, la vigilancia prospectiva de los niveles de esteroides adrenales descendidos, así como el estudio y asesoramiento de los familiares.

Como conclusiones resaltar: la dificultad de recoger datos retrospectivos en estos pacientes de su historia clínica, la complejidad diagnóstica y de asignación sexual sobre todo en TDS 46, XY, y la necesidad por tanto, de equipos especializados y coordinados para el tratamiento integral de estas personas [10].

---

## Bibliografía.

- [1] AUDÍ, L. *Fisiología de la Diferenciación sexual*. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. 7º Curso de Formación Postgrado. Estados intersexuales e hipogonadismo. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, 2001, págs. 1-42.
- [2] JARA, A.; LEZCANO, D. A. *Pseudohermafroditismos masculinos*. Endocrinología Médica Panamericana, 2010, págs. 563-571.
- [3] LEE, P. A.; HOUK, C.; AHMED, S. F. *et al.*, *Consensus statement on management of intersex disorders*. Pediatrics, 2006, 118(2), págs. 488-500.
- [4] PASTERSKI, V.; PRENTICE, P.; HUGHES, I.A. *Impact of the consensus statement and the new DSD classification system*. Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol Metab, 2010, Vol. 24, págs. 187-195.
- [5] BERRA, M.; LIH-MEI, L. CREIGHTON, S. M. *Conway GS. Long-term health issues of women with XY karyotype*. Maturitas, Vol. 65, págs. 172-178.
- [6] GALANI, A.; KITSIOU-TZELI, S.; SOFOKLEOUS, C. *et al.*, *Androgen insensitivity syndrome: clinical features and molecular defects*. Hormones, 2008, 7(3), págs. 217-229.
- [7] LOOIJENGA, L. H.; HERSMUS, R.; OOSTERHUIS, J. W. *et al.*, *Tumor risk in disorders of sex development (DSD)*. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., 2007, 21(3), págs. 480-495.
- [8] COOLS, M.; DROP, S. L.; WOLFFENBUTTEL, K.P. *et al.*, *Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers*. Endocr. Rev., 2006, 27(5), págs. 468-484.
- [9] KRAVARUSIC, D.; SEQUIER-LIPSZYC, E.; FEIGIN, E. *et al.* *Androgen insensitivity syndrome: Risk of malignancy and timing of surgery in a paediatric and adolescent population*. Afr. J. Paediatr. Surg., 8(2), págs. 194-198.
- [10] LUX, A.; KROPF, S.; KLEINEMEIER, E. *et al.*, *DSD Network Working Group. Clinical evaluation study of the German network of disorders of sex development (DSD)/intersexuality: study design, description of the study population, and data quality*. BMC Public Health, 2009, Apr. 21, Vol. 9, pág. 110.