Reunión de Casos Clínicos

"CARLOS SANTOS"

Sociedad Andaluza de Endocrinología, Diabetes y Nutrición (SAEDYN)

Antequera

26-27 de junio 2020

ISBN: 978-84-09-29055-0

saedyn
Sociedad Andaluza de Endocrinología, Diabetes y Nutrición

www.saedyn.es

Índice

DIABETES MELLITUS

Caso 01
ACIDOSIS METABÓLICA EN PACIENTE CON INMUNOTERAPIA . . . . . Pág. | 12
Segarra Balao, A; Barranco Ochoa, JD; de Damas Medina, Mª; Contreras Bolívar, V; Moreno Martínez, M; Prior Sánchez, I; Gutiérrez Alcántara, C; Martínez Ramírez MJ

Caso 02
SÍNDROME DE RUBEOLA CONGÉNITA Y DIABETES . . . . . Pág. | 17
Canelo Moreno, J; Martínez Ortega, A; Amuedo Domínguez, S; De Lara Rodríguez, I; Piñar Gutiérrez, A; Soto Moreno, A

Caso 03
DEBUT DE DIABETES CON LESIONES CUTÁNEAS DE DIFÍCIL CONTROL . . . . . Pág. | 20
Barranco Ochoa, JD; Segarra Balao, A; de Damas Medina, Mª; Contreras Bolívar, V; Moreno Martínez, M; Prior Sánchez, I; Gutiérrez Alcántara, C; Martínez Ramirez, MJ

Caso 04
PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO MODY 8:
UN TIPO INFRECUENTE DE DIABETES QUE PUEDE ASOCIAR OTRAS PATOLOGÍAS . . . . . Pág. | 24
Luna López, V; Guardia Baena, JM; Novo Rodríguez, C; Piédrola Maroto, G; Tenorio Jiménez, C; López de la Torre Casares, M.

Caso 05
MIELINOSIS OSMÓTICA CENTRAL Y EXTRAPONTINA ASOCIADA A DEBUT
DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 . . . . . Pág. | 27
Muñoz-Garach, A; Luna López, V; García Calvente, C; Céspedes Más, S; Herrera Montes, I; Santiago Fernández, P; López de la Torre Casares, M.

Caso 06
DIABETES MELLITUS ASOCIADA AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE PUNTOS
DE CONTROL INMUNE: LOS DETALLES MARCAN LA DIFERENCIA . . . . . Pág. | 30
Rodríguez de Vera Gómez, P; Domínguez Rabadán, R; Ravé García, R; García González, J.J; Morales Portillo, C; Martínez Brocca, MA.

Caso 07
DYSPNOEA DIABETICORUM . . . . . Pág. | 33
Escobar Sevilla, J; Contreras Bolívar, V; Gómez Ronquillo, P

Caso 08
HERRAMIENTAS ANTIGUAS PARA TIEMPOS MODERNOS . . . . . Pág. | 37
Jiménez Millán, AI

Índice

Caso 09
PACIENTE ONCOLÓGICO CON DISMINUCIÓN DEL NIVEL DE CONCIENCIA . . . . . Pág. | 40
Piñar Gutiérrez, A; Guerrero Vázquez, R; Sancho Márquez, P; Pumar López, A;
Déniz García, A; Del Can Sánchez, D; De Lara Rodríguez, I; Amuedo Rodríguez, S;
Canelo Moreno, JM; Soto Moreno, A

Caso 10
SÍNDROME DE BRUNS-GARLAND: EL DECAER DE LA FUERZA . . . . . Pág. | 43
Alonso Gallardo, SP; Maldonado Araque, C; Ruíz García, I; Hevilla Sánchez, F;
Abuín Fernández, J; Sánchez Torralvo, FJ; Doulatram Gamgaram, VK; Vallejo Herrera, MJ;
González Romero, S

Caso 11
¿SIMPLEMENTE SÍNDROME METABÓLICO? . . . . . Pág. | 47
Moreno Moreno, P; Rebollo Román, A; Alcántara Laguna, MD; Ávila Rubio, V;
Gálvez Moreno, MA

Caso 12 ***Premio al mejor Caso Clínico de Diabetes Mellitus***
UN BUEN CASO PUEDE ESTROPEARTE UN BUEN ACRÓNIMO . . . . . Pág. | 51
Ruiz García, I; Sánchez Torralvo, FJ; Alonso Gallardo, SP; Vallejo Herrera, MJ;
Hevilla Sánchez, F; Maldonado Araque, C; Ruiz de Adana, M

Caso 13
UN PARADIGMA DE RESISTENCIA A LA INSULINA . . . . . Pág. | 56
Andreo López, MC; Serrano Laguna, MC; León Utrero, S; Redondo Torres, E;
García Martín, A;
López-Ibarra Lozano, PJ

Caso 14
...Y CUANDO LA INSULINA ES INEFECTIVA PARA EL CONTROL DE LA DIABETES... . . . . Pág. | 59
Amuedo Domínguez, S; Déniz García, A; Del Can Sánchez, D; Piñar Gutiérrez, A;
De Lara Rodríguez, I; Canelo Moreno, JM; Soto Moreno, A; Pumar López, A

Caso 15
HIPOGLUCEMIAS DE REPETICIÓN POR HIPERINSULINISMO ENDÓGENO:
¿UNA NUEVA ETIOLOGÍA? . . . . . Pág. | 62
Caballero Segura, MJ; Fernández Peña, JI; Elizondo González, RL; Ariza Jiménez, JA;
Cózar León, MV

Índice

ENDOCRINOLOGÍA

Caso 16
RETO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO DEL SÍNDROME DE CUSHING . . . . . Pág. | 65
Serrano Laguna, MC; León Utrero, S; Redondo Torres, E; Andreo López, MC; Avilés Pérez, MD

Caso 17
DESARROLLO DE ANTICUERPOS ANA INDUCIDO POR TRATAMIENTO ESTROGÉNICO. . Pág. | 69
Sánchez Toscano, E; Mateo Gavira, I; Medina Rivero, D; Lara Barea, A; Aguilar Diosdado, M

Caso 18
PRESENTACIÓN ATÍPICA DE UN PACIENTE CON FEOCROCITOMA. NO SIEMPRE LA HTA ES EL SÍNTOMA PRINCEPS . . . . . Pág. | 72
Remón Ruiz, PJ; Del Can Sánchez, DJ; Deniz García, A; Piñar Gutiérrez, A; De Lara Rodríguez, I; Soto Moreno, A; Pumar López, A

Caso 19
CUANDO LA CIRUGÍA NO LO ES TODO EN EL ABORDAJE DEL PARAGANGLIOMA . . . . . Pág. | 75
Del Can Sánchez, DJ; Romero Lluch, A; Dueñas Disotuar, S; Soto Moreno, A; Navarro González, E

Caso 20
CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES Y FEOCROMOCITOMA: MÁS ALLÁ DEL RET . . . . . Pág. | 79
León Idougourram, S; Gálvez Moreno, MA; Alcántara Laguna, MD; Moreno Moreno, P; Herrera Martínez, AD

Caso 21
A PROPÓSITO DE UN INCIDENTALOMA RETROPERITONEAL . . . . . Pág. | 82
Domínguez Rabadán, R; Tous Romero, MC; Ravé García, R; González García, JJ; Rodríguez de Vera, P; Martinez Brocca, MA

Caso 22
TETANIA EN ESTADO DE ALARMA . . . . . Pág. | 85
Contreras Bolívar, V; Moreno Martínez, M; Prior Sánchez, I; de Dama Medina, M; Barranco, JD; Segarra, A; Moreno Carazo, A; Gutiérrez Alcántara, C; Martínez Ramírez, MJ

Caso 23
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPOGLUCEMIA EN PACIENTE CON INFECCIÓN RESPIRATORIA POR COVID-19 . . . . . Pág. | 90
De Damas Medina, M; Barranco Ochoa, JD; Segarra Balao, A; Moreno Carazo, A

Índice

Caso 24
DISFUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIA COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE NEOPLASIA . . . . . Pág. | 93
Barrera Martín, A; Padillo Cuenca, JC; Alhambra Expósito, MR; Alcántara Laguna, MD; Gálvez Moreno, MÁ

Caso 25
ENFERMEDAD METASTÁSICA HIPOFISARIA EN CÁNCER DE PULMÓN . . . . . Pág. | 97
Oliva Fernández, L; Damas Fuentes, M; Ruiz Medina, S; Ribelles Entrena, N; Alba Conejo, E

Caso 26
UNA PATOLOGÍA RARA CON ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS COMO CAUSA DE DIABETES INSÍPIDA. . . . . Pág. | 101
Vallejo Herrera, MJ; Sánchez Torralvo, FJ; Doulatram Gamgaram, V; Ruiz García, I; Hevilla Sánchez, F; Alonso Gallardo, S; Pérez de Pedro, I

Caso 27
UNA PRESENTACIÓN ATÍPICA DE UN... ¿CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES?. . . . . Pág. | 105
Fernández Valero, A; Damas Fuentes, M; Fernández Medina, B; García Alemán J; Tinahones Madueño, FJ

Caso 28
PACIENTE HIPERTIROIDEA CON ALERGIA A ANTITIROIDEOS: CUANDO LA ENDOCRINOLOGÍA SE CONVIERTE EN UN ARTE . . . . . Pág. | 109
González Navarro, I; Cuéllar Lloclla, A; Manzanares Córdova, R; Laínez López, M; Rodríguez Ortega, P; López Valverde, ME; Martín López, M; Florencio Ojeda, L; Roldán Mayorga, E; Rebollo Pérez, MI

Caso 29
MACROPROLACTINOMA INVASIVO, UNA RARA PRESENTACIÓN. . . . . Pág. | 112
Doulatram Gamgaram, VK; Abuín Fernández, J; Hevilla Sánchez, F; Vallejo Herrera, MJ; Ruíz García, I; Alonso Gallardo, SP; Sánchez Torralvo, FJ; Morillas Jiménez, V; Olveira Fuster, G

Caso 30
SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD A HORMONAS ANDROGÉNICAS . . . . . Pág. | 116
Mateo Gavira, IM; Medina Rivero, D; Sánchez Toscano, E; Aguilar Diosdado, M

Caso 31
SÍNDROME TRIPLE A: LA IMPORTANCIA DEL ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR . . . . . Pág. | 119
López Valverde, MA; Carrasco Salas, P; Rebollo Pérez, MI; Espejo Martín, I

Índice

Caso 32
LA IMPORTANCIA DEL ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR EN MASAS CERVICALES ANTERIORES DEPENDIENTES DE TIROIDES . . . . . Pág. | 123
Damas Fuentes, M; Fernández Medina, B; Martínez Montoro, JI; García Alemán, J; Tinahones Madueño; FJ

Caso 33
UN NUEVO CASO DE HIPOGLUCEMIAS DE ETIOLOGÍA NO FILIADA . . . . . Pág. | 126
Medina Rivero, D; Mateo Gavira, IM; Larrán Escandón, L; Aguilar Diosdado, M

Caso 34
CUANDO LA ETIOLOGÍA DE LA HIPERCALCEMIA SORPRENDE A POSTERIORI . . . . . Pág. | 129
Moreno Martínez, M; Contreras Bolívar, V; Prior Sánchez, I; De Damas Medina M; Segarra Balao, A; Barranco Ochoa, JD; Moreno Carazo, A; Gutiérrez Alcántara, C; Sánchez Malo, C

Caso 35
DESAFIANDO A GRAVES-BASEDOW. NUEVAS TERAPIAS. NUEVOS RETOS . . . . . Pág. | 132
de Lara Rodríguez, I; Romero Lluch, A; Dueñas Disotuar, S; Piñar Gutiérrez, A; Navarro González, E

Caso 36
HIPONATREMIA DE ORIGEN INESPERADO . . . . . Pág. | 136
Redondo Torres, E; Serrano Laguna, MC; Andreo López, MC; León Utrero, S; Hayón Ponce, M; López-Ibarra Lozano, P

Caso 37
INFERTILIDAD, COSA DE DOS . . . . . Pág. | 140
Martínez Montoro, JI; Fernández Valero, A; Damas Fuentes, M; Picón César, MJ; Tinahones, FJ

Caso 38
ENOLIZACIÓN Y RADIOTERAPIA EN CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES CON RESPUESTA ESTRUCTURAL INCOMPLETA . . . . . Pág. | 143
García González, JJ; Domínguez Rabadán, R; Ravé García, R; Rodríguez de Vera Gómez, P; Martín Hernández, T; Martínez Brocca, MA

Caso 39
QUISTE DE CONDUCTO TIROGLOSO COMO FACTOR DE CONFUSIÓN EN EL SEGUIMIENTO DE CÁNCER FOLICULAR DE TIROIDES . . . . . Pág. | 146
Alhambra, MR; Barrera, A; Alzás, C

Índice

Caso 40
PACIENTE CON ACIDOSIS METABÓLICA
E HIPERGLUCEMIA, UN CASO TORMENTOSO . . . . . Pág. | 150
Gros Herguido, N; Piñar Gutiérrez, A; Guerrero Vázquez, R; Acosta Delgado, D; Déniz García, A; Del Can Sánchez, DJ; De Lara Rodríguez, I; Amuedo Rodríguez, S; Canelo Moreno, JM; Soto Moreno, A

Caso 41 ***Premio al mejor Caso Clínico de Endocrinología***
HIPERTIROIDISMO, MIALGIAS E HIPOPOTASEMIA EN PACIENTE JOVEN. . . . . Pág. | 154
Fernández Medina, B ; Martínez Montoro, JI; Fernández Valero, A; Tinahones Madueño F

Caso 42
STRUMA OVARII CON CARCINOMA PAPILAR TIROIDEO ASOCIADO . . . . . Pág. | 158
Abuín Fernández, J; Doulatram Gamgaram, VK; Hevilla Sánchez, F; Ruiz García, I; Vallejo Herrera, MJ; Sánchez Torralvo, FJ; Contreras Bolívar, V; Morillas Jiménez, V; Olveira Fuster, G

Caso 43
PECOMA ADRENAL: UN TUMOR INUSUAL EN UNA LOCALIZACIÓN INFRECUENTE . . . Pág. | 161
Hayón Ponce, M; Serrano Laguna, MC; León Utrero, S; Redondo Torres, E; Andreo López, MC; Jurado García, JM; Avilés Pérez, MD

Caso 44
MASA HIPOTALÁMICA A ESTUDIO . . . . . Pág. | 165
Hevilla Sánchez, F; Vallejo Herrera, MJ; Alonso Gallardo, SP; Ruíz García, I; Sánchez Torralvo, FJ; Doulatram Gamgaram, VK; Abuín Fernández, J; Maldonado Araque, C; Olveira Fuster, G

Caso 45
GINECOMASTIA E HIPOGONADISMO EN EL VARÓN: CUANDO PUEDE SER
LA PRIMERA MANIFESTACIÓN SINDRÓMICA . . . . . Pág. | 170
Romero Porcel, JA; Fernández Peña, JI; Cuéllar Lloclla, EA

Caso 46
HIPERTIROIDISMO Y FIEBRE EN PACIENTE CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE. . . . . Pág. | 175
Maldonado Araque, C; Bautista Recio, C; Morillas Jiménez, V; Colomo, N; Olveira, G

Caso 47
GESTANTE CON FRACTURA BILATERAL DE CADERA . . . . . Pág. | 179
Bautista Recio, C; Maldonado Araque, C; Omiste Romero, A; Olveira, G

Índice

Caso 48
PACIENTE CON TRASPLANTE RENAL, ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA E HIPERPARATIROIDISMO... ¿PRIMARIO, SECUNDARIO O TERCIARIO?. . . . . Pág. | 183
Ávila Rubio, V; Leósn Utrero, S; Garrido Pareja, F; López-Ibarra Lozano, P

Caso 49
UN HIPOTIROIDISMO DE TERAPIA TORTUOSA . . . . . Pág. | 188
Ojeda Schuldt, MB; Bautista Recio, C; Maldonado Araque, C; Olveira Fuster, Gabriel

Caso 50
UNA CAUSA INFRECUENTE DE HIPERCALCEMIA . . . . . Pág. | 190
Ariza Jiménez, JA; Cuéllar Lloclla, EA; Romero Porcel, JA; Martínez de Pinillos Gordillo, G; Hernando Jiménez, V; Fernández Peña, I; Elizondo González, RL; Caballero Segura, MJ; Cózar León, MV

Caso 51
HEMANGIOMA SUPRARRENAL CAVERNOSO . . . . . Pág. | 195
García Torres, F; Cámara Balda, A; Morillas Jiménez, V; Chinchetru Ranedo, MJ; Vallejo Mora, R

Caso 52
OSTEOPOROSIS Y OBESIDAD CON ORIGEN INESPERADO . . . . . Pág. | 200
Morillas Jiménez, V; Maldonado Araque, C; García Torres, F; González Romero, S; Almaraz Almaraz, MC

Caso 53
CARCINOMA SUPRARRENAL: SEGUIMIENTO Y TERAPIA ADYUVANTE ¿CUÁNDO, CÓMO Y POR QUÉ? . . . . . Pág. | 204
Herrera-Martinez, AD; Alcántara Laguna, MD; León Idougourram, S; Sierra Copras, MS; Gálvez Moreno, MA

Caso 54
HIPOGLUCEMIA DE DIFÍCIL CONTROL EN PACIENTE CON SINDROME DE CREST . . . . Pág. | 207
Cornejo Domínguez, JM; Larrán Escandón, L; Barea, A; Vidal Suárez, A; Sánchez Toscano, E; Gavilán Villarejo, I; Roca Rodríguez, MM; Aguilar Diosdado, M

Índice

NUTRICIÓN

Caso 55
CUANDO EL MANEJO NURTICIONAL NO ES SUFICIENTE EN LA LINFANGIECTASIA INTESTINAL PRIMARIA, ¿Y AHORA QUÉ? . . . . . Pág. | 212
Ravé García, R; Campos Martín, C; Domínguez Rabadán, R; García González, JJ; Rodríguez de Vera, P; Rabat Restrepo, JM; Martínez Brocca, MA

Caso 56
UN RETO NUTRICIONAL: PACIENTE CON FALLO INTESTINAL . . . . . Pág. | 216
León Utrero, S; Redondo Torres, E; Andreo López, MC; Serrano Laguna, MC; López-Mezquita Torres, E; Fernández Soto, ML

Caso 57
NUTRICIÓN PARENTERAL DOMICILIARIA EN PACIENTE CON MIOCARDIOPATÍA DILATADA Y DISFUNCIÓN SISTÓLICA SEVERA. UN RETO TERAPÉUTICO . . . . . Pág. | 220
Prior Sánchez, I; Moreno Martínez, M; Contreras Bolívar, V; de Dama Medina, M; de Dios Barranco, J; Segarra Balao, A; Arraiza Irigoyen, C; Martínez Ramírez, MJ

Caso 58 ***Premio al mejor Caso Clínico de Nutrición***
NO ES UN TCA TODO LO QUE VOMITA . . . . . Pág. | 224
Alzás Teomiro, CM; Rebollo Román, Á; Alcántara Laguna MD; Calañas Continente, A; Molina Puerta, MJ

Caso 59
DISFAGIA OROFARÍNGEA ¿SONDA SI O SONDA NO? . . . . . Pág. | 228
Gallego Casado, C; Gómez Liébana, E; Ruiz Ruiz, F; Aliaga Verdugo, A; Megías Baeza, G; Valero Arbizu M

Caso 60
FEN-PHEN: CONSECUENCIAS TARDÍAS EN UN CASO DE TCA TIPO ANOREXIA Y DIFICULTADES EN SU ABORDAJE NUTRICIONAL . . . . . Pág. | 231
Guardia Baena, J; Novo Rodríguez, C; Muñoz Garach, A; Tenorio Jiménez, C; Herrera Montes, I; Luna López, V; Santiago Fernández, P; García Calvente, C; Céspedes Mas, S; Piédrola Maroto, G; López de la Torre-Casares, M

Caso 61
UNA COMPLICACIÓN POCO FRECUENTE DE UNA GASTROSTOMÍA APARENTEMENTE NORMAL . . . . . Pág. | 235
Elizondo González, RL; Carretero Marín, C; Caballero Segura, MJ; Irles Rocamora, JA; Ariza Jiménez, JA; Cózar León, MV.

Índice

Caso 62
LA IMPORTANCIA DE LA BIOIMPEDANCIA ELÉCTRICA VECTORIAL PARA LA OPTIMIZACIÓN NUTRICIONAL PRE Y POSTCIRUGÍA A PROPÓSITO DE UN CASO ..... Pág. | 238
Novo Rodríguez, C; Guardia Baena, JM; Novo Rodríguez, M; Muñoz Garach, A; Herrera Montes, I; Tenorio Jiménez, C; Luna López, V; Santiago Fernández, P; García Calvente, C; Céspedes Mas, S; Piédrola Maroto, G; López de la Torre-Casares M

Caso 63
TRATAMIENTO NUTRICIONAL EN EL SÍNDROME DE LA PINZA AORTOMESENTÉRICA..... Pág. | 242
Vidal Suárez, Álvaro; Vílchez López, Francisco Javier; Roca Rodríguez, María del Mar; Aguilar Diosdado, Manuel

OBESIDAD

Caso 64 ***Premio al mejor Caso Clínico de Obesidad***
CIRUGÍA BARIÁTRICA: MEJORÍA DE COMORBILIDADES MÁS ALLÁ DE LAS HABITUALES ..... Pág. | 247
Alcántara Laguna, MD; Herrera Martínez, AD; León Idougourram, S; Molina Puerta, MJ; Gálvez Moreno,MA

Caso 65
MISIÓN IMPOSIBLE..... Pág. | 250
Martínez Ortega; AJ; Piñar Gutiérrez, A; Remón Ruiz, P; Del Can Sánchez, D; Déniz García, A; De Lara Rodríguez, I; Canelo Moreno, JM; Amuedo Rodríguez, S; Soto Moreno, A

Reunión de Casos Clínicos

"CARLOS SANTOS"

Sociedad Andaluza de Endocrinología,
Diabetes y Nutrición (SAEDYN)

DIABETES MELLITUS

Caso 01 ACIDOSIS METABÓLICA EN PACIENTE CON INMUNOTERAPIA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Segarra Balao, A; Barranco Ochoa, JD; de Damas Medina, Mª; Contreras Bolívar, V; Moreno Martínez, M; Prior Sánchez, I; Gutiérrez Alcántara, C; Martínez Ramírez MJ

- *UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Jaén*

PRESENTACIÓN DEL CASO:

Varón de 63 años con antecedentes de haber sido intervenido de cáncer vesical mediante cistectomía radical y derivación uretero-intestinal en el año 2017. Sometido posteriormente a tratamiento con quimioterapia, radioterapia y actualmente con terapia inmunológica (Atezolizumab desde junio 2019).

El paciente acude a Urgencias por detectarse en analíticas de Oncología glucemias elevadas, de hasta 394 mg/dl, así como clínica cardinal con polidipsia, astenia y fetor cetósico. En analítica de urgencias se objetiva hiperglucemia de 401 mg/dl y acidosis metabólica: pH de 7.20, bicarbonato 16.1 mmol/l. No se pueden determinar cuerpos cetónicos en orina.

Ante la sospecha de un debut de Diabetes Mellitus con cetoacidosis diabética, permanece en observación de Urgencias para iniciar medidas correctoras. Finalmente se decide ingreso a cargo de Endocrinología por persistencia de la acidosis metabólica durante más de 48 horas a pesar de la normalización de las glucemias.

A su llegada a planta presenta buen estado general, eupneico en reposo, bien hidratado y perfundido. Peso 78.9 kg; talla 171 cm; IMC 26.98 kg/m2. Se solicita gasometría y analítica de control: pH 7.27, pCO2 37.7mmHg, Bicarbonato 16.7 mmol/L, Na 142 mEq/L, Cl 111 mEq/L. Cetonemia capilar 1.9 mmol/l, glucemia capilar en ayunas 168 mg/dl. La función renal así como el sodio y el potasio son normales en todo momento.

Ante una acidosis metabólica hiperclóremica, con anión GAP normal, en posible relación con su derivación uretero-intestinal, se inicia tratamiento con bicarbonato intravenoso en perfusión contínua, persistiendo acidosis a pesar de ello, necesitando de bicarbonato al alta hospitalaria.

En controles posteriores, el paciente ha normalizado el valor de pH sin necesidad de tratamiento con bicarbonato oral. Se diagnostica de Diabetes Mellitus tipo 1, antiGADs 12,53 U/mL y péptido C 1.21; probablemente desencadenada por el tratamiento con Inmunoterapia, con buen control en la actualidad en tratamiento con insulina en régimen bolo basal.

DISCUSIÓN:

La acidosis metabólica (AM) se define como un pH sérico bajo acompañado de una concentración de bicarbonato anormalmente baja. Las causas más frecuentes son: aumento en la producción de ácido, pérdida de bicarbonato y disminución de la excreción renal de ácido.

Para realizar el diagnóstico diferencial de todas las posibles causas, debemos tener el cuenta el concepto de anión GAP, diferencia entre los

Imagen 1: *Evolución de la cetonemia durante el ingreso*

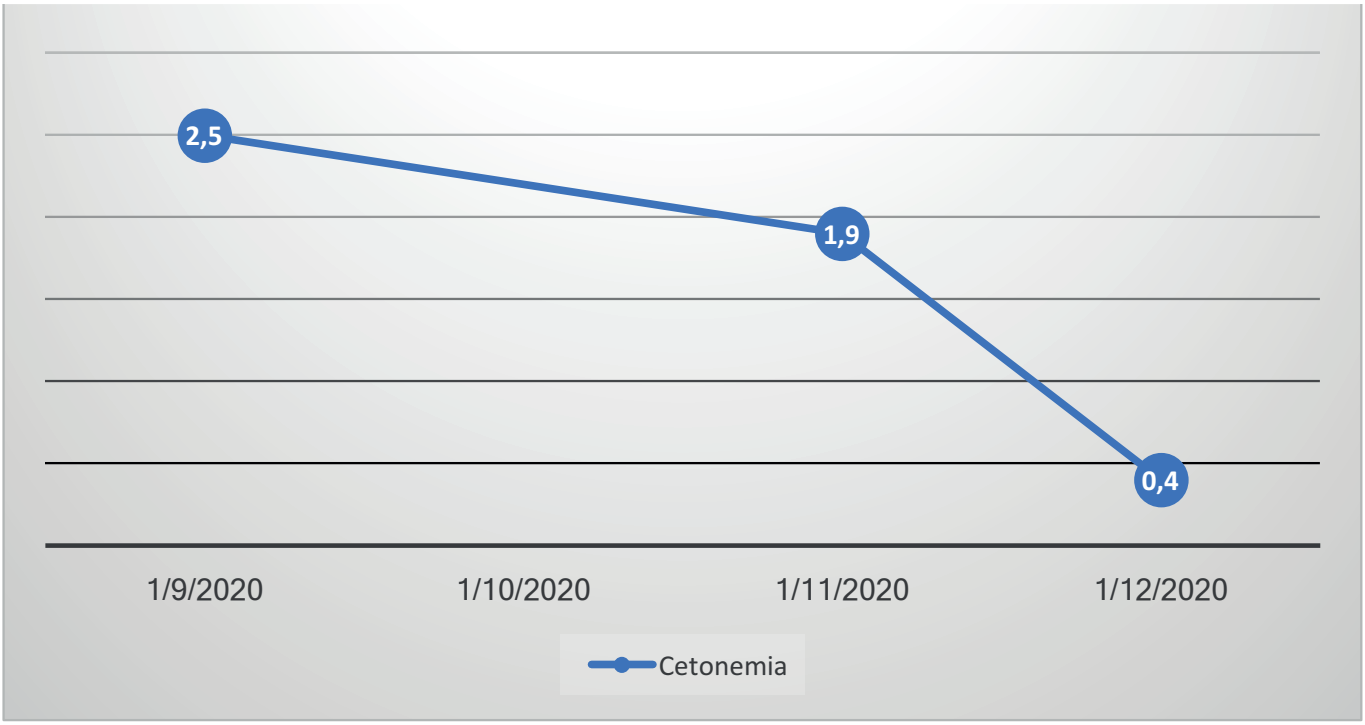
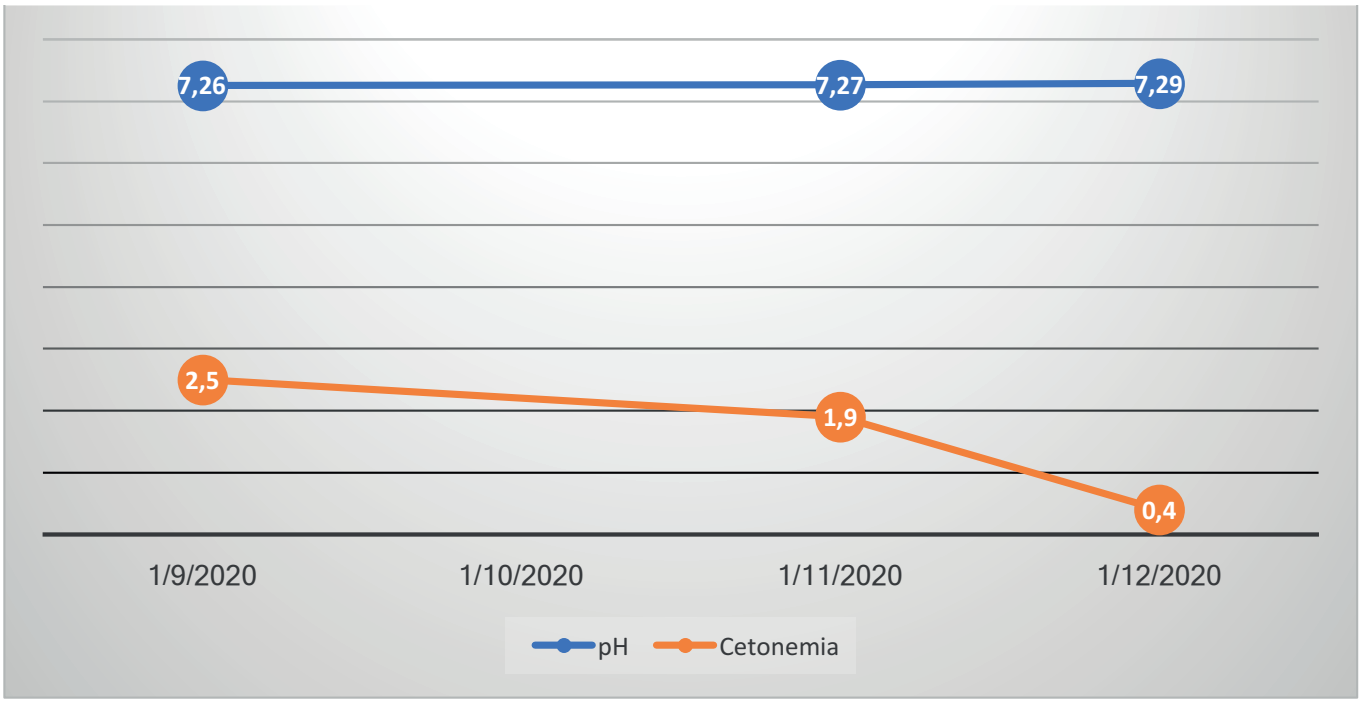


Imagen 2: *Gráfico conjunto de la evolución durante su ingreso*



cationes y aniones en suero, plasma u orina del paciente, cuya fórmula es: Na - (Cl + HCO3), con cifras normales en torno a 10 mEq/L.

Teniendo en cuenta la clasificación según el anión GAP, podemos realizar un amplio diagnóstico diferencial:

A) AM con anión GAP elevado: Acidosis láctica; Cetoacidosis debida a Diabetes Mellitus (CAD), alcohol o ayuno prolongado; Insuficiencia renal crónica; Ingesta tóxica de alcohol (metanol, etilenglicol, propilenglicol); Inhalación por Tolueno; Toma de aspirina o acetaminofén; Deficiencia hereditaria de glutatión sintetasa.

   La CAD se asocia con un anión GAP elevado. Sin embargo, si la función renal y el volumen se mantienen, algunos de los aniones cetónicos en exceso se excretarán en la orina. El efecto neto es que el aumento del anión GAP. Así, en ausencia de enfermedad renal terminal, se observa una acidosis anión GAP normal durante la fase de tratamiento de casi todos los pacientes con cetoacidosis diabética debido a la pérdida urinaria de estos precursores de bicarbonato.

B) AM con anión GAP normal (Hiperclorémica): Diarrea, Derivación ureteral cuando los uréteres se implantan en el colon sigmoide o en un asa corta de íleon; Acidosis tubular renal proximal (tipo 2), en la que se altera la reabsorción proximal de bicarbonato; Acidosis tubular renal proximal (tipo 2).

   El tratamiento de la AM debería estar dirigido a la corrección del proceso fisiopatológico subyacente, restaurando el valor de pH sérico, aumentando la excreción renal de ácido de forma fisiológica (si no existe enfermedad renal), sin necesidad de tratamiento exógeno si el pH se mantiene por encima de 7.20 y el paciente está asintomático. Con una acidemia más severa (<7.1) o enfermedad renal establecida, se puede valorar el uso de bicarbonato de sodio, aunque depende de la causa de la acidosis; ya que depende del proceso de base que produzca la patología, puede existir un tratamiento específico.

La CAD, es una de las complicaciones agudas más graves de la diabetes, y se define como AM acompañada de cifras de glucosa elevadas en torno a los 350-500 mg/dl. A diferencia del tratamiento de la acidosis metabólica de otras causas, en este caso, consiste en:

1. Infusión de solución salina isotónica (0.9%NaCl) para corregir la hipovolemia y la hiperosmolaridad, estabilizando el riesgo cardiovascular. Ante una situación de shock hipovolémico, la reposición deberá hacerse lo más rápido posible.

2. Corrección del déficit de potasio. Los pacientes que sufren una CAD tienen un marcado déficit de potasio debido a pérdidas renales, y a veces, gastrointestinales. Sin embargo, por la redistribución de potasio en el medio extracelular, podemos encontrarnos cifras elevadas o normales. Cuando las cifras sean menores a 5.3 mEq/L, se recomienda la reposición de KCl intravenoso. Si los niveles son menores a 3.3 mEq/L será necesario un tratamiento agresivo antes de iniciar el tratamiento con insulina.

3. Administración de insulina por vía intravenosa a dosis de 0.14 U/Kg/h, vigilando los niveles de potasio. Cuando las cifras de glucosa sérica se acerca a 200 mg/dl, se debe cambiar la solución salina por sueros glucosados disminuyendo además la dosis de insulina intravenosa. Los pacientes con

una CAD leve, puede tratarse con insulina subcutánea.

4. Bicarbonato de sodio intravenoso. Su uso es controvertido, aunque se aconseja su uso en pacientes con un pH menor o igual a 6.9.

5. Fosfato. No se recomienda su uso, a no ser que haya un gran déficit, menor a 1 mg/dl, insuficiencia cardíaca, respiratoria o anemia hemolítica.

Durante el tratamiento, se debe monitorizar al paciente, hasta que se encuentre con un perfil bioquímico y gasométrico estable (glucemia menor a 250-300 mg/dl). Una vez se haya corregido la acidosis y el paciente pueda comer, se inicia insulinoterapia subcutánea bolo-basal; sin suspender la pauta intarvenosa hasta 2-4 horas más tarde.

Actualmente, los inhibidores de los puntos de control inmunológicos dirigidos al antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4): Nivolumab , pembrolizumab, cemiplimab, atezolizumab , avelumab y durvalumab; y al receptor de muerte celular programada 1 (PD-1): Ipilimumab; se han convertido en un pilar fundamental para el tratamiento de algunos tumores; pero se han descrito múltiples efectos adversos a partir del tercer ciclo de tratamiento, incluyendo entre los más frecuentes las endocrinopatías, siendo irreversibles en su mayoría y necesitando reemplazo hormonal.

La diabetes tipo 1 es una de las endocrinopatías que se pueden encontrar como complicación, apareciendo en 0,2% al 0,9% de los casos, presentando hiperglucemia grave o cetoacidosis diabética, requiriendo todos ellos tratamiento con insulina, tanto en el momento del diagnóstico como para el futuro control de la diabetes.

El tratamiento se basa en la suspensión de la inmunoterapia (en base a la gravedad,valorando riesgos-beneficios) y la inmunosupresión con glucocorticoides; excepto en el caso de la diabetes tipo 1 y la CAD. La suspensión del tratamiento, no implica que no pueda volver a utilizarse en un futuro.

En conclusión, es importante ser meticuloso a la hora de evaluar a un paciente con acidosis metabólica puesto que puede suponer una situación de riesgo vital para el mismo. Deben instaurarse medidas correctoras lo antes posible, que van a ser muy diferentes dependiendo de la causa que lo provoque. En el caso de nuestro paciente la administración de bicarbonato no estaba indicada para tratar la CAD y sin embargo fue fundamental para compensar las pérdidas a través de la derivación uretero-intestinal.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Michael Emmett, MD, Harold Szerlip. Approach to the adult with metabolic acidosis [Internet]. Richard H. Sterns; 2019 [Retrieved Jan 2021]. Disponible en https://www.uptodate.com/
2. Michael Emmett, MD, Biff F Palmer, MD. The delta anion gap/delta HCO3 ratio in patients with a high anion gap metabolic acidosis [Internet]. Richard H Sterns, MD; Apr 28, 2020 [Retrieved Jan 2021]. Disponible en https://www.uptodate.com/
3. Irl B Hirsch, MD, Michael Emmett, MD. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Treatment [Internet]. David M. Nathan, MD; Nov 10, 2020 [Retrieved Feb 2021]. Disponible en https://www.uptodate.com/
4. Michael Postow, MD. Toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy [Internet]. Michael B Atkins, MD, Howard (Jack) West, MD; Jan 5, 2021 [Retrieved Jan 2021]. Disponible en https://www.uptodate.com/
5. Laura Spiers, Nicholas Coupe, Miranda Payne, Toxicidades asociadas con inhibidores de pun-

tos de control: una descripción general, *Reumatología,* Volumen 58, Edición Suplemento_7, diciembre de 2019, Páginas vii7 – vii16.

6. Julie R Brahmer, Christina Lacchetti, John A. Thompson. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *Revista de práctica oncológica* 14, no. 4 (1 de abril de 2018) 247-249.
7. Manual de la SEEN. Área I. Endocrinología. Alteraciones endocrinológicas asociadas a la inmunoterapia oncológica. 2019.

Caso 02

SÍNDROME DE RUBEOLA CONGÉNITA Y DIABETES

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Canelo Moreno, J; Martínez Ortega, A; Amuedo Domínguez, S; De Lara Rodríguez, I; Piñar Gutiérrez, A; Soto Moreno, A

- *Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

INTRODUCCIÓN:

La infección por rubeola durante el embarazo puede producir aborto espontáneo, muerte fetal, parto pretérmino o un conjunto de manifestaciones conocidas como síndrome de rubeola congénita (SRC). Esta ocurre generalmente por transmisión materno-fetal durante el periodo de viremia materna, que tras infectar a la placenta se distribuye en el feto en desarrollo a través del sistema vascular. Sin embargo, el riesgo de transmisión es distinto según el trimestre de embarazo, con mayor riesgo en las diez primeras semanas de gestación. De igual manera, las manifestaciones clínicas en el feto varían según el periodo de gestación. Mientras que los defectos cardíacos y oculares suelen corresponder con la afectación en las primeras 8 semanas de embarazo, la clínica auditiva se corresponde con una afectación en las primeras 18 semanas y a partir de las semanas 18-20 de gestación es rara la aparición defectos congénitos y la restricción del crecimiento puede ser la única manifestación.[1] Actualmente en España la infección por rubeola es tan baja que la Organización Mundial de la Salud ha declarado su eliminación. Esto se debe a la estrategia conjunta de vacunación selectiva de mujeres y vacunación universal en la infancia. Entre los años 1997 y 2016 únicamente se han declarado 23 casos, fundamentalmente de mujeres migrantes no inmunizadas.[2] El SRC corresponde a un conjunto variable de defectos de nacimiento entre los que se encuentra la hipoacusia neurosensorial bilateral, defectos congénitos cardíacos como la persistencia del ductus arterioso o la estenosis de la arteria pulmonar, cataratas/glaucoma congénito o la retinopatía pigmentaria en "sal y pimienta". Entre los defectos a largo plazo se encuentran las alteraciones endocrinas como la disfunción tiroidea, la deficiencia de hormona del crecimiento y la diabetes. En relación con la diabetes existen datos de series casos que sugieren un aumento de la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en jóvenes con SRC, y el desarrollo a largo plazo de diabetes mellitus tipo 2.[1] Por lo tanto, parece haber una relación entre el SRC y la diabetes mellitus, es por esto que a continuación describimos el presente caso de un paciente con SRC que ha desarrollado una diabetes mellitus tipo 1.

CASO CLÍNICO:

El presente caso se trata de una mujer de 28 años originaria de Brasil con diabetes mellitus tipo 1 de 18 años de evolución con regular control metabólico (HbA1c 7,5-8,5%), sin complicaciones crónicas microvasculares ni macrovasculares conocidas, en tratamiento insulínico en régimen bolo/basal que acude a consulta para revisión. El diagnóstico de diabetes mellitus se realizó a los diez años, presentó una clínica durante tres semanas de poliuria junto con episodios de eneuresis, polidipsia y pérdida de 3 kg de peso. Ante la sospecha clínica, se realizó

determinación de glucemia de 352 mg/dl; por lo que se instauró tratamiento insulínico. Posteriormente los datos analíticos mostraron una HbA1c de 10,3%, péptido C 0,97 ng/ml (1,1-4,4 ng/ml) y autoinmunidad positiva para antiGAD (antígeno decarboxilasa del ácido glutámico) y antiIA2 IA2 (anti-tirosina fosfatasa de membrana IA-2). Sin antecedentes familiares de interés. Entre los antecedentes personales destaca un retraso psicomotor, sordomudez, baja visión e hipotiroidismo. Durante la consulta la paciente refiere taquicardias paroxísticas, descartando según valores analíticos alteración de la función tiroidea en el momento actual, con tratamiento tiroideo sustitutivo bien ajustado. Tras esto, realizamos un interrogatorio más exhaustivo sobre los antecedentes personales de la paciente. Entre los antecedentes perinatales destaca peso gestacional de 1870 g y 44 cm de altura, parto vaginal pretérmino y con bajo peso para la edad gestacional. La madre no sabe precisar antecedentes de rash durante el embarazo. Tras el parto la paciente fue ingresada en la unidad de cuidados intensivos durante 28 días con diagnóstico de "meningitis neonatal", persistencia del ductus arterioso y catarata congénita bilateral. Posteriormente con 1 año y 9 meses es sometida a corrección del ductus arterioso y de una comunicación interauricular. Ese mismo año sería intervenida de catarata congénita, aunque posteriormente la paciente ha permanecido con déficit visual, y también asocia glaucoma crónico. Ulteriormente, con dos años de edad se detectaría hipoacusia neurosensorial bilateral con necesidad de audífono. Tras esto hacemos diagnóstico de presunción de síndrome de rubeola congénita. Y derivamos a cardiología para seguimiento de cardiopatía congénita y nueva aparición de episodios arrítmicos. Tras la valoración por cardiología se realiza electrocardiograma sin alteraciones relevantes y ecocardiografía en la que se observa una insuficiencia tricúspidea grado 2 junto con un incremento de la presión pulmonar sistólica, sin que se observara alteración de las demás válvulas, ni de los grandes vasos. Tras esto cardiología plantea determinación analítica para descartar causas secundarias de taquicardia, holter y posible cateterismo para confirmar hipertensión pulmonar.

DISCUSIÓN:

Por lo tanto, el presente caso, aunque existe una limitación en el número de datos clínicos y no podemos establecer un diagnóstico etiológico de SRC. Sí existe una sospecha clínica muy alta dadas las numerosas características típicas que presenta la paciente. Es plausible pensar que el SRC puede estar relacionado con la diabetes mellitus y en concreto con la DM1. De hecho, los primeros datos reportados datan de 1969 y 1974 que estimaban una prevalencia de DM en SRC del 20%.[3] En un estudio longitudinal reciente en Estados Unidos (EE. UU.) de 2001 a 2017, estiman una odds doce veces mayor para el desarrollo de diabetes en pacientes con SRC frente aquellos que no la tienen, y en particular para el desarrollo de DM1. A destacar también un aumento de odd 12 veces mayor para el desarrollo de cetoacidosis diabética.[4] Por otra parte, estudios de cohortes realizados en EE. UU. estiman una prevalencia de DM1 del 12% en pacientes con SRC, mientras que los datos de otras series sugieren una prevalencia del 1%. Por otro lado, cabe destacar, que de 40 pacientes obtenidos de la cohorte original de Gregg tras 60 años evolución, ninguno desarrolló DM1, pero si diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y diabetes tipo LADA *(latent autoimmune diabetes in adults),* con una prevalencia del 22 %.[3]

La relación entre los virus y la génesis de la diabetes mellitus tipo 1 es uno de los mecanismos etiopatogénicos que se han propuesto en esta entidad. Aunque no existen datos concluyen-

tes se ha planteado que el mimetismo molecular podría intervenir en este proceso. En virus como el de la rubeola, el citomegalovirus y los coxsackievirus se ha descrito una reactividad cruzada entre estos y el GAD, además de otros posibles mecanismos como el esparcimiento de epítopos tras la infección, el daño colateral por citocinas antivirales o el efecto de la inflamación en individuos susceptibles. Desde el punto de visto anatomopatológico, existen casos descritos de insulinitis asociados a SRC, aunque este hecho no es consistente en la literatura.[5] Y la rubeola parece tener menor capacidad de producir cambios morfológicos en las células pancreáticas que otros virus. De hecho, la presencia, de autoanticuerpos anti-GAD, antiIA2, es baja para aquellos individuos con SRC que no han desarrollado DM1. Por lo que, no parece que el desarrollo de la insulinitis sea el primer paso en la posible génesis de la DM1 en pacientes con SRC. Una explicación posible para la aparición de la DM, puede ser la inhibición del desarrollo pancreático y la reducción de la masa de células beta, y dado que entre el nacimiento y la vida adulta las células beta incrementa su masa 7 veces, cualquier interferencia en este proceso podría dar lugar a una diabetes con deficiencia de insulina.[6]

CONCLUSIONES:

1. Existe una relación entre síndrome de rubeola congénita y la diabetes, en especial, la diabetes tipo 1.

2. Los mecanismos fisiopatológicos por los que se aumenta la prevalencia de diabetes mellitus en pacientes con SRC todavía no están aclarados y parecen ser mixtos.

3. Es necesario advertir a los cuidadores de pacientes con SRC, de los síntomas sugestivos de debut de diabetes y entre ellos de la cetoacidosis diabética, para permitir así un diagnóstico precoz.

4. Ante un paciente con SRC, no deben olvidarse las propias características y complicaciones que el cuadro conlleva.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Simon R Dobson, MD F. Congenital rubella syndrome: Clinical features and diagnosis. Uptodate. 2013.
2. Features C, Characteristics M, Newborns OF, Congenital W, Syndrome R. Boletín semanal. 2018;26:127–37.
3. Shaver KA, Boughman JA, Nance WE. Congenital rubella syndrome and diabetes: A review of epidemiologic, genetic, and immunologic factors. Am Ann Deaf. 1986;130(6):526–32.
4. Rogers MAM, Kim C. Congenital infections as contributors to the onset of diabetes in children: A longitudinal study in the United States, 2001-2017. Pediatr Diabetes. 2020;21(3):456–9.
5. Korkmaz HA, Ermiş Ç. A case of immune-mediated type 1 diabetes mellitus due to congenital rubella infection. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2019;24(1):68–70.
6. Ginsberg-Fellner F, Witt ME, Fedun B, Taub F, Dobersen MJ, McEvoy RC, et al. Diabetes mellitus and autoimmunity in patients with the congenital rubella syndrome. Rev Infect Dis. 1985;7 Suppl 1(April).

Caso 03 DEBUT DE DIABETES CON LESIONES CUTÁNEAS DE DIFÍCIL CONTROL

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Barranco Ochoa, JD; Segarra Balao, A; de Damas Medina, Mª; Contreras Bolívar, V; Moreno Martínez, M; Prior Sánchez, I; Gutiérrez Alcántara, C; Martínez Ramirez, MJ

- *UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Jaén*

CASO CLÍNICO:

Paciente mujer de 35 años con los siguientes antecedentes: Tiroiditis linfocitaria crónica y nódulo tiroideo con PAAF benigna. Tratamiento habitual con levotiroxina 50 mcg/día.

Paciente gestante de 14 semanas, derivada a Hospital de día de Diabetes desde obstetricia por sospecha de diabetes pregestacional. En la sobrecarga oral de glucosa (SOG) registra los siguientes valores (122mg/dl-298mg/dl-331mg/dl-297mg/dl). Tiene una HbA1C de 6,2%.

Inició hace una semana tratamiento con dieta. Autocontroles: basales dentro de rango, postprandiales elevados.

Ante la sospecha de diabetes pregestacional, iniciamos tratamiento con insulina, sólo insulina rápida, por basales en rango.

Se extrae analítica con HbA1C, péptido C y autoinmunidad, obteniéndose los siguientes resultados: HbA1C 5,6%, péptido C 0,89, ac anti GAD65 1475,26 (muy positivos), anti IA2 0,35 (negativos). Valores de péptido C y anticuerpos compatibles con una diabetes tipo 1.

En controles posteriores se va ajustando la dosis de levotiroxina y de insulina rápida, hasta obtener autocontroles óptimos, sin precisar insulina basal. Se implanta sensor free-style.

En la semana 19 de embarazo la paciente es ingresada por lesiones cutáneas pruriginosas de etiología incierta. Es valorada por dermatología, se biopsian las lesiones y se inicia tratamiento con metilprednisolona a dosis altas, en dosis descendentes, ante el diagnóstico clínico de presunción de penfigoide gestacional (PG). Antes del alta hospitalaria ajustamos el tratamiento con insulina GLARGINA U100 + insulina LISPRO.

A partir de entonces el control de la diabetes se vuelve complejo, por el tratamiento con metilprednisolona a dosis altas (80 mg/día, con descensos de 10 mg de corticoides cada 5 días).

Iniciamos seguimiento semanal en Hospital de día, ajustando tratamiento con insulina tras cada bajada de dosis de corticoterapia.

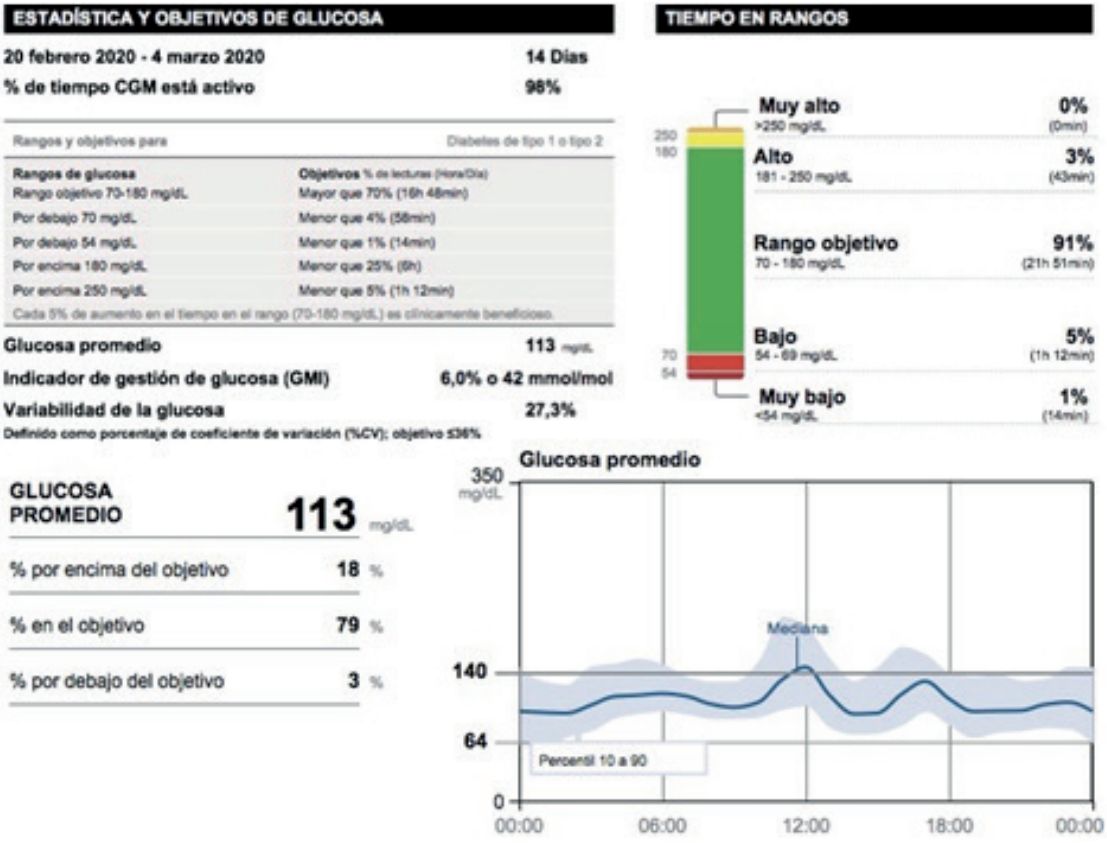
Tras pequeños ajustes del tratamiento conseguimos controles casi perfectos de glucosa. Se muestra registro de libreview de la última revisión (foto 3).

Finalmente, la anatomía patológica es diagnóstica de PG. La paciente tiene parto a término con recién nacido normopeso. Se logra ir reduciendo dosis de corticoides cada 5 días, hasta que se logra la suspensión total de los mismos. Sin recidiva posterior de las lesiones.

Foto 1: *Lesiones cutáneas al diagnóstico. Semana 28 de embarazo*

Foto 2: *Lesiones cutáneas a las 8 semanas. Semana 34 de embarazo*

Foto 3: *Registro libreview semana 34 de embarazo. Última revisión pre-parto*



ESTADÍSTICA Y OBJETIVOS DE GLUCOSA

20 febrero 2020 - 4 marzo 2020	**14 Días**
% de tiempo CGM está activo	**98%**

Rangos y objetivos para	Diabetes de tipo 1 o tipo 2
Rangos de glucosa	**Objetivos** % de lecturas (Hora/Día)
Rango objetivo 70-180 mg/dL	Mayor que 70% (16h 48min)
Por debajo 70 mg/dL	Menor que 4% (58min)
Por debajo 54 mg/dL	Menor que 1% (14min)
Por encima 180 mg/dL	Menor que 25% (6h)
Por encima 250 mg/dL	Menor que 5% (1h 12min)

Cada 5% de aumento en el tiempo en el rango (70-180 mg/dL) es clínicamente beneficioso.

Glucosa promedio	**113** mg/dL
Indicador de gestión de glucosa (GMI)	**6,0% o 42 mmol/mol**
Variabilidad de la glucosa	**27,3%**

Definido como porcentaje de coeficiente de variación (%CV); objetivo ≤36%

TIEMPO EN RANGOS

Muy alto	>250 mg/dL	**0%** (0min)
Alto	181 - 250 mg/dL	**3%** (43min)
Rango objetivo	70 - 180 mg/dL	**91%** (21h 51min)
Bajo	54 - 69 mg/dL	**5%** (1h 12min)
Muy bajo	<54 mg/dL	**1%** (14min)

GLUCOSA PROMEDIO	**113**	mg/dL
% por encima del objetivo	18	%
% en el objetivo	79	%
% por debajo del objetivo	3	%

La paciente actualmente continúa con controles excelentes de glucemia, con un HBA1C de 6,2% y un TIR del 85%.

DISCUSIÓN:

El PG es una enfermedad ampollosa de etiología autoinmune que se presenta en gestantes durante el segundo o tercer trimestre de gestación y en el puerperio. Puede estar asociada a un mayor riesgo fetal.

Se trata de una enfermedad poco común de origen autoinmune. Tiene una incidencia de 1 cada 20.000-50.000 embarazos. El mecanismo patogénico es desconocido. Se produce por la síntesis de anticuerpos antimembrana basal, que induce el depósito de C3 a lo largo de la unión dermoepidérmica. Los estudios inmunogenéticos revelan un aumento de antígenos HLA-DR3 o DR4, y casi el 50% de las pacientes tienen ambos.

La clínica consiste en prurito intenso que suele preceder a las lesiones cutáneas. Las lesiones son pápulas edematosas y eritematosas, confluyentes en grandes placas bien delimitadas. Sobre estas placas aparecen posteriormente vesículas o ampollas. Suelen iniciarse en el abdomen, alrededor o próximas al ombligo, con expansión centrífuga al resto de la superficie corporal. Las manos y los pies pueden verse afectados. La afectación de la cara es poco frecuente y la de las mucosas muy rara. Las lesiones dejan pigmentación macular cicatricial. El grado de afectación es muy variable.

El PG puede remitir después del parto. Sin embargo, el 75% de las pacientes presentan un brote postparto y al menos el 25% los hacen posteriormente con el uso de anticonceptivos o con la menstruación. La mayoría de los casos se resuelve espontáneamente en las semanas o meses posteriores al parto. La enfermedad suele reaparecer en embarazos posteriores y suele agravarse.

El diagnóstico del PG se basa en la combinación de hallazgos clínicos, biopsia cutánea perilesional y medición de los niveles de anticuerpos anti-BP180. Los hallazgos histológicos incluyen vesículas subepidérmicas, espongiosis de la epidermis e infiltrado perivascular de linfocitos, histiocitos y PMN eosinófilos. Los estudios de inmunofluorescencia directa muestran depósito lineal y homogéneo de la fracción C3 del complemento con o sin Ig G en la unión dermoepidérmica. La presencia de C3 es patognomónica de penfigoide gestacional en una paciente embarazada.

Se debe realizar el diagnóstico diferencial de otras enfermedades ampollosas, como la erupción polimorfa del embarazo, la dermatitis herpetiforme, el eritema multiforme...

El tratamiento va a depender de la intensidad del cuadro. Los corticoides son el tratamiento de elección.

Los cuadros leves se tratan con corticoide tópico y un antihistamínico oral. Si el cuadro clínico es más intenso, se utilizarán corticoides vía oral. La prednisona y la prednisolona son los corticoides de preferencia. La dosis recomendada es de 0,5-1 mg/kg/día. Se puede llegar a dosis de hasta 2 mg/kg/día. Una vez estabilizados los síntomas, puede reducirse la dosis e incluso suspenderse en algunos pacientes. Sin embargo, es probable que sea necesario reiniciar el tratamiento postparto.

En caso de resistencias a la corticoterapia a dosis altas, hay otras alternativas terapéuticas que incluyen inmunoglobulinas intravenosas a dosis altas (2g/kg por ciclo), ciclofosfamida, ciclosporina, rituximab…

El pronóstico fetal es generalmente bueno, a pesar del aumento del riesgo de prematuridad y de bebés pequeños para la edad gestacional. No hay mayor riesgo de aborto espontaneo.

CONLUSIÓN:

La diabetes tipo 1 es una enfermedad crónica con necesidad de tratamiento con insulina de por vida. Se debe aspirar a controlar adecuadamente la enfermedad para evitar complicaciones crónicas derivadas de la misma. Hay ciertas situaciones, como el uso de dosis elevadas de corticoides con bajadas periódicas de la dosis, que dificultan en gran medida el control de la enfermedad y requieren una vigilancia más estrecha para mantener los registros en rango. En nuestro caso, al estar la paciente además embarazada, se exigen objetivos aún más rigurosos.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Hernando L, Díez L. Dermatosis específicas del embarazo. Actualización. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2002; 93(3):159-67.
2. Agüero Sánchez A, Polanco Méndez D, Barquero Orias D. Penfigoide gestacional, una dermatosis que se debe conocer. Revista Medica Sinergia. 2020; 5(1):301-9.
3. Ruiz-Villaverde R. Penfigoide gestacional. Respuesta terapéutica a inmunoglobulinas pre y postparto. Actas Dermo-Sifilográficas. 2011; 102(9): 735-7.
4. Leal Gómez E. Penfigoide gestacional recidivante en el puerperio. Clínica e investigación en ginecología y Obstetricia. 2013; 40(4): 179-82.
5. Gagliardi L, Le Jeune C. Corticothérapie et diabète Corticosteroids and diabetes mellitus. La Presse médicale. 2012; 41(4): 393-9.
6. Bastin M, Andreelli F. Diabète et corticoïdes: nouveautés et aspects pratiques. Corticosteroid-induced diabetes: Novelties in pathophysiology and management. La Revue de Médicine Interne. 2020; 41(9): 607-16
7. Claudia de la Cruz F. Penfigoide gestacional "Herpes gestationis": Revisión a partir de un caso clínico. Revista chilena de obstetricia y ginecología. 2012; 77(1): 64-71.

Caso 04

PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO MODY 8: UN TIPO INFRECUENTE DE DIABETES QUE PUEDE ASOCIAR OTRAS PATOLOGÍAS

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Luna López, V; Guardia Baena, JM; Novo Rodríguez, C; Piédrola Maroto, G; Tenorio Jiménez, C; López de la Torre Casares, M.

- *Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Virgen de las Nieves de Granada*

INTRODUCCIÓN:

Las Diabetes Mellitus tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), son un grupo de diabetes monogénicas de herencia autosómica dominante ocasionadas por mutaciones en algunos de los genes que condicionan alteraciones a nivel de la célula Beta pancreática. Se han descrito al menos 13 subtipos, los cuales suponen <1% de las diabetes totales, siendo las más frecuentes la MODY 2 y 3.

CASO CLÍNICO:

Paciente de 40 años derivado al S. Endocrinología para seguimiento y tratamiento de hipertiroidismo por Enfermedad de Graves Basedow.

Antecedentes personales: Meningitis en la infancia, hipoacusia neurosensorial, apendicectomía, hipercolesterolemia y Diabetes Mellitus caracterizada como tipo 2. Tratamiento: Metformina 850 mg: 1 c en desayuno, comida y cena, Alogliptina 25 mg: 1 c/día, Atorvastatina 20 mg: 1c/día. Tiamazol 5 mg: 2/día.

Antecedentes familiares: No patología tiroidea conocida. Madre y 1 hermana con Diabetes Mellitus etiquetadas como tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales. 3 hermanos sin diagnóstico de DM.

Anamnesis: Clínica de hipertiroidismo con palpitaciones, despeños diarreicos y pérdida ponderal de 3 kg en los últimos 2 meses que tras iniciar tratamiento con Tiamazol, recupera su peso habitual. Fue diagnosticado de DM a la edad de 34 años de forma casual mediante una analítica de control, siendo entonces su peso normal-bajo. El seguimiento de la DM había sido realizado hasta ahora en su Centro de Salud y el control glucémico había sido variable (HbA1c desde el diagnóstico entre 6,6-8,8%). Dicha DM había sido tratada durante 5 años con Metformina a dosis progresivamente crecientes hasta alcanzar dosis máximas recomendadas y en el último año se había añadido Alogliptina 25 mg/día. Así mismo, refería tendencia a perder peso a pesar de ingestas alimentarias adecuadas y esteatorrea de varios años de evolución no estudiada sin dolor abdominal ni otra patología digestiva asociada.

Exploración física: Peso: 58 kg; IMC: 19,15 kg/m2 (Peso habitual 61kg; IMC habitual: 20,1 kg/m2). Bocio difuso grado I. No oftalmopatía tiroidea.

Exploraciones complementarias: Glu: 220 mg/dl; Cr: 0,79 mg/dl; Ácido úrico: 3,9 mg/dl; Colesterol total: 186 mg/dl; LDL colesterol: 110 mg/dl; Triglicéridos: 67 mg/dl. TSH <0,01 uU/ml; T4L: 1,24 ng/dl (N: 0,38-1,5); T3L: 3,6 pg/ml (2,5-4,94); Ac anti receptor de TSH: 7,31 U/L (N<1,75); Ac peroxidasa tiroidea: >1000 uU/ml (N: 0-9) Cociente Albúmina/Cr urinaria: 4,5

mg/g. Ac anti GAD: 1,32 (N: 0-5); Ac anti IA2: 0,42 (0-20). Estudio de celiaquía negativo.

Fondo de ojo normal. Gammagrafía tiroidea: Aumento difuso de la glándula tiroidea y con hipercaptación generalizada.

Estudio genético: variante en el gen CEL (Carboxyl Ester Lipase) NM_001807.4: c.82G>A (p.A28T) en heterocigosis.Variantes patogénicas en este gen se han asociado a diabetes tipo MODY8 con herencia autosómica dominante.

Valoración nutricional y de función pancreática: Albúmina: 3,8 g/dl; Hierro: 99 ug/dl (N: 53-167) 25(OH)2 Vitamina D: 15 ng/ml; Vitamina B12: 422 pg/ml (N: 116-513); Ácido fólico: 4,9 ng/ml (N: 3,1-20). Elastasa en heces 167 pg/g (Normal >200).

TAC abdomen para visualizar páncreas: Normal, sin quistes pancreáticos ni atrofia pancreática manifiesta.

Juicio clínico: Diabetes Mellitus tipo MODY 8 con insuficiencia pancreática y desnutrición calórica leve. Enfermedad de Graves-Basedow.

Tratamiento: Pauta bolo basal con insulinas glargina y Aspart, Tiamazol: 1/día Pancreatina (lipasa, amilasa, proteasa) 25.000 UI con cada comida.

DISCUSIÓN:

La ausencia de datos clínicos y analíticos sugerentes de resistencia insulínica en nuestro paciente hizo poner en duda el diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2; así mismo, la negatividad de anticuerpos frente a la célula Beta pancreática, aunque de valor limitado al haber transcurrido 6 años desde el diagnóstico, y la existencia de reserva pancreática durante esos años, hizo considerar poco probable que la DM fuese de etiología autoinmune, aún en su forma de lenta progresión.

Las DM tipo MODY son una causa infrecuente de DM (<1%), siendo la mayoría de los casos clínicamente mal caracterizadas como diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2. Habitualmente son diagnosticadas en la infancia o edad adulta joven y representan un grupo heterogéneo de cuadros clínicos, siendo las formas más frecuentes la MODY 2 y la MODY 3.

Sin embargo, la DM tipo MODY 8 ó CEL-MODY es extremadamente infrecuente (<1% del total de las diabetes MODY) y su etiopatogenia está relacionada con mutaciones del gen CEL (carboxyl ester lipase) presente en el cromosoma 9q34. Este gen codifica una glipoproteína pancreática y su alteración condiciona alteraciones en la secreción de insulina y en la secreción de enzimas pancreáticas. La enzima carboxy ester lipase tb conocida como lipasa dependiente de las sales biliares es secretada al duodeno por las células pancreáticas y su función es hidrolizar la grasa de la dieta y los ésteres de colesterol y sus mutaciones patogénicas conllevan insuficiencia pancreática exocrina y además pueden conllevar diabetes mellitus por alteración en la secreción de insulina, siendo entonces entonces cuando este cuadro se denomina MODY 8.

Se han descrito más de 30 mutaciones distintas de este gen con distintas implicaciones clínicas: desde asintomáticos o con significado incierto, a tener sólo insuficiencia pancreática exocrina a asociar también diabetes mellitus. Así mismo, se han descrito en algunos de los páncreas de estos pacientes lipomatosis, fibrosis con daño celular secundario y a veces atrofia pancreática, e incluso la formación de

quistes pancreáticos y el desarrollo de pancreatitis agudas de repetición.

Las características fisopatológicas y clínicas de esta enfermedad recomiendan un seguimiento multidisciplinar de estos paciente donde tanto el control glucémico sea tan importante como la supervisión de un adecuado estado nutricional y de función digestiva.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021.* Diabetes Care 2021 Jan; 44(Supplement 1): S15-S33. https://doi.org/10.2337/dc21-S002

2. Naylor R, Knight Johnson A, del Gaudio D. Maturity-Onset Diabetes of the Young Overview. 2018 May 24. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon et al., editors. GeneReviews® [Internet]

3. Bente B. Johansson, Janniche Torsvik, Lise Bjørkhaug, Mette Vesterhus, Anja Ragvin, Erling Tjora,Karianne Fjeld, Dag Hoem, Stefan Johansson, Helge Ræder, Susanne Lindquist, Olle Hernell, Miriam Cnop, Jaakko Saraste, Torgeir Flatmark, Anders Molven,j and Pål R. Njølstad. Diabetes and Pancreatic Exocrine Dysfunction Due to Mutations in the Carboxyl Ester Lipase Gene-Maturity Onset Diabetes of the Young *(CEL-MODY).* A protein misfolding disease. The Journal of Biological Chemistry, 2011; 286: 34593-605.

4. Sara H Bengtsson-Ellmark, Jeanette Nilsson, Marju Orho-Melander, Kerstin Dahlenborg, Leif Groop and Gunnar Bjursell. Association between a polymorphism in the carboxyl ester lipase gene and serum cholesterol profile. European Journal of Human Genetics; 2004; 12: 627–32

Caso 05

MIELINOSIS OSMÓTICA CENTRAL Y EXTRAPONTINA ASOCIADA A DEBUT DE DIABETES MELLITUS TIPO 1

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Muñoz-Garach, A; Luna López, V; García Calvente, C; Céspedes Más, S; Herrera Montes, I; Santiago Fernández, P; López de la Torre Casares, M.

- *Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Virgen de las Nieves de Granada.*

CASO CLÍNICO:

Paciente de 16 años de edad con antecedentes de obesidad desde la infancia. No alergias medicamentosas conocidas. No tratamiento habitual. No antecedentes familiares de DM ni otras endocrinopatías.

Anamnesis: Atendida en urgencias por cuadro de dolor abdominal difuso, náuseas y vómitos de una semana de evolución sin haber acudido durante los días previos a ningún centro sanitario por miedo ante la situación actual de pandemia del COVID-19. En Urgencias del HUVN se diagnostica de Debut de DM con acidosis metabólica severa (pH 6.84), insuficiencia renal aguda (Creat 1.77 mg/dl) e hipopotasemia (K 2.1 mEq/l).

Exploración: Peso: 118 kg; IMC: 46,1 kg/m2. Mal estado general, fetor cetósico, deshidratación moderada de piel y mucosas. TA: 124/60: FC: 75 lpm. Afebril. Saturación basal O2: 98%. Exploración neurológica normal a su llegada. Auscultación cardiorespiratoria y exploración abdominal normal.

Exploraciones complementarias (Ver tabla 1). Hemograma y coagulación normal. Transaminasas normales. Perfil lipídico normal. TSH: 2,1; TPO negativos. PCR de SARS-CoV-2 negativa.

ECG en urgencias: difícil interpretación por estar muy artefactuado, taquicardia con QRS estrecho y rítmico, sin poder apreciar si ritmo sinusal o no. Alteraciones de la repolarización 2ª a hipopotasemia, descenso del ST.

Con glucemia tras corrección con insulina en 134 mg/dl, Péptico C: 0,1. Ac anti GAD: 260 (N: 0-5); Ac anti IA2: 76 (0-20), confirmaron posteriormente el diagnóstico de Debut de DM1.

Con el diagnóstico de descompensación glucémica grave cetósica se administró en el Servicio de Urgencias tratamiento con fines de corrección de todos los parámetros. Así se pautó suero fisiológico con insulina iv en perfusión, bicarbonato iv y potasio. Al cabo de pocas horas (ver tabla 1) se consiguió corregir la acidosis metabólica pero probablemente debido al aporte escaso potasio y de sueroterapia en forma de suero fisiológico y la adición concomitante de bicarbonato sódico iv, conllevó un descenso grave de la kaliemia (K 1.5 mEq/L) y un aumento brusco y severo de la natremia (Na 156 mEq/L).

Evolución: A las 6-8 horas tras su llegada a Urgencias presenta un empeoramiento progresivo del nivel de conciencia, Glasgow 6/15. No emitiendo ningún sonido; con pupilas mióticas bilaterales arreactivas, reflejo cutáneo-plantar extensor bilateral. No pudiendo movilizar ninguna de las extremidades, tan sólo retirar en flexión con el dolor e hiperreflexia generalizada.

Tabla 1

	A su llegada a Urgencias	A las 2 h de iniciar tratamiento	A las 6 h de iniciar tratamiento
Glucemia (mg/dl)	724	444	299
Creatinina (mg/dl)	1,77	1,3	1,07
Sodio (mEq/L)	125 (corregido: 135)	147 (corregido: 152,5)	156 (corregido: 159)
Potasio (mEq/L)	2,1	2	1,5
Osmolaridad p (mOsm/kg)	294,9	323	339,3
Ph	6,84	7,33	7,34
Bicarbonato (mmol/L)	2,8	12,9	17

Se realiza entonces RMN cerebral para valorar el cuadro agudo donde aparecen: Múltiples lesiones hiperintensas en T2, que a nivel infratentorial afectan sobre todo a la protuberancia y también a mesencéfalo y bulbo raquídeo. A nivel supratentorial afectan a talamos, núcleos lenticulares y tejido cortical de regiones silvianas y circunvoluciones frontales parasagitales superiores. Comentario: Se trata de regiones que tienen en común el ser las más vulnerables al fallo de energía, por lo que habría que sospechar una etiología metabólica.

Ingresa en UCI previa intubación orotraqueal para manejo de la situación por deterioro progresivo y riesgo vital con compromiso cardiorespitario permaneciendo en esta unidad 14 días presentando múltiples complicaciones en relación con la ventilación mecánica e infección urinaria con buena respuesta a tratamiento antibiótico.

A las 3 semanas de evolución, se repite RMN cerebral y se aprecian: Signos de regresión total de las lesiones de mesencéfalo, talamos, núcleo lenticulares y tejido cortical de regiones silvianas, apreciándose también pequeños micro sangrados crónicos.

Juicio clínico: Debut de DM tipo 1. Cetoacidosis diabética grave. Trastornos electrolíticos severos. Mielinolisis osmótica central pontina y extrapontina.

DISCUSIÓN:

La mielinolisis pontina y extrapontina es un proceso infrecuente desmielinizante no inflamatorio caracterizado por destrucción de las vainas de mielina y de los oligodendrocitos con preservación de los axones que puede afectar sólo a la protuberancia o también a otras regiones cerebrales. Ambas lesiones se denominan conjuntamente como síndrome de desmielinización osmótica (1), se puede ver también en el contexto de enfermos malnutridos, alcohólicos, uso prolongado de diuréticos o trasplante hepático.

Las lesiones ocurren habitualmente por cambios bruscos de la osmolaridad que inducirían una deshidratación del tejido cerebral y una mielinolisis secundaria. Las etiologías más frecuentes son la corrección rápida de una hiponatremia aunque menos frecuentemente se ha descrito en pacientes con hiperglucemia severa o con hipernatremia y en menor frecuencia con

hipopotasemia. También se debe señalar que este cuadro puede desarrollarse en el contexto de un sodio sérico normal, por las rápidas fluctuaciones en la osmolalidad a nivel del tronco encefálico. Los síntomas pueden variar desde confusión leve hasta cuadriparesia espástica y parálisis pseudobulbar, disartria y disfagia (2).

La mielinolisis extrapontina en niños es un cuadro extremadamente raro con escasos casos descritos en la literatura actual en pediatría en pacientes con cetoacidosis diabética (3).

Nuestra paciente presentó un cuadro de cetoacidosis diabética muy severa con hiperglucemia grave. Aunque nunca llegó a presentar hiponatremia verdadera, el aporte escaso de sueroterapia junto con bicarbonato sódico iv conllevó el desarrollo de una hipernatremia severa muy rápida y de forma secundaria, un aumento brusco de la osmolaridad plasmática, generando el cuadro de mielinolisis central y extrapontina. Es probable que también influyera en el desarrollo de la mielinolisis el estado hiperosmolar inherente a la CAD (4). Especulamos que los cambios osmolares también pueden contribuir a la ocurrencia de las lesiones observadas en la RMN y que posteriormente desaparecieron.

Nuestro caso clínico apoya la hipótesis de como las fluctuaciones rápidas de la osmolalidad como factor causal en la etiopatogenia de la mielinólisis pontina y extrapontina, independientemente del factor osmótico (sodio, glucosa), y sugiere la necesidad de evitar las correcciones bruscas de cualquier alteración metabólica que influya en la osmolalidad.

Afortunadamente la corrección posterior de dichos trastornos electrolíticos de manera paulatina consiguió la estabilización de la paciente y el alta a planta de Rehabilitación donde permaneció 19 días hasta su adecuada recuperación funcional, con marcha independiente aunque persistencia en segador con miembro inferior derecho. No debilidad de dorsiflexores. Perdida de 20 kgs de peso durante el ingreso. Ha terminado su tratamiento rehabilitador y de fisioterapia de forma ambulatoria.

En la actualidad la paciente se encuentra totalmente recuperada en su funcionalidad, recibiendo soporte de educación diabetológica, con adecuado control glucémico y portadora del sistema Flash de monitorización de glucosa con HBA1C estimada de 6.4%. Mantiene perdida ponderal progresiva apropiada con peso en última revisión de 82 kgs.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Bline K, Singh D, Poeppelman R, Lo W, O'Brien N. Extrapontine Myelinolysis and Microhemorrhages: Rare Finding in Pediatric Diabetic Ketoacidosis. Vol. 89, Pediatric neurology. United States; 2018. p. 68–70.
2. Donnelly H, Connor S, Quirk J. Central pontine myelinolysis secondary to hyperglycaemia. Pract Neurol. 2016 Dec;16(6):493–5.
3. Kinoshita H, Grant L, Xoinis K, Purohit PJ. Central Pontine Myelinolysis in Pediatric Diabetic Ketoacidosis. Vol. 2018, Case reports in critical care. 2018. p. 4273971.
4. Kusumoto K, Koriyama N, Kojima N, Ikeda M, Nishio Y. Central pontine myelinolysis during treatment of hyperglycemic hyperosmolar syndrome: a case report. Clin diabetes Endocrinol. 2020 Nov;6(1):23.

Caso 06

DIABETES MELLITUS ASOCIADA AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNE: LOS DETALLES MARCAN LA DIFERENCIA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Rodríguez de Vera Gómez, P; Domínguez Rabadán, R; Ravé García, R; García González, J.J; Morales Portillo, C; Martínez Brocca, MA.

- *UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.*

CASO CLÍNICO:

La Inmunoterapia se ha convertido en un pilar fundamental del tratamiento oncológico. Sin embargo, como consecuencia de alterar la tolerancia inmune en los tejidos periféricos sanos pueden desarrollarse eventos adversos inmuno-relacionados (EAIR).

Exponemos un caso de diabetes mellitus asociada a inhibidores de puntos de control inmune (ICIs).

Mujer de 43 años diagnosticada de melanoma de coroides con reciente progresión metastásica hepática. Sin antecedentes familiares ni personales de diabetes o factores de riesgo cardiovascular. Constaba hipotiroidismo primario, bien controlado con 75 mcg/24h de levotiroxina.

En marzo de 2020 comienza tratamiento con ICIs en esquema combinativo: Ipilimumab (anti-CTLA4) + Nivolumab (anti-PD1). Estudio hormonal basal completo sin alteraciones, IMC pre-tratamiento 22.13 kg/m^2.

Tras cuatro semanas sin incidencias reseñables (2 ciclos administrados) acude a urgencias por cuadro de 48h de evolución de polidipsia, poliuria con nicturia, obnubilación y náuseas con vómitos. Analíticamente: glucosa 535 mg/dl, pH arterial 7.12, HCO_3 10.9 mmol/L, anión GAP 20 mEq/L y cetonas en sangre >3 mmol/L. Lipasa 732 U/L [23-300], amilasa 177 U/L [0-137]. El juicio clínico fue diabetes de inicio con cetoacidosis grave.

Tras una evolución favorable (72h), fue dada de alta inciándose insulinoterapia subcutánea (0.59 U/kg/día, basal/bolus: 33.3/66.6%). Programamos educación diabetológica telemática de supervivencia (adaptación asistencial COVID-19), logrando control adecuado, aunque sin disminución de los requerimientos de insulina tras 2 meses de seguimiento. Ampliamos el estudio por sospecha de DM inmunorrelacionada: HbA1c 6.3%, péptido C: 0.02 ng/ml, anti-GAD65: 6.58 [0-17], anti-IA2: 8.95 [0-27], anti-Insulina: 96.9 U/ml [0-20]. No HLA de riesgo para DM1.

Nivolumab e Ipilimumab son anticuerpos monoclonales anti PD-1 y anti CTLA-4 respectivamente considerados inhibidores de puntos de control inmune *(immune checkpoint inhibitors* [ICI]). El mecanismo de acción de estos fármacos va dirigido a bloquear proteínas de membrana (PD-1, PDL-1 o CTLA-4) que inician señales inhibitorias en los linfocitos T, con el objetivo de incrementar su capacidad de acción frente a células neoplásicas. Como consecuencia de la alteración de los mecanismos de control inmune es frecuente observar EAIR endocrinos (sobre todo tiroideos).

La DM asociada a ICIs (DM-ICI) supone una nueva entidad, con baja incidencia (1%) aun-

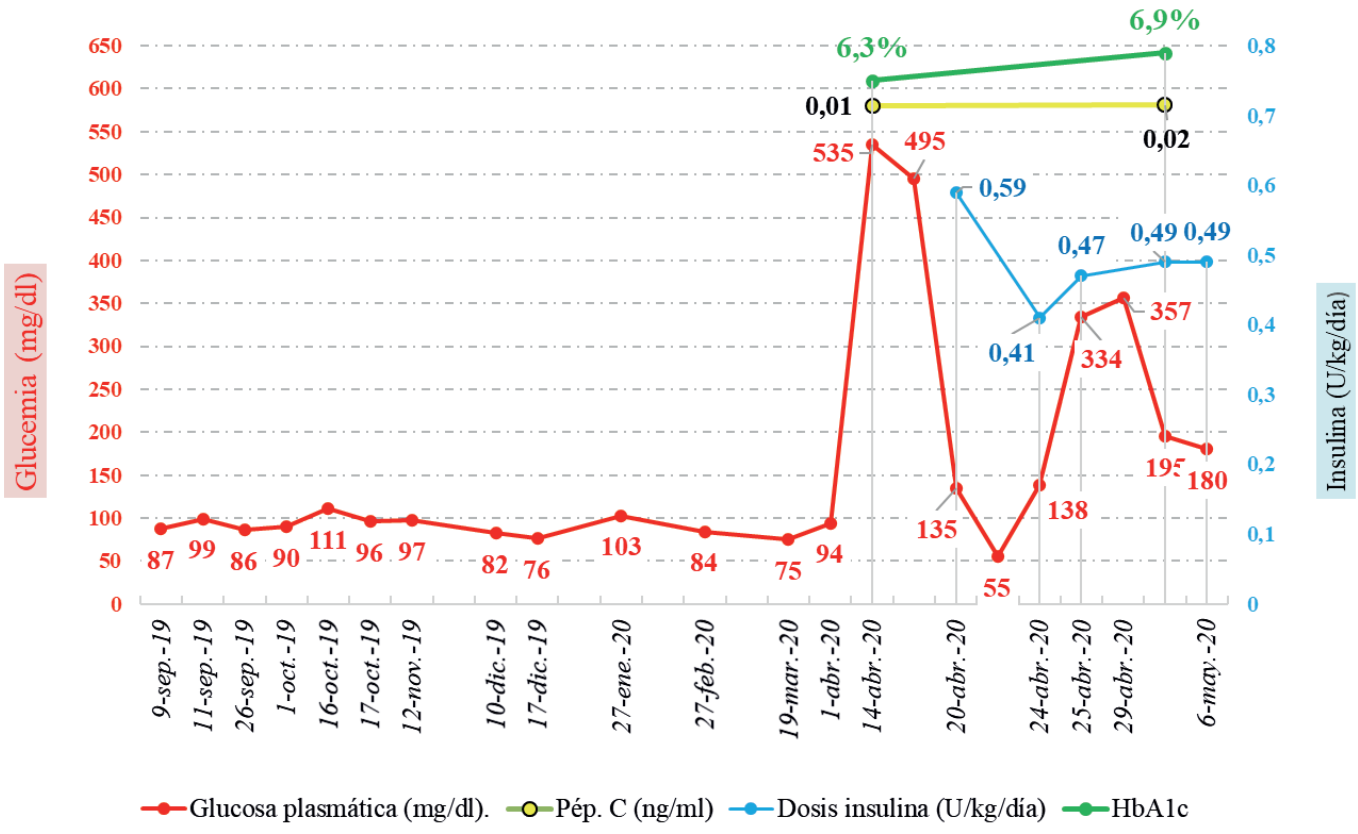
que con tendencia creciente por la inclusión progresiva de la Inmunoterapia en numerosos esquemas de tratamiento oncológico. Esto hace probable que próximamente pueda convertirse en un motivo de consulta habitual en nuestra práctica clínica diaria. Las guías de referencia recomiendan manejo conjunto Endocrinología-Oncología, dada su atipicidad respecto a otros EAIR (irreversibilidad, no respuesta a corticoterapia).

El tiempo de aparición desde el inicio del tratamiento es variable, con una mediana en torno a 15-20 semanas. La DM-ICI presenta características específicas diferenciadoras de otras formas de DM autoinmune. La presentación es súbita, frecuentemente con cetoacidosis (71%) y niveles de péptido C próximos a 0 (insulinopenia persistente), lo que la hace difícilmente predecible. Alteraciones leves de este de glucemia basal podrían indicar la necesidad de iniciar precozmente el proceso diagnóstico.

En la DM-ICI no se observan períodos de remisión transitorios («luna de miel») y los requerimientos de insulina permanecen constantes en el tiempo, a diferencia de la DM1 o la LADA, donde son habituales períodos de hasta 2 años con péptido C conservado.

Los niveles de HbA1c pueden ser normales al diagnóstico debido al rápido desarrollo de la enfermedad. Por otro lado, mientras que en la DM1 más del 90% de los casos presentan positividad para al menos un anticuerpo anti-célula Beta, en la DM-ICI este hecho solo se ha observado en un 50%, siendo el más frecuente anti-GAD65.

Figura 1: *Evolutivo analítico del caso*



Stamatouli et al. han sugerido la relación entre la presencia del alelo HLA II-DR4 y el desarrollo de DM-ICI. Otros haplotipos de riesgo para DM1 que podrían ser predisponentes son DR4/DQ8 y DR3/DQ2, aunque es necesario estudiar un mayor número de casos para confirmar esta relación.

Para el seguimiento de los pacientes que inician tratamiento con ICI podrían ser útiles determinaciones de glucemia periódicas, junto con información detallada al paciente sobre síntomas sugestivos, estableciendo mecanismos de consulta precoz en caso de presentarlos.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ferrari S, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Ruffilli I, Patrizio A, et al. Autoimmune endocrine dysfunctions associatedwith cancer immunotherapies. Int J Mol Sci. 2019;20:2560. http://dx.doi.org/10.3390/ijms20102560.
2. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. NatRev Endocrinol. 2019;15:635---50, http://dx.doi.org/10.1038/s41574-019-0254-y.
3. Dai S, Jia R, Zhang X, Fang Q, Huang L. The PD-1/PD-Ls path-way and autoimmune diseases. Cell Immunol. 2014;290:72---9,http://dx.doi.org/10.1016/j.cellimm.2014.05.006.
4. Quandt Z, Young A, Anderson M. Immune checkpointinhibitor diabetes mellitus: A novel form of autoimmune diabetes. Clin Exp Immunol. 2020;200:131---40,http://dx.doi.org/10.1111/cei.13424.
5. Greenbaum CJ, Beam CA, Boulware D, Gitelman SE, GottliebPA, Herold KC, et al. Fall in C-peptide during first 2 yearsfrom: Evidence of at least two distinct phases from composite type 1 diabetes trialnet data. Diabetes. 2012;61:2066---73,http://dx.doi.org/10.2337/db11-1538.
6. De Filette J, Pen J, Decoster L, Vissers T, Braven-boer B, van der Auwera B, et al. Immune checkpointinhibitors and type 1 diabetes mellitus: A case reportand systematic review. Eur J Endocrinol. 2019;181:363---74,http://dx.doi.org/10.1530/EJE-19-0291.
7. Stamatouli A, Quandt Z, Perdigoto A, Clark P, Kluger H, WeissS, et al. Collateral damage: Insulin-dependent diabetes indu-ced with checkpoint inhibitors. Diabetes. 2018;67:1471---80,http://dx.doi.org/10.2337/dbi18-0002.

Caso 07 DYSPNOEA DIABETICORUM

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Escobar Sevilla, J (1); Contreras Bolívar (2), V; Gómez Ronquillo, P (1)

- *(1) Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada*
- *(2) UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.*

PRESENTACIÓN DEL CASO:

Paciente de 67 años con antecedentes personales de hipertensión arterial con doble terapia Enalapril 20 mg e Hidroclorotiazida 25 mg al día y diabetes mellitus tipo 2 conocida desde hace un año con última hemoglobina glicosilada de 6'2 % y en tratamiento en exclusiva con metformina asegurando buen control metabólico. Ingresa por tercera vez en el último trimestre por disnea de reposo y situación de anasarca. Habiendo sido estudiada previamente por Neumología constatándose hipertensión arterial pulmonar severa sin evidente afectación neumopática y posteriormente en Cardiología por el mismo motivo, siendo demostrado mediante imagen de ecocardiografía y cardiorresonancia la normalidad de ventrículo izquierdo y cifras elevadas de presión arterial pulmonar en cateterismo derecho (PASP) , hallando mejoría con furosemida a dosis medias durante ambos ingresos. Ingresa en Medicina Interna con el diagnóstico de anasarca de origen mixto, encontrando cifras progresivamente empeorada de creatinina sérica hasta 3'2 mg/mL/m², durante el estudio siendo llamativa la cifras de proteinuria en la orina de 24 h, alcanzado hasta 7'6 g al día y resultando negativos estudios de autoinmunidad o inmunología humoral. Se realiza biopsia renal encontrándose un 33 % de los glomérulos esclerosados y en los restantes cambios de incremento mesangial con formación de nódulos hipocelulares (Kimmelstiel-Wilson) que son positivos con la tinción de PAS y plata metamina. Atrofia intersticial y tubular e infiltrado inflamatorio difuso propios de naturaleza isquémica. Las tinciones rojo congo y para amiloide A resultaron negativas.

DISCUSIÓN:

Los pacientes con edemas siempre han resultado un reto diagnóstico y en su abordaje es fundamental su correcta exploración física y categorización minuciosa, el tiempo de instauración, la clínica acompañante y la patocronia son nuestras herramientas para hallar la noxa patológica. En nuestro caso el diagnóstico diferencial de paciente en situación de anasarca se plantea con insuficiencia cardíaca aguda, trombosis venosa, afectación hepática o síndrome nefrótico. Nuestro caso que cumplía criterios de Framingham de Insuficiencia Cardíaca ya que en nuestro caso particular la Hipertensión pulmonar ha jugado un papel fundamental en la clínica de la paciente. Los pacientes con Hipertensión pulmonar a menudo son estudiados profundamente de etología parenquimatosas en el desarrollo de la misma y existen casos relacionados a problemas protrombóticos como es el caso de una nefropatía con proteinuria en rango nefrótico.

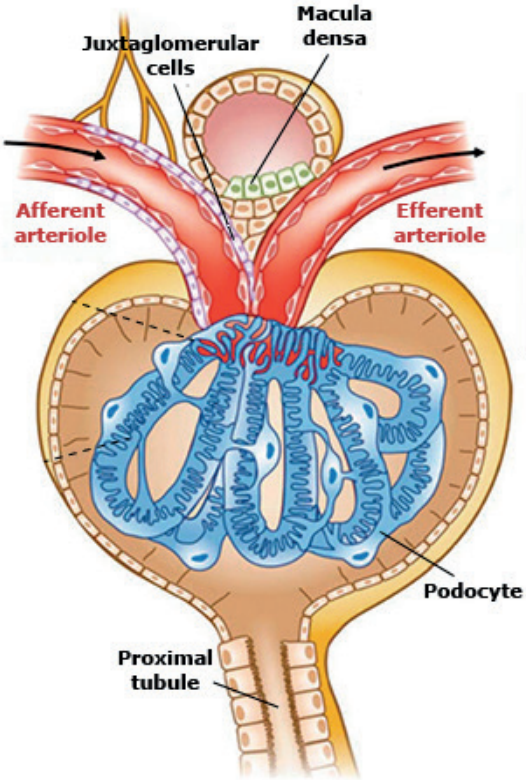
La nefropatía diabética (ND) es una entidad frecuente que afecta a las personas afectas de diabetes indistintamente de la etiología de

la misma, entre un 20 hasta un 40% de ellas. Siendo la causa principal de enfermedad renal crónica en el mundo. Su graduación ha de ser de uso común para facultativos de gran cantidad de especialidades que puedan enfrentarse a estas situaciones (FOTOGRAFÍA 2). Por ello el conocimiento de la misma se hace cardinal para establecer pronósticos derivados, conseguir prevenirla y tratarla adecuadamente cuando se instaura.

En general conocemos de manera consciente que se asocia fuertemente con el mal control glucémico y tensional, el mecanismo por el cual se producen las lesiones es ciertamente más complejo e incluye varios procesos simultáneos que se sugieren ser vasculares y tubulares que desencadenan la disminución de la resistencia de la arteriola aferente, aumento de la tensión intraglomerular generando así agrandamiento de capilares, expansión mesangial y engrosamiento de la Membrana basal glomerular, todo ello genera un depósito excesivo de matriz extracelular alterando el glicocalix que mantiene la función de filtrado controlada, generan así una permeabilidad aumentada y un proceso patológico que se perpetúa en estos paciente y que finalizará con fibrosis, aunque los mecanismos moleculares implicados siguen profundamente en discusión, parece que el factor de transformación de los fibroblastos (TGF-Beta) se ve inducido en medios ricos en glucosa (1). Existen otros mecanismos endocrinos y paracrinos tales como que la GH y la Somatomedina 1 aumentan el flujo sanguíneo renal y con ello la tasa de filtrado glomerular. El glucagon y la vasopresina parecen mediar el TGF-Beta. Varios de estos mecanismo también tiene un carácter dinámico y modificable tras la ingesta de proteínas ya que aumenta la reabsorción de sodio dependiente de glucagón – vasopresiona en la

Imagen 1: *Extraída de* Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, et al. Hiperfiltración glomerular en diabetes: mecanismos, importancia clínica y tratamiento. J Am Soc Nephrol 2017; 28: 1023; permiso transmitido a través de Copyright Clearance Center, Inc. Copyright © 2017

Factors causing a net reduction of afferent arteriolar resistance
Vascular factors
Nitric oxide bioavailability
COX-2 prostanoids
Kalikrein-kinins
Atrial natiuretic peptide
Angiotensin (1-7)
Hyperinsulinemia per se
Tubular signals
Inhibition of TGF (macula densa signals)



Factors causing a net increase of efferent arteriolar resistance
Vascular factors
Angiotensin II
Thromboxane A2
Endothelin 1 (ETA receptor)
Reactive oxygen species

Imagen 2: *Extraído de* Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica

KDIGO 2012 Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m²)			Albuminuria Categorías, descripción y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			< 30 mg/g[a]	30-300 mg/g[a]	> 300 mg/g[a]
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

rama ascendente gruesa del asa de Henle. Esto conlleva hiperfiltración postprandial.

Los factores de riesgo para su desarrollo son bastante clásicos en diferentes cohortes; la edad sigue siendo el principal factor ya que aúna la nefrosenescencia natural, la etnia no causica es también un factor independiente, el nivel socioeconómico bajo, la obesidad y el hábito tabáquico es por ello que se recomienda modificación de estilo de vida a todos aquellos paciente afectos de ND incluyendo fases muy precoces. Existen factores genéticos en estudio estando aún por determinar su implicación, siendo el mas prometedor el que codifica la apolipoproteína 1 (APOL1) siendo quizás la implicada detrás de las variabilidades inter-etnias.

Se suele considerar ND siempre que coinciden proteinuria o datos de hiperfiltración junto a hiperglucemia pero el diagnóstico diferencial siempre ha de profundizar ya que estos dos frecuente epifenómenos se observan en muchas ocasiones juntos y las lesiones características de DM no son exclusivas ya que podemos encontrar otras entidades camufladas, clasificando a pacientes con ND aislada, ND superpuesta a nefropatía no diabética (NND) y pacientes con NND aislada siendo ponderadas los pacientes con afectaciones mixtas o NND exclusivamente sumaron entre 40-50 % lo cual no es desdeñable. En cuanto al pronóstico que confiere resulta que los paciente afectos de ND clásica ya que los grupos de convergencia de ND y NND y NND exclusiva obtuvieron mejores supervivencias, lo que pone el objetivo en específico en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Conserva F, Gesualdo L, Papale L. A systems biology overview un human diabetic nephropathy: from genetic susceptibility to post-transcriptional and post-translational modfications. Journal fo Diabetic Research Volume 2016. Article 7934504 , 23 pages. https://doi.org/10.1155/2016/7934504
2. Ja Min Byun, Cheol Hyun Lee, Sul Ra Lee. Renal outcomes and clinical course of nondiabetic renal diseases in patients with type 2 diabetes. The Korean Journal of Internal Medicine 2013;28(5):565-572. Published online: August 14, 2013. PubMed ID: 24009452 Article Id (pmc): 3759762. DOI: https://doi.org/10.3904/kjim.2013.28.5.565
3. Liu S, Guo Q, Han H. Clinicopathological characteristics of non diabetic renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus in a northeastern

Chinese medical center: a retrospective analysis of 273 cases. Int UroNephrol (2016) 48:1691-1698. DOI: 10.1007/s11255-016-1331-7.

4. Jha Jay C, Banal C, Chow B. Diabetes and Kidney Disease: Role of oxidative stress. Antioxidants & redox singaling. Vlumen 25, Numbre 12, 2016. DOI: 10.1089/ars.2016.6664

5. Ma F, Zhou K, Hua Y, Liu X, Duan H, Li Y, Wang C. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension as the first manifestation of nephrotic syndrome in a 12-year-old child. Medicine (Baltimore). 2018 Oct;97(41):e12349. doi: 10.1097/MD.0000000000012349 PMID: 30313030; PMCID: PMC6203542.

Caso 08 HERRAMIENTAS ANTIGUAS PARA TIEMPOS MODERNOS

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Jiménez Millán, AI

- *Endocrinología y Nutrición. Hospital Puerto Real. Puerto Real (Cádiz)*

CASO CLÍNICO:

A lo largo de los últimos 20 años el escenario terapéutico para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha cambiado radicalmente, incorporándose nuevos fármacos que han superado las expectativas del control glucémico. Determinados grupos farmacológicos, como las sulfonilureas o las tiazolidinedionas (TZD) han ido quedando relegados progresivamente, aunque en algunos casos concretos pueden seguir teniendo interés.

Presentamos el caso de un paciente en el que la utilización de uno de estos fármacos ha resultado de utilidad para el control de su diabetes.

MOTIVO DE CONSULTA:

Paciente remitido a nuestra consulta desde el servicio de Neurología para optimización del control glucémico tras un evento isquémico cerebral.

VALORACIÓN INICIAL DEL PACIENTE:

Se trata de un varón de 59 años sin alergias medicamentosas conocidas. Fumador de 40 cigarrillos al día y bebedor esporádico, fue diagnosticado de DM2 unos 9 años antes de nuestra valoración inicial. Dos años antes de la misma precisó ingreso hospitalario por un Ictus isquémico del cual se recuperó parcialmente. Sin afectación cardíaca subyacente, presentaba un ecocardiograma sin hallazgos de interés.

En el momento de la valoración inicial, se encontraba en tratamiento con: AAS 100 mg/d, Gliclazida 60 mg/d y Metformina 1 g/Alogliptina 12,5 mg bid.

En la exploración física, además de las alteraciones motrices derivadas de su patología neurológica, no se encontraron estigmas sugerentes de endocrinopatía. El paciente tenía un IMC 22 kg/m2.

En la analítica inicial realizada, destacaron los siguientes parámetros: Glucosa 245 mg/dL, Creatinina 0,84 mg/dL, Colesterol total 140 mg/dL Hemoglobina glicosilada (A1c) 9,1 %

ORIENTACIÓN DEL CASO:

Dado el mal control glucémico y los antecedentes de paciente, se propone como primera opción la adición de insulina basal. Sin embargo, y pese a explicar que se trata de la opción más segura, el paciente desestima esta opción argumentando como limitación fundamental la dificultad que le supone la manipulación de los dispositivos para inyectarse la insulina, secuela de su accidente cerebrovascular.

Ante esta situación y sin tener datos analíticos sobre la situación de reserva pancreática, pac-

tamos con el paciente un intento de optimización de hábitos higiénico-dietéticos y se le propone la adición de pioglitazona al tratamiento farmacológico, acordando que, si esta estrategia no es eficaz, se iniciará insulinización.

Tres meses después del cambio de tratamiento el paciente presenta una mejoría significativa del control glucémico y en la siguiente valoración analítica se muestran: Glucosa 137 mg/dL Colesterol 174 mg/dL, LDL 98 mg/dL HbA1c 7,2 %. Se mantuvo el tratamiento al paciente sin variaciones salvo reducción en la dosis de gliclazida.

En la actualidad el paciente continúa con el mismo régimen terapéutico, no ha presentado hipoglucemias que hiciesen necesario ajuste de dosis posteriores y está plenamente satisfecho con la terapia empleada. Su última HbA1c es de 6.8%

DISCUSIÓN:

Las TZD constituyeron hasta 2007 una herramienta relevante en el tratamiento de los pacientes con DM2 actuando como un agonista potente y selectivo del receptor de la proliferación de los peroxisomas gamma activados (PPARg).

Fueron considerados un arma eficaz y ampliamente utilizados en asociación con metformina, sin embargo, la publicación del metanálisis de Nissen en la que se apuntaba a un incremento del riesgo cardiovascular en pacientes tratados con una TZD (rosiglitazona), supuso la suspensión de este fármaco y la caída en desgracia de toda la familia farmacológica. En el caso de la pioglitazona, la existencia de publicaciones previas que demostraban efectos beneficiosos específicos a nivel macrovascular permitieron que se mantuviese en el mercado, pero el grado de confianza de los profesionales en su uso disminuyó marcadamente.

Sin embargo, pioglitazona ha demostrado efectos beneficiosos más allá del control glucémico. Los estudios PROactive e IRIS han profundizado en el efecto beneficioso de la adición de pioglitazona en cuanto a reducción de riesgo de ictus. Con los años, además, se demostró que el teórico efecto deletéreo de las TZD no era tal, aunque para entonces el interés por este grupo farmacológico ya había decaído de manera casi irrecuperable.

El interés en el efecto específico de estos fármacos se ha vuelto a poner de relevancia en el contexto de la pandemia SARS-COVID19 al sugerirse en algunos estudios recientes un efecto protector sobre la afectación pulmonar por el virus. Según éste, las TZD que tienen propiedades anti-inflamatorias, determinarían una estabilización de los lipofibroblastos en su estado inactivo, protegiendo así al paciente en la fase inflamatoria de la enfermedad.

Pese a que su uso no es generalizado y para la mayor parte de los pacientes existen estrategias terapéuticas más "modernas", podemos seguir contando en nuestro arsenal terapéutico con herramientas "antiguas" que son de plena utilidad en determinados pacientes actuales.

BIBLIOGRAFÍA:

- Holman RR, Retnakaran R, Farmer A, Stevens R. PROactive study. Lancet 2006;367:25-26
- Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, et al. Pioglitazone improves insulin sensitivity among non-diabetic patients with a recent TIA or ischemic stroke. Stroke 2003;34:1431-6.
- Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. N Engl J Med 1998;338:867-72

- Campia U, Matuskey LA, Panza JA. Peroxisome proliferator-activated receptorgamma activation with pioglitazone improves endothelium-dependent dilation in nondiabetic patients with major cardiovascular risk factors. Circulation 2006;113:867-75.
- Di Gregorio GB, Yao-Borengasser A, Rasouli N, et al. Expression of CD68 and macrophage chemoattractant protein-1 genes in human adipose and muscle tissues: association with cytokine expression, insulin resistance, and reduction by pioglitazone. Diabetes 2005;54:2305-13
- Walter N. Kernan et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. N Engl J Med 2016; 374:1321-1331
- American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2021 Jan; 44 (Supplement 1): S111-S124.
- Nissen SE, and Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. N Engl J Med 2007; 356:2457-2471
- Carboni E, Carta AR, Carbonia E. Can pioglitazone be potentially useful therapeutically in treating patients with COVID-19? Med Hypotheses. 2020; 140: 109776.

Caso 09 PACIENTE ONCOLÓGICO CON DISMINUCIÓN DEL NIVEL DE CONCIENCIA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Piñar Gutiérrez, A (1); Guerrero Vázquez, R (1); Sancho Márquez, P (2); Pumar López, A (1); Déniz García, A (1); Del Can Sánchez, D (1); De Lara Rodríguez, I (1); Amuedo Rodríguez, S (1); Canelo Moreno, JM (1); Soto Moreno, A (1)

- *(1) UGC Endocrinología y Nutrición*
- *(2) UGC Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

CASO CLÍNICO:

Presentamos el caso de un varón de 55 años, exfumador, con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia, angioedema facial idiopático y AIT hemisférico derecho sin secuelas en 2006.

En 2018 fue diagnosticado de melanoma primario en brazo izquierdo y sometido a resección y linfadenectomía, con resultado de metástasis axilar izquierda (pT4acN2cM0, estadio IIIA). Siete meses después, el paciente presentó una recaída con una nueva metástasis axilar izquierda, por lo que dado el alto riesgo de recaída que presentaba se inició tratamiento con Nivolumab (fármaco anti PD-1). A las 3 semanas y media (tras dos ciclos de Nivolumab) comenzó con clínica de astenia, dolor abdominal, disnea y disminución del nivel de conciencia, por lo que fue remitido desde el Hospital de Día de Oncología a Urgencias, donde se le realizó una gasometría venosa con resultado de pH 6.84, HCO3 6.7mmol/L, pCO2 21mmHg, láctico 2.5mmol/L, glucemia 600mg/dL, potasio 6.4mEq/L y sodio 119mEq/L. Fue ingresado en el área de críticos, donde se inició tratamiento con perfusión continua de insulina y sueroterapia intensiva, con franca mejoría clínica y analítica en 24 horas. Se realizó un TC abdominal con resultado de esteatosis hepática difusa como única anomalía, sin datos de alteración de pancreática. El paciente ya había presentado dos meses antes de iniciar tratamiento con Nivolumab cifras de glucemia basal alteradas.

Sin precisar ingreso, fue dado de alta en régimen insulínico bolo-basal y atendido en el Hospital de Día de Diabetes, donde se realizó educación diabetológica básica. Se diagnosticó de diabetes tipo 1 secundaria a Nivolumab con anticuerpos antiGAD positivos (>280U/L), anticuerpos antiIA2 negativos y péptido C de 0.28ng/mL (con glucemia 341mg/dL). Dada la gravedad del cuadro se realizó una suspensión del tratamiento con Nivolumab, el cual fue retomado tras la estabilización de la diabetes de forma consensuada entre Oncología y Endocrinología, tras valorar el riesgo/beneficio de la continuidad del mismo.

Durante el tiempo de seguimiento no ha presentado nuevas descompensaciones hiperglucémicas ni otros eventos inmunomediados. Actualmente, el paciente presenta péptido C indetectable, con HbA1c de 7.3% y unas necesidades de insulina de 0,67Ui/kg.

DISCUSIÓN:

Los fármacos anti-PD1 y anti-PDL1 son inhibidores de los checkpoints del sistema inmune. Uno de los sistemas que utilizan las células tumorales para sobrevivir consiste en inhibir las vías metabólicas de producción de glucosa de

las células del sistema inmune (linfocitos T, y B y células NK), provocando su muerte y por tanto evitando que las destruyan. Para ello, desarrollan un ligando que existe de manera fisiológica para regular la apoptosis pero de manera exagerada. Este ligando es el PD-L1, que se une al receptor PD1 de las células del sistema inmune.

En 2014 se aprobaron por primera vez los fármacos que inhiben este mecanismo, conocidos como anti-PD1 y anti-PDL1, entre los que destacan el nivolumab y el pembrolizumab. Estos fármacos han demostrado en ensayos clínicos una mejor supervivencia global, una mayor duración de la respuesta, una mayor tasa global de respuesta y menos efectos secundarios, y actualmente están aprobados por la EMA para el tratamiento del melanoma metastásico o irresecable, el carcinoma de pulmón no células pequeñas metastásico, el carcinoma renal avanzado, el linfoma de Hodgkin, el carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico y el carcinoma urotelial avanzado o metastásico.

Su efecto secundario más frecuente es la fatiga (25%), pero lo más importante es que producen, al potenciar el sistema inmunológico, efectos secundarios inmunomediados. Los más frecuentes y precoces son los dermatológicos, pero también se producen efectos secundarios endocrinológicos autoinmunes, ya sea de novo o como empeoramiento de una patología previa. La más frecuente es la alteración tiroidea.

En nuestro caso, el efecto secundario endocrinológico inmunomediado ha sido la diabetes tipo 1. Actualmente existen muy pocos casos descritos en la literatura. El 57% se producen en varones, con una mediana de 66 años al debut y tras una mediana de 6 semanas tras el inicio del tratamiento. Una vez se produce, la duración suele ser permanente. El 81% de los casos debutan con un cuadro de cetoacidosis que puede poner en riesgo la vida del paciente, por lo que es importante instruir a los pacientes que inician estos tratamientos en los signos y/o síntomas típicos de la diabetes para detectarla de manera precoz en caso de que se desarrolle. Suelen tener una aparición rápida de hiperglucemia y con una rápida progresión a la insulinopenia, habiéndose descrito al debut una mediana de glucemia de 580mg/dL con una mediana de HbA1c del 7.6%. El 50% de los casos desarrolla anticuerpos anti-GAD positivos, el 15% desarrolla anti-IA2 positivos y el 16% desarrolla anticuerpos anti-insulina. Como hemos podido ver, nuestro caso es similar a los pocos descritos actualmente.

En cuanto al tratamiento, estos pacientes deben ser derivados a Endocrinología para iniciar tratamiento insulínico en régimen bolo-basal con una vigilancia estrecha. Además, se ha establecido en las guías que en el caso de aparición de diabetes debe suspenderse el tratamiento oncológico a partir de un efecto secundario grado G2, que en el caso de la diabetes equivaldría a la presencia de síntomas moderados, glucemia basal>160mg/dL, cetosis o en cualquier caso con evidencia de diabetes tipo 1. Como en nuestro caso, el tratamiento puede retomarse posteriormente una vez se ha estabilizado la diabetes.

En conclusión, nuestro caso es de gran interés científico puesto que se trata de una complicación muy infrecuente y poco descrita de un grupo de fármacos oncológicos relativamente nuevos, cuyo uso va a ir en aumento y como consecuencia sus efectos secundarios. Por ello, es preciso que comuniquemos y conozcamos bien estos casos para poder establecer una sospecha clínica temprana en futuros casos que podamos encontrar en nuestra práctica clínica, ya que además existe un riesgo vital importante si no se diagnostican y tratan de manera precoz.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Costa R, Carneiro BA, Agulnik M, et al. Toxicity profile of approved anti-PD-1 monoclonal antibodies in solid tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical triales. Oncotarget 2017;8:8910-20.
2. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol 2018; 4:173.
3. González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D, et al. Inmune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. The Oncologist 2016;21:804-16.
4. Iglesias P. Cancer immunotherapy-induced endocrinpathies: Clinical behavior and therapeutic approach. Eur Journ Intern Med;2018(47):6-13.
5. Lee-Shing C, Barroso-Sousa R, Tolaney S, et al. Endocrine Toxicity of Cancer Inmunotherapy Targeting Immune Checkpoints. Endocr Rev. 2019;40(1):17-65.
6. Brahmer JR, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2018.

Caso 10 SÍNDROME DE BRUNS-GARLAND: EL DECAER DE LA FUERZA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Alonso Gallardo, SP; Maldonado Araque, C; Ruíz García, I; Hevilla Sánchez, F; Abuín Fernández, J; Sánchez Torralvo, FJ; Doulatram Gamgaram, VK; Vallejo Herrera, MJ; González Romero, S

- *Hospital Regional Universitario de Málaga*

CASO CLÍNICO:

Varón de 47 años, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 (diagnosticada 5 años antes con Hemoglobina glicada de 8%) e importante hábito enólico, que en 2013 es estudiado por el servicio de Traumatología por fuerte dolor proximal del miembro inferior izquierdo, resistente a analgesia, asociado a atrofia de cuádriceps. Se realizan estudios electroneurofisiológicos con resultados compatibles con signos de afectación radicular de las raíces L4-S1 del miembro inferior izquierdo y RMN de columna lumbar sin alteraciones. Tras tratamiento analgésico y fisioterápico (con ejercicios para fortalecer la musculatura proximal del miembro), se consigue gran mejoría clínica.

En verano de 2019, acude a consultas de Aparato digestivo por dolor a nivel abdominal y de miembro inferior izquierdo asociado a debilidad, sudoración nocturna (con normoglucemia) y pérdida involuntaria de 10 kg de peso en 2 meses. Se realiza endoscopia digestiva alta y colonoscopia, siendo ambas normales, por lo que se deriva al servicio de Medicina interna para estudio de síndrome constitucional, sin encontrarse ninguna patología orgánica.

En enero de 2020, es valorado por el servicio de Endocrinología para ajustar el tratamiento de la diabetes y se decide el ingreso por gran pérdida de peso con anorexia, dolor abdominal, vómitos y dolor incapacitante en el miembro inferior izquierdo con debilidad e imposibilidad para la marcha. Tras estudio neurofisiológico, dónde se aprecian signos de afectación radicular de los músculos dependientes de las raíces L4-S1 del miembro inferior izquierdo, RMN de columna lumbar sin alteraciones y clínica compatible, es diagnosticado de Síndrome de Bruns-Garland o amiotrofia diabética.

Resonancia magnética nuclear de columna lumbar sin alteraciones

DISCUSIÓN:

La neuropatía diabética es una complicación microvascular muy incapacitante, que se clasifica según el lugar de afectación del nervio (neuropatía difusa, mononeuropatía y radiculopatía/plexopatía) y según el tipo de fisiopatología que la produce (metabólica, autoinmune-inflamatoria, compresiva y secundaria a complicaciones o al tratamiento).

Clasificación de las Neuropatías diabéticas según el lugar de afectación

NEUROPATÍA DIFUSA	MONONEUROPATÍA	RADICULOPATÍA
POLINEUROPATÍA SIMÉTRICA DISTAL	NERVIO CRANEAL O PERIFÉRICO AISLADO	POLIRRADICULOPATÍA LUMBOSACRA **(AMIOTROFIA DIABÉTICA)**
AUTONÓMICA	MONONEURITIS MÚLTIPLE	RADICULOPATÍA TORÁCICA

Clasificación de las Neuropatías diabéticas según la fisiopatología que las produce

FISIOPATOLOGÍA	SUBTIPO CLÍNICO
METABÓLICA	POLINEUROPATÍA SIMÉTRICA DISTAL NEUROPATÍA AUTONÓMICA
AUTOINMUNE-INFLAMATORIA	AMIOTROFIA DIABÉTICA NEUROPATÍA CRANEAL
COMPRESIVA	SÍNDROME DEL TÚNEL CARPIANO NEUROPATÍA PERONEA PATOLOGÍA CUBITAL DEL CODO
SECUNDARIA A COMPLICACIONES	NEUROPATÍA POR CETOACIDOSIS NEUROPATÍA POR INSUFICIENCIA RENAL NEUROPATÍA POR ISQUEMIA DE GRANDES VASOS
RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO	NEURITIS INSULÍNICA NEUROPATÍA HIPOGLUCÉMICA

Tanto la polineuropatía simétrica distal como la neuropatía autonómica se producen por un mecanismo metabólico, por lo que el control de la glucemia, en estos casos, es determinante. La neuropatía craneal y la amiotrofia diabética, sin embargo, se producen por un mecanismo inmune, por lo que el control de la diabetes en estos casos no es tan efectivo.

La amiotrofia diabética es una complicación poco frecuente que aparece en personas con diabetes. Se produce un dolor repentino uni-

lateral en la zona proximal del miembro inferior que, con el tiempo, afecta también al otro miembro. A medida que el dolor mejora, la debilidad se convierte en el síntoma principal causando atrofia muscular, asociado a una pérdida de peso significativa y, en la mitad de los pacientes, a presencia también de síntomas autonómicos.

Varios estudios determinan que esta entidad está presente con las mismas características en personas sin diabetes por lo que, sumado a que el control glucémico no produce mejoría de la sintomatología, se postula que la diabetes es un factor de riesgo, pero no la causa que la produce.

El tratamiento se basa en el control del dolor neuropático y la realización de ejercicio (los tratamientos inmunosupresores no han demostrado ser eficaces). Pasados 12-18 meses se consigue la mejoría espontánea pudiendo presentar recurrencias con el paso del tiempo.

Las características clínicas de este paciente coinciden con el diagnóstico de amiotrofia diabética, descartándose otras neuropatías tal y como se expone a continuación:

1. En el primer brote de radiculoplexopatía proximal en 2013, el paciente presentaba una diabetes mellitus tipo 2 de 5 años de evolución relativamente bien controlada en el momento, con estudio electroneurofisiológico compatible y RMN sin alteraciones relevantes que nos hicieran pensar en patología compresiva medular.

2. Pese a que presentaba un importante hábito enólico la clínica de la neuropatía alcohólica suele ser simétrica desde el inicio y en este paciente es marcadamente asimétrica. Lo mismo ocurre con la polineuropatía simétrica distal (la más frecuente dentro de las neuropatías diabéticas) que tal y como su nombre indica se da en ambos miembros inferiores a la vez.

3. Se produjo una mejoría espontánea de la sintomatología con ejercicio y tratamiento para el dolor (sin que abandonara el hábito enólico, ni consiguiera un mayor control glucémico).

4. Presentó un nuevo episodio 6 años después con clínica sugestiva, síndrome constitucional con gran pérdida de peso (descartándose organicidad), estudios electrofisiológicos compatibles y de nuevo una RMN sin alteraciones.

CONCLUSIÓN:

Aunque el Síndrome de Bruns-Garland o la amiotrofia diabética es una enfermedad poco frecuente (solo la padecen el 1% de los pacientes con diagnóstico de diabetes), hay que tenerla en cuenta cuando tenemos a un paciente con diagnóstico reciente de diabetes y buen control glucémico, que presenta un cuadro clínico consistente en dolor repentino unilateral en la zona proximal del miembro inferior que, con el tiempo, afecta también al otro miembro, mejorando el dolor poco a poco pero quedando impotencia y debilidad de ambos miembros con atrofia muscular, asociado a una pérdida de peso significativa (habiéndose descartado patología tumoral).

Será importante hacer el diagnóstico diferencial con otras neuropatías, tanto las típicas que padecen las personas con diabetes, como otras más frecuentes como la alcohólica, la carencial y la neuropatía compresiva por una hernia discal en la columna lumbar.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V, et al. Diabetic polyneuropathies: Update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. Vol. 27, Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2011. p. 620–8.
2. Olmos PR, Niklitschek S, Olmos RI, Faúndez JI, Quezada TA, Bozinovic MA, et al. Bases fisiopatológicas para una clasificación de la neuropatía diabética. Vol. 140, artículo de revisión rev Med chile. 2012.
3. Jiménez-Ávila JM, Castañeda-Huerta JE, González-Cisneros AC. Bruns Garland syndrome. Report of a case and differential diagnosis with cauda equina syndrome. Acta Ortop Mex. 2019;42–5.
4. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments. Vol. 11, The Lancet Neurology. NIH Public Access; 2012. p. 521–34.
5. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DLH. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. Vol. 93, Neuron. Cell Press; 2017. p. 1296–313.
6. Cashman CR, Höke A. Mechanisms of distal axonal degeneration in peripheral neuropathies. Vol. 596, Neuroscience Letters. Elsevier Ireland Ltd; 2015. p. 33–50.
7. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: Cellular mechanisms as therapeutic targets. Vol. 7, Nature Reviews Neurology. Nat Rev Neurol; 2011. p. 573–83.

Caso 11 ¿SIMPLEMENTE SÍNDROME METABÓLICO?

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Moreno Moreno, P; Rebollo Román, A; Alcántara Laguna, MD; Ávila Rubio, V; Gálvez Moreno, MA

- *Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba)*

INTRODUCCIÓN:

La hemocromatosis hereditaria (HH) es un trastorno de sobrecarga de hierro heredado, caracterizado por una absorción excesiva de hierro, debido a la deficiencia de hepcidina. La hepcidina, péptido de 25 aminoácidos producido principalmente en el hígado, es el regulador principal de las reservas corporales de hierro, al inhibir su absorción intestinal. Las causas primarias de sobrecarga de hierro se deben a trastornos hereditarios que causan niveles anormalmente bajos de hepcidina, o disminución de la unión de hepcidina a ferroportina, proteína transmembrana que permite la absorción del hierro en la luz intestinal. Son causas secundarias de sobrecarga de hierro cualquier condición de deficiencia de hepcidina adquirida por trastornos de la eritropoyesis, enfermedad hepática crónica, consumo excesivo de alcohol o síndrome metabólico, pero los niveles de ferritina suelen ser menores de 500 ng/dl. El depósito progresivo de hierro en los diferentes órganos, principalmente hígado, páncreas, corazón, articulaciones e hipófisis, puede provocar su disfunción y desencadenar las manifestaciones clínicas de esta enfermedad (tabla 1).

Tabla 1:
Manifestaciones clínicas de la hemocromatosis

Órgano afecto	Manifestaciones clínicas
Hígado	Hipertransaminasemia, hepatomegalia, fibrosis, cirrosis, hepatocarcinoma
Endocrinopatías	Diabetes Mellitus, hipogonadismo, hipopituitarismo, atrofia testicular
Piel	Hiperpigmentación
Articulaciones	Artralgias, artritis, condrocalcinosis
Corazón	Cardiopatías, arritmias, insuficiencia cardiaca

Existen cuatro tipos de HH, que se han clasificado según las proteínas afectadas en la homeostasis del hierro:

– **HH tipo 1.** Es la forma hereditaria (autosómica recesiva) más frecuente de sobrecarga de hierro, ésta a su vez, presenta tres subtipos:

- **HH tipo 1A** (homocigoto). Se produce por una mutación en el gen *HFE,* que genera una sustitución de cisteína a tirosina en el aminoácido 282 (C282Y), dando lugar a una disminución en la síntesis de hepcidina. Es

la mutación más frecuente en la HH. Puede manifestarse con artropatías, hiperpigmentación dérmica, disfunción hepática, diabetes mellitus (DM), disfunción endocrina, hipogonadismo, cardiomiopatía.

- **HH tipo 1B** (heterocigoto compuesto). Se produce por la mutación H63D, que también genera una disfunción en la síntesis de hepcidina. No causa una sobrecarga de hierro significativa, pero puede actuar como cofactor para la expresión fenotípica de la sobrecarga de hierro, principalmente en combinación con C282Y, siendo este el genotipo C282Y/H63D. La prevalencia de esta mutación es aproximadamente del 2-4% en la población caucásica, y puede manifestarse con aumento de hierro, transferrina y ferritina. Sin embargo, la penetrancia para desarrollar una sobrecarga de hierro clínicamente significativa es rara (0.5%-2%), a menos que estén involucrados cofactores como el alcohol o el virus de la hepatitis C (VHC). Los pacientes que son homocigotos o heterocigotos para la mutación H63D no tienen mayor riesgo de desarrollar una sobrecarga clínica de hierro en comparación con aquellos sin esta mutación (menos del 1%), aunque pueden presentar una elevación en los niveles de transferrina y ferritina.
- **HH tipo 1B.** Se desarrolla por la mutación S65C. La mutación S65C puede conducir a un aumento de los niveles séricos de hierro y ferritina, pero no se ha asociado con un exceso de reservas de hierro en los tejidos y, por lo tanto, puede considerarse un polimorfismo sin importancia clínica.

– **HH tipo 2.** También llamada hemocromatosis juvenil, está asociada con mutaciones en el gen HJV (tipo 2A) o en el gen de la proteína antimicrobiana hepática (HAMP) (tipo 2B), que se heredan de forma autosómica recesiva, y ambas generan una deficiencia de hepcidina. Estas mutaciones causan la forma más severa de sobrecarga primaria de hierro, manifestándose antes de los 30 años.

– **HH tipo 3.** Se produce por mutaciones en el gen del receptor 2 de transferrina (TFR2), que también conduce a una deficiencia de hepcidina. Se hereda de forma autosómica recesiva, y también puede manifestarse con artropatías, hiperpigmentación dérmica, disfunción hepática, DM, disfunción endocrina, hipogonadismo, cardiomiopatía.

– **HH tipo 4.** Producida por mutaciones en el gen FPN1 (SLC40A1), es la única forma autosómica dominante de hemocromatosis, y en esta, la producción de hepcidina es normal. Se divide en dos subtipos:

- **HH tipo 4A** (enfermedad FPN). La mutación en el gen FPN1 (SLC40A1) genera una diminución de la excreción de hierro a nivel duodenal, generando una retención de hierro intracelular. Cursa con nivel de hierro plasmático bajo, transferrina normal o baja, y niveles elevados de ferritina. El bazo es el órgano más afectado en este subtipo.
- **HH tipo 4B** (enfermedad FPN no clásica). Se produce por resistencia de FPN1 a la hepcidina. Cursa principalmente con fática y dolor articular.

El diagnostico de HH se realiza mediante estúdio genético, indicado en pacientes con sospecha clínica (niveles elevados de ferritina y/o transferrina con otras manifestaciones clínica compatibles), o familiares de primer grado afectos.

La prevalencia de DM en pacientes con HH oscila entre un 13-23%, siendo frecuente en la HH tipo 1, y presentándose hasta en un 25% de los pacientes con HH tipo 4. En la HH juvenil es más prevalente la intolerancia a la glucosa. La prevalencia de DM es cada vez menos fre-

cuente en pacientes con HH por su diagnóstico precoz y tratamiento preventivo. Por otra parte, se ha informado que sólo un 2% de los pacientes con DM presentan HH.

En la patogenia de la DM en los pacientes con HH intervienen varios factores:

1. Fibrosis pancreática inducida por depósito de hemosiderina.
2. Disminución secreción de insulina por célula ß.
3. Enfermedad hepática, que cursa con resistencia a insulina e hiperglucagonemia.
4. Multifactorial: antecedentes familiares de DM, obesidad..., siendo la resistencia a insulina y el síndrome metabólico frecuente en los pacientes con HH, al igual que en la población general.

Otras manifestaciones endocrinológicas son:

- **Hipogonadismo hipogonadotrópico.** Trastorno endocrino no diabético más común en HH, generado por acumulación de hierro en hipófisis. Es más frecuente en HH juvenil.
- **Hipotiroidismo.** Particularmente afectados los hombres, con un riesgo 80 veces mayor que hombres población general.
- **Osteoporosis.** Está presente hasta en el 25% de los pacientes.

El tratamiento de la HH consiste en diminuir la sobrecarga de hierro mediante flebotomias, que han demostrado revertir/evitar la cirrosis hepática, aunque no ha mostrado mejoría de la DM o del hipogonadismo cuando ya están presentes. Está indicada en la HH tipo 1A cuando los niveles de ferritina están por encima de 200 mg/dl en mujeres y por encima de 300 mg/dl en hombres, o en otros tipos de HH cuando los niveles de ferritina están por encima de 1000 mg/dl. El tratamiento de las diferentes manifestaciones clínica, será similar al de cada patologia originada por otras causas.

CASO CLÍNICO:

Hombre de 30 años derivado por su médico de familia por obesidad grado 2 con comorbilidades metabólicas: DM tipo 2 (DM2) de reciente diagnóstico en tratamiento con metformina 1000 mg 1-0-1 e hipertrigliceridemia en tratamiento con fenofibrato 200 mg.

Antecedentes familiares: rama paterna con DM2.

Exploración física:

– Peso: 116.4 Kg. Talla: 181 cm. IMC: 35.34 Kg/m2.
– Perímetro de cintura: 117 cm.

En analítica destaca:

– HbA1c 6.7%
– Colesterol total 173 mg/dl (HDL 30 mg/dl, LDL 91 mg/dl), triglicéridos 307 mg/dl.
– GGT 90 U/L, AST 36 U/L, ALT 54 U/L, FA 111 U/L.
– Ferritina 687 ng/ml.

Se intensifica tratamiento con liraglutide 1.2 mg y se insiste en hábitos (dieta mediterránea y ejercicio físico).

En la evolución, a pesar de una adecuada adherencia al tratamiento, con pérdida de peso mayor al 5%, existe un empeoramiento progresivo en el control metabólico de la DM2, y persisten niveles de ferritina elevados, motivo por el que se sospecha hemocromatosis. Se solicita estudio genético, donde se detecta la variación H63D en estado homocigoto (frecuencia en torno al 1%), diagnosticándose de HH tipo 1B.

En estudio realizado por Ap. Digestivo se detecta esteatosis hepática difusa grado III/III,

actualmente sin tratamiento específico por su parte.

En la evolución, se ha detectado un hipogonadismo hipogonadotro, y el paciente ha precisado insulinización intensiva a altas dosis a los cuatro años del diagnóstico. No ha desarrollado otras manifestaciones clínicas.

Actualmente, presenta óptimo control metabólico y estabilidad en la esteatosis hepática, en tratamiento con:

- Insulina Tresiba 200: 90 UI al día.
- Insulina Fiasp: ratio 3 UI/ración en cada comida y FSI = 20.
- Semaglutide 1 mg semanal.
- Metformina 1000/dapagliflozina 5 mg: 1-0-1.
- Testosterona 1000 mg /3 meses.
- Rosuvastatina 10 mg, fenofibrato 145 mg, omacor 1000 mg 3 comprimidos/24h

Con este caso queremos resaltar que se debe sospecha HH en pacientes con niveles de ferritina persistentemente elevados (> 500 ng/ml) y DM2 con evolución atípica. Este paciente presenta la peculiaridad, que con genotipo homocigoto H63D, en los que menos de un 1% presentan manifestaciones clínicas, ha desarrollado DM2 e hipogonadismo hipogonadotropo, probablemente actuando el síndrome metabólico como cofactor.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. Am J Gastroenterol. 2019;114(8):1202-1218.
2. Barton JC, Acton RT. Diabetes in *HFE* Hemochromatosis. J Diabetes Res. 2017; 2017: 9826930.
3. Mitchell TC, McClain DA. Diabetes and hemochromatosis. Curr Diab Rep. 2014;14(5):488.

Caso 12 UN BUEN CASO PUEDE ESTROPEARTE UN BUEN ACRÓNIMO

Premio al mejor Caso Clínico de Diabetes Mellitus

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Ruiz García, I; Sánchez Torralvo, FJ; Alonso Gallardo, SP; Vallejo Herrera, MJ; Hevilla Sánchez, F; Maldonado Araque, C; Ruiz de Adana, M

- *Hospital Regional Universitario de Málaga*

DESCRIPCIÓN DEL CASO:

Presentamos el caso de una mujer que fue derivada en 2010, con 15 años de edad, a nuestra unidad de diabetes a raíz de glucemia basal de 127 mg/dl hallada durante un proceso febril intercurrente. En la primera consulta aporta una HbA1c de 7.5% y un péptido C de 4.7 ng/ml. Es remitida por sospecha de MODY con tratamiento con recomendaciones de alimentación y ejercicio. Aportaba glucemias capilares normales con algunas postprandiales de 150-200 mg/dl. Hasta el momento de la consulta, la paciente no había presentado clínica cardinal de diabetes.

Antecedentes familiares de diabetes: abuela paterna con diabetes tipo 2. Dos hermanos sanos.

Embarazo a término, con parto normal y bajo peso al nacer. Retraso en la aparición de la dentadura definitiva. Cariotipo 46 XX. Menarquia a los 14 años, con amenorrea secundaria posteriormente.

Talla: 145 cm (bajo el percentil 3). Peso 37,9Kg. IMC 18. Facies sindrómica con frente prominente, hipoplasia de la parte media de la cara, orejas amplias. Voz aguda. No zonas de lipoatrofia o lipohipertrofia. Acantosis nigricans en axila. Desarrollo puberal completo.

Hemograma normal, glucemia plasmática basal de 112 mg/d; función renal, iones, perfiles hepático y lipídico normales. HbA1c de 7.3 %, Péptido C 17.46 ng/ml y autoinmunidad de la célula beta pancreática negativa (anti-GAD, antiIA2 y antiinsulina negativos). Insulina 29,95mU/mL. LH: 11.31 mUI/mL; FSH: 2.65 mUI/mL), cociente LH/FSH elevado; resto de parámetros normales: IGF1 (668 ng/ml, valor normal), TSH 1.62mcU/ml, 17 OH progesterona 1.4 ng/mL, DHEA S 1581 ng/mL, 17b-estradiol 35.97pg/mL, testosterona: 0.80 ng/ml. Anticuerpos antitransglutaminasa negativos.

Ecografía con ovarios polifoliculares. Edad ósea de 17 años según el método de Greulich-Pyle (edad cronológica en ese momento de 16 años).

RM: hipófisis atrófica/degenerada

Densitometría de L1-L4 de 2014: Z-score 1

Se instauró tratamiento con pauta basal bolo de insulina, y a los seis meses se añadió metformina. Tras 5 meses de tratamiento con metformina la paciente menstrúa. La HbA1c fue aumentando progresivamente, hasta llegar a un máximo del 11,3 % en octubre de 2013; la paciente tenía poca adherencia al tratamiento, con omisión de dosis de metformina e insulina. Amenorrea secundaria tras interrumpir el tratamiento voluntariamente. En abril de 2014 presenta una HbA1c de 7,6% tras mejorar la

adherencia al tratamiento. Posteriormente se dejó a la paciente solamente metformina; la HbA1c se mantuvo <7% y tenía menstruaciones regulares.

Ante fenotipo de síndrome de Rabson-Mendenhall e insulinresistencia se decide estudiar el gen del receptor de la insulina (INSR). No se detectaron mutaciones. Se solicitó panel genético para detectar mutaciones asociadas a insulinresistencia.

En 2020 se obtuvo el resultado de un nuevo panel genético. El estudio fue mediante un panel de secuenciación masiva de genes relacionados con diabetes monogénica, hiperinsulinismo congénito e insulinorresistencia. Se halló una variante patogénica de novo en heterocigosis en el exón 15 del gen PIK3R1, c.1945C>T, p. Arg649Trp. Esta alteración ha sido descrita previamente en la literatura asociada al síndrome SHORT. El síndrome SHORT se hereda de forma autosómica dominante. La variante no aparece en ninguno de sus padres ni hermanos, por lo que se trata de una mutación de novo.

DISCUSIÓN:

La denominación Síndrome SHORT fue acuñada en 1975 para reflejar varias de las características clínicas más llamativas de los casos informados originales: baja estatura, hiperextensibilidad, depresión ocular (ojos muy hundidos), anomalía de Rieger y retraso de la dentición. Sin embargo, ahora se reconoce que estas cinco características no son necesarias para hacer el diagnóstico ni necesariamente las características más específicas del síndrome SHORT.

Hasta la fecha, una variante patogénica de PIK3R1 se ha identificado en 40 individuos de 31 familias con síndrome SHORT.

PIK3R1 codifica la subunidad reguladora (p85α), que regula la vía AKT / mTOR. Esta vía es crítica para la adecuada proliferación y crecimiento celular.

El síndrome SHORT debe sospecharse en individuos con alguna combinación de los siguientes hallazgos:

Características	Número de personas con esas características
Talla baja	30/38*
Lipodistrofia parcial	31/35
Facies característica	40/40
Resistencia a la insulina	18/23
Diabetes	11/18
Defectos de cámara ocular anterior	6/20
Retraso en la dentición	22/23

Facies característica: aspecto envejecido. Cabeza de forma normal. Circunferencia occipital-frontal proporcional a otros parámetros de crecimiento. Vasculatura del cuero cabelludo prominente. Cara triangular. Frente ancha y ojos hundidos. Nariz punta estrecha y ala delgada. Columela baja. $^{2}/_{3}$ inferiores de la cara relativamente pequeños. Comisura bucal hacia abajo. Mentón pequeño. Orejas prominantes.

Aunque la resistencia a la insulina puede ser evidente en la mitad de la infancia o la adolescencia, la diabetes mellitus generalmente no se desarrolla hasta la edad adulta temprana.

El diagnóstico del síndrome SHORT se establece en un probando con características clínicas compatibles (con énfasis en la facies) y una variante patogénica heterocigótica en PIK3R1 identificada por pruebas genéticas moleculares.

Es probable que las personas con las características faciales distintivas y reconocibles del síndrome SHORT sean diagnosticadas mediante pruebas dirigidas a genes, mientras que aquellas con un fenotipo menos específico con baja estatura y/o la lipodistrofia parcial tienen más probabilidades de ser diagnosticadas mediante pruebas genómicas.

Para establecer el alcance de la enfermedad y las necesidades en un individuo diagnosticado con síndrome SHORT, se recomiendan las siguientes evaluaciones.

Manifestaciones	Evaluación	Comentario
Talla baja	Medir talla y peso	
Retraso leve en el habla	Evaluar el habla y el lenguaje si retraso en el desarrollo	
Anomalía de Axenfeld-Rieger o anomalías oculares relacionadas de la cámara anterior	Examen por un oftalmólogo con experiencia en tratamiento de trastornos oculares del desarrollo o glaucoma	
Pérdida auditiva	Reconocimiento auditivo	
Retraso en la dentición	Examen dental	
Insulinresistencia/diabetes mellitus	Evaluación por un endocrino y considerar medir glucemia en ayunas y test de tolerancia a glucosa oral	A partir de los 10 años
Estenosis pulmonar	Ecocardiografía	
Nefrocalcinosis	Ecografía abdominal	
Consejo genético	Por genetistas profesionales	Informar a los pacientes y parientes, modo de herencia e implicaciones del síndrome para facilitar tomar decisiones médicas y personales

Tratamiento

Manifestación	Tratamiento	Consideración
Anomalía de Axenfeld-Rieger o anomalías oculares relacionadas de la cámara anterior	Tratamiento por un oftalómlogo con experiencia en el manejo y desarrollo de trastornos oculares del desarrollo o glaucoma	Disminuir o estabilizar la presión ocular para preservar la visión
Pérdida auditiva	Tratamiento por otorrino	
Anomalías dentales	Tratamiento estándar. Puede incluir coronas y prótesis dentales	
Insulinresistencia/diabetes mellitus	Tratamiento estándar para intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus: alimentación, estilo de vida, medicamentos antidiabéticos bajo la supervisión de un especialista en diabetes	Ver comentario sobre metformina más adelante

Seguimiento

Manifestación	Evaluación	Frecuencia
Talla baja	Medir crecimiento, incluyendo talla, peso e índice de masa corporal	Cada 6-12 meses
Anomalías oculares	Exámenes oculares para incluir la medida de la presión intraocular	Anualmente
Pérdida auditiva	Evaluación auditiva	Cada 2-3 años
Resistencia a insulina	Test de sobrecarga oral de glucosa	Cada 5 años en ausencia de diabetes
Diabetes	Glucemia en ayunas, insulina y HbA1c	Anualmente empezando a los 10 años de edad

Metformina y síndrome SHORT

Se ha informado el caso de una paciente de 21 años con síndrome de SHORT que tras 4 días de tratamiento con metformina 850 mg/12 horas presentó un empeoramiento grave de la resistencia a la insulina, determinada mediante realización de test de sobrecarga con 75 g de glucosa oral.

En nuestra paciente, se realizó test de sobrecarga oral de glucosa en junio de 2020, tanto basal como tras una semana de tratamiento con metformina 1 g/24 horas. El HOMA sin metformina fue de 2,6, mientras que el HOMA tras iniciar metformina fue de 1,08. Valores de HOMA menores de 1,96 indican que no hay resistencia a la insulina; entre 1,96 y 3, sospecha de resistencia a insulina. Por encima de 3, indican resistencia a insulina.

Ante este resultado sugerimos realizar una prueba con metformina y medir la resistencia a la insulina basal y tras pocos días con ella, para determinar si el paciente va a tener buena respuesta al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA:

- Innes AM, Dyment DA. SHORT Syndrome. 2014 May 15 [Updated 2020 Jun 4]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
- Krzysztof C Lewandoski, Katarzyna Dabrowska, Maria Brzozowka et al. Metformin paradoxically worsens insulin resistance in SHORT syndrome, Diabetol Metab Syndr. 2019; 11:81
- Magali Avila, David A. Dyment, Jørn V. Sagen, Judith St-Onge, Ute Moog, et al.. Clinical reappraisal of SHORT syndrome with PIK3R1 mutations: towards recommendation for molecular testing and management. Clinical Genetics, Wiley, 2016, 89 (4), pp.501-506.
- Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985.
- hudasama KK, Winnay J, Johansson S, Claudi T, König R, Haldorsen I, Johansson B, Woo JR, Aarskog D, Sagen JV, Kahn CR, Molven A, Njølstad PR. SHORT syndrome with partial lipodystrophy due to impaired phosphatidylinositol 3 kinase signaling. Am J Hum Genet. 2013;93:150–7.

Caso 13 UN PARADIGMA DE RESISTENCIA A LA INSULINA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Andreo López, MC; Serrano Laguna, MC; León Utrero, S; Redondo Torres, E; García Martín, A; López-Ibarra Lozano, PJ

- *Hospital Universitario San Cecilio, PTS, Granada*

CASO CLÍNICO:

Mujer de 54 años ingresada en Cirugía Vascular para amputación infrancondílea de miembro inferior izquierdo por pie diabético complicado. Se interconsulta a Endocrinología por gran variabilidad glucémica de difícil control.

Entre sus antecedentes familiares destacaban primos hermanos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), progenitores fallecidos de cardiopatía y existía consanguinidad entre los padres (primos hermanos). Como antecedentes personales presentaba una DM2 con complicaciones microangiopáticas (polineuropatía y retinopatía diabéticas panfotocoagulada) y macroangiopáticas (enfermedad arterial periférica) y con mal control metabólico crónico. Asocia hipertrigliceridemia e hipertensión arterial y había sido intervenida de cataratas bilaterales. En la historia ginecológica la paciente refería menarquia a los 11 años, menopausia a los 53 años y no había tenido embarazos. Su tratamiento habitual incluía insulina glargina 64 UI nocturnas, insulina aspart 24 UI antes de las comidas principales, fenofibrato 145 mg cada 24h y enalapril 10 mg cada 24h. Respecto a su situación social es hija única, soltera y natural de un pueblo al sur de España de 4000 habitantes. Cursó estudios de enseñanza obligatoria y ha trabajado en agricultura y costura.

La DM2 se diagnosticó a los 32 años ante clínica cardinal y se inició insulinoterapia con intolerancia digestiva a metformina. Desde el inicio presentó una diabetes de difícil manejo con glucemias persistentemente elevadas a pesar de altas dosis de insulina. Refería, además episodios de hipoglucemia leves frecuentes. La paciente recibió educación diabetológica con buena técnica de inyección, ejercicio físico diario y dieta sin trasgresiones dietéticas.

En la exploración física destacaban unos rasgos faciales acromegaloides, lipoatrofia e hirsutismo faciales, lengua macroglósica, ausencia de piezas dentales, escaso panículo adiposo generalizado y pseudohipertrofia muscular. Presentaba numerosas manchas café con leche sin acantosis nigricans, xantomas o xantelasmas. Las constantes y el índice de masa corporal (IMC) se encontraban dentro la normalidad: TA 120/78, FC 96, SatO2 98%. Talla 1.75 m, peso 60 kg e IMC 19.6 kg/m2. La auscultación cardíaca y pulmonar fueron también normales. En el abdomen presentaba áreas de lipodistrofia y en miembros inferiores destacaba la mala perfusión con pie diabético complicado, motivo del ingreso hospitalario.

En las pruebas complementarias destacaban datos sugerentes de hipertrofia del ventrículo izquierdo en el electrocardiograma, hiperglucemia con hemoglobina glicosilada (HbA1c) elevada, hipertransaminasemia discreta e hipertrigliceridemia: Glucosa 244 mg/ dl*, HbA1c 8.7%*, índice HOMA 4.51*, AST 47 U/L*, ALT 45 U/L *, GGT 42 U/L *, ALP 103 U/L *, Cl

98, TGs 343 mg/dl. Se completó el estudio con determinaciones hormonales descartando acromegalia, hiperandrogenismo, disfunción tiroidea o hipercortisolismo. La autoinmunidad pancreática fue negativa y los niveles de péptido C se encontraron dentro de la normalidad (1.05 ng/dl). La ecografía abdominopélvica no mostró hallazgos relevantes.

Dado el fenotipo peculiar con lipoatrofia generalizada, los antecedentes familiares de consanguineidad y el pésimo control metabólico con grandes requerimientos insulínicos, se sospecha síndrome de resistencia a la insulina asociada a lipoatrofia, en concreto, síndrome de lipodistrofia generalizada. Se solicita el estudio genético siendo positivo en homocigosis para las variantes patogénicas del gen AGPAT2 (NM_006412.3: c.202C>T, NP_006403.2: p.R68).

DISCUSIÓN:

La lipoatrofia congénita de Berardinelli-Seip (BSCL) se caracteriza por una atrofia grasa casi total desde el nacimiento o infancia temprana. Se debe a la ausencia de adipocitos funcionales por lo que los lípidos se almacenan en tejidos como músculo e hígado 1. Esta entidad es una enfermedad autosómica recesiva debida a variantes del gen que codifica la enzima AGPAT2 encargada de catalizar la transformación del ácido lisofosfatídico en fosfatídico. Esta reacción altera la adipogénesis causando lipodistrofia al inhibir la síntesis y almacenamiento de triacilglicerol en los adipocitos[2,3]. En experimentación animal, la ausencia de tejido adiposo blanco favorece la disminución de sustancias secretadas por el mismo como leptina o adiponectina, posibles mediadores fundamentales en la resistencia a la insulina[4-6] causando un ambiente proclive para la resistencia insulínica.

El BSCL es un trastorno extremadamente raro, su prevalencia se estimó en 1 a 10 casos cada 10 millones[7] pudiendo llegar a 3 /100.000 personas en ciertas áreas[8]. Algunas de las mutaciones se repiten en áreas geográficas específicas, probablemente, por un "efecto fundador"[9], su presencia se relaciona con matrimonios consanguíneos y endogámicos o en comunidades pequeñas y aisladas.

Entre los criterios principales para el diagnóstico de BSCL se encuentran la lipoatrofia que afecta a tronco, extremidades y cara, las características acromegaloides, hepatomegalia, concentración de triglicéridos elevada y resistencia a la insulina. El 25-35% presentan DM de difícil control especialmente, entre los 15-20 años y, en ocasiones, a edad adulta. Algunas mujeres presentan oligomenorrea, amenorrea o características de síndrome de ovario poliquístico[1]. Los depósitos lipídicos a nivel hepático generan hepatomegalia secundaria a esteatosis hepática y a nivel de músculo esquelético pseudohipertrofia. El deterioro intelectual es común con variabilidad intrafamiliar[1]. La miocardiopatía hipertrófica se presenta en 20-25% de los casos y es una causa importante de morbilidad por insuficiencia cardíaca y mortalidad temprana en torno a 30 años[1]. La etiología de la miocardiopatía hipertrófica frecuente en la lipodistrofia no está clara; se relaciona con la hipertensión subyacente, la acción anabólica del exceso de insulina[10] y el aumento de la entrada de ácidos grasos o depósito ectópico de grasa en el miocardio. En pacientes no hipertensos con hipertrofia cardíaca y disfunción ventricular izquierda, se plantea la "miocardiopatía lipotóxica" como explicación plausible[11]. La miocardiopatía hipertrófica se establece como criterios menores además del retraso psicomotor o deterioro intelectual leve a moderado, hirsutismo, pubertad precoz, quistes óseos o flebomegalia. El diagnóstico de BSLC se establece con tres criterios principales o dos principales más dos ó más criterios menores y/ o

identificación de variantes patogénicas bialélicas de genes AGPAT2 y BSCL2, fundamentalmente. Nuestra paciente presenta cuatro requisitos principales: lipotrofia generalizada, características acromegaloides, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina con índice HOMA elevado.

CONCLUSIÓN:

El BSCL1 puede ser clínicamente muy heterogéneo en la presentación. Las complicaciones cardiovasculares asociadas reducen la esperanza de vida; por ello, se necesitan terapias capaces de reducir el riesgo de muerte cardiovascular. El tratamiento con leptina puede indicarse, aunque, en estudios como el de Beltrand y col. El 65% de los casos analizados presentan respuesta negativa o parcial al tratamiento en relación con una resistencia a la leptina de probable origen inmunológico[12]. Existen ensayos clínicos en curso que plantean como opción terapeútica inhibidores de SGLT2 para mejorar el perfil cardiometabólico. En pacientes con BSCL1, la evaluación de la enfermedad cardiovascular con medios de diagnóstico convencionales puede ser particularmente desafiante[13]. La calidad de vida de la paciente, la evolución tórpida y pésimo control metabólico marcan su pronóstico a corto y largo plazo. Se ha solicitado la terapia con leptina pendiente de aprobación por la comisión de farmacia de nuestro hospital.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/
2. Agarwal AK, Arioglu E, De Almeida S, Akkoc N, Taylor SI, Bowcock AM, et al. AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. Nat Genet. (2002) 31:21–3. doi: 10.1038/ng880
3. Subauste AR, Das AK, Li X, Elliot B, Evans C, El Azzouny M, et al. Alterations in lipid signaling underlie lipodystrophy secondary to AGPAT2 mutations. Diabetes. (2012) 61:2922–31. doi: 10.2337/db12-0004
4. Shimomura I, Hammer RE, Richardson JA, et al. Insulin resistance and diabetes mellitus in transgenic mice expressing nuclear SREBP-1c in adipose tissue: model for congenital generalized lipodystrophy. Genes Dev 1998; 12:3182.
5. Moitra J, Mason MM, Olive M, et al. Life without white fat: a transgenic mouse. Genes Dev 1998; 12:3168.
6. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. Trends Endocrinol Metab 2000; 11:327.
7. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. N Engl J Med. (2004) 350:1220–34. doi: 10.1056/NEJMra025261
8. De Azevedo Medeiros LB, Cândido Dantas VK, Craveiro Sarmento AS, Agnez-Lima LF, Meireles AL, Xavier Nobre TT, et al. High prevalence of Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy in Rio Grande do Norte State, Northeast Brazil. Diabetol Metab Syndr. (2017) 9:80. doi: 10.1186/s13098-017-0280-7
9. Magré J, Delépine M, Van Maldergem L, Robert JJ, Maassen JA, Meier M, et al. Prevalence of mutations in AGPAT2 among human lipodystrophies. Diabetes. (2003) 52:1573–8. doi: 10.2337/diabetes.52.6.1573
10. Bhayana S, Siu VM, Joubert GI, Clarson CL, Cao H, Hegele RA. Cardiomyopathy in congenital complete lipodystrophy. Clin Genet. (2002) 61:283–7. doi: 10.1034/j.1399-0004.2002.610407.x
11. Lupsa BC, Sachdev V, Lungu AO, Rosing DR, Gorden P. Cardiomyopathy in congenital and acquired generalized lipodystrophy: a clinical assessment. Medicine. (2010) 89:245–50. doi: 10.1097/MD.0b013e3181e9442
12. Beltrand, J., Lahlou, N., Le Charpentier, T., Sebag, G., Leka, S., Polak, M., … Lévy-Marchal, C. (2010). Resistance to leptin-replacement therapy in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy: An immunological origin. European Journal of Endocrinology, 162(6), 1083–1091. https://doi.org/10.1530/EJE-09-1027.
13. Ceccarini, G., Magno, S., Pelosini, C., Ferrari, F., Sessa, M. R., Scabia, G., … Santini, F. (2020). Congenital Generalized Lipoatrophy (Berar-

Caso 14 ...Y CUANDO LA INSULINA ES INEFECTIVA PARA EL CONTROL DE LA DIABETES…

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Amuedo Domínguez, S; Déniz García, A; Del Can Sánchez, D; Piñar Gutiérrez, A; De Lara Rodríguez, I; Canelo Moreno, JM; Soto Moreno, A; Pumar López, A

- *Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

CASO CLÍNICO:

Mujer de 36 años con antecedentes familiares de ambos padres Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), hermana de 44 años con DM2 diagnosticada hace 7 años en terapia bolo-basal más ADOs; antecedentes personales de síndrome de ovarios poliquísticos, hipertrigliceridemia y DM2 diagnosticada a los 25 años con buen control metabólico en su evolución bajo tratamiento oral, HbA1c en torno al 6%, y bajos requerimientos de insulina durante sus dos gestaciones. Hacía dos años fue diagnosticada de síndrome de Sjögren primario y también fue insulinizada con aumento progresivo de dosis.

Hacía un año fue remitida al Hospital de Día de Diabetes por deterioro del control glucémico (HbA1c 8,4%) tras el diagnóstico de un Linfoma B parotídeo izquierdo que se trató con inmunoterapia (Rituximab) y corticoterapia. En ese momento estaba bajo tratamiento ADOs, Sitagliptina 50mg/Metformina 1gr 1-0-1 y Canagliflozina 100mg 0-1-0, y terapia insulínica bolo-basal, Glargina U300 120ui y Glulisina 20-20-20ui.

A la exploración presentaba un peso de 62,3 kg para una talla de 154 cm e IMC de 26 Kg/m², distribución central de la grasa, abdomen péndulo, acantosis nigricans en axilas, hirsutismo y atrofia mamaria. No se evidenciaron flebomegalia o hipertrofia muscular. Medidas de cintura 87 cm, cadera 97 cm, perímetro braquial alto y bajo 32 cm y 25 cm respectivamente. Valores del espesor de los pliegues cutáneos: tricipital alto 23 mm, tricipital bajo 21 mm, subescapular 26 mm y suprailíaco 23 mm.

Se realizó estudio analítico hormonal, hepático, lipídico, renal y de autoinmunidad contrainsular que resultaron normales/negativos, salvo elevación TG 386 mg/dl. Presentaba hiperinsulinemia con péptido C de 4.15 ng/ml. Los autoanticuerpos IgG antiinsulina fueron negativos. Así mismo solicitamos los valores de leptina como C4 complemento de cara a apoyar o descartar un posible síndrome lipodistrófico adquirido, resultando normales: 9,3 ng/mL y 20.0 mg/dL, respectivamente. De igual modo solicitamos los autoanticuerpos antirreceptores de insulina resultando negativos, 2.3 U/ml, descartando de este modo un probable síndrome de resistencia a la insulina tipo B (SRITB).

En su evolución, la paciente ha desarrollado una insulinorresistencia extrema, siendo su control glucémico actual pésimo con glucemias permanentemente > 400 mg/dl, objetivadas tanto con glucemias capilares como con la implantación de un medidor flash de glucosa intersticial (FreeStyle Libre), y última HbA1c 11,3%; todo ello a pesar de terapia múltiple con altos requerimientos insulínicos: Glargina U300 120ui y Lispro U200 90-90-90ui (390 ui/día, 6,25 ui/kg peso), Metformina (2250 mg/día), Pioglitazona (45 mg/día), Canagliflozina (300 mg/día) y Dulaglutide (1,5 mg/sc semanal).

Dentro del diagnóstico diferencial descartamos la remota posibilidad de hiperglucemia facticia valorando la respuesta de la glucemia/15minutos a una perfusión IV insulina en cuatro tiempos (10ui/5min) sin conseguir respuesta hipoglucemiante.

Actualmente, dentro del abordaje diagnóstico de dicha paciente, estamos pendientes de la determinación de una posible mutación en el gen del receptor de insulina (INSR) - Gen INSR loc19p13.2 - lo cual confirmaría el diagnóstico de sospecha, síndrome de insulinorresistencia tipo A (SRITA).

DISCUSIÓN:

La resistencia a la insulina (RI) se define como una disminución de la sensibilidad del cuerpo a la insulina exógena o endógena y un trastorno de la captación y uso de glucosa de los órganos diana de la insulina. Suele estar causada por una combinación de predisposición genética y obesidad, mientras que la RI extremadamente severa también puede observarse en individuos no obesos, bien con lipodistrofia[3,4], por la presencia de anticuerpos circulantes antirreceptor insulínico[5] o bien debido a defectos genéticos en el gen INSR o en la señalización posterior del mismo[1,2]. El manejo de dichos pacientes resulta sumamente difícil[7].

Los síndromes lipodistróficos son un grupo heterogéneo de trastornos infrecuentes que tienen en común la deficiencia selectiva de tejido adiposo en ausencia de privación nutricional o estado catabólico. En general, las lipodistrofias se clasifican en función de la etiología (genética o adquirida) y la distribución del tejido adiposo perdido, pudiendo afectar a todo el cuerpo (generalizada) o sólo a regiones (parcial). Esto da lugar a cuatro categorías principales: lipodistrofia generalizada congénita o adquirida, lipodistrofia parcial familiar o adquirida[3,4].

No se han establecido criterios diagnósticos firmes para la lipodistrofia; el diagnóstico se basa en la historia, examen físico, composición corporal y estado metabólico, así como no se han definido tampoco niveles de leptina sérica que establezcan o descarten el mismo. Las pruebas genéticas confirmatorias son útiles en sospechas de lipodistrofia familiar[3,4].

Actualmente no existe curación para la lipodistrofia, las modalidades de tratamiento no consiguen recuperar el tejido adiposo y se limitan a mejorar o prevenir las comorbilidades. Metformina, fibratos o estatinas son generalmente requeridos. Otros ADOs, como las tiazolidinedionas, parecen funcionar en formas parciales, en generalizadas empeoran la esteatosis hepática. La insulina, incluso a muy altas dosis, puede ser necesaria. La metreleptina, un análogo de la leptina, está indicada en pacientes hipoleptémicos con lipodistrofia generalizada y en pacientes seleccionados con lipodistrofia parcial[3,4].

El SRITB es un trastorno autoinmunitario infrecuente que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos contra el receptor de insulina, lo que produce una hiperglucemia grave y refractaria y una severa insulinorresistencia. Suele estar asociado a otras enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico (el más frecuente). El manejo de la enfermedad incluye dieta fraccionada, terapia insulínica, plasmaféresis e inmunosupresión, principalmente glucocorticoides[5,6].

Los síndromes monogénicos de insulinorresistencia sin lipodistrofia constituyen un grupo de entidades infrecuentes que se caracterizan por defectos en el gen INRS. El INSR es una glucoproteína de superficie compuesta por 4 subuni-

dades: 2 extracelulares (α) y 2 intracelulares (ß) localizado en el cromosoma 19 (19p13.2-13.3); cualquier defecto en su función puede ser responsable de síndromes de insulinorresistencia extrema hereditaria[2]. Actualmente se han identificado > 150 mutaciones del gen INSR representando distintos grados de gravedad dependiendo de la disfunción del receptor: SRITA, síndrome de Donohue o Leprechaunismo (SD), y el síndrome de Rabson-Mendenhall (SRM)[8].

El SRITA, caracterizado por RI extrema e hiperandrogenización, todavía no tiene cura. El tratamiento tiene el fin de prevenir las complicaciones a largo plazo de la diabetes y la mejora del hiperandrogenismo. Aunque la mayoría de los pacientes no son obesos, mantener un IMC en rango resulta beneficioso. En una etapa temprana de la enfermedad, la hipoglucemia posprandial secundaria a la hiperinsulinemia, puede ser el síntoma principal y la acarbosa puede ser útil. Posteriormente puede emplearse metformina o glitazonas. A medida que la diabetes avanza, es inevitable el uso de grandes dosis de insulina exógena[7,8], aunque la mayoría de los pacientes mantienen un deficiente control metabólico a pesar del tratamiento. Se han ensayado terapias alternativas (IGF-I o leptina recombinante humana) con resultados no concluyentes[9,10]. Las mujeres deben tratar los síntomas del hiperandrogenismo como el hirsutismo, acné y amenorrea. Entre los fármacos más utilizados se encuentran el acetato de ciproterona, la flutamida y la espironolactona.

En conclusión, nuestro caso plantea el dilema de la actitud terapéutica a seguir en un paciente con resistencia extrema a la insulina. Más allá del incremento progresivo no satisfactorio de la insulinoterapia, tratamientos empíricos podrían aportar algún beneficio. Utilizar insulinas humanas o inmunoterapia / corticoterapia, serían el siguiente escalón de prueba. Aun así, la insulinorresistencia extrema, ya sea debido a la receptopatía de insulina o a presuntos defectos de señalización de los postreceptores, sigue siendo un importante desafío clínico, ya que el diagnóstico suele retrasarse y no se ha evaluado plenamente ninguna de las opciones de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109 Suppl 2:S135-S148.
2. Lin Lu et al. Type A insulin resistance syndrome misdiagnosed as polycystic ovary syndrome: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2019; 13:347.
3. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4500-4511.
4. Araujo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *J Endocrinol Invest*. 2019;42:61–73.
5. Martins LM, Fernandes VO, Carvalho MMD, Gadelha DD, Queiroz PC, Montenegro Junior RM. Type B insulin resistance syndrome: a systematic review. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;64(4):337-348.
6. Iseri K, Iyoda M, Shikida Y, et al. Rituximab for the treatment of type B insulin resistance syndrome: a case report and review of the literature. *Diabet Med*. 2017;34(12):1788-1791.
7. Semple RK, Williams RM, Dunger DB. What is the best management strategy for patients with severe insulin resistance? Clin Endocrinol. 2010;73(3):286–90.
8. Ros P, Colino-Alcol E, Grasso V, Barbetti F, Argente J. Síndrome de insulinorresistencia severa tipo A debido a mutación del gen del receptor de insulina. *An Pediatr (Barc)*. 2015;82(1):e30-e34.
9. Brown RJ, Cochran E, Gorden P. Metreleptin improves blood glucose in patients with insulin receptor mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):E1749-E1756.
10. Regan, F.M., Williams, R.M., McDonald, A. et al. (2010) Treatment with recombinant human IGF-I/rhIGFBP-3 complex improves metabolic control in subjects with severe insulin resistance. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.

Caso 15 HIPOGLUCEMIAS DE REPETICIÓN POR HIPERINSULINISMO ENDÓGENO: ¿UNA NUEVA ETIOLOGÍA?

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Caballero Segura, MJ; Fernández Peña, JI; Elizondo González, RL; Ariza Jiménez, JA; Cózar León, MV

- *UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital de Valme, Sevilla*

CASO CLÍNICO:

Presentamos el caso de un paciente que comienza a los 50 años con hipoglucemias sintomáticas de repetición.

ANTECEDENTES:

– Padre con diabetes mellitus tipo 2.
– Exfumador, bebedor moderado.
– Otitis media crónica colesteatomatosa, intervenida.
– Catarata congénita intervenida a los 3 años.

CURSO DE ENFERMEDAD:

En torno a los 50 años, el paciente comienza a presentar episodios esporádicos de clínica adrenérgica y neuroglucopénica con glucemia de 60 mg/dL que ceden tras la ingesta de alimentos azucarados. Ocurrían con mayor

BIOQUIMICA GENERAL

GLUCOSA	42	mg/dL	[76 - 110]
UREA	39	mg/dL	[10 - 50]
PROTEINAS TOTALES	7.4	g/dL	[6.6 - 8.7]
SODIO	139	mEq/L	[135 - 145]
POTASIO	3.8	mEq/L	[3.5 - 5]
URATO	5.5	mg/dL	[3.4 - 7]
CREATININA	1.09	mg/dL	[0.6 - 1.3]
CALCIO	9.6	mg/dL	[8.5 - 10.5]
AST	17	U/L	[5 - 37]

PERFIL LIPIDICO

COLESTEROL HDL Bu	44	mg/dL	[37 - 100]
COLESTEROL	159	mg/dL	[80 - 200]
TRIGLICERIDOS	112	mg/dL	[50 - 150]
COLESTEROL LDL Malo	93	mg/dL	

HEMOGLOBINA GLICOSILADA

HEMOGLOBINA GLICOSILADA	3.3	%	[3.6 - 5.4]

frecuencia en ayunas de madrugada, pero también antes de las comidas durante el día. Su Médico de Familia detecta glucemia basal de 42 mg/dL y HbA1c de 3,3%, derivándolo a Endocrinología. Durante los siguientes años, se realizan las siguientes pruebas: test de ayuno que objetiva hipoglucemias con insulina y péptido C inapropiadamente elevados (índice insulinemia/glucemia 0,61) y TAC y arteriografía abdominal que no evidencian lesiones pancreáticas. Se diagnostica hiperinsulinismo endógeno sin detección de insulinoma.

A los 56 años, aumenta la frecuencia de las hipoglucemias, iniciándose tratamiento con diazóxido con titulación de dosis progresiva hasta 250 mg/día y respuesta parcial disminuyendo las hipoglucemias. Se amplía el estudio, detectándose pico cromatográfico de gliclazida en muestra extraída durante hipoglucemia, que no se confirma en tres determinaciones posteriores; valores de proinsulina elevados, y Ac antiinsulina negativos. Se repite estudio de localización: TC, ecoendoscopia y arteriografía abdominal que resultan negativos y RM que describe discreto aumento de captación de contraste (indeterminado) en cabeza pancreática. Se solicita durante el mismo año nueva RM, que no confirma este hallazgo.

En el seguimiento posterior se disminuye la dosis de diazóxido progresivamente hasta 100 mg/día, manteniendo buena tolerancia. Entre los 63 y los 68 años aumenta paulatinamente la frecuencia de hipoglucemias y disminuyen los síntomas asociados. A los 68 años se vuelve a replantear el caso, realizándose un nuevo test de ayuno que resulta positivo con determinación de sulfonilureas negativa, otro estudio de localización (TC, RM y ecoendoscopia) sin hallazgos y un panel genético de diabetes MODY, que detecta mutación del gen GLIS3. Finalmente, un año después se decide solicitar PET-TC con 18F-FDOPA para completar el estudio, que muestra una captación homogénea de intensidad fisiológica descartando la presencia de insulinoma y haciendo poco probable la existencia de nesidioblastosis.

TC de Páncreas con contraste IV: páncreas disminuido de tamaño en la región del cuerpo, sin realces patológicos.

El gen GLIS3 tiene función activadora y represora de la trascripción en las células beta pancreáticas[1], e influye tanto en la diferenciación y proliferación de estas células como en su funcionamiento[2]. Las mutaciones en este gen son una causa conocida de diabetes neonatal permanente[1], y su delección postnatal también produce hiperglucemia, habiéndose asociado fenotípicamente a diabetes tipo 1 con insulinopenia y a diabetes tipo 2 con hiperinsulinemia[3]. Por ello, creemos que la presencia de esta mutación puede justificar el hiperinsulinismo endógeno de nuestro paciente.

BIBLIOGRAFÍA:

1. GLIS FAMILY ZINC FINGER PROTEIN 3; GLIS 3 [Internet]. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore MD. Actualizado en Diciembre 2016. Disponible en: https://www.omim.org/entry/610192.
2. Scoville D. Glis3 Regulates Pancreatic ß-Cell Development in Part through Coordination with Other Islet Transcription Factors. Diabetes. 2018 Jul; 67 (Supplement 1) 2135-P.
3. Wen X, Yang Y. Emerging roles of GLIS3 in neonatal diabetes, type 1 and type 2 diabetes. J Mol Endocrinol. 2017 Feb; 58 (2): 73-85.

Reunión de Casos Clínicos

"CARLOS SANTOS"

Sociedad Andaluza de Endocrinología,
Diabetes y Nutrición (SAEDYN)

ENDOCRINOLOGÍA

Caso 16 RETO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO DEL SÍNDROME DE CUSHING

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Serrano Laguna, MC; León Utrero, S; Redondo Torres, E; Andreo López, MC; Avilés Pérez, MD

- *Hospital Universitario San Cecilio, Granada*

INTRODUCCIÓN:

El síndrome de Cushing endógeno resulta de la exposición crónica a niveles elevados de cortisol secretado en la glándula suprarrenal. La enfermedad es el resultado de la hipersecreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) de un adenoma hipofisario en la mayoría de los casos (1). En, aproximadamente, el 10% de los casos, el síndrome de Cushing se desarrolla por hipersecreción de ACTH en tumores no hipofisarios con diferentes histopatológicos, y un número aún menor, los tumores de estirpe neuroendocrina son capaces de producir la hormona liberadora de la corticotropina (CRH).

CASO CLÍNICO:

Paciente derivada desde Atención Primaria por malestar general.

Antecedentes personales:

- Hipertensión arterial en tratamiento con enalapril 20mg/hidroclorotiazida 25mg.
- Hipotiroidismo autoinmune en tratamiento con levotiroxina 25 mcg.
- Cáncer ductal infiltrante en mama izquierda con receptores de estrógenos y progestágenos positivos tratado mediante tumorectomía y radioterapia externa en 2006. Tratamiento con tamoxifeno durante 5 años y acetato de goserelina trimestral. Alta por parte de Oncología tras 10 años de seguimiento libre de enfermedad.
- Síndrome del túnel del carpo bilateral.

Intervenciones quirúrgicas: cataratas.

Paciente de 62 años derivada en noviembre de 2017 a consulta de Endocrinología por cuadro de 3 meses de evolución consistente en empeoramiento del estado general, parestesias y acolchamiento de miembros superiores e inferiores, fascies redondeada y episodios de pérdida de memoria y mayor irritabilidad. Al revisar su historia médica, en ese tiempo, había acudido en varias ocasiones al servicio de Urgencias por crisis hipertensivas resueltas de forma parcial tras administración de antihipertensivos intravenosos.

En la exploración física destacaba:

TA 150/98 mmHg; TA 78lpm; Peso 69.8 Kg (-6Kg del habitual); Talla 159,5 cm; IMC 27,4 kg/m^2; porcentaje de pérdida de peso 7,89% en tres meses.

Fascies de luna llena, plétora facial. Obesidad de distribución troncular. Presencia de giba de búfalo. No acné, ni hipertricosis. No estrías, ligera fragilidad cutánea. Pérdida de masa muscular en miembros inferiores con presencia de varios hematomas en pantorrillas.

Ante sospecha de síndrome de Cushing se realiza analítica basal con los siguientes resultados:

Glucemia 127 mg/dl, HbA1c 6.3%, urea 134 mg/dl, creatinina 0.6 mg/dl, función hepática sin alteraciones, Na 143mEq/L, K 2.8mEq/L, TSH 0.86µUI/mL, FT4 0.9ng/dL, FT3 2.67pg/mL, ACTH 169 pg/ml, cortisol 30.9µg/dL, IGF-1 74.9 ng/ml, FSH 0.8mUI/ml, FH 0.2mUI/ml, estradiol 33, DHEA-S 238µg/dL, androstendiona 5.98ng/ml, Hb 15.8 g/dl, Hto 45.2%, leucocitos 15320 con neutrofilia 13160/µL y linfopenia 970/µL, plaquetas 345000/µL, coagulación sin alteraciones.

Las pruebas de screening resultaron patológicas, ante la no frenación de cortisol tras administración de 1 mg de dexametasona (33.6µg/dL) y la pérdida de ritmo circadiano ante un cortisol salival nocturno elevado (2.1 µg/dL). El test de frenación fuerte con 8 mg de dexametasona confirmaba la presencia de hipercortisolismo endógeno (23.9µg/dL)

Ante la presencia de niveles de ACTH elevados en el estudio inicial, se realiza resonancia de silla turna sin confirmarse adenoma en dicha localización, de ahí la realización del cateterismo de los senos petrosos. Tras su realización, no se objetiva gradiente central-periférico, orientando el diagnóstico a síndrome de Cushing ACTH dependiente de probable origen ectópico.

En TAC toracoabdominopélvico solo determinó la presencia de hiperplasia suprarrenal izquierda, quistes hepáticos simples y presencia de nódulo tiroideo subcentimétrico (ya valorado ecográficamente). Dichos hallazgos no se correspondían en el SPECT TC con lesiones de extirpe neuroendocrina.

Ante el hipercortisolismo de rápida evolución y la ausencia de localización, se inicia tratamiento con ketoconazol 200 mg cada 12h y suplementos de potasio oral. Durante el seguimiento en consulta, se objetiva normalización de cifras de cortisol y potasio aunque presencia de fracaso renal agudo (filtrado glomerular de 24 ml/min), atribuido a la administración de contrastes yodados, lo que limitaba la realización de pruebas de imagen periódicas.

Tras un año en tratamiento adrenolítico, se produce elevación de enzimas de citólisis como efecto secundario al ketoconazol lo que provoca disminuir dosis del fármaco y empeoramiento del control corticoideo. En este contexto, la paciente presenta mejoría de la función renal, por lo que se decide repetir TC toraco-abdomino-pélvico, objetivándose estabilidad de los hallazgos objetivamos en pruebas de imagen previas, junto a una imagen nodular en pulmón derecho de 8x5 mm, que al completar con imagen funcional no mostraba avidez por FDG.

Ante el escaso margen terapéutico, se presenta caso en sesión multidisciplinar, decidiéndose lobectomía del lóbulo medio, previo consentimiento de la paciente. En el control hormonal postcirugía se objetivaron normalización de cifras de cortisol sérico (16.1 µg/dL), salival nocturno y urinario, ACTH (43.2 pg/ml) y cifras de potasio, por lo que se decidió suspensión de ketoconazol.

La anatomía patológica reveló la presencia de tumor cardinoide típico de 9x92 mm de patrón trabecular con ausencia de invasión linfovascular y/o perineural (índice mitótico <2 Ki67 <5%); inmunohistoquimica: cromogranina sinaptofisina CD56 positiva, tinción para ACTH negativa, y CRH no disponible en el tratamiento del diagnóstico.

Tras un año de seguimiento en consulta, la paciente presenta síndrome de Cushing en remisión, sin necesidad de tratamiento médico y mejoría de la comorbilidad asociada a este proceso, dando lugar a la suspensión del tratamiento antihipertensivo.

DISCUSIÓN:

Este caso nos permite realizar una revisión de las causas de síndrome de Cushing ectópico, ante la imposibilidad de cerrar el diagnóstico de nuestra paciente, al tener una tinción para ACTH negativa y no tener disponibilidad de realizar la de CRH en el momento del diagnóstico. Ambas causas, son etiologías raras del síndrome de Cushing, existiendo muy escasa experiencia en este tipo de casos, por su baja prevalencia. La fuente de ACTH suele corresponder a neoplasias con diferenciación neuroendocrina de localización y agresividad muy variables. En el 60% de los casos el tumor es intratorácico (carcinoma microcítico de pulmón, carcinoide bronquial y tímico). El resto está constituido fundamentalmente por tumores neuroendocrinos (TNE) pancreáticos, feocromocitomas y carcinomas medulares de tiroides (2,3).

El síndrome de Cushing secundario a producción ectópica de CRH es una enfermedad extremadamente rara. De predominio masculino y más frecuente entre la quinta y la séptima década de la vida (4).

La localización de los tumores que originan este síndrome es superponible a los productores de ACTH, siendo la localización más frecuente en feocromocitoma y cáncer medular de tiroides (5). También hay casos descritos de síndrome de Cushing productor de CRH en tumor carcinoide bronquial, como hemos presentado en el caso anterior, timomas y tumores neuroendocrinos de páncreas.

A nivel de laboratorio, el hipercortisolismo objetivado en los tumores productores de CRH es más elevado que el observado en los pacientes con enfermedad de Cushing o Cushing ectópico productor de ACTH, aunque el resto de los hallazgos analíticos no nos hacen sospechar a la producción anómala de hormona liberadora de corticotropina, al no tener dicha determinación de rutina. Según revisiones realizadas, en algunos casos de producción de CRH, ésta no se ha determinado previo al diagnóstico inmunohistoquímico, como consecuencia de la producción hormonal cíclica.

El tratamiento quirúrgico es de elección con objetivo R0. En aquellos casos en los que la extensión no permita este tratamiento nos valdremos del tratamiento médico con inhibidores de la esteroidogénesis o bien de tratamiento quimio o radioterápico, para el control del hipercortisolismo. Para aquellos casos en los que estas medidas fuesen insuficientes, la suprarrenalectomía bilateral queda como tratamiento de última línea para el control de su hiperproducción corticoidea.

Es importante un adecuado diagnóstico diferencial en este tipo de casos con la producción anómala de ACTH ya sea de origen hipofisaria o ectópica, ya que casos leves de síndrome de Cushing ectópicos por CRH han llevado a diagnósticos erróneos con las dos anteriores entidades y con ello a tratamientos quirúrgicos no efectivos.

El pronóstico es infausto en la mayoría de los casos a pesar de tratamiento dirigido, con una media de supervivencia de 6 meses tras el diagnóstico. El mal pronóstico parece ser secundario a la naturaleza invasiva de los tumores subyacentes y también al hecho de que la mayoría pacientes han sido diagnosticados cuando la enfermedad había estado en estadios avanzados con metástasis locales y distantes. Parece ser que en feocromocitomas productores de CRH la suprarrenalectomía permitió la resolución completa del síndrome de Cushing, mejorando el pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Loriaux DL (2017) Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. N Engl J Med 376(15):1451–1459.
2. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J,Reznek RH, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome:clinical features, diagnosis, management, and long-termfollow-up. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:371---7.4.
3. Araujo Castro, M., Palacios García, N., Aller Pardo, J., Izquierdo Alvarez, C., Armengod Grao, L., & Estrada García, J. (2018). Síndrome de Cushing ectópico: descripción de 9 casos. Endocrinología, Diabetes y Nutrición, 65(5), 255–264. doi:10.1016/j.endinu.2018.02.001
4. Nakhjavani, M., Amirbaigloo, A., Rabizadeh, S., Rotondo, F., Kovacs, K., & Ghazi, A. A. (2019). Ectopic cushing's syndrome due to corticotropin releasing hormone. Pituitary. doi:10.1007/s11102-019-00965-9
5. Shahani S, Nudelman RJ, Nalini R, Kim H-S, Samson SL (2010). Ectopic corticotropin-releasing hormone (CRH) syndrome from metastatic small cell carcinoma: a case report and review of the literature. Diagn Pathol 5(1):56

Caso 17 DESARROLLO DE ANTICUERPOS ANA INDUCIDO POR TRATAMIENTO ESTROGÉNICO

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Sánchez Toscano, E; Mateo Gavira, I; Medina Rivero, D; Lara Barea, A; Aguilar Diosdado, M

- *Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz)*

CASO CLÍNICO:

Mujer de 36 años en seguimiento por insuficiencia ovárica precoz de origen idiopático. Sin antecedentes familiares de interés. Antecedente de menarquia a los 12 años con menstruaciones regulares hasta los 18 años, momento en que comienza con baches amenorreicos de hasta 8 meses de duración. Analíticamente se objetiva hipogonadismo hipergonadotrópico con autoanticuerpos ováricos negativos, cariotipo normal y ecografía ginecológica en la que se aprecia útero de aspecto normal con discreta atrofia ovárica bilateral. Anticuerpos antiadrenales y anti-TPO negativos. Ha realizado tratamiento con anticonceptivos combinados desde el diagnóstico, tan sólo interrumpido temporalmente durante 9 meses para inicio de protocolo de inseminación con ovodonación que no concluyó.

A los 10 años de tratamiento hormonal sustitutivo, desarrolla un cuadro de poliartralgias que empeora en los primeros días del tratamiento estrogénico. Asocia dactilitis de manos y pies y episodios de angioedemas articulares. No fiebre acompañante. Tampoco presenta deformidades articulares, dolor abdominal ni edemas a nivel facial o genital. En el estudio solicitado por Reumatología se objetiva: radiografías y gammagrafía ósea sin hallazgos significativos, estudio densitométrico dentro de la normalidad y en el estudio de autoinmunidad se objetivan niveles positivos de anticuerpos ANA con patrón homogéneo y título 1/320. El resto de anticuerpos (anti-histonas, anti-dsDNA, anti-nucleosomas, anti-ribosomas, anti-fosfolípidos, ENA, anti-adrenal, anti-ovario, antipéptidos citrulinados, ANCA-MPO, ANCA-PR3 y asociados a síndromes poliglandulares autoimnunes) son negativos. Asimismo, se descarta angioedema por defectos hereditarios o adquiridos de proteínas del sistema de complemento. Tras la suspensión del tratamiento estrogénico desaparece la sintomatología. Finalmente, se cataloga como cuadro de angioedema y ANA inducido por estrógeno sin criterios de lupus eritematoso sistémico. Actualmente, sin tratamiento hormonal sustitutivo, se mantiene asintomática.

DISCUSIÓN:

El fallo ovárico prematuro (FOP) o insuficiencia ovárica prematura es un cese de la función ovárica antes de los 40 años, tanto de la función hormonal como génesica, bien por agotamiento folicular (debido a una dotación insuficiente de folículos al nacimiento o a una destrucción acelerada de ovocitos) o por alteraciones en el mecanismo de maduración folicular. Esta situación no siempre se traduce en una menopausia temprana puesto que la mitad de mujeres con FOP pueden recuperar la función ovárica de forma intermitente e imprevisible. Afecta a 1 de cada 100 mujeres, siendo menor su frecuencia a menor edad.

En la mayoría de los casos, se desconoce la etiología de este cuadro aunque se han descrito múltiples causas:

– Genéticas. Los genes que con mayor evidencia se asocian a FOP son FMR1, FMR2 y BMP15, así como deleciones o translocaciones que afectan a una región crítica del brazo Xq dado que en esta zona hay múltiples genes implicados en el desarrollo ovárico y/o la ovogénesis.

– Autoinmunes. Pese a que se han investigado varios tipos de autoanticuerpos como marcadores de autoinmunidad frente al tejido ovárico, ninguno ha sido validado para uso clínico en el diagnóstico de FOP. En la práctica clínica, su diagnóstico se basa en la identificación de otras enfermedades autoinmunes coexistentes (como alteraciones tiroideas, vitíligo, diabetes mellitus tipo 1, insuficiencia suprarrenal, miastenia gravis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico,…). El FOP se ha asociado al síndrome poliglandular autoinmune, especialmente a los tipos I y III.

– Enzimáticas. El FOP puede estar en relación con un déficil de galactosa-1-fosfato uridil transferasa y de 17 α-hidroxilasa.

– Iatrogénicas. En este grupo se incluyen la cirugía pélvica con potencial daño sobre el ovario, la radioterapia (una radiación sobres los ovarios superior a 9 Grays puede ocasionar infertilidad) y los agentes citotóxicos empleados en procesos neoplásicos que afectan a la estructura y función de la granulosa y los ovocitos.

– Toxinas ambientales e infecciones víricas.

Las manifestaciones clínicas del FOP son menstruaciones irregulares con tendencia a la amenorrea, infertilidad, crisis vasomotoras, insomnio, irritabilidad, sequedad, atrofia vaginal y complicaciones secundarias a los niveles bajos de estrógenos (especialmente el incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular y osteoporosis).

El método diagnóstico con mejor valor predictivo de la reserva ovárica es el recuento de folículos antrales (RFA) mediante ecografía transvaginal. Un volumen ovárico disminuido y un flujo vascular reducido en la fase folicular precoz también son marcadores ecográficos sugestivos de FOP aunque menos sensible que el RFA. En cuanto a los marcadores hormonales, los más empleados son la FSH sérica, la hormona antimülleriana (HAM) y la inhibina B. Una FSH sérica determinada en fase folicular precoz por encima de 10 UI/L es indicativo de reserva ovárica reducida, aunque dado que su secreción depende de la adenohipofisis, es un marcador limitado. La HAM, producida por los folículos primordiales y los folículos en crecimiento, es el marcador hormonal más precoz de la reducción de reserva ovárica. La inhibina B es una glucoproteína producida por las células de la granulosa y de la teca del ovario cuya secreción desciende sustancialmente durante el proceso de agotamiento ovárico siendo responsable del incremento de FSH, pero no hay consenso en la determinación de un valor umbral dada la gran variabilidad interpersonal. En caso de dudas diagnósticas, se disponen de test dinámicos para valorar la reserva ovárica como el test de clomifeno y el test de estimulación con análogos de GnRH.

Debido a las consecuencias del mantenimiento de un estado de hipoestrogenismo (principalmente el riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular y osteoporosis), en toda mujer con FOP y deseo genésico se aconseja iniciar terapia hormonal sustitutiva (THS) con estrógenos y progestágenos lo antes posible y mantenerla hasta aproximadamente los 50 años, que es la edad promedio de aparición de la menopáusica fisiológica. En mujeres jóvenes sin deseos genésicos pueden emplearse anticonceptivos hormonales (que contienen concentraciones de estrógenos superiores a las de la THS).

Los efectos secundarios más frecuentemente asociados al empleo de THS son trombosis venosa (particularmente durante el primer año de uso de la THS y a expensas de su administración oral ya que la administración parenteral evita el fenómeno de primer paso hepático), cambios en el perfil lipídico (aumento de colesterol y triglicéridos), riesgo de colelitiasis y neoplasia de mama (especialmente cuando se emplean gestágenos asociados a los estrógenos), así como un aumento de las reacciones inflamatorias y de la percepción del dolor.

Con respecto a la patología articular que presentó la paciente del caso expuesto, en la literatura no hay unanimidad en cuanto a la influencia de los estrógenos sobre la osteoartritis. Sin embargo, la mayoría de estudios sugieren una menor aparición de enfermedad degenerativa articular y de progresión radiológica a la esperada para la edad en pacientes con THS, lo cual podría estar justificado por el hallazgo de receptores estrogénicos en el cartílago articular. Todavía es preciso el desarrollo de estudios a largo plazo para profundizar en este tema. Tampoco existen casos descritos de positivización de anticuerpos antinucleares con el uso de anticonceptivos.

En un estudio de cohortes prospectivo que incluyó a 121.645 mujeres que estuvieron en seguimiento durante un periodo de 2 años, el empleo de la anticoncepción oral se asoció con un riesgo ligeramente mayor de desarrollar lupus eritematoso sistémico (LES). Sin embargo, no se observó una relación directa entre la duración del tratamiento con anticonceptivos orales o el tiempo transcurrido desde el inicio de dicho tratamiento y el riesgo de desarrollo de LES. Asimismo, en una reciente revisión sistemática de LES y contracepción, no se demostró un empeoramiento de la actividad de la enfermedad con el empleo de un aporte exógeno de estrógenos en mujeres con LES estable o inactivo, siendo su uso permitido en pacientes con enfermedad estable y no grave, sin factores de riesgo de trombosis.

En resumen, se trata de un caso poco frecuente de desarrollo de un cuadro de artritis de origen autoinmune inducido por el tratamiento estrogénico en una paciente con FOP, entidad que se debería tener presente en el abordaje clínico-terapéutico de esta patología.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Jankowska K. Premature ovarian failure. Menopause Rev. 2017;16(2):51-6.
2. Komorowska B. Autoinmune premature ovarian failure. Menopause Rev. 2016;15(4):210-4.
3. Sisó C, Martínez-Serrano MJ, Castelo-Branco C. Fallo ovárico prematuro. REVCOG. 2009;14(4):170-7.
4. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. Human Reproduction Update. 2005;11(4):391-410.
5. Pacheco J. Premature ovarían failure. An Fac Med. 2010;71(3):191-200.
6. Sánchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, Hunter DJ, Speizer FE, Colditz GA. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. Arthritis and Rheumatism. 1997;40(5):804-8.
7. Coloma JL, Castelo-Branco C. Menopausia: Diferentes puntos de vista sobre la terapia hormonal. REVCOG. 2008;13(4):137-46.
8. Gensous N, Doassans-Comby L, Lazaro E, Duffau P. Systemic lupus erythematosus and contraception: A systematic literature review. Rev Med Interna. 2017;38(6):358-67.
9. Calvo-Alén J, Mata C, Aurrecoechea. Utilización de terapias hiperestrogénicas en el lupus eritematoso sistémico. Reumatol Clin. 2010;6(5):264-7.

Caso 18

PRESENTACIÓN ATÍPICA DE UN PACIENTE CON FEOCROCITOMA. NO SIEMPRE LA HTA ES EL SÍNTOMA PRINCEPS

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Remón Ruiz, PJ; Del Can Sánchez, DJ; Deniz García, A; Piñar Gutiérrez, A; De Lara Rodríguez, I; Soto Moreno, A; Pumar López, A

- *Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío,Sevilla*

CASO CLÍNICO:

Un varón de 41 años de edad fue remitido a Consulta de Endocrinología por hiperhidrosis. El paciente refería presentar hiperhidrosis continua y de larga evolución (más de 15 años) y fundamentalmente en cara, cuello y tronco. No tenía carácter episódico, aunque sí fluctuaciones, pero no presentando en los momentos de mayor intensidad, otra clínica propia de hipersecreción adrenérgica –cefalea, palpitaciones o HTA–.

Refería como único antecedente de interés, tener una HTA, presumiblemente bien controlada con IECA, Tiazida y Antagonista del Calcio (Enalapril 20 mg, Hidroclorotiazida 12,5 mg y Amolidipino 5 mg). Si bien, durante la fase de estudio, presentó cifras de TA en torno a 150/90 mm Hg.

Se le solicitaron T4 libre-TSH (que resultaron normales) y catecolaminas urinarias (a pesar de la baja sospecha de Feocromocitoma). Dichas catecolaminas urinarias resultaron muy elevadas {metanefrinas 3,3 nmol/mgCr (VNR: <0,9 nmol/mgCr), normetanefrinas 28 nmol/mgCr (VNR <2 nmol/mgCr), Ácido Vanilmandélico 272 nmol/mgCr (VNR<45,2 nmol/mgCr)} y diagnósticas de Feocromocitoma/Paraganglioma.

En RMN de suprarrenales efectuada, se detectó gran masa adrenal izquierda de 9,8 cm en eje craneocaudal y 13,1 x 6,8 cm en axial, que no invadía estructuras vecinas pero sí desplazaba el polo superior de riñón izquierdo y cuerpo y cola de páncreas. La intensidad de señal interna era hipointensa en secuencias ponderadas en T1 y marcadamente hiperintensa en secuencias ponderadas en T2.

La clínica, aunque de baja sospecha -hiperhidrosis mantenida- junto a las metanefrinas y Ác Vanidilmandélico francamente elevados, y la gran masa adrenal izquierda detectada en la RMN con características radiológicas específicas, nos permitió realizar el diagnóstico de Feocromocitoma.

Se inició tratamiento alfa-bloqueante prequirúrgico con Fenoxibenzamina 10 mg cada 12 h, que se le incrementó a 20 mg/12 h y que permitió la suspensión de la medicación antiHTA previa, consiguiéndose la remisión de la hiperhidrosis y el control de la TA (cifras en torno a 100/65 mm Hg). Presentó como efectos secundarios de la medicación taponamiento nasal y eyaculación retrógrada.

Varios días antes de la intervención, se inició tratamiento ß-bloqueante (Propanolol 10 mg/8 h).

Además, se solicitó estudio genético para mutaciones asociadas al síndrome de Feocromocitoma-Paraganglioma Hereditario (SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB, SDHA, MAX, RET, VHL,

KIF1B, FH) que fue negativo para dichas mutaciones.

A continuación, fue sometido a suparreranalectomía izquierda, que resultó curativa.

La Anatomía Patología de la pieza quirúrgica fue de Feocromocitoma de 12 cm de tamaño, con cambios hemorrágicos.

Si bien, la cirugía resultó exitosa y curativa, con remisión de la clínica del paciente y resolución de su HTA. El paciente presentó un postoperatorio tórpido con inestabilidad hemodinámica por vasoplejia que requirió tratamiento con aminas (noradrenalina y adrenalina) y terlipresina. Posteriormente, desarrolló una fístula quilosa que resolvió con tratamiento conservador.

DISCUSIÓN:

Con este caso queremos resaltar la crucial necesidad de hacer despistaje de feocromocitoma en pacientes con hiperhidrosis mantenida. Más aún, si es joven y presenta HTA, aunque esta última, no sea un síntoma primordial.

La hiperhidrosis afecta casi al 3% de la población. Consiste en sudación excesiva, como consecuencia de la hiperactividad de las glándulas sudoríparas. Se considera localizada, cuando se limita de forma exclusiva a la cara, palmas de manos, plantas de pies y axilas, y suele ser de etiología idiopática. Por el contrario, la hiperhidrosis generalizada puede acompañar a un proceso febril, ser secundaria a la toma de fármacos (fisostigmina, pilocarpina, antidepresivos tricíclicos) o a alteraciones endocrinas subyacentes (hipoglucemia, tirotoxicosis y o feocromocitoma) siendo debida a una descarga adrenérgica –sistema autónomo simpático y medula adrenal– .[3-4]

La detección precoz del feocromocitoma es esencial, ya que su tratamiento médico o quirúrgico previene complicaciones cardiovasculares[5], que pueden ser incluso fatales. Los pacientes con feocromocitoma e hipertensión tienen un riesgo 14 veces superior de padecer eventos cardiovasculares cono el Infarto Agudo de Miocardio o Accidente CerebroVascular.[6-7]

Además, el hecho de ser, en un 1/3 de los casos, debido a mutaciones germinales, estamos obligados a hacer estudio genético de las mutaciones asociadas al síndrome de Feocromocitoma-Paraganglioma Hereditario[8-9], como se hizo en nuestro paciente, que resultó negativo.

Tras el diagnóstico, nuestro paciente fue sometido a una suprarrenalectomía curativa, tras su tratamiento α y ß bloqueante previo preceptivo.

Concluimos con este caso que el feocromocitoma es una entidad que por la necesidad de requerir un diagnóstico y abordaje precoz para evitar complicaciones vasculares, potencialmente fatales, debe ser sospechado en pacientes con clínica sutil, como puede ser la hiperhidrosis mantenida de nuestro paciente.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jun;99(6):1915-42.

2. Ariton M, Juan CS, AvRuskin TW. Pheochromocytoma: clinical observations from a Brooklyn tertiary hospital. Endocr Pract. 2000;6:249 –252.

3. Callejasa MA, Grimaltb R, Cladellas E. Actualización en hiperhidrosis. Actas Dermosifiliogr. 2010;101(2):110–118.

4. Strutton DR, Kowalski JK, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: Results from national survey. J Am Acad Dermatol. 2004;51:241–8.

5. Florentine S., Gurpreet A., Beuschlein F. Perioperative management of endocrine active adrenal tumors. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 2018.

6. Prejbisz A., Lenders J. W., Eisenhofer G., Januszewicz A. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. Journal of Hypertension. 2011;29(11):2049–2060.

7. Stolk RF, Bakx C, Mulder J, Timmers HJ, Lenders JW. Is the excess cardiovascular morbidity in pheochromocytoma related to blood pressure or to catecholamines? J Clin Endocrinol Metab. 2013;98: 1100 –1106.

8. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, et al. Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med. 2002; 346:1459 –1466.

9. Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL, Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. Horm Metab Res. 2012;44:328–333.

Caso 19 CUANDO LA CIRUGÍA NO LO ES TODO EN EL ABORDAJE DEL PARAGANGLIOMA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

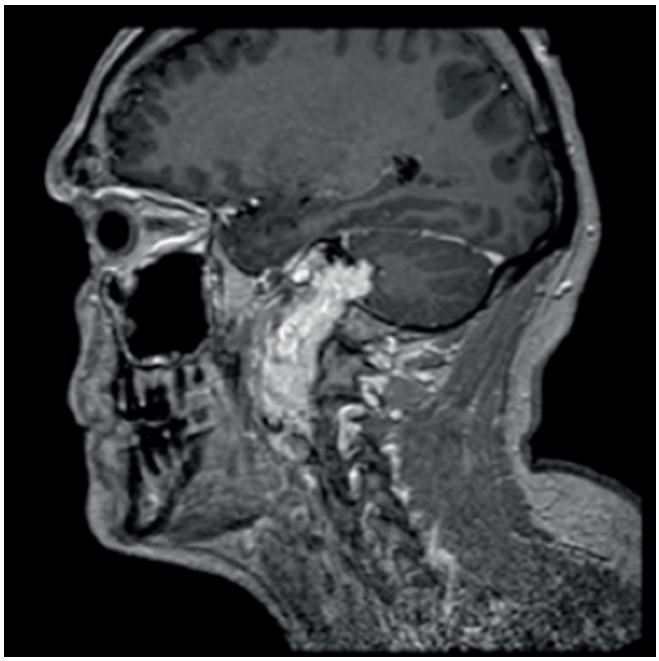
Del Can Sánchez, DJ; Romero Lluch, A; Dueñas Disotuar, S; Soto Moreno, A; Navarro González, E

- *Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)*

CASO CLÍNICO:

Se presenta el caso de un paciente de 49 años sin antecedentes personales de interés pero entre cuyos antecedentes familiares destacaba una hermana con tumoración cervical vascularizada en estudio y madre hipertensa. Consultó con otorrinolaringología (ORL) por presentar molestias en faringe y oído derecho de 4 años de evolución, asociando además una masa laterocervical izquierda detectada en los últimos meses. La clínica referida propició que se solicitara estudio de imagen del cuello (TAC en primera instancia, y posteriormente RMN), que reveló la presencia de dos masas de apariencia sólida hipervascularizadas. Ambas lesiones, una a cada lado del cuello, fueron informadas como sugestivas de paragangliomas (PGL). La derecha, como PGL vagal de 6.7 cm cuyo extremo superior invadía la base del cráneo (Figura 1). La izquierda, como PGL carotídeo de 5.2 cm (Figura 2).

Figura 1: *RM (Corte axial): Masa hipervascular de 6.7 cm sugerente de PGL vagal derecho con invasión intracraneal*

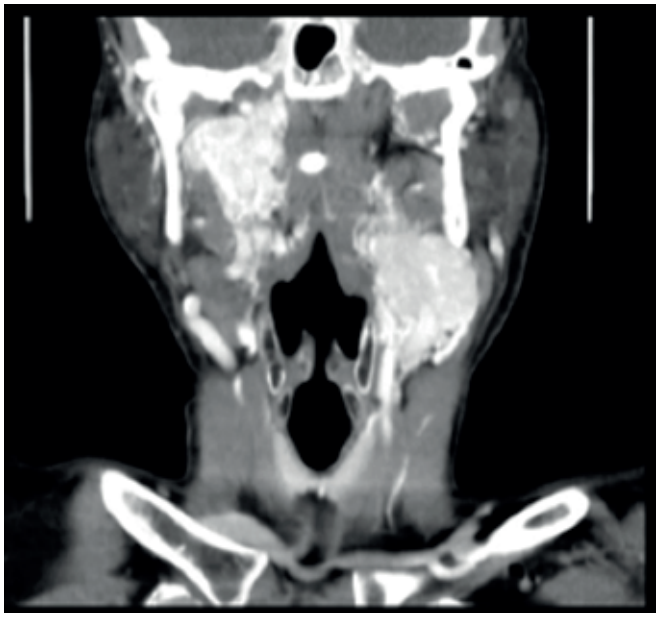


Dados los resultados de las pruebas de imagen, el paciente fue derivado a Endocrinología.

Tras valoración en nuestra consulta, ante la sospecha de síndrome genético (varón joven con PGL cervical bilateral), se amplió el estudio con:

- PET/TAC con ^{18}F-FDOPA para descartar lesiones adicionales. El estudio demostró ambos PGLs cervicales ya conocidos y otra lesión abdominal paraaórtica de 3 cm también compatible con PGL (aunque con menor grado de captación) (Figura 3).
- Determinación de catecolaminas y metabolitos en orina de 24h, para descartar funcionalidad, que puso de manifiesto una elevación de normetanefrinas de 1006 mcg/g Cr [VN 0-366] y de 3-metoxitiramina de 1662 mcg/gCr [VN 0-288].
- Estudio genético (secuenciación masiva de todos los genes conocidos implicados en el desarrollo de PGL-Feocromocitoma), que fue positivo para la mutación C.[293G>A];[=] del gen SDHB (succinato deshidrogenasa B), responsable del Síndrome de PGL-Feocro-

Figura 2: *TC (corte coronal): PGL izquierdo de 5.2 cm rodeando al glomus carotídeo. Se observa también el PGL vagal derecho*



mocitoma tipo 4. Posteriormente se estudió a sus familiares de primer grado, siendo su madre positiva, sin detectar más casos en la familia.

- Gammagrafía de receptores de somatostatina (Tc^{99m} octreótido), de cara a posibilidad de tratamientos futuros, que reveló alto grado de captación las dos lesiones cervicales y moderado grado de captación la lesión abdominal paramedial izquierda.
- TAC C/C de tórax y abdomen para descartar lesiones DOPA negativas, que no evidenció nuevas lesiones.

Para organizar el manejo terapéutico, dada la multitud de lesiones y la compleja localización, especialmente del PGL vagal derecho por su extensión a base de cráneo, se consultó con las distintas especialidades involucradas en comité multidisciplinar (Cirugía endocrina, Otorrinolaringología, Maxilofacial y Neurocirugía). Se decidió de manera conjunta en un primer tiempo resección del PGL abdominal (que presentaba la menor captación de DOPA y por tanto menor grado de diferenciación) y posteriormente radioterapia de ambos PGLs cervicales (por alta probabilidad de complicaciones derivadas de una intervención), sin descartar en un futuro, abordaje quirúrgico de los mismos en caso de recrecimiento.

Figura 3: *PET FDOPA Cuerpo Entero. Paraganglioma cervical derecho(a), cervical izquierdo(b), paraaórtico izquierdo(c)*

Aunque el paciente negaba HTA, palpitaciones u otra clínica sugerente de crisis catecolaminérgicas, sí que presentaba elevación de catecolaminas en orina, por tanto, iniciamos alfabloqueo con doxazosina 1mg/día como preparación a la cirugía.

El paciente fue intervenido del PGL abdominal sin incidencias mediante laparotomía. La histología confirmó que se trataba de un PGL de 3 cm que respetaba márgenes. Tras la cirugía, se evidenció normalización de la normetanefrina y persistencia de la elevación de 3-metoxitiramina (1325 µg/g Creat [VN 0-288]). Por este motivo, pensamos que el PGL abdominal era productor de normetanefrina (ya normalizada tras la intervención quirúrgica), mientras que la secreción dopaminérgica podría proceder del/los PGLs cervicales, aún presentes en el paciente.

Por último, el paciente ha recibido radioterapia modulada volumétricamente mediante arcoterapia (VMAT) basada en la TAC con fotones de 6 MV hasta alcanzar 50 Gy en cada uno de los PGLs, siendo la terapia bien tolerada y únicamente presentando xerostomía y eritema en zona radiada como efectos adversos. Cuatro meses tras la radioterapia, se aprecia discreta disminución en tamaño de ambos PGLs cervicales y ausencia de recidiva de la lesión abdominal intervenida.

DISCUSIÓN:

El estudio genético del presente caso detectó la mutación del gen que codifica la enzima Succinato Deshidrogenasa B (SDHB). La alteración genética de este gen caracteriza al Síndrome de PGL-Feocromocitoma Hereditario tipo 4.

La enzima SDHB desempeña su función principal como supresora de tumores. Los PGLs asociados a la mutación SDHB, son tumores de crecimiento lento, pero hasta un tercio de ellos pueden desarrollar metástasis (1)(2). Presentan una penetrancia del 22% a los 60 años de edad (2). Se trata de una mutación de alto riesgo que sigue una herencia autosómica dominante y que condiciona el tipo de abordaje terapéutico y la periodicidad del seguimiento a realizar.

El 25-50 % de los pacientes con este síndrome asocian PGLs de cabeza y cuello y el 25-50% PGLs torácico-abdominales o feocromocitomas (2). Las pruebas de imagen realizadas en nuestro caso detectaron 3 PGLs (uno abdominal secretor de normetanefrina, y dos cervicales, productores de dopamina). La literatura reporta que menos del 10% de los PGLs de cabeza y cuello son productores de catecolaminas dada su naturaleza parasimpática. La mayoría (el 65 %) de los PGLs de Cabeza y Cuello suelen estar asociados a mutaciones en SDHD (50%) (que caracteriza al Síndrome de PGL-Feocromocitoma Hereditario tipo 1). Un 20-35% de los PGLs de Cabeza y Cuello están asociados a mutaciones en SDHB y un 15% a SDHC (4).

Los PGLs asociados a SDHB pueden ser menos diferenciados y producir también catecolaminas de la vía dopaminérgica. Por ello, la elevación de 3-metoxitiramina en orina de 24h, presenta un 98,1% de especificidad para su diagnóstico (5). La agresividad de este tipo de mutación también se manifiesta en el tipo de lesión. En el caso que se presenta, el PGL izquierdo rodea la carótida completamente. El derecho, se extiende hacia la base del cráneo atravesando bruscamente el agujero rasgado posterior, por donde pasa acompañado de la vena yugular y los pares craneales IX, X y XI.

El abordaje de terapéutico depende en gran parte de la localización y la extensión de los PGLs. Las principales modalidades de tratamiento de los PGLs de cabeza y cuello son la cirugía y la radioterapia estereotáctica fraccionada

(REF) (3). La cirugía, suele estar indicada en PGLs carotídeos y vagales bajos de pequeño tamaño, especialmente cuando no engloban completamente la carótida. Sin embargo, la radioterapia puede desempeñar un papel más importante con tumores más invasivos o extensos y en pacientes mayores. También se puede optar por la observación, salvo si hay progresión o alta probabilidad de complicaciones, gran tamaño, neoplasia maligna o mutación agresiva (3).

Siempre que sea posible, la escisión quirúrgica completa del tumor es el tratamiento de elección. En general, la resección total del tumor es posible en el 90-97% de los casos con una baja tasa de mortalidad quirúrgica (0-2,7%). Sin embargo, la cirugía de PGLs vagales próximos a la base del cráneo se asocia un 98% de parálisis postquirúrgica de pares craneales bajos (3). La morbilidad de la cirugía ha propiciado que vayan ganando terreno modalidades de tratamiento menos invasivas como la REF.

La RFE ofrece el control local impidiendo la progresión del tumor a corto-medio plazo (primeros 25 años post RFE) en el 88-100 % de los pacientes, logrando incluso en el 30-50% de los casos la reducción tumoral. Además, el 50-100% de los pacientes refieren mejoría sintomática. La REF presenta mayor eficacia que la cirugía en tumores de la base del cráneo (95% vs 86%) (3). Sin embargo, a largo plazo, la tasa de pacientes con control tumoral disminuye al 70 % (3).

La importancia de este caso radica en ver que no existe una única estrategia óptima de tratamiento en este síndrome y para escoger la opción terapéutica más adecuada se deben tomar las decisiones en el seno de un comité multidisciplinar considerando numerosas variables como la localización anatómica, la afectación de estructuras nobles antes y tras la cirugía, la funcionalidad, la presencia de receptores de Somatostatina y la posibilidad de curación según el tratamiento escogido. Como se ha referido anteriormente, dada la posibilidad de complicaciones con el abordaje quirúrgico de estos PGLs cervicales debido a las estructuras nobles colindantes, se descartó nueva actitud quirúrgica en un primer tiempo, optando por la radioterapia como opción más segura. En cualquier caso, no se invalidó la posibilidad de cirugía en un segundo tiempo si fuera preciso por crecimiento del PGL carotídeo izquierdo.

La constante mejora en el diagnóstico por imagen, cirugía y técnicas de radiación han llevado a un nivel más seguro el manejo de estos tumores, pero todavía hay muchos retos terapéuticos, y ningún algoritmo de tratamiento que se haya acordado hasta ahora. Aún no se ha definido la estrategia óptima de tratamiento para el PGL de cabeza y cuello.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Cristóbal Bernardo-Castiñeira, Nuria Valdés, Lucía Celada, Andrés San José Martinez, I Sáenz-de-Santa-María, Gustavo F Bayón, Agustín F Fernández, Marta I Sierra, Mario F Fraga, Aurora Astudillo, Paula Jiménez-Fonseca, Juan Carlos Rial, Miguel Ángel Hevia M-DC. Epigenetic Deregulation of Protocadherin PCDHGC3 in Pheochromocytomas/Paragangliomas Associated With SDHB Mutations. J Clin Endocrinol Metab. 104(11):5673–5692.
2. Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma. N Engl J Med. 2019;381(6):552–65.
3. Capatina C, Ntali G, Karavitaki N, Grossman AB. The management of head-and-neck paragangliomas. Endocr Relat Cancer. 2013;20(5):291–305.
4. Taïeb D, Kaliski A, Boedeker CC, Martucci V, Fojo T, Adler JR, et al. Current approaches and recent developments in the management of head and neck paragangliomas. Endocr Rev. 2014;35(5):795–819.
5. Wang K, Gao X, Cong H, Zhang W, Shi X, Dai S, et al. Stability and reference intervals of spot urinary fractionated metanephrines and methoxytyramine by tandem mass spectrometry as a screening method for pheochromocytoma and paraganglioma. Endocrine. 2020.

Caso 20

CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES Y FEOCROMOCITOMA: MÁS ALLÁ DEL RET

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

León Idougourram, S; Gálvez Moreno, MA; Alcántara Laguna, MD; Moreno Moreno, P; Herrera Martínez, AD

- *Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba*

PRESENTACIÓN DEL CASO:

Presentamos el caso de una mujer de 54 años que comenzó seguimiento en nuestro servicio en 2004 por Bocio multinodular. Tras PAAF tiroidea que mostró proliferación folicular, la paciente fue intervenida mediante tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar. En la anatomía patológica se detectó en el lóbulo tiroideo derecho un carcinoma medular de 1.8 cm limitado al tiroides y un nódulo coloide de 2.3 cm. Se llevó a cabo el análisis molecular directo de los exones 10, 11, 13, 14, 15 y 16 del proto-oncogén *RET* siendo negativo. Durante el seguimiento la paciente presentó niveles de calcitonina y CEA dentro de la normalidad. Requirió tratamiento sustitutivo por hipotiroidismo postquirúrgico y no presentó hipoparatiroidismo.

En 2013 es diagnosticada de hipertensión arterial (HTA) a raíz de episodio de trombosis venosa retiniana. Cuatro años después comienza con nerviosismo, pérdida de peso y mal control domiciliario de tensión arterial. La paciente consultó en otro centro hospitalario y fue intervenida ese mismo año de un feocromocitoma derecho. El estudio molecular del gen *RET* en sangre periférica realizado en dicho centro resultó negativo. No se detectaron mutaciones puntuales en los exones 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 15 y 16 ni tampoco ninguna otra mutación asociada al síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2). El estudio del metabolismo cálcico fue normal. Se repitió el estudio genético del gen *RET* por segunda vez siendo negativo.

Dado estos resultados, se enviaron ambas muestras tumorales al CNIO. El análisis genético mostró un feocromocitoma esporádico por mutación somática C.1063-2A>G y cáncer medular de tiroides sin mutaciones en los exones 16 de *RET*, ni en los exones 2 y 3 de *HRAS* y *KRAS*.

DISCUSIÓN:

En este caso índice confluyen dos neoplasias endocrinas típicamente relacionadas con los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN), en ausencia de antecedentes familiares de ninguna de estas neoplasias.

El hallazgo inicial del carcinoma medular de tiroides (CMT) en nuestra paciente, exigió el estudio del gen *RET* en la muestra tumoral, el gen más frecuentemente asociado al desarrollo de esta neoplasia tanto en su forma esporádica como hereditaria. Se recomienda el análisis del mismo a partir de un bloque tumoral ya que la mayoría de las mutaciones somáticas y germinales se pondrán detectar en dicha muestra y posteriormente se analiza de forma específica si la mutación está presente en sangre periférica, para clasificar la variante como somática o heredada. Actualmente se recomienda la determinación de *RET* en la línea germinal en todos los

pacientes con un diagnóstico nuevo de CMT por las implicaciones críticas de encontrar una mutación hereditaria y descartar así un MEN2.

Respecto a los CMT esporádicos, del 23 al 75 % presentan mutaciones somáticas en *RET*, fundamentalmente como consecuencia de la mutación p.M918T (exón 16). Otra pequeña proporción de los casos esporádicos son causados por mutaciones somáticas en los exones 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14 ó 15. Más recientemente, se han descrito que hasta un 10-45% adicional de los CMT esporádicos, negativos para estas mutaciones, presentan mutaciones somáticas activadoras en genes de la familia RAS. Las mutaciones afectan a los puntos calientes de los exones 2, 3 y 4 de *HRAS* y *KRAS* fundamentalmente[1], que también fueron analizados, siendo todos ellos negativos. Las mutaciones en *RAS* y en *RET* son casi siempre mutualmente excluyentes, estando las primeras asociadas con cursos clínicos menos agresivos. Como ya es sabido, el hecho de que la mutación sea somática indica que dicha neoplasia es esporádica, y por tanto esto tiene claras repercusiones para el consejo genético, ya que no afectaría a la descendencia. Sin embargo, en nuestra paciente, el análisis de la pieza quirúrgica no detectó ninguna mutación que explicara el desarrollo de esta neoplasia, por lo que, inicialmente, ante la ausencia de cualquier otro dato clínico se consideró de entrada un CMT esporádico. No obstante, es importante saber que existen mutaciones asociadas al CMT familiar (CMTF) que suelen estar asociadas a un desarrollo del CMT a edades más tardías, es decir, pueden mostrar un claro solapamiento con la edad de diagnóstico de los CMT esporádicos. Esto justifica en parte, el estudio genético rutinario tanto de la muestra tumoral, como de sangre periférica en pacientes con enfermedad aparentemente esporádica, dado que hasta un 15% de estos pacientes serán portadores de mutaciones germinales en *RET* o bien de mutaciones de novo[2].

La aparición del feocromocitoma tiempo después, hizo replantarse el cuadro clínico de nuestra paciente. Y es que, ambas neoplasias, el CMT y el feocromocitoma, clásicamente se han englobado bajo los MEN tipo 2. El MEN2 es un síndrome de herencia autosómica dominante, causado fundamentalmente por mutaciones germinales del proto-oncogen *RET*, el cual codifica un receptor transmembrana expresado principalmente en células derivadas de la cresta neural (células parafoliculares del tiroides y células de la médula adrenal, entre otras). Las mutaciones de este proto-oncogen son responsables de los 3 subtipos de CMT hereditario: MEN2A (80%), MEN2B (5%) y CMTF (15%). Dada la presentación clínica de ambos procesos tumorales a una edad media de la vida, hizo poco probable que se tratara de un MEN2B, frecuentemente desarrollado en la 1ª-2º década de la vida. Se planteó, por tanto, la posibilidad de que nos encontráramos ante un MEN2A, fue entonces cuando se analizaron muestras de sangre periférica en busca de las mutaciones germinales más frecuentemente relacionadas con este síndrome. La mayor parte de las mutaciones asociadas al desarrollo de MEN2A, aproximadamente el 95%, se localizan en los exones 10 y 11 del gen *RET*, otras en los exones 13 y 14, y más raramente en los exones 5, 8, 12, 15, 16 y 19 también han sido asociadas a pacientes con MEN2A. Lo habitual es secuenciar los exones más comúnmente afectados, y si son negativos, extender la secuenciación a exones adicionales. Si tampoco se encuentra ninguna mutación *RET* puede ser necesario secuenciar toda la región codificante del gen. En nuestro caso, el estudio molecular del ADN de sangre periférica no evidenció mutaciones en ninguno de estos exones[3-4].

Respecto a la genética del feocromocitoma, al menos el 40% de los pacientes adultos son portadores de una mutación germinal en alguno de los genes susceptibles *(SDHA, SDHB,*

SDHC, SDHD, SDHAF2, IDH1, FH, MDH2, GOT2 y SLC23A11), o en una ruta en cierto modo común a todos ellos *(MEN1, KIF1Bß, EGLN1, EGLN2, RET, HRAS, NF1, TMEM127, MAX, VHL* y *EPAS1)*. La estimación de la etiología hereditaria entre los casos aparentemente esporádicos de feocromocitoma es de hasta el 24%. Por tanto, al igual que en el caso del CMT, esta probabilidad no despreciable y especialmente la importancia del hallazgo de una mutación anormal respalda la realización del análisis de la línea germinal *RET, VHL* y *NF1* y otros estudios de detección de MEN2 o Von Hippel-Lindau (VHL) en cualquier paciente con un tumor de esta categoría. Por otro lado, al menos un 30-40% de pacientes, se debe a mutaciones somáticas, fundamentalmente en *NF1, RET, VHL, HRAS o EPAS1*[5]. Concretamente en nuestra paciente, se detectó una mutación somática de NF1 c.1063-2A>G.

En definitiva, no se detectó ninguna asociación genética entre ambas neoplasias al no evidenciarse mutaciones germinales en el gen *RET*. Podemos decir que nos encontramos ante lo que se conoce como una fenocopia, término que hace referencia a la presencia de cuadros clínicos que se asemejan a una enfermedad de origen genético y que sin embargo se tratan de cuadros esporádicos sin la base genética sospechada[6]. El fenómeno de la fenocopia puede surgir indistintamente por causas genéticas o ambientales. Lo favorable de estos cuadros clínicos es que no existirá un incremento del riesgo de repetición en la futura descendencia.

CONCLUSIONES:

La coincidencia de dos o más neoplasias endocrinas clásicamente incluidas en los síndromes MEN, no necesariamente se acompañan de una mutación germinal que explique esta asociación. En estos casos, la ausencia de mutaciones germinales excluye la necesidad de someter a los familiares a un cribado genético. Sin embargo, el caso índice debe mantener un seguimiento indefinido, incluso en casos esporádicos, debido a la incertidumbre sobre el potencial maligno de esta neoplasia y ante el posible desarrollo de recurrencias.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Aguirre E, Alés JE, Andrés R, Blaguer J, Balmaña J. Cáncer hereditario. 3ª ed. 2019. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).
2. Larouche V, Akirov A, Thomas CM, Krzyzanowska MK, Ezzat S. A primer on the genetics of medullary thyroid cáncer. Curr Oncol. 2019 December; 26 (6): 389-394.
3. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P. Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2. J Clin Endocrinol Metab 86: 5658-5671, 2001.
4. McDonnell JE, Gild ML, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG. Multiple endocrine neoplasia: an update. Internal Medicine Journal 49. 2019: 954-961.
5. Farrugia FA, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma. Endocrine regulations. 2019. Vol. 53, No. 3, 191-212.
6. García JD. Desde la Genética Médica hacia la Medicina Genómica. RIECS 2019, 4, 1; ISSN: 2530-2787.

Caso 21 A PROPÓSITO DE UN INCIDENTALOMA RETROPERITONEAL

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Domínguez Rabadán, R; Tous Romero, MC; Ravé García, R; González García, JJ; Rodríguez de Vera, P; Martinez Brocca, MA

- *UGC Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.*

INTRODUCCIÓN:

Los tumores primarios del retroperitoneo representan un grupo de neoplasias muy infrecuentes. En esta clasificación se engloban los tumores renales, suprarrenales, pancreáticos y los procesos linfoproliferativos malignos.

El schwannoma es un tumor mesenquimatoso derivado del sistema nervioso central o periférico. Su localización a nivel retroperitoneal es poco frecuente, lo cual conlleva al diagnóstico diferencial con el resto de masas adrenales: feocromocitomas, carcinomas. Clínicamente son asintomáticos,por lo que su hallazgo, suele ser incidental.[1]

Presentamos, a continuación, el caso clínico de una paciente diagnosticada de Schwannoma retroperitoneal, en consultas externas de nuestra Unidad.

CASO CLÍNICO:

Mujer de 24 años con los siguientes antecedentes médico- quirúrgicos:

Antecedentes familiares de poliquistosis: abuelo materno, madre y hermana.

Antecedentes personales: poliquistosis renal, psoriasis y migraña. No intervenciones quirúrgicas, no toma actual de tratamiento.

La paciente realiza revisiones periódicas en consultas de Nefrología por antecedentes de poliquistosis renal hereditaria. Durante dicho seguimiento se solicita ecografía renal de control, objetivándose entre cava inferior y riñón derecho, lesión ocupante de espacio, redondeada y bien delimitada, de aspecto sólido-quístico, con flujo periférico y tamaño de 4 cm.

Ante inespecificidad de la imagen, se solicita TAC abdominal: tumoración retroperitoneal isodensa con áreas quísticas internas por necrosis/degeneración, forma redondeada, con contornos bien definidos, de 36x44 mm. En el diagnóstico diferencial debe considerarse la posibilidad de paraganglioma.

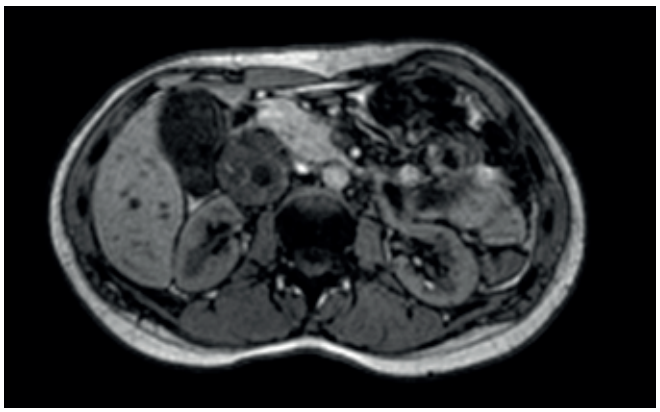
La paciente es remitida a consulta externa de Endocrino.

Clínicamente asintomática, salvo discreto aumento de vello en región submentoniana desde hace 4 años. No otra clínica.

Se solicita estudio de funcionalidad, incluyendo cortisol basal y urinario, andrógenos adrenales, y catecolaminas en orina; así como Resonancia Magnética (RM) de glándula suprarrenal.

Los resultados hormonales fueron normales, descartándose hiperproducción. Respecto a estudio de RM se identificó tumoración retroperitoneal derecha de 43x 45 mm, de contor-

RM adrenal, imagen nodular de 4 cm



no bien definido, e ntensidad heterogénea con áreas quísticas internas que no realzan tras contraste. Los hallazgos sugieren como primera posibilidad, paraganglioma, aunque sin poder descartar otra estirpe tumoral.

La paciente es sometida a intervención quirúrgica, vía laparoscópica, para extirpación de masa retroperitoneal. Postoperatorio complicado por presencia de neumoperitoneo sin perforación de víscera hueca, que alargó estancia hospitalaria.

La pieza quirúrgica fue analizada en Anatomía Patológica con resultado de Schwannoma retroperitoneal de 4.8 cm, que respeta márgenes de resección. Se trata de una lesión nodular encapsulada, de 30 gr de peso, y 4.8 x4x2 cm de tamaño, bien delimitada, con presencia en su interior de tejido de coloración amarillenta, consistencia elástica y áreas hemorrágicas cavitadas.

En consulta de revisión posterior, la paciente permanece asintomática, sin dato de recidiva en prueba de imagen.

DISCUSIÓN:

El schwannoma es un tumor neurogénico, que se desarrolla en la 3° y 6° década de la vida. Puede aparecer en cualquier área corporal, predominantemente en cabeza y cuello, y extremidades; siendo el retroperitoneo una localización inusual, <1 %.[1]

Los schwannomas retroperitoneales suelen detectarse como hallazgo incidental en prueba de imagen, solicitada por otro motivo. Suelen ser asintomáticos, no funcionantes; a menos que crezcan, causando síntomas compresivos: dolor, distensión abdominal, lumbalgia, alteraciones sensoriales y motoras en las extremidades inferior, obstrucción ureteral con presencia de hematuria, dolor óseo.

La resonancia magnética se considera la prueba diagnóstica de primera elección para la exploración de tumores retroperitoneales, ya que permite una mejor visualización del origen de la lesión, su extensión, su arquitectura interna y vascular y la afectación de otros órganos.[2]

El schwannoma retroperitoneal aparece como un tumor de bordes regulares isointensos con el músculo en T1, las secuencias potenciadas en T2 muestran áreas de baja intensidad que corresponden a áreas de Antoni A y áreas de intensidad excesivamente alta que corresponden a áreas de Antoni B.[3]

Ningún hallazgo en prueba de imagen es específico de esta patología, por lo que se deben considerar otros diagnósticos como paraganglioma, neurofibroma, ganglioneuroma y neoplasias malignas retroperitoneales, como histiocitoma fibroso maligno, linfoma y liposarcoma.[4]

El diagnóstico de certeza solo se puede realizar mediante histología: los schwannomas retroperitoneales están encapsulados y presentan 2 áreas diferenciadas: zonas de Antoni A que son regiones celulares compactas en forma de empalizada; Zonas de Antoni B que son

regiones sueltas, hipocelulares, mixoides con presencia, a veces, de una sustancia gelatinosa.

Inmunohistoquímicamente, el schwannoma retroperitoneal es positivo para el marcador S-100, vimentina y enolasa específica de neuronas; y negativo para desmina, actina de músculo liso, HHF35, CD34 y CD117.

El Schwannoma retroperitoneal puede degenerar a malignidad y presentar cambios radiológicos e histológicos, se caracteriza por la aparición de necrosis, edema estromal, fibrosis, hialinización perivascular, calcificaciones, así como la presencia de degeneración nuclear con pleomorfismo, lobulación e hipercromatosis.[5]

El tratamiento estándar es la extirpación quirúrgica completa del tumor, con márgenes libres, dado su potencial de malignización. Son tumores que no responden a la radioterapia ni a la quimioterapia.

Tienen un bajo riesgo de recidiva; el cual aumenta en los casos asociados a enfermedad de Von Recklinghausen (5-18% de los Schwannoma).[6]

CONCLUSIÓN:

- Los schwannomas retroperitoneales son tumores raros y de difícil diagnóstico.
- Los estudios de imagen no son específicos, por lo que debe hacerse el diagnóstico diferencial con otros tumores sólidos suprarrenales no funcionantes.
- La RM es la técnica de elección para el diagnóstico por la imagen , mostrando una masa unilateral, bien delimitada, can cambios degenerativos quísticos, de baja intensidad en T1, y alta intensidad heterogénea en T2.
- La resección quirúrgica es el tratamiento óptimo.
- Los schwannomas retroperitoneales benignos generalmente tienen un buen pronóstico después de la resección completa con un bajo riesgo de recurrencia tumoral.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Akira O, Hiroyuki K, Hiroshi H,Takashi A, et al. The natural history of incidental retroperitoneal schwannomas.Plos One.2019;14(4).
2. Holbrook C, Saleem N. Retroperitoneal schwannoma: an unusual cause of abdominal distention. BMJ Case Rep.2017: 220-1
3. Wei C, Chengxue D, Kun Z, Kang L. Preoperative management of giant retroperitoneal schwannoma: a case report and review of the literature. Oncol Lett.2016 Jun;11(6)4030-4
4. Yanguang S, Yan Z, Hauyi W, Lu M, Yingwei W, et al. MR imaging features of benign retroperitoneal paragangliomas and schwannomas.BMC Neurol.2018; 18:1
5. Taiyou L, Teiichiro A, Isao K, et al. Giant retroperitoneal schwannoma in a 52 year old man. Radiol Case Rep.2018 Aug; 13 (4):810-4
6. Danit Dayan MD, Subhi Abu-Abeid MD, et al. Rare primary retroperitoneal neoplasms. IMAJ.2020 Jan;22

Caso 22 TETANIA EN ESTADO DE ALARMA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Contreras Bolívar, V; Moreno Martínez, M; Prior Sánchez, I; de Dama Medina, M; Barranco, JD; Segarra, A; Moreno Carazo, A; Gutiérrez Alcántara, C; Martínez Ramírez, MJ

- *UGC Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Jaén*

CASO CLÍNICO:

Mujer de 38 años, con Hipotiroidismo primario tratado con Levotiroxina 175mcg/día y Pseudohipoparatiroidismo idiopático diagnosticado por M.Interna (19 años al diagnóstico) en tratamiento con Calcitriol 0,25mcg/12 horas+Carbonato cálcico 1000mg/12 horas.

Acude a Urgencias por crisis de parestesias y tetania, con calcio (corregido con albúmina) de 5.5mg/dl, fósforo 4,8mg/dl y magnesio 1,68mg/dl. Se pauta tratamiento y se procede a alta hospitalaria. Se mantiene calcitriol y se aumenta carbonato cálcico a 1000 mg 2 sobres/8 horas.

En Endocrinología, se corrobora hipocalcemia (6,7 mg/dl), PTH 112pg/mL y TSH 13,2mUI/L; se ajusta tratamiento: se cambia Levotiroxina a fórmula sin lactosa y dosis 225mcg/día, se mantiene carbonato cálcico, se ajusta el calcitriol 0,5mcg/8 horas y se añade suplemento de magnesio 1 sobre/día (lactato magnesio 834,7mg y óxido de magnesio 190mg). Ante el incremento de requerimientos, se objetiva piel seca y descamada, Chvostek y Trousseau rápidamente positivos, sin datos de desnutrición ni signos compatibles con osteodistrofia hereditaria de Albright; además la paciente niega sintomatología gastrointestinal. Se comprueban probables interacciones farmacológicas y se suspende el Omeprazol. Solicitamos analítica evidenciándose anemia ferropénica y déficit de fólico, por lo que ante sospecha de malabsorción se solicita estudio serológico de celiaquía que resulta positivo.

A pesar de ajustes de tratamiento y dieta sin gluten, y comenzando el estado de alarma por COVID-19, la paciente presenta crisis de tetania e hipocalcemia, con niveles de calcio <7 mg/dl. Precisa administración iv de calcio en perfusión cada 3 días, rocaltrol y levotiroxina. A pesar de ello, persiste la hipocalcemia y el hipotiroidismo franco.

Tras la toma de biopsia, se inicia tratamiento con Budesonida 3 mg/8 horas, con evolución favorablemente y necesidad de administración iv de rocaltrol y gl.cálcico cada 15 días y mejoría progresiva del hipotiroidismo, con normalización de la tiroxina libre.

La celiaquía se confirma con biopsia duodenal con diagnóstico anatomopatológico.

DISCUSIÓN:

Los términos pseudohipoparatiroidismo (PHP) y osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO) engloban un grupo heterogéneo de enfermedades raras, con variabilidad de expresión fenotípica, relacionadas con alteraciones genéticas y/o epigenéticas en el locus GNAS; causadas por defectos moleculares que afectan la señalización hormonal a través de recep-

tores que están acoplados, por la subunidad α de la proteína G (Gsα), para la activación de adenilil ciclasa (1). El PHP constituyó el primer síndrome de resistencia hormonal descrito, y actualmente incluye una serie de trastornos metabólicos caracterizados por la resistencia a la hormona paratiroidea (PTH) (1,2). Existen características bioquímicas comunes –*hipocalcemia e hiperfosfatemia*– resultado de la resistencia de los tejidos diana a la PTH (2). La prevalencia es desconocida, estimándose en 0.79/100.000habitantes (2).

El fenotipo consistente en talla baja, obesidad central, cara redonda, cuello corto y braquidactilia, es conocido como osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO, *Albright Hereditary Osteodystrophy)* (3). También es frecuente encontrar osificaciones subcutáneas y retraso mental (2). La clasificación clásica de los diferentes tipos de pseudohipoparatiroidismo en función de la presencia/ausencia de resistencia hormonal y del fenotipo de AHO se resume en la tabla 1 (2,4). Las calcificaciones intracraneales, bilaterales y simétricas principalmente en los ganglios de la base y cerebelo -enfermedad de Fahr-, se ha descrito hasta en el 50%; pudiendo producir alteraciones neurocognitivas, psiquiátricas y síntomas extrapiramidales (2). La obesidad, incluida entre los signos de AHO, parece estar más relacionada con PHP1A. Los pacientes con PHP1 pueden presentar resistencia a múltiples hormonas que tienen su mecanismo de señalización basado en la proteína G: PTH TSH, LH, FSH, GHRH, ADH, glucagón, ACTH y calcitonina (2).

Tabla 1: *Clasificación clásica del pseudohipoparatiroidismo en función de la presencia/ausencia de resistencia hormonal y del fenotipo AHO*

Tipo	PTH sérica	AHO	Calcemia	Fosfatemia	Administración exógena de PTH		Actividad Gsα	Resistencia hormonal	Defecto GNAS
					Respuesta AMPc urinario	Fosfaturia			
PHP1A	↑	Si	↓	↑	↓	↓	↓	PTH/TSH/ Gn	Mutación materna
PHP1B	↑	No	↓	↑	↓	↓	Normal	PTH/TSH	Impronta
PHP1C	↑	Si	↓	↑	↓	↓	Normal	PTH/TSH/ Gn	Mutación materna
PHP2	↑	No	↓	↑	Normal	↓	Normal	PTH	¿?
PPHP	Normal	Si	Normal	Normal	Normal	Normal	↓	No	Mutación paterna

* Adaptada de *Mantovani G, Bastepe M, Monk D, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first International Consensus Statement. Nature.2018;14:476-500.*

En el manejo clínico del PHP, debe realizarse analítica al menos anualmente (PTH, calcio, fosfato y TSH en sangre y de calcio urinario). En la infancia se debe valorar altura, velocidad de crecimiento, desarrollo puberal e intelectual, peso e IMC(2).

El tratamiento tiene como objetivo mantener los niveles de calcemia en el límite bajo de la normalidad, evitar la hipercalciuria y la resorción ósea debido a los niveles elevados de PTH. El tratamiento de elección es la 1α-OH-vitaminaD (calcitriol o alfacalcidol) y suplementos

de calcio (250–1,000mg/día). No hay recomendaciones especificas la 25-OH-vitaminaD; recomendándose alcanzar rangos de normalidad (2,4).

La celiaquía es una enfermedad autoinmune -enteropatía inmunomediada- que ocurre en individuos genéticamente predispuestos que desarrollan reacción inmune al gluten. Afecta primariamente al intestino delgado, aunque pueden ocurrir afectaciones a otro nivel intestinal y extraintestinal (5,6). Su incidencia se encuentra 11,8-17,4casos/100.000 personas, con gran diversidad según áreas geográficas y existiendo un aumento de la incidencia (5,6).

El mayor factor ambiental responsable de la celiaquía es el gluten (presente en trigo, cebada y centeno). Además, casi el 100% de los pacientes poseen variantes específicas de los genes HLA de clase II HLA-DQA1 y HLA-DQB1 que, juntas, codifican las dos cadenas (alfa y beta) de las proteínas heterodímeras asociadas a celiacos DQ2 y DQ8 expresadas en la superficie de las células presentadoras de antígeno. La celiaquía se ha relacionado con otros factores: momento de introducción del gluten en la dieta, infecciones gastrointestinales, microbiota, etc (5,6).

La forma de presentación es variable, con signos y síntomas clásicos como diarrea crónica, pérdida ponderal, fallo de crecimiento y malnutrición; y no clásicos como déficit de hierro, flatulencia, estreñimiento, fatiga crónica, osteoporosis, aftas orales, neuropatía o dermatitis herpetiforme.

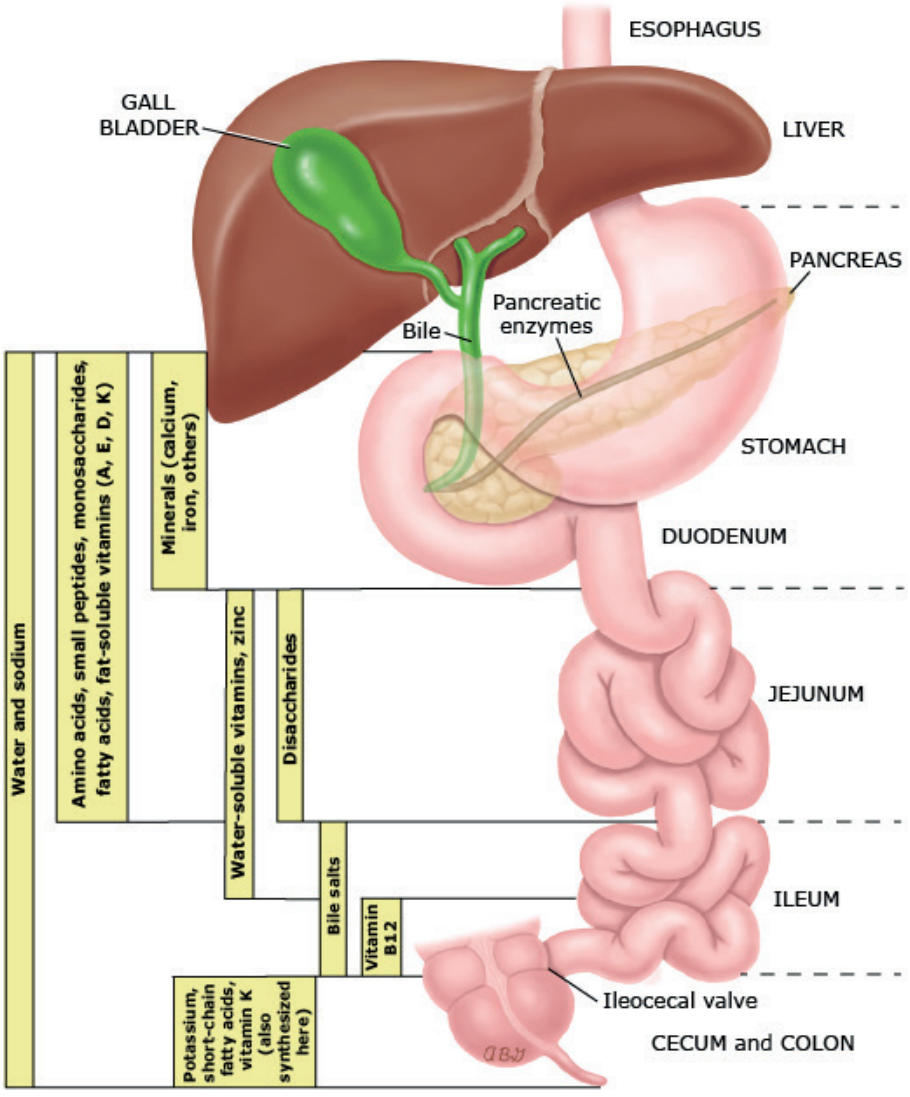
El diagnóstico suele ser tardío. La *American College of Gastroenterology, British Society of Gastroenterology* y *NICE*, recomiendan realizar serología en sujetos de alto riesgo. Como screening se ha de determinar IgA+IgAAcTTG. Si son débilmente positivos o negativos, se determinará IgAAcAntiEndomisio e IgAAcAntiGliadina. Cuando exista déficit de IgA, se han de determinar IgG-TTG, IgGAcAntiEndomisio, IgGAcAntiGliadina. Sin embargo, una serología negativa no excluye enfermedad, y se conoce como enfermedad celiaca seronegativa (hasta un 5%). Posteriormente, se ha de realizar biopsia duodenal. En la anatomía patológica, es característico el aumento de linfocitos intraepiteliales, hiperplasia de criptas y atrofía de vellosidades *(Marsh tipo 3)*. La *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* considera que no es necesario realizar biopsia en edad pediátrica si existe sintomatología sugerente de celiaquía, serología positiva y están presentes los HLA DQ2 y/o DQ8 (5,6).

El pilar fundamental del tratamiento es la dieta sin gluten: promueve la curación de la mucosa, disminuye niveles de anticuerpos, mejora déficits nutricionales y la salud ósea. Se recomienda evaluar al diagnóstico posibles déficits asociados: hierro, ácido fólico, vitaminaB12 y vitaminaD (figura 1) (7). Además, se recomienda evaluar el estado óseo (5,6).

En pacientes que a pesar de realizar correctamente la dieta sin gluten tras 6-12 meses, no presentan buena respuesta, esta situación se conoce como Enfermedad Celiaca Refractaria (ERC), ocurriendo en 20-30%. Se ha de considerar además de la serología, estudiar el HLA y e incluso realizar una segunda biopsia para comparar con la primera. La enteropatía inflamatoria con atrofia de las vellosidades ocurre no sólo en la celiaquía, sino también en el sobrecrecimiento bacteriano. Además, se debe realizar el diagnóstico diferencial, considerando intolerancias (lactosa, fructosa…), insuficiencia pancreática exocrina, colitis microscópica, enteropatías pierde-proteínas, enfermedad de Whipple, enteropatía asociada a linfoma T o síndrome de intestino irritable (5,6,7,8).

La ERC tiene dos formas de presentación y se diferencian en la expresión intestinal de linfocitos intraepiteliales. La ERC primaria o I no tiene respuesta a dieta y se caracteriza por la presencia de Linfocitos T no aberrantes policlonales. Tiene una supervivencia del 80-96% a los 5 años del diagnóstico. La ERC secundaria o II presenta recaída tras respuesta dietética, caracterizándose por presentar Linfocitos T aberrantes-monoclonales, también a nivel extraintestinal y determinados por el aumento de IL-15 (antiapoptosis, impide la eliminación de los Linfocitos aberrantes). La forma secundaria se asocia a enteropatía pierde-proteínas y desnutrición y tiene una supervivencia del 44-58% a los 5 años, debido a la progresión hacia enteropatía asociada a linfoma T. En la ERC, el tratamiento farmacológico mejora la sintomatología y la histología –principalmente en la ERC tipo I– en el 30-40% casos, en algunas series se ha descrito una mejoría de hasta el 90% con cápsula abierta de budesonida. Las opciones terapéuticas son: budesonida, corticoides sistémicos, 6-mercaptopurina, cladribina (en ECR tipo II), mesalazina, micofenolato de mofetil y metotrexato; además, hay ensayos clínicos evaluando terapias anti-IL-15.

Figura 1: *Localización intestinal de la absorción de nutrientes*



Tomada de *DiBaise JK. Pathophysiology of short bowel syndrome. Uptodate.2020:1-23.*

En nuestro caso, la paciente tenía como antecedente un PHP, con aceptable control e hipotiroidismo primario. Ante hipocalcemia severa asociada a malabsorción, y ausencia de signos clínicos compatibles con PHP, solicitamos estudio genético que fue negativo. La hipocalcemia junto al déficit de hierro y ácido fólico, nos hizo plantearnos la posibilidad de que presentara celiaquía.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Albright F, Burnett CH, Smith PH, Parson W. Pseudohypoparathyroidsm- an example of "Seabright syndrome". Endocrinology 1942;30:922-32.
2. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first International Consensus Statement. Nature. 2018;14:476-500.
3. Mann JB, Alterman S, Hills AG. Albright's hereditary osteodystrophy comprising pseudohypoparathyroidism and pseudo- pseudohypoparathyroidism. With a report of two cases representing the complete syndrome occurring in successive generations. Ann Intern Med 1962;56:315-42.
4. Linglart A, Levine MA, Juppner H. Pseudohypoparathyroidism. 2018. Endocrinol Metabol Clin N Am. 2018;47:865-888.
5. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. Lancet. 2018;391:70-81.
6. Cichewicz AB, Mearns ES, Taylor A, et al. Diagnosis and treatment patterns in Celiac Disease. Digestive Diseases and Sciences. 2019;64:2095-2106.
7. DiBaise JK. Pathophysiology of short bowel syndrome. Uptodate. 2020.1-23.
8. García-Luna PP, López-Gallardo G. Evaluación de la absorción y metabolismo intestinal. Nutr Hosp. 2007;22(Supl.2):5-13.

Caso 23 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPOGLUCEMIA EN PACIENTE CON INFECCIÓN RESPIRATORIA POR COVID-19

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

De Damas Medina, M; Barranco Ochoa, JD; Segarra Balao, A; Moreno Carazo, A

- *U.G.C. Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Jaén*

CASO CLÍNICO:

Paciente de 61 años que ingresa a cargo de Medicina Interna por infección respiratoria no condensativa por Covid-19. Entre sus antecedentes personales destaca retraso mental con minusvalía del 75%, institucionalizada, colecistectomizada, sin otros antecedentes de interés. Tras superar la fase aguda de la infección se traslada a hospital de cuidados intermedios desde el que nos avisan por detectarse en dos analíticas de sangre en días consecutivos glucemias de 41 y 55 mg/dl respectivamente. Había finalizado 10 días antes tratamiento con Hidroxicloroquina, no requirió tratamiento con corticoides.

Interrogando sobre la clínica no se detectan síntomas adrenérgicos, siendo la neuroglucopenia difícil de identificar por las características de la paciente. Se extrae estudio basal en el que no existe adecuada supresión de insulina ni respuesta de cortisol (Glucosa 41 mg/dl; Insulina 11,2 µUI/mL; péptido C 3,46 ng/mL, Cortisol 10,2 µg/dL, función renal y hepática sin alteraciones). Los controles de glucemia capilar son normales en todo momento. También las glucemias en analíticas de sangre previas. (Figuras 1 y2) Puesto que no cumple la tríada de Whipple por la ausencia de síntomas y que existe clara discordancia con los controles de glucemia capilar, se investigaron posibles causas de pseudohipoglucemia o hipoglucemia por artefacto de la muestra.

Puesto que el hemograma era normal quedaban descartadas la leucocitosis, policitemia vera y macroglobulinemia de Waldeström. Finalmente se comprobó que existían más de 6 horas de diferencia entre la extracción de la muestra, realizada por el personal de enfermería de turno de noche y por tanto de madrugada, y el procesamiento de la misma en el laboratorio de referencia. Aunque este hospital de cuidados intermedios no dispone de laboratorio propio, se encuentra relativamente próximo al laboratorio de referencia. Sin embargo, la sobrecarga asistencial así como los problemas de logística sufridos durante la crisis sanitaria podrían justificar el fallo en el procesamiento de la muestra.

Figura 1:
Evolutivo de glucemia en sangre venosa

Histórico Glucosa

Fecha	Resultado	Val. Ref.
21/12/2017 11:48:07	106 mg/dL	[74 - 106]
02/10/2018 12:50:03	83 mg/dL	[74 - 106]
09/05/2019 16:21:20	83 mg/dL	[74 - 106]
30/03/2020 14:58:36	83 mg/dL	[74 - 106]
01/04/2020 14:54:28	66 mg/dL	[74 - 106]
06/04/2020 13:38:39	42 mg/dL	[74 - 106]
09/04/2020 12:55:01	55 mg/dL	[74 - 106]
13/04/2020 13:11:42	41 mg/dL	[74 - 106]
15/04/2020 13:05:08	79 mg/dL	[74 - 106]
26/05/2020 16:06:38	80 mg/dL	[74 - 106]

Figura 2: *Registro de glucemia capilar en gráfica de enfermería*

Nombre del Parámetro	13/04/2020			14/04/2020		
	N	M	T	N	M	T	N
Constantes							
Saturación de Oxígeno		09h00': 92.0	17h00': 92.0; 23h00': 97.0		09h00': 91.0	17h00': 93.0; 23h00': 92.0	
Frecuencia cardíaca			17h00': 65.0; 23h00': 78.0		09h00': 73.0	17h00': 68.0; 23h00': 75.0	
Temperatura cutánea		09h00': 35.0	17h00': 36.4; 23h00': 36.2		09h00': 35.0	17h00': 36.4; 23h00': 35.1	
Glucemia capilar							
Glucemia capilar		09h00': 77.0; 13h00': 78.0	23h00': 197.0		09h00': 85.0; 13h00': 90.0		

DISCUSIÓN:

El término hipoglucemia por artefacto o *artyfactual hypoglycemia* fue introducido por primera vez en 1961 para hacer referencia a los niveles bajos de glucemia en sangre de los pacientes con leucemia, producida por la glucolisis de los leucocitos durante el procesamiento de la muestra. (1) También conocido previamente como pseudohipoglucemia, hace referencia a la discordancia en sentido inverso entre sangre capilar y sangre venosa, en situaciones de hipoperfusión tisular, hipotermia, enfermedad arterial periférica, shock circulatorio o Fenómeno de Raynaud en los que existen niveles falsamente bajos de glucosa en la muestra de sangre capilar. El diagnóstico se basa en la comparación de ambas muestras y debe sospecharse cuando la hipoglucemia sea asintomática y/o no existe otra causa que la justifique (2).

La hipoglucemia (glucemia en muestra venosa <55 mg/dl) en pacientes que no reciben tratamiento para la Diabetes Mellitus es muy poco frecuente, aproximadamente de 36 por cada 10.000 pacientes hospitalizados (3). Aunque los síntomas simpáticoadrenales y la neuroglucopenia sean altamente sugestivos de hipoglucemia, no se pueden achacar a hipoglucemia con seguridad a no ser que en el mismo momento la glucemia en plasma sea baja y los síntomas mejoren cuando los niveles aumenten. De la misma manera, el diagnóstico de hipoglucemia no se puede realizar únicamente con la determinación de glucosa baja en plasma (4). Esta tríada (presencia de síntomas, demostración de niveles bajos de glucemia en el mismo momento, y desaparición de los síntomas tras la corrección de la misma) fue descrita por Whipple en 1938 (5). El diagnóstico diferencial de la hipoglucemia solo debería establecerse una vez documentada la triada de Whipple. Sin embargo, niveles considerablemente bajos de glucemia plasmática (<40 mg/dl) en ausencia de síntomas pueden presentarse tanto en pacientes con hipoglucemias de repetición como en la *artyfactual hypoglycemia*.

Diagnóstico diferencial:

- Glucosa normal, con síntomas: Una determinación inequívocamente normal de glucosa (>70 mg/dl) durante un episodio con síntomas autonómicos (temblor, sudoración, hambre, ansiedad) no corresponde a un trastorno por hipoglucemia. Deberían descartarse otras causas de síntomas adrenérgicos como síndrome postprandial, hipertiroidismo, feocromocitoma, patología psiquiátrica o mental (6).

- Glucosa baja, sin síntomas: Una concentración de glucosa baja en plasma en una muestra de venopunción en ausencia de síntomas puede deberse bien a una glucemia fisiológicamente baja (por ejemplo tras ayuno prolongado), a una alteración en los mecanismos de detección de la hipoglucemia (en pacientes con hipoglucemias de repetición, o en aque-

llos que reciben medicación sedante que bloquee el sistema adrenérgico) o a lo que se conoce como hipoglucemia por artefacto. Esta última puede ocurrir si el agente antiglucolítico, como el fluoruro, no está presente en el tubo colector o cuando el procesamiento de la muestra se retrasa.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Field, James B., and Hibbard E. Williams. "Artifactual hypoglycemia associated with leukemia." *New England Journal of Medicine* 265.19 (1961): 946-948.
2. Tarasova, V. D., Zena, M., & Rendell, M. (2014). Artifactual hypoglycemia: an old term for a new classification. *Diabetes Care*, 37(5), 85-86.
3. NIRANTHARAKUMAR, Krishnarajah, et al. Hypoglycemia in non-diabetic in-patients: clinical or criminal?. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no 7, p. e40384.
4. CRYER, Philip E., et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009, vol. 94, no 3, p. 709-728.
5. WHIPPLE, Allen Oldfather. Thesurgical therapy of hyperinsu-linism. *J Int Chir,* 1938, vol. 3, p. 237-276.
6. Service FJ. Hypoglycemic disorders. N Engl J Med 1995; 332:1144.

Caso 24 DISFUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIA COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE NEOPLASIA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Barrera Martín, A; Padillo Cuenca, JC; Alhambra Expósito, MR; Alcántara Laguna, MD; Gálvez Moreno, MÁ

- *Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba*

CASO CLÍNICO:

Varón de 17 años que consulta por cuadro emético de 5 meses de evolución y síncope. TC craneal muestra lesión selar y pineal. Lleva un año y medio con ingesta hídrica creciente, poliuria, anorexia y astenia. Pérdida de 8 kg de peso. No cefalea ni alteraciones de visión.

Exploración física:

Peso 39,2 kg. Talla 159 cm. IMC 15,5 Kg/m². Tanner V.

Diuresis: hasta 7200 mL/día. Campimetría por confrontación normal.

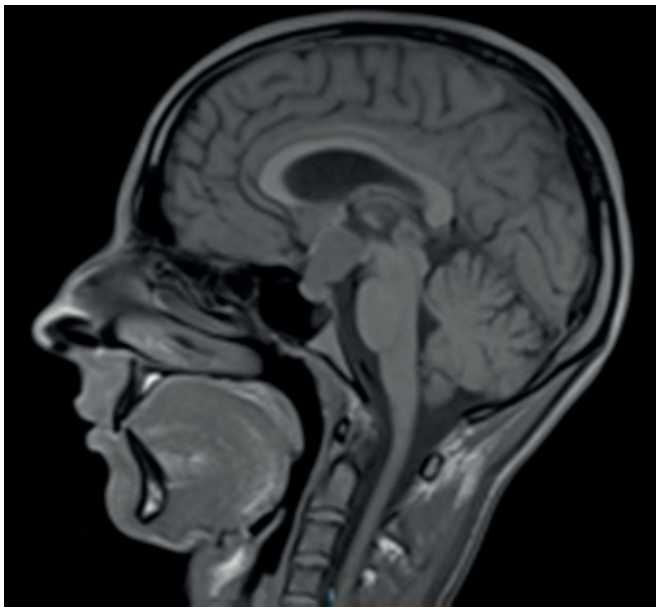
Pruebas complementarias:

– RM silla turca: masa selar/supraselar (28x17x15 mm). Contacta con quiasma; glándula hipofisaria/tallo no visualizados. Masa en región pineal (12x9x8 mm). Hallazgos altamente sugestivos de germinoma bifocal (figura 1).

– Analítica:
Orina: Sodio<10 mEq/L, Osmolaridad orina 85 mOsm/kg.
Suero: Hemograma y función renal normales. Sodio 135 mEq/L, Osmolalidad calculada suero 278 mOsm/kg.
LH<0, FSH 2,2 mU/mL, Testosterona 1116 ng/dL. TSH/T4L normales. Cortisol 5,20 mcg/dL. Prolactina 176 mcg/L (exclusión de macroprolactinemia). IGF-1 70 ng/mL.
CEA y AFP normales, b-hCG 1506 mU/mL.

– Analítica tras restricción hídrica nocturna:
Orina: Sodio 12 mEq/L, osmolaridad 95 mOsm/kg.
Suero: Sodio 137 mEq/L, osmolaridad 281 mOsm/kg.

Figura 1: *Imagen de plano sagital de RM silla turca del paciente donde se pueden apreciar las lesiones en región pineal y selar*



Juicio clínico inicial:

Germinoma bifocal con afectación del eje hipotálamo-hipofisario:

– Bajo peso actual (probable delgadez constitucional asociada a trastorno de la conducta alimentaria/síndrome emético).
– Síndrome polidípsico-poliúrico con normonatremia.
– Probables hipocortisolismo y déficit GH.
– Hiperprolactinemia por compresión del tallo.
– Hipergonadismo hipogonadotropo (producción tumoral b-hCG).

Tratamiento y evolución:

No se realizó biopsia, ante riesgo de complicaciones y dificultad técnica. Se inició tratamiento quimioterápico (QT) con cisplatino-etopósido, desarrollando hipopituitarismo y diabetes insípida (tratamiento sustitutivo con hidroaltesona, levotiroxina y desmopresina).

Buena respuesta tumoral a QT, pero se decide completar tratamiento con radioterapia (RT) central y sobre neuroeje. Toxicidad hematológica y digestiva, apareciendo intolerancia oral que lo lleva a un IMC de 12.1 kg/m^2, con lo que requiere nutrición parenteral y posterior nutrición enteral (NE) con SNG. Empeoramiento clínico progresivo con ingreso en UCI por shock séptico, con necesidad de intubación oro-traqueal y tratamiento con aminas vasoactivas. Tras la resolución del cuadro, es trasladado a planta donde se recupera y se va de alta con el tratamiento sustitutivo comentado y NE parcial. Actualmente, respuesta tumoral completa; ha recuperado peso, mantiene buena tolerancia a NE y función hipofisaria sin cambios, salvo desaparición de la hiperprolactinemia y normalización niveles de testosterona.

BIBLIOGRAFÍA:

Introducción y epidemiología:

Los tumores de células germinales (TCG) son tumores raros y malignos que pueden aparecer en diferentes localizaciones, como el SNC. Suelen aparecer antes de los 20 años, con pico de incidencia entre los 10-12 años, siendo la relación hombre:mujer de 3-4:1. Los TCG del SNC comprenden menos del 5% de los tumores infantiles del SNC. Surgen de restos embrionarios de células germinales primordiales que no completaron la migración normal. Factores raciales, genéticos y ambientales pueden estar asociados, con mayor incidencia en ciertos síndromes, como Klinefelter, Noonan o Down[1-5].

Clasificación:

Histológicamente, los TCG se clasifican en germinomas puros y TCG no germinomatosos. La razón de esta distinción es que los primeros son muy sensibles a QT-RT. Dentro de los TCG no germinomatosos se encuentran: carcinoma embrionario, coriocarcinoma, tumor del saco vitelino, teratoma y tumores mixtos[1-3,6].

Los germinomas comprenden casi dos tercios de todos los TCG intracraneales y tienen el mejor pronóstico. Surgen principalmente en las regiones supraselar (30%) y pineal (50%), pero también pueden ocurrir en otras zonas o en estas, pero de forma sincrónica, en cuyo caso se conoce como germinomas bifocales (lesión que presenta nuestro paciente). Este tipo de tumor representa el 6-20% de todos los TCG intracraneales[1,2,4,6].

Clínica:

Depende del tamaño y la localización. Los germinomas supraselares pueden provocar diabetes insípida, alteraciones visuales y disfunción hipofisaria. La diabetes insípida puede preceder varios años a otros signos o síntomas y la poliuria ha sido descrita como la manifestación clínica más frecuente. Como resultado de la compresión del quiasma óptico, los tumores localizados en la región supraselar generalmente se presentan con hemianopsia bitemporal. Además, pueden aparecer diplopía, diversos grados de atrofia óptica, papiledema e incluso ceguera, en casos de tumor hipotalámico anterior. Las lesiones en la región pineal están asociadas con aumento de la presión intracraneal y síntomas como dolor de cabeza, vómitos o "síndrome de Parinaud". También podemos encontrar trastornos del comportamiento o rendimiento escolar disminuido, especialmente en aquellos tumores en los ganglios basales. Por todo ello, podemos decir que la expresión clínica de los germinomas es polimorfa[1,4-8].

Diagnóstico:

El diagnóstico a menudo se retrasa y un intervalo de síntomas prolongado (tiempo desde el primer síntoma hasta el diagnóstico) ha sido reportado, incluso de varios años. En estos casos, la enfermedad diseminada se presenta con mayor frecuencia[4,7].

Generalmente, los germinomas aparecen como una masa con densidad (o señal de intensidad) relativamente uniforme. Las características en RM, prueba de imagen de elección, es la señal isointensa o ligeramente más baja que la materia gris en T1 e isointensa en T2. La calcificación es una pista útil para el diagnóstico, ya que aproximadamente el 70% de los pacientes con tumores en la región pineal las presentan. Típicamente, el punto brillante de la hipófisis posterior no se detecta en imágenes sagitales potenciadas en T1, debido a la compresión o infiltración del infundíbulo[1,4].

Los germinomas puros típicamente se presentan con niveles normales de AFP y b-hCG, pero se ha demostrado que esta última es producida por células gigantes sincitiotrofoblásticas, que a menudo están presentes en el tejido del germinoma (posiblemente esto sucede en nuestro paciente). Hay acuerdo en que cualquier nivel elevado de AFP descarta el germinoma. Sin embargo, con respecto a b-hCG, el límite superior no está todavía completamente establecido[1,3,4,6].

Algunos estudios han sugerido que la b-hCG sérica tiene un valor diagnóstico casi igual que la del LCR, además en suero es más fácilmente disponible, por lo que suele usarse como marcador diagnóstico de primera línea[6].

Manejo:

Se recomienda la cirugía para obtener muestra de tejido, pues la histología es el factor pronóstico más importante. Se ha argumentado que la confirmación histológica de los germinomas bifocales sólo se requiere si hay niveles elevados de b-hCG con niveles normales de AFP[1]. Si no se realiza biopsia por alto riesgo quirúrgico, se necesita un seguimiento minucioso[4].

Los protocolos de tratamiento para los TCG del SNC han evolucionado mucho en los últimos años. Durante décadas la irradiación craneoespinal fue el gold stándard. Sin embargo, en los últimos 15-20 años, este enfoque ha cambiado, optando por QT previa, usando agentes como cisplatino/carboplatino y etopósido. De esta manera, se consigue disminución del tamaño de la lesión antes del tratamiento con

RT, minimizando dosis de radiación y efectos secundarios[1,3,4,6].

Pronóstico:

La tasa de supervivencia de los germinomas es alta, con una supervivencia global del 90% a los 10 años. Raramente aparecen recurrencias locales o metástasis, incluso años después del diagnóstico. El pronóstico tiende a ser peor para los germinomas que contienen células gigantes sincitiotrofoblásticas o tumores productores de beta-HCG, debido principalmente a la recurrencia local[1,3].

Uno de los objetivos fundamentales debería ser disminuir la heterogeneidad del tratamiento e identificar alteraciones genéticas como posibles dianas para la terapia personalizada, mejorando tasa de curación de estos pacientes[1].

REFLEXIÓN E INTERÉS DEL CASO

Se describe el caso de un chico con diagnóstico de germinoma bifocal tras síncope. Presencia de trastornos de la sed, de conducta alimentaria y síntomas de déficits hipofisarios meses antes del diagnóstico. Destacar la importancia de reconocer síntomas de endocrinopatía para diagnóstico precoz de posibles lesiones neoplásicas. Como ocurre en nuestro paciente, pueden ser los primeros, precediendo a los neurológicos/visuales y, en algunas ocasiones, a los hallazgos radiológicos. Además, es importante la reevaluación constante de la función hipofisaria por posible aparición de nuevos déficits hormonales y valorar el estado nutricional por posibles trastornos de la conducta alimentaria asociados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mesquita Filho, P.M., et al., *Suprasellar Germinomas: 2 Case Reports and Literature Review.* World Neurosurg, 2018. 117: p. 165-171.
2. Ventura, M., et al., *Bifocal germinoma in a patient with 16p11.2 microdeletion syndrome.* Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2019. 2019.
3. Van Lierde, L., et al., *Cerebral germinoma revealed through a polydipsic polyuric syndrome in a 10-year-old girl: case report.* Endocr Regul, 2017. 51(4): p. 216-219.
4. Kreutz, J., et al., *Adipsic diabetes insipidus revealing a bifocal intracranial germinoma.* Ann Endocrinol (Paris), 2017. 78(3): p. 141-145.
5. Osorio, D.S. and J.C. Allen, *Management of CNS germinoma.* CNS Oncol, 2015. 4(4): p. 273-9.
6. Zhang, H., et al., *Determining an Optimal Cutoff of Serum beta-Human Chorionic Gonadotropin for Assisting the Diagnosis of Intracranial Germinomas.* PLoS One, 2016. 11(1): p. e0147023.
7. Hayden, J., et al., *Symptom interval and treatment burden for patients with malignant central nervous system germ cell tumours.* Arch Dis Child, 2020. 105(3): p. 247-252.
8. Pal, R., et al., *Intracranial Germinoma Masquerading as Secondary Granulomatous Hypophysitis*: A Case Report and Review of Literature. Neuroendocrinology, 2020. 110(5): p. 422-429.

Caso 25 ENFERMEDAD METASTÁSICA HIPOFISARIA EN CÁNCER DE PULMÓN

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Oliva Fernández, L (1); Damas Fuentes, M (2); Ruiz Medina, S (1); Ribelles Entrena, N (1); Alba Conejo, E (1)

- *(1) Unidad de Gestión Clínica Intercentros de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga)*
- *(2) Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga)*

INTRODUCCIÓN:

Las metástasis hipofisarias son infrecuentes y se relacionan con un mal pronóstico a corto plazo. La importancia del diagnóstico precoz radica en la posibilidad de iniciar un tratamiento sustitutivo que controle los síntomas y mejore la calidad de vida de los pacientes.

ANAMNESIS:

Presentamos el caso de una mujer de 57 años sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes personales destacables de ser ex-fumadora con IAP de 20 paquetes/año y de un carcinoma ductal infiltrante de mama izquierda estadio II, con receptores hormonales y HER-2 positivos diagnosticado en 2014 a los 51 años. Recibió tratamiento dentro del ensayo clínico KRISTINE con docetaxel, carboplatino, trastuzumab y pertuzumab durante 6 ciclos, tumorectomía y vaciamiento axilar con resultado RCB-III postquirúrgico y posterior adyuvancia con trastuzumab-pertuzumab y tamoxifeno. En seguimiento desde entonces sin evidencia de enfermedad.

En octubre de 2019 en consulta de seguimiento por Oncología Médica la paciente refiere cefalea holocraneal, mareo, inestabilidad de la marcha y astenia, así como visión borrosa y diplopía de tres semanas de evolución. En anamnesis dirigida, la paciente añade además polidipsia y poliuria de instauración progresiva en las últimas semanas, por lo que se decide ingreso en planta para estudio y control sintomático.

EXPLORACIÓN:

En la exploración física la paciente presentaba afectación del estado general destacando en la exploración neurológica dismetría, inestabilidad de la marcha y en campimetría por confrontación pérdida de visión bitemporal. Resto de la exploración física sin hallazgos de interés.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

Se solicitó estudio de reevaluación destacando los siguientes resultados:

- TC cráneo-tórax-abdomen-pelvis con contraste: masa parahiliar izquierda con metástasis en hemisferio cerebeloso derecho, región selar y supraselar, hepática, suprarrenal izquierda, riñón derecho y a nivel óseo en L3.
- RMN cerebral: En hemicerebelo derecho se observa lesión sólida de 32 x 30 mm que asocia significativo edema y efecto masa sobre el vermis y la línea media con desplazamiento del cuarto ventrículo (imagen 1). A nivel de la región selar y supraselar se observa

Imagen 1: *Metástasis cerebelosa*

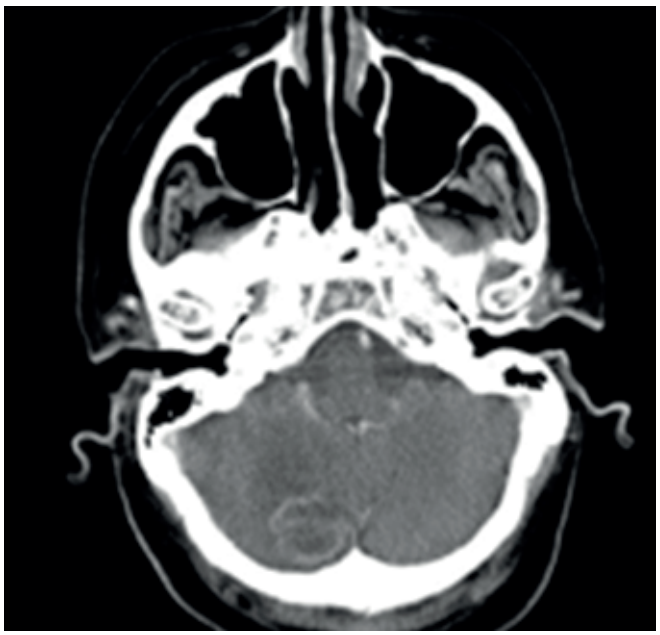
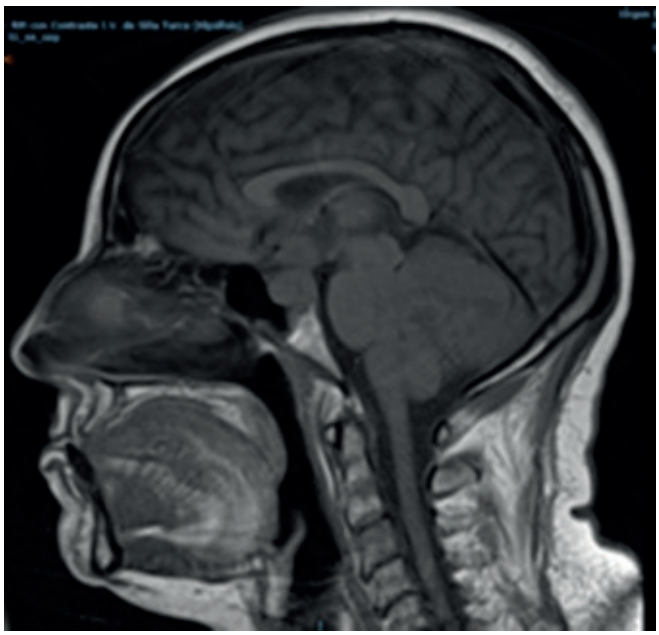


Imagen 2: *Metástasis en región selar*



otra lesión sólida de morfología bilobulada con diámetros aproximados de 28 x 20 mm. Asocia efecto de masa sobre el quiasma hipotalámico con edema en el parénquima adyacente que se extiende a ganglios de la base (imagen 2).

- Broncoscopia: estenosis con infiltración de la mucosa a nivel del bronquio del lóbulo superior izquierdo del que se obtiene una biopsia.
- Resultado de anatomía patológica: carcinoma microcítico de pulmón.

Ante la sospecha de diabetes insípida por clínica de poliuria y polidpisia y hallazgo radiológico se determinó osmolaridad sanguínea y urinaria confirmándose emisión de orina diluida (OsmU: 164 mOsm/kg) a pesar de osmolaridad aumentada en sangre (OsmS: 299 mOsm/Kg).

Para completar el estudio se solicitó estudio hipofisario completo constatándose un hipotiroidismo central (TSH 0,64 mum/ml, T4 5,96 pmol/L) y déficit parcial de FSH y LH (FSH 1,7 mUI/m, LH 0,54 mUI/ml en postmenopausia). Además se asumió déficit de ACTH y GH (IGF-1 40 ng/ml (DS -2,28)) que no pudieron ser confirmados por estar con tratamiento corticoideo y ausencia de indicación de tratamiento sustitutivo, respectivamente.

DIAGNÓSTICO:

1. Carcinoma microcítico de pulmón estadio IV por metástasis cerebelosas, hipofisaria, renal, suprarrenal y óseas.
2. Panhipopituitarismo secundario a metástasis hipotálamo-hipofisaria.
3. Diabetes insípida secundaria a metástasis hipotálamo-hipofisaria.

TRATAMIENTO:

Durante el ingreso en planta se inició tratamiento quimioterápico como primera línea metastásica para carcinoma microcítico de pulmón con carboplatino-etopósido con buena tolerancia, así como tratamiento con desmopresina con normalización de diuresis y levotiroxina como tratamiento sustitutivo de eje tiroideo. La paciente fue dada de alta y continuó tratamiento quimioterápico de forma ambulatoria

con mejoría de visión borrosa y diplopía pero persistencia de inestabilidad de la marcha.

EVOLUCIÓN:

Tras completar el tercer ciclo se solicitó estudio de reevaluación en el que se objetivó progresión de la enfermedad decidiendo finalmente suspender el tratamiento por ausencia de beneficio clínico y deterioro progresivo del estado general de la paciente. Continuó seguimiento en domicilio por la Unidad de Cuidados Paliativos requiriendo nuevo ingreso en febrero/20 por ausencia de control sintomático falleciendo finalmente durante el mismo.

DISCUSIÓN:

Las metástasis hipofisarias son infrecuentes, representando aproximadamente el 1% de los tumores hipofisarios[1]. La mayoría de los casos reportados afectan con más frecuencia al lóbulo posterior o neurohipófisis, posiblemente relacionado con una mayor irrigación sanguínea respecto al lóbulo anterior[2]. Los tipos de cáncer que más frecuentemente metastatizan en hipófisis son el cáncer de mama y el de pulmón siendo más frecuentes en la sexta década de la vida y sin un predominio claro de sexo[3]. En las últimas décadas la frecuencia en las metástasis hipofisarias se ha visto incrementada por el aumento en la supervivencia en los pacientes con cáncer y por la existencia de pruebas de imagen más sensibles, especialmente la resonancia magnética[3].

El pronóstico de los pacientes que presentan metástasis hipofisarias suele ser pobre, como ocurre en nuestro caso. Depende principalmente del curso y la agresividad de la neoplasia primaria. La tasa de supervivencia media es de 6-22 meses independientemente del tratamiento recibido[3].

La presentación clínica suele ser indolente, pero hasta en el 7% de los casos presentan síntomas, siendo el más común de hipopituitarismo la diabetes insípida[2], tal y como recogemos en nuestro caso. Otros síntomas frecuentes son astenia, cefalea, alteraciones visuales y oftalmoplejía[1,2,3]. Como podemos comprobar en nuestra paciente, el defecto del campo visual más frecuente suele ser la hemianopsia bitemporal[3]. En muchas ocasiones, la clínica puede presentarse de forma inespecífica con debilidad, astenia, nauseas o vómitos y es importante la sospecha clínica y realizar un estudio de función hipofisaria porque los síntomas y la calidad de vida mejoran con el tratamiento hormonal sustitutivo adecuado[3].

El tratamiento suele ser con intención paliativa y va a depender de la sintomatología del paciente y de la extensión de la enfermedad. El tratamiento local neuroquirúrgico mediante descompresión transesfenoidal debe ser considerado si es preciso obtener una muestra para estudio anatomo-patológico, por alteración de los pares craneales o nervio óptico o por mal control del dolor[2,3]. Otras opciones de tratamientos son radioterapia y quimioterapia sistémica, los cuales no modifican el pronóstico ni la supervivencia, pero suelen conseguir un control sintomático.

Para concluir, deberíamos considerar realizar un estudio hormonal en pacientes que reúnan síntomas compatibles con déficit hormonal, ya que el tratamiento sustitutivo entre otros, puede tener una importante repercusión en su calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Gormally JF, Izard MA, Robison BG et al. Pituitary metastasis from breast cancer presenting as diabetes insipidus. BMJ Case Report. Marzo 2014.
2. Carla Kurkjian · Jess F. Armor · Rammurti Kamble et al. Symptomatic metastases to the pituitary infundibulum resulting from primary breast cancer. International Journal of Clinical Oncology. 2005.
3. Frago Marquínez, Fuentes Gómez et al. Metástasis hipofisarias en pacientes con antecedentes neoplásicos. Endocrinology and Nutrition. 2009.

Caso 26 UNA PATOLOGÍA RARA CON ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS COMO CAUSA DE DIABETES INSÍPIDA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Vallejo Herrera, MJ; Sánchez Torralvo, FJ; Doulatram Gamgaram, V; Ruiz García, I; Hevilla Sánchez, F; Alonso Gallardo, S; Pérez de Pedro, I

- *Hospital Regional de Málaga. Servicio de Endocrinología y Nutrición*

CASO CLÍNICO:

Varón de 50 años en seguimiento por parte Reumatología por artralgias migratorias. Estudio gammagráfico óseo donde se observa depósito difuso de radiotrazador en huesos largos de miembros superiores e inferiores compatible con osteoesclerosis. A inicios de 2019, el paciente refiere en consulta que bebe unos 9 litros al día por sed intensa, por lo que se deriva para valoración por Endocrinología. Plantea la posibilidad de polidipsia pero se objetiva test de deshidratación patológico compatible con diabetes insípida, con excelente respuesta a desmopresina.

Pruebas Complementarias

–Test de deshidratación (Tabla 1)

–Analítica hormonal: ausencia de otros déficits a nivel hipofisario o gonadal.

–TC toraco-abdomino-pélvico: A considerar Enfermedad de Erheim Chester o histiocitosis no células de Langerhans en el contexto clínico, por la afectación de ambos senos renales, lesiones esclerosas metafisodiafisarias en fémur y tibias y hallazgos de enfermedad desmielinizante en el tronco cerebral y pedúnculo cerebeloso medio derecho en RM cráneo.

–RMN Cerebral: múltiples alteraciones de señal de pequeño tamaño a ambos lados de la línea media de tronco de encéfalo y cerebelo.

–PET-TAC: Afectación difusa de médula ósea de huesos largos, con mayor captación en metáfisis proximal tibial izquierda.

Tabla 1: Test de deshidratación

	Osmolalidad urnaria (m Osm/Kg)	Osmolalidad plasmática (m Osm/Kg)	Natriuria (mEq/L)	Natremia (mEq/L)
Basal	123	299	42	147
11 h	174	307	53	150
1 h tras desmopresina	436	308	102	151
2 h tras desmopresina	529	309	97	153

Foco hipermetabólico en hemiprotuberancia izquierda en relación a lesión activa correlacionable a una de las descritas en RM previa. Aumentos de densidad hipermetabólicos descritos en pulmón derecho compatibles con signos inflamatorios que junto a las adenopatías hipermetabólicas descritas en región paratraqueal derecha y subcarinal son sugestivas de proceso inflamatorio.

– Biopsia ósea de metáfisis proximal de tibia: lesiones sugestivas de histiocitosis*. Positiva para mutación BRAF V600E.

Juicio Clínico: **Histiocitosis de células no Langerhans. Enfermedad de Erdheim Chester. Diabetes insípida central.** Afectación ósea con osteopetrosis, cerebral, pulmonar y retroperitoneal.

Evolución: La afectación en sistema nervioso central obliga a tratamiento, por lo que se remite a Hematología.

DISCUSIÓN:

Las histiocitosis son enfermedades raras, con afectación multiorgánica y una presentación clínica muy heterogénea, pudiendo progresar a enfermedad diseminada, con una mayor gravedad del cuadro. La afectación de SNC y cardiovascular, es una factor de mal pronóstico, siendo un predictor de mortalidad independiente.

Presenta diferencias histológicas con la LCH (Cd1a+, CD207+), pero también similitudes en algunas manifestaciones clínicas y en la existencia de mutaciones clonales que afectan a genes de la vía MAPK-ERK, especialmente del gen BRAF. El diagnóstico histológico es complejo en algunos casos, por la marcada heterogeneidad y por la posibilidad de formas mixtas (LCH, ECD). Este tipo de neoplasia histiocítica se presenta generalmente en adultos entre la 5.ª y la 7.ª décadas de la vida. La etiología es desconocida y su patogenia no está completamente establecida. La existencia de la mutación activadora del gen BRAF V600E en aproximadamente un 60% de los casos sugiere fuertemente la naturaleza clonal, como una neoplasia de estirpe mieloide, cuyo potencial oncogénico se realizaría a través de vía de señalización MAPK o PI3K/AKT.

En los adultos, la afectación no endocrina más frecuente es a nivel óseo, en forma de osteosclerosis metadiafisaria de huesos largos (80-95% de los pacientes). Pueden presentar dolor óseo o ser asintomáticas. Estas lesiones se visualizan mejor con 18F-PET, ya que aporta información tanto de la extensión como la actividad de las lesiones.

En cuanto a las manifestaciones endocrinas, la **diabetes insípida** aparece en el 33,3% de los pacientes, a menudo como la primera manifestación de ECD.[1,2,3,4] El déficit hipofisario anterior se encuentra en el 91,3% de los pacientes cuando se evalúa la función hipofisaria completa, siendo en orden de frecuencia: déficit de GH (78,6%), hiperprolactinemia (44,1%), déficit gonadotropo (22,2%), deficiencia tirotropo (9,5%) y déficit corticotropo (3,1%). En RM se encuentra infiltración de la hipófisis con engrosamiento del tallo hipofisario en un 24,4% de los pacientes.

La insuficiencia testicular aparece en el 53,1% de los pacientes, con infiltración testicular bilateral ecográfica en el 29% y la infiltración suprarrenal por tomografía computarizada en un 39,1% de los pacientes, pudiendo presentarse de forma excepcional como insuficiencia suprarrenal. Además, puede existir infiltración del tiroides.[5]

La afectación del sistema nervioso central (SNC) sucede en el 30-50% de los casos. Puede conducir a una discapacidad severa y constituye el principal factor de mal pronóstico. Los síndromes piramidales y cerebelosos son los signos neurológicos más frecuentes. Por ello, se recomienda solicitar una RM cerebral.

Uno de cada cuatro pacientes desarrolla exoftalmos, bilateral, debido a la infiltración de los tejidos blandos retroorbitarios.

El signo cardiovascular más frecuente es el revestimiento de la aorta ("coated aorta") en 46-62% de los casos. Puede observarse una masa mural por infiltración que simula un tumor, denominado pseudotumor de aurícula derecha. También produce infiltración pericárdica, a veces complicada con taponamiento. La infiltración de arterias coronarias descrita en el 27% de los pacientes puede complicarse con infarto de miocardio.

A nivel retroperitoneal el TC abdominal revela infiltración de grasa perirrenal dando lugar a la imagen característica ("riñones peludos") en 60% de los pacientes. Aproximadamente un tercio de los casos de ECD presentan fibrosis retroperitoneal, complicada por hidronefrosis bilateral.

Las manifestaciones cutáneas más frecuentes son lesiones de tipo xantelasma (25-30% de pacientes).

Existe afectación pulmonar en 30-50% de los casos. El TC de tórax suele mostrar un patrón intersticial por fibrosis pulmonar y derrame pleural por infiltración de la pleura.

Se asocia frecuentemente con leucemia mieloide y SMD.

El **diagnóstico** se realiza con la identificación en los tejidos de histiocitos con un patrón inmunohistoquímico característico en el contexto clínico y radiológico adecuados.

Los hallazgos histopatológicos más relevantes son la infiltración por histiocitos "espumosos", la presencia de ocasionales células de Touton, fibrosis, linfocitos reactivos, células plasmáticas y neutrófilos. En la inmunohistoquímica se observa expresión de CD68 y CD163, mientras que no se detecta CD1a ni CD207 (característicos de LCH). La histopatología no es específica de la enfermedad. Una vez confirmado el diagnóstico histológico, es aconsejable realizar el estudio molecular de la mutación BRAF V600E. [6,7,8]

Datos radiológicos como osteoesclerosis (bilateral y simétrica de diáfisis y metáfisis de huesos largos, asociada en ocasiones a lesiones líticas) y manifestaciones extraesqueléticas como infiltración de grasa perirrenal (hairy kidney) y la proliferación de tejidos blandos que rodea la aorta (coated aorta) son muy características. Los estudios combinados de tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) muestran captaciones patológicas que son útiles para el diagnóstico, guiar las biopsias, valorar la extensión y la respuesta al tratamiento.

Las **decisiones terapéuticas** son difíciles de establecer de forma general y deben adaptarse a las características de cada paciente y a la gravedad, localización y extensión de las lesiones. En formas leves o poco sintomáticas, se puede plantear una actitud inicial conservadora, mientras que en formas graves con afectación multiorgánica pueden ser necesarios fármacos como interferón alfa o terapias dirigidas con agentes inhibidores como vemurafenib. En los últimos años se han utilizado otros fármacos inhibidores de BRAF V600E como dabrafenib o

inhibidores de MEK (trametinib o cobimetinib) con buenos resultados.[9,10]

CONCLUSIÓN:

La afectación progresiva del SNC se encuentra en aproximadamente el 50% de los pacientes con enfermedad de Erdheim-Chester y puede conducir a un deterioro funcional grave y la muerte.

En nuestro paciente, la primera manifestación de afectación del SNC fue la diabetes insípida, la manifestación endocrinológica más frecuente de ECD. La biopsia ósea y la tinción inmunohistoquímica apoyan firmemente el diagnóstico (S-100 - células histiocíticas negativas).

En conclusión, la presentación clínica de diabetes insípida en la consulta de endocrinología junto con las manifestaciones esqueléticas previas del paciente establecieron la sospecha de Enfermedad de Erdheim Chester en nuestro paciente. Los hallazgos radiológicos e histológicos característicos y la evidencia frente a otros trastornos condujeron al diagnóstico definitivo.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Alaya W, et al. Difficult diagnosis of Erdheim Chester disease revealed by central diabetes insipidus. Case Reports. Rev Med Liege. 2017 Oct;72(10):436-438.
2. Elena Chertok Shacham, Avraham Ishay. Central Diabetes Insipidus as an Early Presentation of Erdheim-Chester Disease. Case Reports. Isr Med Assoc J. 2018 Sep;20(9):586-587.
3. Amor BB, et al. Erdheim-chester disease revealed by diabetes insipidus. Case Reports. Pan Afr Med J. 2019 Aug 13;33:293.
4. Courtillot C, et al.. Endocrine Manifestations in a Monocentric Cohort of 64 Patients With Erdheim-Chester Disease. Observational Study. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Jan;101(1):305-13.
5. Toro Galván S, et al. Alteraciones endocrinas en las histiocitosis de la región hipotálamo hipofisaria. Endocrinol Nutr. 2015;62(2):72-79.
6. Papo M, et al. Erdheim-Chester Disease: a Concise Review. Review Curr Rheumatol Rep. 2019 Dec 5;21(12):66.
7. Lakshmi Nayak. From inflammation to cancer: entering a new frontier in the management of Erdheim-Chester disease. Editorial Neuro Oncol. 2020 Jul 7;22(7):905-906.
8. Starkebaum G, Hendrie P. Erdheim-Chester disease. Review. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2020 Aug;34(4):101510.
9. Goyal G, et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. Blood. 2020 May 28;135(22):1929-1945.
10. Fady Hannah-Shmouni, et al. Association of BRAF V600E with Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Involvement in Erdheim-Chester Disease. Endocrine and Metabolic Science 1 (2020) 100051.

Caso 27 UNA PRESENTACIÓN ATÍPICA DE UN… ¿CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES?

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Fernández Valero, A; Damas Fuentes, M; Fernández Medina, B; García Alemán J; Tinahones Madueño, FJ

- *Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga*

CASO CLÍNICO:

Presentamos el caso de un varón de 63 años remitido a nuestras consultas desde Neumología para descartar adenoma paratiroideo, tras hallazgo casual de un nódulo mediastínico retrotraqueal de 27 mm en un TC solicitado como parte del estudio de neumopatía intersticial.

Como antecedentes personales: sin alergias medicamentosas conocidas. Exfumador desde hace 4 años de un paquete diario. No bebedor. Diagnosticado de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, EPID a filiar, SAHS, hiperplasia benigna de próstata e hiperuricemia. Intervenido de colecistectomía y desprendimiento de retina. En tratamiento habitual con: Lisinopril, Amlodipino, Olmesartán, Metformina, Calcifediol, Serenoa repens y Colchicina.

Acudió a consultas en Marzo de 2019 con el siguiente informe de TC de Alta Resolución (TACAR):

– TACAR de tórax (Febrero 2019): patrón radiológico compatible con NIU. Masa mediastínica de 27 mm con focos cálcicos en su interior situado retrotraqueal derecho y adyacente a esófago sin contactar con él. Tampoco conecta con tiroides. Características radiológicas benignas, aunque sin poder determinar su naturaleza. Valorar por su ubicación adenoma paratiroideo.

Se decidió solicitar ecografía cervical y analítica con metabolismo fosfocálcico para descartar la posibilidad de un adenoma paratiroideo. Valoramos de nuevo al paciente con los resultados de las pruebas solicitadas:

– Ecografía cervical (Abril 2019): tiroides de tamaño y ecoestructura normal y homogénea sin evidencia de lesiones nodulares en su interior. No adenopatías de aspecto patológico.

– Analítica (Abril 2019) hemograma sin alteraciones, FR normal, Ca corregido 9.28, P 3.8, TSH 2.44, PTH 20.6.

Dado la normalidad de ambas pruebas se descartó inicialmente la posibilidad de adenoma paratiroideo y de cara a poder filiar la lesión se solicitó un PET-TC:

– PET-TC (F18.FDG) (Julio de 2019): no se aprecia aumento significativo de captación de la lesión (SUV máx. 3.07, fondo 3.27), no sugiere malignidad, no obstante no podemos descartar etiología maligna de bajo grado.

Dado los hallazgos no concluyentes del PET, se decidió consensuado con el paciente derivar a cirugía torácica para extirpación y realización de análisis anatomopatológico de la lesión, de cara a filiar su origen. Se realizó la intervención en Diciembre de 2019 realizándose exéresis del nódulo, de grasa medias-

tínica y biopsia pulmonar, obteniéndose la siguiente anatomía patológica (AP):

– AP (Diciembre de 2019): nódulo mediastínico de 3.8 x 2.7 cm. Carcinoma de patrón papilar.

– Estudio inmunohistoquímico:
  - Positivo: TTF1, Napsina, HBME-1, K7, GLUT 1, K19, PAX8, Galectina
  - Negativo: Tiroglobulina, K5/6, K20, Calretinina, WT 1

La AP informaba de un carcinoma de patrón papilar, que podría ser de origen tiroideo o pulmonar aunque el perfil inmunohistoquímico era más compatible con tejido tiroideo, a excepción de la negatividad de la Tiroglobulina (Tg).

Ante la posibilidad de origen tiroideo, se realizó una segunda ecografía de tiroides de nuevo sin identificar nódulos sospechosos en tiroides y observándose en esta ocasión un ganglio de aspecto patológico con áreas quísticas en nivel III izquierdo (13x10mm) y otro de aspecto similar en lado derecho (11x8mm). Se realizó punción aspiración por aguja fina (PAAF) de ambos, sin evidenciarse neoplasia en ninguno de ellos.

Así, nos encontramos con un nódulo con metástasis de carcinoma de patrón papilar con inmunohistoquímica compatible con origen tiroideo pero sin clara confirmación por la negatividad de la Tg, así como por el hecho de no presentar imágenes compatibles con una lesión primaria en glándula tiroides. Por todo ello se decidió presentar el caso en comité oncológico. Anatomía Patológica, tras revisión de la muestra confirmó que el origen más probable era el tiroideo, pero la negatividad de la Tg no permitía dar un diagnóstico definitivo, por lo que se decidió repetir la inmunohistoquímica de Tg con un control externo para descartar que se tratara de un error.

En esta ocasión los resultados de la nueva inmunohistoquímica resultaron positivos para Tg, confirmando así el origen tiroideo. Por ello, se procedió a derivar al paciente a Cirugía General para realizar una tiroidectomía total con vaciamiento central, previa valoración por Otorrinolaringología ya que el paciente presentaba disfonía desde la intervención por Cirugía Torácica.

Valorado por ORL, se objetivó parálisis recurrencial de cuerda vocal derecha en posición paramediana. Finalmente el paciente fue intervenido en Mayo de 2020 mediante tiroidectomía total con vaciamiento de niveles VI y VII y niveles III y IV derechos, con monitorización de nervio recurrente izquierdo sin incidencias.

La AP postquirúrgica del tiroides informó de Carcinoma Papilar usual (micropapilar, afectando a lóbulo tiroideo derecho (foco de 2.5 mm) e izquierdo (foco de 1.4 mm), ausencia de afectación de cápsula tiroidea y bordes de resección libres de lesión. Además, afectación de dos adenopatías cervicales (una a nivel III-IV derecho y otra a nivel VI derecho). Se realizó análisis mutacional de BRAF, detectándose una mutación de BRAF en el codón 600.

DISCUSIÓN:

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente. Dentro del cáncer de tiroides, el carcinoma diferenciado (CDT) constituye en torno al 85- 90% de los casos, siendo la gran mayoría de ellos de tipo carcinoma papilar.

Se denomina microcarcinoma papilar de tiroides (MPT) a todo carcinoma papilar que presenta un tamaño igual o inferior a 1 cm de diámetro. Los MPT constituyen aproximadamente el 30% de todos los CDT y son los principales responsables del notable incremento en la in-

cidencia de CDT que ha habido en la última década.

Hasta hace poco, el hallazgo de MPT se producía casi exclusivamente de forma incidental tras análisis anatomopatológico de una pieza de tiroidectomía tras una cirugía por enfermedad tiroidea benigna. Sin embargo, en las últimas décadas, debido al uso extendido y a los avances tecnológicos en las pruebas de imagen (principalmente la ecografía) y a la posibilidad de realizar PAAFs ecoguiadas, cada vez se detectan más preoperatoriamente. De forma mucho menos frecuente, el MPT tiene una presentación no incidental y debuta con una adenopatía cervical o con metástasis a distancia.

Este último, es el caso de nuestro paciente, en el que nos encontramos ante un nódulo metastásico, sin poder identificar el tumor primario, lo que se conoce como un tumor primario oculto. La AP y la inmunohistoquímica del nódulo nos indicaron el origen tiroideo como el más probable y nos llevaron a realizar la tiroidectomía para buscar un posible MPT oculto.

En general, los MPT tienen una baja mortalidad y bajas tasas de recurrencia tras la cirugía y se sospecha que este excelente pronóstico se debe a una naturaleza indolente del MPT en una gran parte de los casos. De hecho, cada vez son más las voces que plantean la posibilidad de considerar la Vigilancia Activa (aproximación en la que se retrasa el tratamiento quirúrgico hasta que el cáncer muestra signos de progresión) en pacientes seleccionados considerados de muy bajo riesgo. Si bien es cierto que los datos disponibles provienen de estudios realizados en Japón y muy pocos centros de EEUU o Europa, por lo que se necesitan más estudios prospectivos para confirmar estos datos.

El reto actual con respecto al MPT, es establecer que pacientes podrían beneficiarse de una Vigilancia Activa, evitando así los riesgos de una cirugía y por el contario cuales necesitan un tratamiento más agresivo.

Se han establecido algunos factores de riesgo de recurrencia y de metástasis ganglionares como son la presentación no incidental, captación en PET, multifocalidad o bilateralidad, tamaño >6 mm o componente poco diferenciado. Además es ya conocido, que ciertos marcadores moleculares han demostrado asociarse a una peor evolución del CDT.

La mutación de BRAF V600E se encuentra entre el 30-67% de los MPT y se asocia con metástasis locoregionales, extensión extratiroidea y un peor estadio de AJCC al diagnóstico, además de con mayor riesgo de recurrencia. La mutación del promotor TERT se encuentra en menos del 10% de los MPT, asociándose con características histológicas más agresivas. La presencia de varias mutaciones juntas (como la asociación BRAF y TERT) es poco frecuente y predicen una enfermedad más agresiva.

En nuestro caso clínico nos encontramos según la clasificación de la ATA ante un microcarcinoma papilar de afectación bilateral T1a N1b M1, Estadío IV, BRAF V600 positivo, y por todo ello con alto riesgo de recidiva, por lo que estaría indicado tras la tiroidectomía, el tratamiento ablativo con RAI y mantener una supresión inicial de TSH de <0.1 mU/L.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force

on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016; 26:1–133

2. Lebolleux S, Tuttle RM, Pacini F, Shulemberg M. Papillary thyroid microcarcinoma: time to shift from surgery to active surveillance? Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4:933–42

3. Boucek J, Kastner J, Skrivan J et al. Occult thyroid carcinoma. Acta Otorhinolaryngol Ital 2009; 29:296-304.

4. Perros P, Boelart K, Colley S et al. British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf) 2014; 81(Suppl 1):1-121

Caso 28

PACIENTE HIPERTIROIDEA CON ALERGIA A ANTITIROIDEOS: CUANDO LA ENDOCRINOLOGÍA SE CONVIERTE EN UN ARTE

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

González Navarro, I (1); Cuéllar Lloclla, A (2); Manzanares Córdova, R (3); Laínez López, M (3); Rodríguez Ortega, P (3); López Valverde, ME (3); Martín López, M (3); Florencio Ojeda, L (3); Roldán Mayorga, E (3); Rebollo Pérez, MI (3)

- *(1) Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)*
- *(2) Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme (Sevilla)*
- *(3) Hospital Juan Ramón Jiménez (Huelva)*

CASO CLÍNICO:

Se trata de una mujer de 62 años con antecedentes de alergia a amoxicilina, hipertensión arterial de difícil control, hipercolesterolemia y osteoporosis.

En mayo de 2014 se detectó hipertiroidismo primario de origen autoinmune, a raíz de taquicardia, astenia y pérdida de peso. Al diagnóstico, la tirotropina (TSH) era de 0,01 µUI/ml (rango de normalidad 0,4-4,2) y la T4 libre (T4l) de 2,19 ng/dl (rango de normalidad 0,93-1,7). Iniciamos metimazol 15 mg/día. 20 días después, la paciente desarrolló un exantema generalizado pruriginoso, que desapareció al suspender el fármaco. En ese momento persistía hipertiroidismo (TSH 0,01 µUI/ml y T4l 2,66 ng/dl). Comenzamos entonces con propiltiouracilo (PTU) 150 mg/día. Tres semanas después, se repitieron los síntomas dermatológicos y se suspendió la medicación, estando en ese momento los niveles de TSH en 0,28 µUI/ml y de T4l en 1,08 ng/dl. Al no haber respuesta a antihistamínicos orales para controlar el cuadro cutáneo, decidimos como mejor opción de tratamiento la tiroidectomía total, pues la administración de radioyodo puede demorarse varios meses, tiene un inicio de acción lento y la paciente persistía con hipertensión de difícil control a estudio. En este contexto, se diagnosticó de estenosis de arteria renal, requiriendo una arteriografía. Para prevenir una eventual crisis tirotóxica iniciamos solución de Lugol® Forte 5%, 8 gotas/6h los 5 días previos al procedimiento. Durante la arteriografía, se colocó un *stent*, necesitando clopidogrel durante 2 meses. En la consulta de preanestesia se recomendó demorar la tiroidectomía hasta que pudiera suspenderse clopidogrel y la función tiroidea se normalizara.

A las 3 semanas de iniciar Lugol® Forte 5%, la paciente desarrolló un hipotiroidismo subclínico (TSH 9,89 microUI/ml y T4l 0,92 ng/dl). Para evitar rebrote del hipertiroidismo si reducíamos la dosis de forma empírica, decidimos mantener la solución de Lugol hasta la cirugía, añadiendo levotiroxina 50 mcg al día en ayunas. Con esta dosis se mantuvo eutiroidea hasta que se pudo realizar tiroidectomía total, que transcurrió sin complicaciones. Actualmente la paciente se encuentra adecuadamente sustituida con 100 mcg al día de levotiroxina.

DISCUSIÓN:

La enfermedad de Grave- Basedow es una causa frecuente de hipertiroidismo. Desde hace décadas, se han utilizado tres terapias: los antitiroideos, el radioyodo y la cirugía. En nuestro medio, es habitual comenzar con fármacos, que pueden conseguir remisión de la

enfermedad en aproximadamente la mitad de los casos.

Los fármacos utilizados son las tionamidas, cuyo mecanismo de acción (principalmente inhibición de la síntesis de las hormonas tiroideas) se descubrió en 1943. Los efectos adversos de estas moléculas incluyen clínica menor, como la erupción cutánea, aunque otros pueden ser más graves, como la agranulocitosis y la hepatotoxicidad. Se debe advertir a los pacientes sobre estos efectos secundarios cuando iniciamos el tratamiento para el hipertiroidismo.

En España, las tionamidas comercializadas son el carbimazol y el metimazol. El carbimazol se transforma completamente en metimazol, por lo que son intercambiables, aunque la dosis del primero para obtener el mismo efecto terapéutico es un 40% mayor. El tercer fármaco es el PTU, que puede solicitarse como medicación extranjera.

Tanto metimazol como PTU pueden producir reacciones adversas leves, como prurito, exantema, artralgias, artritis, náuseas y vómitos hasta en un 13% de los pacientes. En un ensayo clínico, el porcentaje de pacientes que tuvo que suspender el tratamiento fue del 17% (con 15 mg de metimazol) , 29% (con 30 mg de metimazol) y 34% (con PTU). Las reacciones cutáneas leves pueden tratarse con antihistamínicos, sin necesidad de suspender la medicación antitiroidea. Si uno de los fármacos no es tolerado, puede sustituirse por el otro, aunque existen reacciones cruzadas hasta el en 50% de los pacientes. Si la reacción cutánea es grave, no debe intercambiarse al otro fármaco, y en ese caso, sería necesario remitir al paciente a tratamiento con radioyodo o tiroidectomía total.

Por otra parte, las soluciones de yodo se utilizaban hace 150 años en algunos casos para tratar el hipertiroidismo, como es el caso del Lugol. El Lugol bloquea la captación de yodo por la glándula tiroidea, inhibe la peroxidasa tiroidea y la liberación de hormonas. A finales del siglo XIX se consideraron tratamientos preligrosos por el estrecho margen entre conseguir el eutiroidismo y el escape del fenómeno Wolff-Chaikoff. Volvieron a utilizarse en la década de 1920, como tratamiento preoperatorio del hipertiroidismo, y de nuevo en la década de 1930 como único tratamiento para el control del hipertiroidismo, antes de la aparición de las tionamidas. A día de hoy, su papel sigue siendo minoritario, salvo en la preparación para la cirugía tiroidea, donde se administra entre 5-10 días antes para reducir la vascularización y el sangrado intraoperatorio.

En nuestro caso, no se podía realizar la tiroidectomía total hasta dos meses después del tratamiento con clopidogrel, para reducir el riesgo de tromnosis del *stent* de la arteria renal que se colocó. Los estudios recientes con un pequeño número de pacientes, muestran la eficacia y seguridad del Lugol a corto plazo (no más de 15 días) antes de la cirugía tiroidea o como tratamiento adyuvante para inducir una remisión más rápida en el tratamiento convencional con antitiroideos. Dado que no existen protocolos para el tratamiento a más largo plazo con Lugol, utilizamos la pauta habitual precirugía, con controles de hormonas tiroideas cada 3 semanas, y la adición de levotiroxina a dosis bajas para compensar el bloqueo tiroideo.

CONCLUSIONES:

A pesar de no haber encontrado casos similares publicados recientemente, podemos concluir que el tratamiento preoperatorio de la cirugía tiroidea con Lugol, en casos muy seleccionados donde no disponemos de otras alternativas, puede ser seguro y mantenerse durante varias semanas de forma ambulatoria,

siempre con monitorización estricta de los niveles de hormonas tiroideas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, et al. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98:3671.
2. Otsuka F, Noh JY, Chino T, et al. Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration. Clin Endocrinol (Oxf) 2012; 77:310.
3. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016; 26:1343.
4. Calissendorff J and Falhammar H. Rescue Pre-operative treatment with Lugol´s solution in uncontrolled Graves´ Disease. Endocrine Connections 2017; 6: 200-206
5. Randle RW, Bates MF, Long KL, et al. Impact of potassium iodide on thyroidectomy for Graves' disease: Implications for safety and operative difficulty. Surgery 2018; 163:68.
6. Takata K, Amino N, Kubota S, et al. Benefit of short-term iodide supplementation to antithyroid drug treatment of thyrotoxicosis due to Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf) 2010; 72:845.

Caso 29 MACROPROLACTINOMA INVASIVO, UNA RARA PRESENTACIÓN

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Doulatram Gamgaram, VK; Abuín Fernández, J; Hevilla Sánchez, F; Vallejo Herrera, MJ; Ruíz García, I; Alonso Gallardo, SP; Sánchez Torralvo, FJ; Morillas Jiménez, V; Olveira Fuster, G

- *Hospital Regional Universitario de Málaga*

INTRODUCCIÓN:

Los prolactinomas son los tumores hipofisarios más comunes en adultos, y representan hasta el 45% de los tumores hipofisarios. Los microprolactinomas son más comunes en las mujeres, mientras que los macroprolactinomas son más frecuentes en los hombres. Los prolactinomas gigantes son un subconjunto inusual de macroprolactinomas.

CASO CLÍNICO:

Varón de 44 años que acude a Urgencias por debilidad generalizada de 1 semana de evolución. No antecedentes personales de interés. A la exploración destaca anisocoria derecha levemente reactiva. Paresia III PC derecho. Leve asimetría facial izquierda. Desviación lengua hacia la izquierda. No focalidad en vías largas. Leve alteración de la marcha. Campimetría por confrontación con hemianopsia bitemporal de predominio derecho. Ante estos hallazgos se solicita TAC de cráneo urgente que se informa como y tumoración en región supraselar de gran tamaño y características agresivas. Se realiza ingreso en Neurocirugía para completar estudio (estudio de extensión, RM de cráneo) y planificación quirúrgica, se inicia tratamiento con dexametasona 4mg cada 8 horas.

Nos realizan interconsulta por resultado analítico de Cortisol de 0,8 ng/mL, TSH 0.78 µUI/mL, T4L 8.69 pmol/L, IGF-1: 503 ng/mL (6,35 DS), testosterona 0.09 ng/mL, PRL 25667,90ng/ml. En RM de cráneo: lesión ocupante de espacio de gran tamaño con unos diámetros aproximados de 7,5 x 6 x 6,7cm, como primera posibilidad un macroadenoma hipofisario invasivo complicado con hemorragia (imagen 1 y 2) Presenta percepción de luz únicamente en campo visual central de ojo derecho y no percibe luz en ojo izquierdo. Se diagnostica de apoplejía hipofisaria por macroprolactinoma invasivo.

Se inicia tratamiento con Cabergolina 0.5mg a días alternos, Levotiroxina 50mcg, Octeotride 100 mcg SC/8h, desmopresina 1mg sc condicional a diuresis. Tras la buena tolerancia a Cabergolina aumentamos la dosis a 1mg diario.

Imagen 1

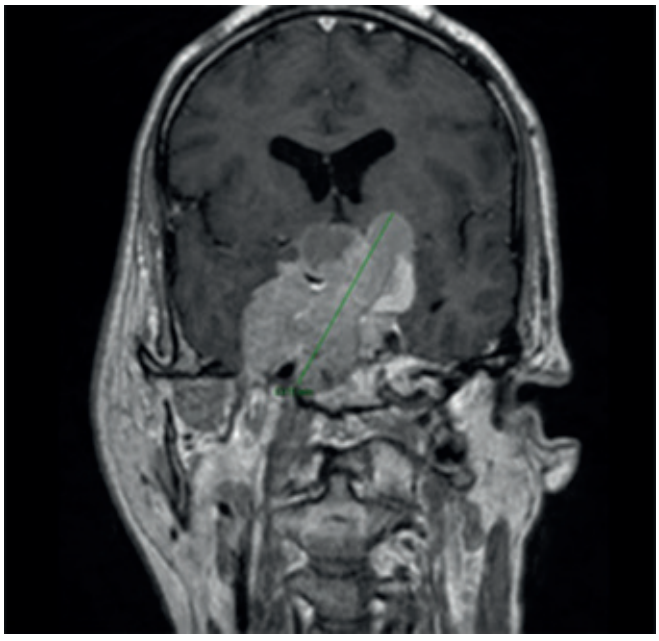


Imagen 2

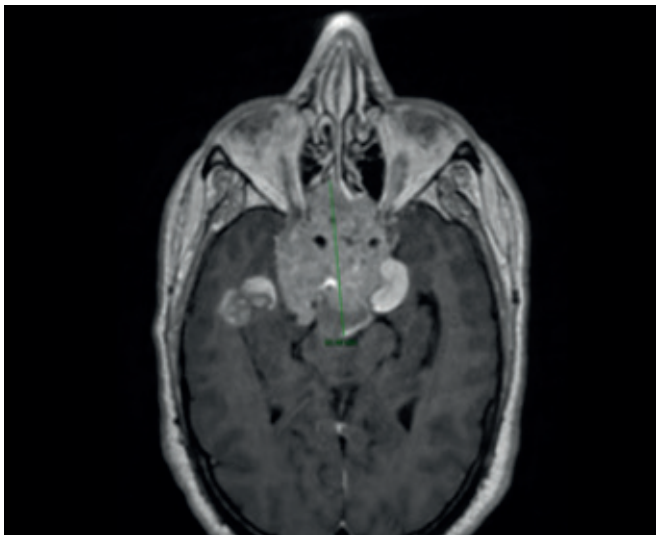
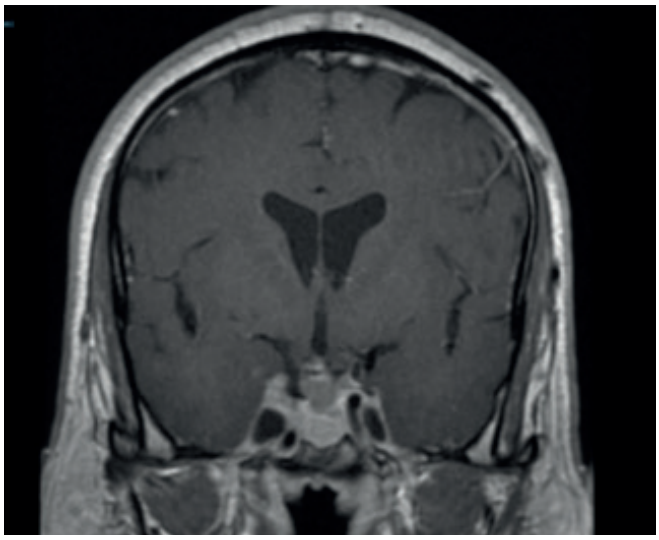


Imagen 3



Tras la instauración del tratamiento médico, el paciente presenta mejoría neurológica por lo que se decide por parte de Neurocirugía, manejo conservador. Tras 2 semanas del inicio del tratamiento presenta reducción del volumen de la lesión de un 25%, en el control analítico: PRL 2409, IGF-1:267, testosterona 0.24, se modifica la dexametasona por hidrocortisona 20mg/8h. Presenta mejoría marcada de la agudeza visual.

Actualmente el paciente se encuentra en seguimiento en consultas externas. En tratamiento con cabergolina 0,5mg (1 comprimido cada 12 horas), octeotride LAR 20mg mensual, Levotiroxina 50mcg en ayunas e Hidrocortisona 20mg 1-½-0. En la RM de control presenta disminución del tamaño del macroadenoma hipofisario, con unas medidas actuales aproximadas de 16 x 11 x 15 mm (imagen 3) En analítica actual presenta PRL 60,18ng/ml.

DISCUSIÓN:

La definición propuesta de adenoma gigante incluye los adenomas con diámetro máximo mayor de 4cm, que se asocia con niveles de PRL >5000mUI/l, en la mayoría de los pacientes hay asociación entre los niveles de prolactina sérica y el volumen tumoral, sin embargo, en ocasiones esta asociación no es consistente debido al efecto gancho (20% de los prolactinomas gigantes), para evitar este efecto la prolactina debe repetirse en una dilución 1:100 de la muestra de suero (nos permite realizar el diagnóstico con un adenoma hipofisario no productor). Los prolactinomas gigantes quísticos son otra posible causa de la discrepancia entre el nivel de prolactina y el volumen del tumor porque aunque el volumen del tumor es grande, el número de células lactotropas funcionantes no es excesivamente alto debido a la degeneración quística.

La prevalencia de prolactinomas gigantes se estima en torno 0.5-4.4% de todos los tumores hipofisarios. La clínica se produce como resultado del efecto masa más la hiperprolactinemia, destaca la afectación del campo visual debido a la compresión del quiasma óptico. El sitio más común de extensión es hacia la cisterna supraselar, pueden extenderse también hacia el seno esfenoidal o hacia los senos cavernosos. La hiperprolactinemia se presenta típicamente como disminución de la líbido, impotencia, infertilidad, galactorrea, amenorrea y ginecomastia. Es fundamental la valoración

hormonal hipofisaria, ya que los pacientes pueden presentar panhipopituitarismo.

Los pacientes con prolactinomas gigantes suelen responder a agonistas dopaminérgicos a pesar del gran tamaño del tumor y de la invasión de las estructuras vecinas, en ocasiones puede ser necesario un tratamiento multidisciplinar para controlar el volumen tumoral. La cirugía precoz está indicada para pacientes que presentan apoplejía o hipertensión intracraneal. La radioterapia puede ser una opción para alcanzar los objetivos terapéuticos (control de volumen tumoral, normalización de niveles de prolactina y restauración del eugonadismo). La temozolamida se ha utilizado en prolactinomas agresivos que no responden a las terapias previamente mencionadas.

Los agonistas dopaminérgicos son el tratamiento de primera línea, incluso en los pacientes con defectos del campo visual, porque puede inducir la reducción del tamaño tumoral a los pocos días de iniciar el tratamiento. La cabergolina es el agonista dopaminérgico de elección debido a su alta eficacia y tolerancia (en los estudios las dosis utilizadas variaron de 1 a 5mg a la semana, y se alcanzaron los niveles normales de PRL en 63-90%). Los resultados fueron mejores en los pacientes que mantenía el tratamiento más de 12 meses. La bromocriptina no se usa con tanta frecuencia, debido a sus efectos adversos. La eficacia de la bromocriptina, con una dosis media de 10-40mg/día varía en torno 52-82% en los distintos estudios. La quinagolida está disponible en algunos países para el tratamiento de los prolactinomas, aunque existen pocos estudios con este fármaco.

Los efectos secundarios principales de este grupo farmacológico suelen ocurrir al comienzo del tratamiento y el aumento de la dosis, pero pueden minimizarse introduciendo el fármaco en una dosis baja y aumentando la dosis gradualmente. Los efectos adversos más frecuentes son hipotensión postural, que puede resultar en mareos y síncope, dolores de cabeza, somnolencia, náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, dispepsia y síntomas sugestivos de esofagitis por reflujo.

A diferencia de la enfermedad de Parkinson, donde el uso de estas terapias se ha asociado con insuficiencia valvular clínicamente significativa, el tratamiento del prolactinoma con agonistas dopaminérgcios no se ha asociado con valvulopatías cardiacas clínicamente significativas en series recientes, sin embargo, se recomienda realizar seguimiento con ecocardiogramas.

La resistencia a los agonistas dopaminérgicos se ha definido como la falta de normalización de la prolactina con las dosis máximas toleradas y/o la ausencia de reducción del tamaño del tumor ≥ 50%. Normalmente 2 mg / semana de cabergolina es suficiente para controlar la PRL y el volumen tumoral en pacientes con prolactinomas en general.

La cirugía citorreductora debe ser considerada como parte del abordaje, en los pacientes con prolactinomas resistentes a agonistas dopaminérgicos. En los diversos estudios, no se observó la extirpación quirúrgica completa y la normalización de PRL. La diabetes insípida se describió en el 60-70% de los pacientes, deterioro visual 30-40% y fugas de LCR (5-10%).

La temozolamida (TMZ) es un agente quimioterápico alquilante oral que inhibe todas las fases del crecimiento de las células tumorales. La expresión de MGMT se ha considerado una prueba para definir la probabilidad de respuesta tumoral a TMZ. Por lo general, TMZ se tolera bien. Las náuseas son comunes, pero generalmente se controlan con un antiemético.

La radioterapia debe usarse en pacientes con prolactinomas en general que no logran el control de la enfermedad con la terapia con agonistas dopaminérgicos y la cirugía, particularmente en lo que respecta al efecto de masa. El efecto secundario más frecuente de la radioterapia es el hipopituitarismo.

CONCLUSIONES:

El prolactinoma gigante es una afección poco común, que se encuentra principalmente en los hombres. Dada la rareza de esta enfermedad, los estudios anteriores han sido principalmente informes de casos o series retrospectivas con un número reducido de casos. No existe consenso en cuanto a la definición de prolactinoma gigante, y se propone que el factor más importante para clasificar un macroprolactinoma como gigante es un diámetro máximo de más de 4 cm. Los agonistas de la dopamina, principalmente cabergolina son el tratamiento médico de primera línea para pacientes con prolactinomas gigantes porque la mayoría de los casos logran un nivel normal de PRL y una reducción significativa del tumor. Debido a su invasividad, la resección total del tumor grosero es casi inviable, pero la cirugía debe considerarse como parte de este abordaje multidisciplinario, especialmente en aquellos pacientes que aún tienen una gran carga tumoral a pesar de la terapia con agonistas dopaminérgicos. La radioterapia y/o temozolamida pueden reservarse para un subgrupo de prolactinomas gigantes que exhiben un comportamiento clínico agresivo en términos de efecto de masa. Se están investigando nuevas moléculas que podrían convertirse en importantes herramientas terapéuticas en el tratamiento de pacientes con prolactinoma gigante.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Shrivastava, R.K., Arginteanu, M.S., King, W.A.et al.(2002)Giant prolactinomas: clinical management and long-term followup.Journal of Neurosurgery,97, 299–306.
2. Corsello, S.M., Ubertini, G., Altomare, M.et al.(2003) Giantprolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment . ClinicalEndocrinology,58, 662–670.
3. Shimon, I., Benbassat, C. & Hadani, M. (2007) Effectiveness oflong-term cabergoline treatment for giant prolactinoma: study of12 men. European Journal of Endocrinology,156, 225–231.
4. Yu, C., Wu, Z. & Gong, J. (2005) Combined treatment of inva-sive giant prolactinomas. Pituitary,8,61–65.

Caso 30 SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD A HORMONAS ANDROGÉNICAS

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Mateo Gavira, IM; Medina Rivero, D; Sánchez Toscano, E; Aguilar Diosdado, M

- *UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz)*

INTRODUCCIÓN:

El síndrome de insensibilidad a hormonas androgénicas se considera una enfermedad causada por la resistencia a la acción androgénica, por mutaciones que afectan a dichos receptores. En cuanto a la presentación clínica, ésta será variable según el grado de insensibilidad (leve –masculino infértil–, moderada o completa).

DESARROLLO DEL CASO:

Varón de 33 años sin alergias a medicamentos ni hábitos tóxicos. Intervenido de apendicectomía y torsión testicular. Antecedente de obesidad grado 4 de larga evolución, con peso máximo de 187 kg y un IMC de 52.91 kg/m2. Tras el fracaso continuado de medidas higiénico-dietéticas se propone tratamiento mediante cirugía bariátrica, interviniéndose mediante gastrectomía vertical laparoscópica, con evolución favorable tras la misma. Se consigue una pérdida de peso al año de la intervención de hasta 95 kg, con un peso mínimo de 92 kg (IMC 26,02 kg/m2). No complicaciones quirúrgicas inmediatas y sin repercusión nutricional a largo plazo durante su seguimiento.

En una de las revisiones, se detectan datos clínicos sugestivos de hipovirilización (escaso vello facial y corporal junto con disminución de masa muscular) y discreta ginecomastia bilateral, por lo que se solicita perfil hipofisario completo. En dicha analítica, se objetivan cifras de testosterona dentro de la normalidad con elevación de gonadotropinas, como se refleja en la tabla y que se confirma con posterioridad. El resto del perfil hipofisario es normal y el cariotipo 46 XY.

PARÁMETRO	NIVELES 1	NIVELES 2	VALORES REFERENCIA
TSH	2.19	3.2	0.27-4.2 mcUI/mL
FT4	1.24	1.19	0.93-1.7 ng/dL
PRL	21.78	19.9	4.04-15.23 ng/mL
CORTISOL BASAL	13.55	15.02	6.24-18 mcg/dl
FSH	22.7	23.9	1.5-12.4 mUI/mL
LH	22.9	23.1	1.7-8.6 mUI/mL
TESTOSTERONA	561.2	703.5	250-836 ng/dL
DHT	42	53	25-99 ng/dL
HGH	0.5	0.4	0.02-1.23 ng/dL
IGF-1	241	263	23-286 ng/mL

Ante estos hallazgos se solicita prueba de imagen para completar el estudio, detectándose en la resonancia magnética hipofisaria una silla turca parcialmente vacía. También se solicita un seminograma que resulta compatible con azoospermia. Con todos los hallazgos clínicos y analíticos, nos planteamos el diagnóstico de **síndrome de resistencia a hormonas androgénicas de carácter leve.**

Por ello, se decide solicitar estudio genético específico. Se realiza un estudio genético en sangre del síndrome de insensibilidad androgénica por secuenciación, cuyo resultado no identifica variantes de interés en el gen AR analizado asociadas a este síndrome. Aunque se informa que un resultado negativo no excluye variantes fuera de las regiones del genoma analizadas o anomalías genéticas no detectables por secuenciación, como grandes reordenamientos o grandes deleciones/duplicaciones. Además, la presencia de polimorfismos de nucleótido simple en la secuencia de hibridación de los primeros puede interferir en la amplificación.

En cuanto al deseo de fertilidad, se ha remitido al paciente a Urología para completar estudio, ya que la presencia de espermátidas o células redondas va a determinar la posibilidad de aplicar técnicas de reproducción asistida.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

El síndrome de insensibilidad a hormonas androgénicas se puede manifestar de forma clínica muy variable: desde varones fenotípicamente normales con alteraciones de la espermatogénesis, mujeres fenotípicamente normales con amenorrea primaria, hasta estados de ambigüedad genital en recién nacidos. Por tanto, se trata de un individuo genéticamente masculino pero con distinto grado de resistencia a los andrógenos. El cuadro más frecuente es la manifestación como mujeres fenotípicamente pero con genitales internos masculinos. Raramente, se manifiesta como un caso de hipogonadismo primario masculino. Se describan tres formas clínicas:

a) Completa, con fenotipo y genitales externos femeninos al nacimiento (Síndrome de Morris).
b) Parcial, con subvirilización de los genitales externos masculinos y un espectro clínico predominante masculino, o bien femenino con fenotipo de genitales ambiguos.
c) Leve, con fenotipo y genitales tanto externos como internos masculinos. También conocido como síndrome de varón infértil.

Este último cuadro clínico se caracteriza por varones que pueden presentar hipospadia, oligospermia o ginecomastia, con niveles séricos de testosterona normales o en el límite alto de la normalidad y con gonadotropinas elevadas. En este subtipo encuadraríamos nuestro caso clínico.

Este síndrome es causado por mutaciones en el gen del receptor androgénico (gen AR). Se han descrito más de 400 mutaciones en el gen. En líneas generales, no existe una clara correlación genotipo-fenotipo. El patrón de herencia es recesivo ligado al cromosoma X (locus Xq12). Este receptor se encarga de la regulación de la expresión génica, proliferación celular y la transcripción de genes encargados de la diferenciación de órganos sexuales masculinos en el período fetal y pubertad.

Las células de Sertoli no se ven afectadas y no existe tampoco déficit enzimático. Se suele objetivar un aumento de niveles de testosterona en relación con aumento de la producción por las células de Leydig. Asimismo, existe un aumento de gonadotropinas.

Tras la sospecha clínica y la realización de pruebas de laboratorio hormonales y cariotipo, el diagnóstico de confirmación se realiza con la determinación del defecto genético en el gen AR. La mutación en el gen detecta mutaciones en el 95% de los casos de síndrome de insensibilidad androgénica completa, en menos del 50% de casos parciales y el rendimiento del estudio puede ser aún menor en los casos leves.

En casos como el que describimos de síndrome de insensibilidad androgénica leve, es difícil establecer el diagnóstico genético, ya que la frecuencia de grandes delecciones/duplicaciones (Copy Number Variant, CNV) del gen AR como posible causa de la enfermedad es del 3-5%. Para obtener un diagnóstico clínico certero, se recomendaría completar el estudio molecular realizando la identificación de CNV mediante técnicas más complejas.

El grado de maduración de las células germinales es lo que va a determinar el grado de fertilidad y la posibilidad de tratamiento. En cuanto a las técnicas de reproducción asistida, podrán realizarse, siempre y cuando se objetiven espermátidas o células redondas.

En resumen, hemos presentado un caso de síndrome de insensibilidad androgénica leve, cuya manifestación clínica es poco frecuente y suele ponerse de manifiesto en la edad adulta ante varones con problemas de infertilidad. En muchas ocasiones, existen dificultades para obtener un diagnóstico molecular de confirmación. Resulta fundamental conocer y diagnosticar la entidad, para poder ofrecer consejo genético y posibilidades de tratamiento de fertilidad.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Gottlieb B, et al. Androgen Insensitivity Syndrome. 1999. GeneReviews. University of Washington, Seattle.
2. New M, et al. Genetic steroids disorders. Elsevier. 2014. Chapter 5.
3. Quigley CA, et al. Androgen receptor defects: historical, clinical and molecular perspectives. Endocr RV. 1995 Jun 16 (3): 271-321.
4. Aiman J, et al. The frequency of androgen receptor deficiency in infertile men. J Clin Endocrinol Metab 1982; 54: 725.
5. Hughes, et al. Androgen insensitivity syndrome. Lancet 2012; 380: 1419.
6. Warne, et al. Hormonal therapies for individuals with intersex conditions: protocol for use. Treat Endocrinol 2005; 4: 19.

Caso 31 SÍNDROME TRIPLE A: LA IMPORTANCIA DEL ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

López Valverde, MA (1); Carrasco Salas, P (2); Rebollo Pérez, MI (1); Espejo Martín, I (3)

- *(1) Servicio Endocrinología y Nutrición. Hospital Juan Ramón Jiménez (Huelva)*
- *(2) Servicio Genética. Hospital Juan Ramón Jiménez (Huelva)*
- *(3) Medicina familiar y comunitaria. Centro de Salud Adoratrices (Huelva)*

CASO CLÍNICO:

El síndrome triple A es un trastorno multisistémico, de herencia autosómica recesiva, originado por mutaciones en el gen AAAS localizado en el cromosoma 12q13 que codifica la proteína ALADIN. Se caracteriza por alacrimia, acalasia e insuficiencia suprarrenal secundaria a resistencia a ACTH.

Presentamos el caso de una mujer de 39 años, que acudió a consultas de Neurología por dificultad para la marcha, presente desde la infancia pero con empeoramiento progresivo en los últimos años. Entre sus antecedentes familiares destacaba una hermana con acalasia; como antecedentes personales presentaba bronquiectasias desde la infancia y cirugía por pies cavos. Su tratamiento consistía en colecalciferol 25000 UI/mes.

Desde la infancia refería dificultad en la marcha, debilidad de las extremidades, disfagia, diaforesis sin causa conocida, fotofobia y alacrimia. En los últimos 3-4 años presentaba astenia e hipotensión.

La exploración física objetivó una voz nasal y atrofia de la musculatura. El peso era de 57,2 kg, la talla 163 cm (IMC 21,5 kg/m2) y la tensión arterial 120/86 mmHg. Presentaba hipoalgesia en guante y calcetín y los reflejos osteotendinosos eran vivos. La agudeza visual era 0,2 y presentaba atrofia óptica junto con conjuntivitis seca severa.

El electroneurograma objetivó disminución de amplitudes en los nervios mediano, cubital y tibial. La biopsia muscular fue inespecífica y la resonancia cerebral tampoco mostró alteraciones.

La analítica incluyendo bioquímica rutinaria con hemograma, ácido láctico, CPK, ácidos orgánicos en orina, aminoácidos en plasma y orina, acilcarnitinas, ácido fitánico, betacolestanol, fue normal. Sólo destacaban valores de glucemia basal en el límite bajo de la normalidad.

Ante este cuadro neurológico complejo, se solicitó estudio de exoma clínico, que detectó una variante en homocigosis en el gen AAAS: c.1058T>C (p.Ile353Thr) (NM_015665). Esta variante aparece descrita en las bases de datos consultadas como variante de significado clínico incierto (rs765757844). Se realizó el estudio en los hermanos, y se confirmó que la hermana, sintomática (aunque con menor afectación) era portadora también en homocigosis. En el otro hermano sano se detectó en heterocigosis. Teniendo en cuenta estos resultados y que el análisis bioinformático realizado predecía que da lugar a enfermedad, se consideró como variante patogénica y se confirmó así el diagnóstico de síndrome triple A. La paciente fue remitida a consultas de Endocrinología.

La analítica solicitada objetivó: glucosa 71 mg/dl, proteínas totales 7,65 g/dL, albúmina 4,39 g/dL, prealbúmina 17,3 mg/dL, creatinina 0,55 mg/dL, colesterol total 140 mg/dL, triglicéridos 97 mg/dL, sodio 139 mmol/L, potasio 4,2 mmol/L, calcio corregido 9,1 mg/dL, cortisol basal 8,4 µg/dL, DHEAS 0,4 µg/mL, ACTH 31 pg/mL, ácido fólico 2,73 ng/mL, vitamina B12 309 pg/mL, TSH 1,62 µUI/mL. El resto de la analítica incluyendo hormonas hipofisarias y eje renina-angiotensina-aldosterona fue normal.

El test de Synacthen (ACTH 23.9 pg/mL, cortisol basal 12,7 y a los 30 minutos 16,5 µg/dL) diagnosticó la insuficiencia suprarrenal parcial y se inició tratamiento sustitutivo con hidroaltesona, remitiendo la astenia e hipotensión.

Tras el diagnóstico de acalasia con manometría, se implementaron modificaciones dietéticas.

Además de la triada mencionada, existen casos de triple A con neuropatía autonómica (síndrome 4A) o con 2 de las manifestaciones (síndrome 2A). La incidencia real es desconocida, debido a los casos sin diagnosticar y a aquellos pacientes que fallecerán por crisis adrenales, generalmente durante la infancia[1].

La alacrimia parece el síntoma más común (>90% pacientes) y precoz pero puede pasar desapercibida hasta que no aparecen los signos de sequedad ocular (queratopatía, úlcera corneal).

En el 70% de los casos, el síntoma que propicia el diagnóstico es la insuficiencia suprarrenal. Generalmente se manifiesta en la infancia y más excepcionalmente en la segunda década de la vida. La edad media de aparición en la serie de pacientes evaluados por Grant era 1-8,3 años de vida[2]. Ya que las crisis adrenales son la principal causa de mortalidad en los pacientes con síndrome triple A no tratados y se ha descrito algún caso con inicio en la tercera década de la vida, no debe excluirse el diagnóstico si en la valoración inicial el eje suprarrenal es normal[3].

Existe gran variabilidad en el grado de insuficiencia suprarrenal que puede aparecer en este síndrome, ya que incluso existen 2 casos de síndrome triple A con diagnóstico en la cuarta y sexta década de la vida sin presentar en ese momento insuficiencia suprarrenal[4,5].

Para considerarse insuficiencia suprarrenal secundaria a resistencia a ACTH, los niveles de ésta deberían ser al menos el doble del límite superior normal de referencia. El valor normal de ACTH y la aparición tardía del déficit hormonal son otra excepcionalidad de este caso. Podría hipotetizarse que esta nueva mutación se asocie con el desarrollo progresivo y tardío de insuficiencia suprarrenal por mecanismos diferentes a la resistencia a ACTH.

En cambio, el déficit de mineralcorticoides sólo aparece en el 15% de los casos por lo que la mayoría de los pacientes no precisan tratamiento con fludrocortisona[6,7].

La acalasia en menores de 15 años sólo aparece en el 5% de los casos. Nuestra paciente muy probablemente ya presentaba acalasia en la infancia (sintomatología compatible y bronquiectasias, imagen 1). La evaluación nutricional es vital ya que incluso aquellos en los que se realiza la miotomía, la ganancia de peso postintervención es menor que en aquellos pacientes con acalasia no asociada a síndromes genéticos[8].

La edad de aparición de la clínica neurológica es variable, pero por lo general aparece en la edad adulta[9]. El diagnóstico diferencial incluye la adrenoleucodistrofia o esclerosis múltiple,

Figura 1:
TAC torácico donde se objetivan bronquiectasias

entre otros[10]. Una vez tratada la insuficiencia suprarrenal, el factor pronóstico más relevante es la sintomatología neurológica (progresiva). Esta incluye neuropatía periférica sensitivo-motora, síndrome piramidal, trastornos autonómicos, disfunción bulbar, atrofia óptica o ataxia.

El síndrome triple A es debido a mutaciones patológicas en el gen *AAAS*, el cual codifica para la nucleoporina ALADIN. Estas mutaciones alteran el transporte de proteínas necesarias para la reparación del ADN (apraxatina, DNA ligasa I), lo que provoca hipersensibilidad al estrés oxidativo. Este incremento en el estrés oxidativo a nivel nuclear parece ser responsable de la progresión clínica en el síndrome triple A.

Se han descrito más de 75 mutaciones en el gen *AAAS* sin encontrarse asociación genotipo-fenotipo. De hecho, el fenotipo es variable incluso entre individuos con el mismo genotipo[11]. Por ello, aunque el estudio genético es imprescindible para el diagnóstico, no aporta información sobre el fenotipo o el pronóstico del paciente. Algunos pacientes no presentan mutaciones en dicho gen, por lo que pueden existir otros genes implicados.

El caso descrito es único no sólo por ser el primero asociado a la variante c.1058T>C, sino por la afectación precoz neurológica/digestiva y aparición tardía de insuficiencia suprarrenal de mecanismo fisiopatológico desconocido.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Capataz Ledesma M, Méndez Pérez P, Rodríguez López R, et al. Síndrome de Allgrove (triple A). Hallazgo de una mutación no descrita en el gen AAAS. An Pediatr (Barc). 2013;78(2):109-112.
2. Grant DB, Barnes ND, Dumic M, et al. Neurological and adrenal dysfunction in the adrenal insufficiency/alacrima/achalasia (3A) syndrome. Arch Dis Child. 1993;68(6):779-782.
3. Kilicli F, Acibucu F, Sener S, Dokmetas HS. Allgrove syndrome. Singapore Med J 2012; 53(5):92-94.
4. Luigetti M, Pizzuti A, Bartoletti S, et al. Triple A syndrome: a novel compound heterozygous mutation in the AAAS gene in an Italian patient without adrenal insufficiency. J Neurol Sci. 2010;290(1-2):150-152.
5. Nakamura K, Yoshida K, Yoshinaga T, et al. Adult or late-onset triple A syndrome: case report and literature review. J Neurol Sci. 2010;297(1-2):85-88.
6. Polat R, Ustyol A, Tuncez E, Guran T. A broad range of symptoms in allgrove syndrome: single center experience in Southeast Anatolia. J Endocrinol Invest. 2020 Feb;43(2):185-196.
7. Roucher-Boulez F, Brac de la Perriere A, Jacquez A, Chau D, Guignat L, Vial C, Morel Y, Nicolino M, Raverot G, Pugeat M. Triple-A syndrome: a wide spectrum of adrenal dysfunction. Eur J Endocrinol. 2018 Mar;178(3):199-207.
8. Meyer A, Catto-Smith A, Crameri J, et al. Achalasia: outcome in children. J Gastroenterol Hepatol. 2017;32(2):395-400.

9. Messina MF, Autunno M, Koehler K, et al. Upper and lower motor neuron involvement as presenting manifestation of Triple A syndrome. J Endocrinol Invest. 2009;32(5):482-483.

10. Dumić M, Barišić N, Rojnić-Putarek N, et al. Two siblings with triple A syndrome and novel mutation presenting as hereditary polyneuropathy. Eur J Pediatr. 2011;170(3):393-396.

11. Leveille E, Gonorazky HD, Rioux MF, Hazrati L, et al. Triple A syndrome presenting as complicated hereditary spastic paraplegia. Mol Genet Genomic Med 2018;6:1134-1139.

Caso 32

LA IMPORTANCIA DEL ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR EN MASAS CERVICALES ANTERIORES DEPENDIENTES DE TIROIDES

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Damas Fuentes, M; Fernández Medina, B; Martínez Montoro, JI; García Alemán, J; Tinahones Madueño, FJ

- *Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga)*

La aparición de masas cervicales anteriores dependientes de tiroides con rápido crecimiento supone un reto tanto diagnóstico como en abordaje, debiendo ser ágil para prevenir afectación de las vías aérea y digestiva. El cáncer anaplásico representa la variante más agresiva de las neoplasias primarias de la glándula tiroides.

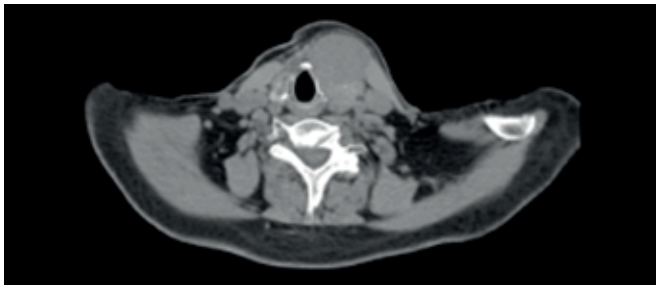
Presentamos dos casos:

El primero, una mujer de 72 años que acude a urgencias por masa anterocervical palpable de 2-3 semanas de evolución, con disfagia a sólidos y disfonía. Ingreso reciente en Cirugía por diverticulitis aguda sin haberse constatado en la exploración dicha masa. Existía una importante barrera idiomática (natural de Bulgaria, no habla español ni inglés).

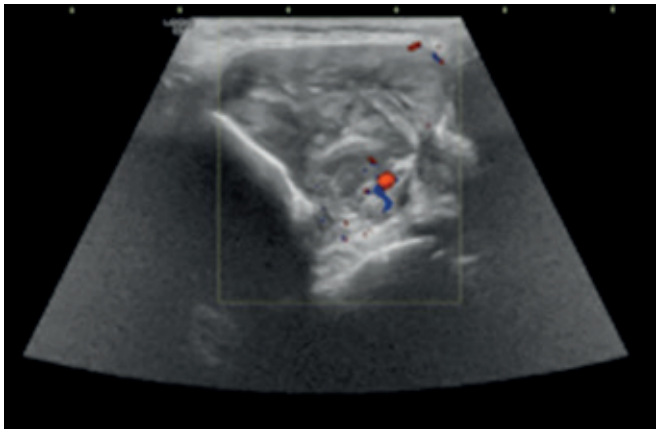
A la exploración se observa masa cervical pétrea de 5x4 cm, adherida, que se desplaza con la deglución, dependiente posiblemente de lóbulo tiroideo izquierdo. No se palpaban adenopatías.

Fue valorada por Otorrinolaringología en Urgencias: cavum libre, base de lengua libre, vallecula libre, epiglotis, senos piriformes libres y cuerdas vocales libres, móviles y con buena luz glótica.

En la analítica solo destacaba un patrón compatible con hipertiroidismo subclínico y el TAC informaba que 'la glándula tiroidea se muestra totalmente desestructurada, observando una masa que parece infiltrar a ambos lóbulos e istmo tiroideo y que protruye hacia las partes blandas laterocervicales izquierdas, midiendo 5 cm x 4,2 cm x 5.5cm (craneocaudal). La masa no muestra plano graso de separación con la musculatura prelaríngea (indistinguibles). Nódulo parcialmente calcificado en polo inferior de lóbulo tiroideo izquierdo.



Se realizó biopsia guiada ecográficamente con aguja gruesa (16G) de masa tiroidea en lóbulo tiroideo izquierdo.



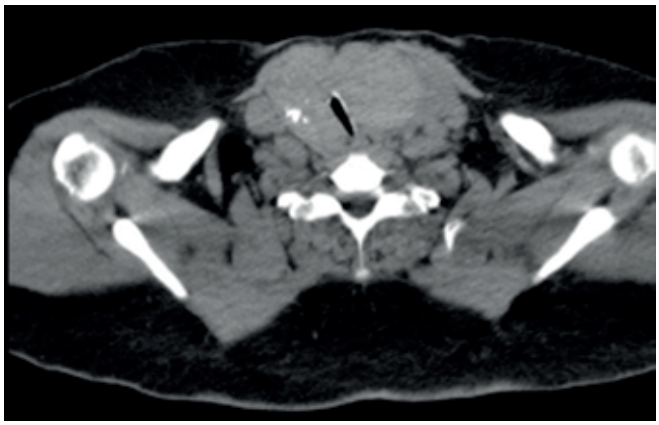
La Anatomía Patológica fue compatible con neoplasia maligna sugestiva de carcinoma (las células muestran negatividad para TTF1 y tiroglobulina mostrando un índice proliferativo Ki-67 de aproximadamente un 40%. Sugiere que pudiera tratarse como primera posibilidad de un carcinoma anaplásico.

Fue intervenida mediante tiroidectomía total con exéresis en bloque incluyendo musculatura infrahioidea. El análisis de la pieza quirúrgica confirmó un carcinoma anaplásico de unos 8 centímetros con invasión vascular e infiltración de musculatura, con bordes quirúrgicos afectos. Fue valorada preferente por Oncología, siendo candidata a quimioterapia (adriamicina, docetaxel paclitaxel y cisplatino). Sin embargo, dos semanas tras la visita consulta en Urgencias por afagia completa a sólidos en los últimos 10 días, sialorrea abundante y disnea en decúbito que le imposibilita el descanso nocturno.

En el TAC urgente se observó una gran masa cervical anterior que infiltra cartílagos laríngeos extendiéndose a la luz laríngea (sin obliterarla por completo, pero con disminución y lateralización de la misma), ambos esternocleidomastoideos, y se extiende desde el suelo de la boca hasta el opérculo torácico, en relación con recidiva de carcinoma anaplásico de tiroides.

Durante el ingreso se realizó traqueotomía para preservar la vía aérea y se inicia radioterapia paliativa, pero dada mala tolerancia a las sesiones la paciente rechaza el tratamiento, produciéndose sus éxitos unas semanas después.

El segundo caso se trata de una mujer de 60 años intervenida mediante sendas hemitiroidectomías en 1986 y 1990, que acude a urgencias por crisis de estridor en relación con catarro de vías altas.



Durante el ingreso se realiza espirometría que muestra obstrucción vía aérea superior muy severa secundaria a estenosis traqueal casi crítica (eje longitudinal ‹ 9 mm y transversal de 2,8 mm).

Valorada por Cirugía, que consideró como mejor opción la colocación de endoprótesis, estabilización de la tráquea, y valoración de tiroidectomía en segundo tiempo (ya que la estenosis traqueal impedía la realización de una traqueotomía de urgencia, condicionando una cirugía posterior sin posibilidades de garantizar neuromonitorización con la dificultad añadida de haber tenido varias operaciones).

Finalmente se realiza una tiroidectomía tota, con imposibilidad de retirada endoscópica de endoprótesis por importante desaturación por falta de mecánica ventilatoria adecuada, por lo que finalmente se realiza traqueotomía reglada para asegurar vía aérea y proceder a retirada de prótesis.

Dos meses después se consigue la decanulación y la paciente se encuentra asintomática.

DISCUSIÓN:

El diagnóstico diferencial de las masas cervicales incluye:

1. Congénitas

Generalmente están presentes al nacer, siendo la masa cervical no inflamatoria más común en los niños. Los quistes de hendidura branquial se presentan en infancia tardía o edad adulta temprana cuando un quiste se infecta. Otras lesiones benignas incluyen quistes del conducto tirogloso, anomalías vasculares, laringocele, ránula (mucocele), teratoma, quiste dermoide y quiste tímico.

2. Inflamatorias

Secundarias a infección, generalmente a una linfadenopatía viral reactiva. El aumento ganglios linfáticos en mononucleosis infecciosa puede tardar hasta seis semanas en resolverse; otras adenopatías virales generalmente se resuelven en dos semanas. S. aureus y estreptococos beta del grupo A producen abscesos o adenopatías abscesificadas.

3. Neoplásicas

El origen más frecuente son las metástasis de carcinoma epidermoide vía aérea/digestiva. La aparición de ronquera o el antecedente de exposición a radiación en el contexto de una nueva masa tiroidea deberían aumentar la sospecha de malignidad.

Siempre es relevante la historia clínica para determinar el tiempo de evolución y la rapidez de crecimiento de la masa. En la exploración física hay que buscar asimetría, signos traumáticos, cambios cutáneos, movimientos de la masa con la deglución y descartar adenopatías palpables.

Como hemos comprobado en los casos clínicos, necesitaremos de una colaboración multidisciplinar para abordar estos pacientes, ya que desde el inicio es prioritario una valoración completa por Otorrinolaringología para descartar un tumor en vía aérea, el servicio de Radiología será fundamental a la hora de delimitar la lesión y programar la intervención y el equipo de Cirugía Endocrina se enfrentará a una cirugía extensa y compleja, con posibilidad de precisar del apoyo posterior de los servicios de Oncología Médica y Radioterápica.

BIBLIOGRAFÍA:

- Chintakuntlawar AV, Foote RL, Kasperbauer JL, Bible KC. Diagnosis and Management of Anaplastic Thyroid Cancer. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019 Mar;48(1):269-284. doi: 10.1016/j.ecl.2018.10.010. PMID: 30717908.
- Pincus RL. Congenital neck masses and cysts. In: Head & Neck Surgery - Otolaryngology, 3rd ed., Bailey BJ (Ed), Lippincott Williams & Wilkins, New York 2001. p.933.
- Nagaiah G, Hossain A, Mooney CJ. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. J Oncol 2011; 2011:542358.
- Tuttle RM, Morris LF, Haughen BR, et al. Thyroid - Differentiated and Anaplastic Carcinoma. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB (Ed), Springer, New York 2017. p.873.

Caso 33 UN NUEVO CASO DE HIPOGLUCEMIAS DE ETIOLOGÍA NO FILIADA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Medina Rivero, D; Mateo Gavira, IM; Larrán Escandón, L; Aguilar Diosdado, M

- *UGC Endocrinología y Nutrición Hospital U. Puerta del Mar (Cádiz) y Hospital San Carlos (San Fernando)*

RESUMEN:

Varón, 29 años. Acude a consultas de nuestro centro para segunda opinión por valoración de hipoglucemias. Se realiza test de ayuno mediante ingreso hospitalario, que confirma hipoglucemia hiperinsulinémica. Se procede a estudio de localización mediante pruebas de imagen, que resulta negativo tanto al inicio como durante su seguimiento.

INTRODUCCIÓN:

Presentamos el caso de un paciente varón de 29 años. Acude a las consultas externas de nuestro centro para una segunda opinión. El motivo de la consulta es la valoración de hipoglucemias.

PRESENTACIÓN DEL CASO:

Varón de 29 años sin reacciones adversas a medicamentos ni hábitos tóxicos. Antecedentes de cirugía de fístula sacra y estenosis de uretra. TCE tras caída hace 3 años sin mayor trascendencia. No otros antecedentes médicos de interés. No tiene antecedentes familiares de interés. El paciente refiere, desde hace 3 años, sintomatología consistente en episodios de mareos y cefalea de predominio diurno, que ceden tras la ingesta de alimentos, y que aumentan en su frecuencia en relación con el ejercicio. Aporta glucemias capilares objetivadas en glucómetro de familiar entre 40-70 mg/dl coincidiendo con los episodios. Se concluye que la clínica del paciente se encuentra en relación a episodios de hipoglucemias de carácter leve-moderado.

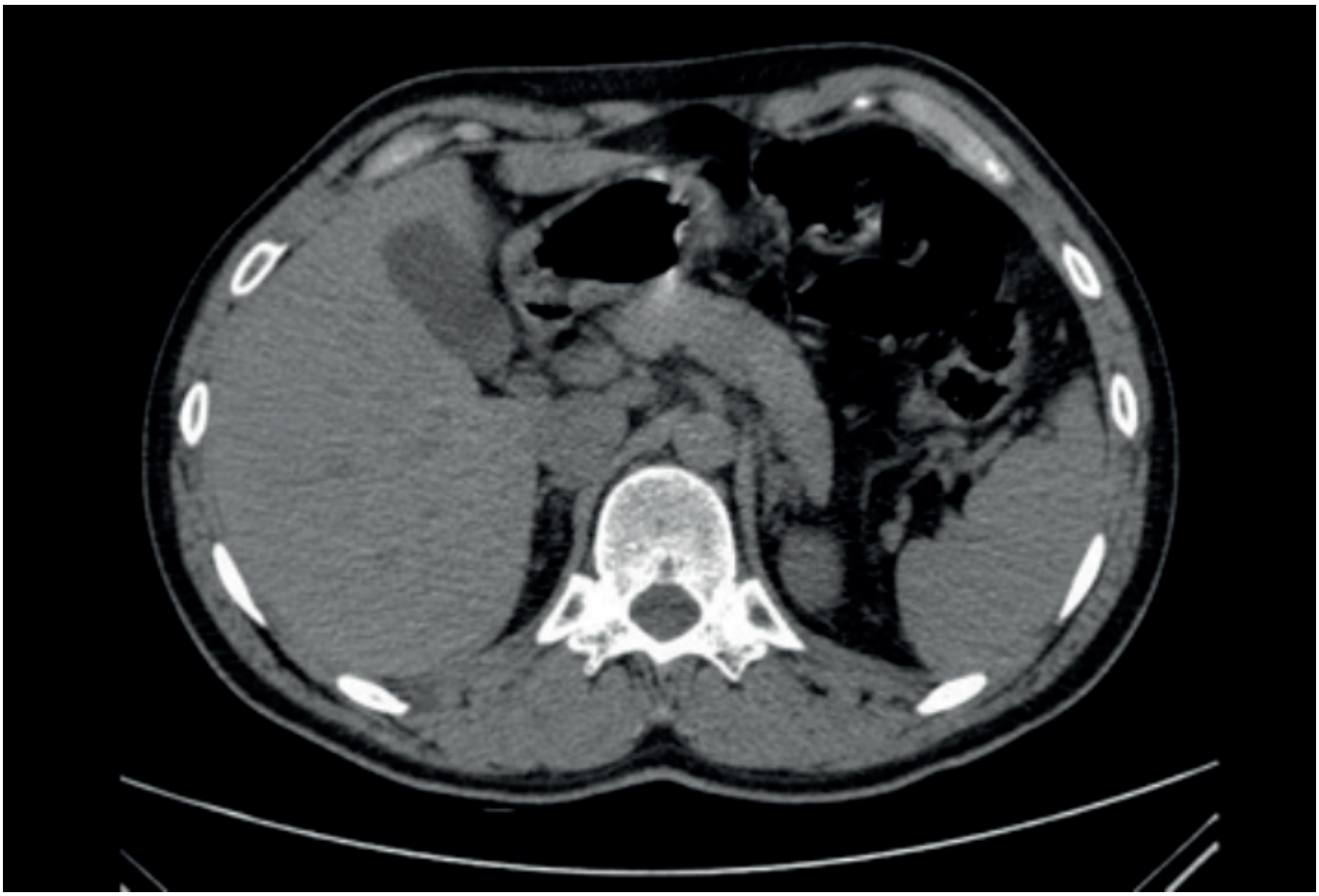
Se atiende inicialmente en otro centro, que tras estudio se cataloga como hipoglucemias reactivas y se pauta medidas higiénico-dietéticas mediante dieta fraccionada y evitar la toma de hidratos de carbono de absorción rápida.

Tras persistencia de la sintomatología a pesar de las medidas adoptadas y tras reevaluar el caso en nuestras consultas, se decide ingreso hospitalario del paciente para realización de test de ayuno (07/2012) que resulta positivo a las 30 horas (glucemia plasmática de 36 mg/dl, insulina 4.46 mcUI/ml, péptido C 1.51 ng/ml) compatible con hipoglucemia hiperinsulinémica. Se pauta de cara al alta tratamiento con diazóxido 100 mg 1-0-1 para control sintomático.

Se programa por vía ambulatoria el estudio de localización, inicialmente se solicita TAC abdominal, en el que no se objetivan lesiones pancreáticas. Se completa el estudio de imagen mediante RNM pancreática tampoco evidencia lesiones pancreáticas compatibles con insulinoma.

Para tratar de filiar la etiología, en 09/2012 se realiza una prueba de estimulación arterial con calcio mediante cateterismo selectivo de páncreas, siendo negativa para insulinoma, ya que

Figura 1: *TAC con contraste de páncreas en el que observamos un páncreas de aspecto normal sin lesiones compatibles con insulinoma*



sólo se observa incremento de insulina en sangre de un 21% en arteria esplénica y no se objetiva en el resto (hepática ni mesentérica superior).

Ante los hallazgos descritos y la no filiación de etiología ni hallazgo de lesión tipo insulinoma, se decide en principio manejo con tratamiento médico y continuar el seguimiento clínico con controles analíticos y pruebas de imagen. Durante dicho seguimiento el paciente presenta mejoría importante de la sintomatología y de la frecuencia de los episodios de hipoglucemias, aunque con relativa frecuencia mantiene en las revisiones glucemias basales en torno a 60 mg/dl, compatibles con hipoglucemia leve. No presenta efectos secundarios de la medicación.

Durante el seguimiento se han realizado TAC pancreáticos cada 2 años y 2 ecoendoscopias sin objetivarse ningún hallazgo de interés. En la última ecoendoscopia realizada (10/2017) sigue sin objetivarse lesiones pancreáticas compatibles con insulinoma, sin embargo se describen cambios ecográficos difusos en tejido pancreático que pudieran estar en relación con nesidioblastosis. Se trata de una imagen con ecogenicidad alterada, con focos eocgénicos, otros anecoicos e imágenes tubulares anecoicas e irregulares.

Ante todos estos datos, decidimos en consenso con el paciente continuar con tratamiento médico y no proponer cirugía pancreática.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

La nesidioblastosis, al contrario que en el período neonatal, sólo supone en torno al 0.5% de los casos de hipoglucemias hiperinsulinémicas en adultos [3]. Existen autores que cuestionan la existencia. La etiología no está del todo aclarada y se podría deber a una proliferación anormal de células beta pancreáticas sin asociación clara a mutaciones genéticas. Es común en todos los casos que no se objetive insulinoma en los estudios de imagen convencionales (no obstante, los insulinomas de tamaño menor a 1 cm pueden no ser visibles). [4]. La sospecha es aún mayor si la ecografía transgástrica tampoco objetiva lesiones compatibles con insulinoma. La estimulación arterial selectiva con calcio + muestreo venoso hepático puede colaborar en el diagnóstico, ya que aumenta la probabilidad diagnóstica de nesidioblastosis si se objetivan concentraciones elevadas de insulina en todas las zonas estimuladas (gastroduodenal, mesentérica superior y esplénica). [1]

El tratamiento quirúrgico de la nesidioblastosis es controvertido ya que los autores discrepan en cuanto a la extensión de la cirugía (distal, subtotal…). La pancreatectomía subtotal supone una curación en el 40% de los casos pero provocando la aparición de una diabetes secundaria insulinodependiente, además de insuficiencia pancreática exocrina en alta frecuencia. [2]

En cuanto al tratamiento médico, tanto preoperatorio como en el caso de fracasar la cirugía, es de elección el diazóxido. Otras alternativas son: Análogos de somatostatina, glucocorticoides y antagonistas de canales de calcio.

Como conclusión, en nuestro caso, aunque no tengamos un diagnóstico definitivo, que sería anatomo-patológico, no planteamos la cirugía pancreática dado que actualmente el paciente se encuentra controlado con el tratamiento médico y hace una vida prácticamente normal. La cirugía pancreática presenta alta morbi-mortalidad y consecuencias anteriormente demostradas que no asumiríamos. El paciente se muestra conforme con la actitud que estamos siguiendo.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in 15 adults with diffuse nesidioblastosis: diagnostic criteria, incidence, and characterization of beta-cell changes.
2. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome: an update in 10 surgially trated patients.
3. Virally ML, et al. Hypoglycemia in adults. Diabetes Metab 1999; 25: 477-90.
4. Service FJ. Hypoglycemic disorder. N Engl J Med 1995; 332: 1144-52.

Caso 34 CUANDO LA ETIOLOGÍA DE LA HIPERCALCEMIA SORPRENDE A POSTERIORI

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Moreno Martínez, M; Contreras Bolívar, V; Prior Sánchez, I; De Damas Medina, M; Segarra Balao, A; Barranco Ochoa, JD; Moreno Carazo, A; Gutiérrez Alcántara, C; Sánchez Malo, C

- *UGC Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Jaén*

CASO CLÍNICO:

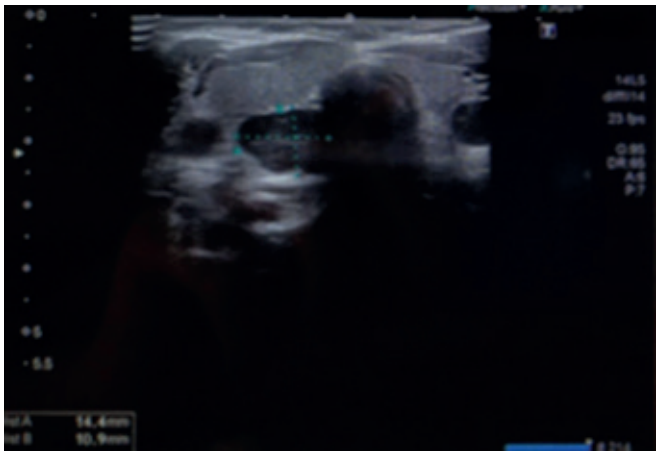
Mujer de 44 años con antecedentes personales de fiebre mediterránea familiar y amiloidosis secundaria sistémica con insuficiencia renal crónica, desnutrición calórico-proteica y anemia de trastornos crónicos asociadas, junto con trombocitosis secundaria e hipotiroidismo subclínico. En tratamiento habitual con hidroferol 266 mcg, ramipril 2,5 mg, pantoprazol 40 mg, konakion 10 mg, metrotexate 100 mg, ácido fólico 5 mg, eritropoyetina 0,3 ml y colchicina 0,5 mg. Durante el seguimiento en Nefrología se detecta hipercalcemia (10,8-11,2 mg/dl) con normofosforemia (3,9-4,5 mg/dl), déficit 25-OH vitamina D (3,9-11,2 ng/ml) y elevación secundaria de hormona paratiroidea (PTH) (240-525 pg/ml), en el contexto de la insuficiencia renal (filtrados glomerulares entre 14-25 mL/min). Presentaba litiasis renal, pero no fracturas patológicas. Ante la sospecha de hiperparatiroidismo, se solicitan pruebas de imagen:

- Ecografía cervical: lesión de 14 mm hipoecogénica profunda y caudal al LTD. Aparentemente extratiroidea, con vascularización en su interior, sugerente de glándula paratiroides inferior derecha aumentada de tamaño (probable adenoma). *(Imágenes n°1 y n°2)*

- Gammagrafía de paratiroides: captación anómala en región del LTD, sugerente de probable tejido paratiroideo hiperfuncionante. *(Imagen n°3)*

Ante el hallazgo de adenoma de paratiroides en paciente con enfermedad renal crónica, se presenta el caso en el Comité de Tumores Endocrinológicos. Se concluye la existencia de un hiperparatiroidismo, probablemente secunda-

Imágenes n° 1 y n° 2: *Ecografía cervical en la que se observa lesión hipoecogénica de 14,4 mm caudal al lóbulo tiroideo derecho (LTD), sugerente de adenoma paratiroideo*



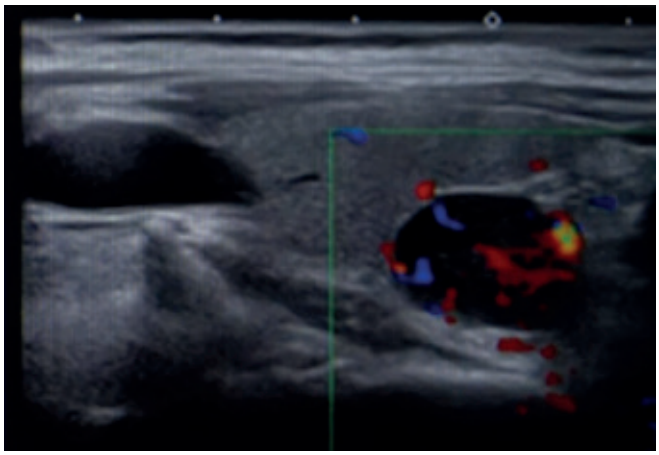
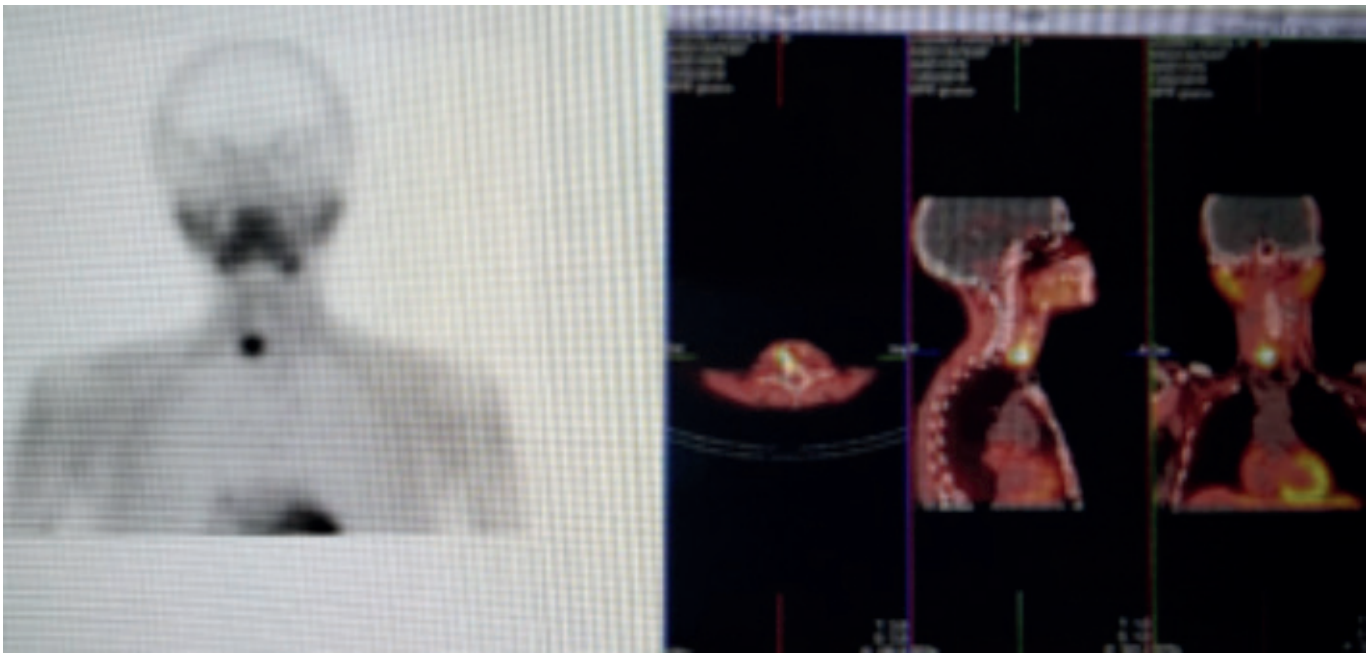


Imagen n° 3: *Gammagrafía paratiroides, que evidencia tejido paratiroideo hiperfuncionante en región inferior al LTD*



rio o terciario, y se decide tratamiento médico antes de plantear cirugía. Se inicia cinacalcet 30 mg/ día / 3 días en semana, que la paciente debe suspender por intolerancia gastrointestinal (naúseas y vómitos).

Durante el seguimiento se produce un deterioro de la función renal (creatinina 3,59 mg/dl, filtrado glomerular 14,6 ml/min), que se suma al fracaso del tratamiento médico con persistencia de hipercalcemia (11 mg/dl) y elevación progresiva de PTH (525 pg/ml). La paciente inicia el estudio para valorar trasplante renal. En esta situación clínica, y dado que existía localización clara del adenoma de paratiroides inferior derecha en dos pruebas de imágenes, se deriva para para tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo.

Se realiza una paratiroidectomía inferior derecha con monitorización de PTH intraoperatoria. Se comprueba el descenso de PTH en la postcirugía inmediata (130 pg/ml), con respecto a la basal previa a la intervención (688 pg/ml). El resultado de la anatomía patológica fue inesperado: "Carcinoma de Paratiroides (con predominio de células principales) de 22 mm, peso 2,37 gramos. Con invasión capsular y linfovascular, ausencia de necrosis, pero que contacta con el borde de resección. Índice linfoproliferativo Ki67 de hasta el 5%". Ante el hallazgo anatomopatológico, se volvió a presentar en el Comité de Tumores acordando seguimiento con pruebas de imagen y bioquímico (asumiendo la dificultad de interpretar PTH en contexto de insuficiencia renal).

Dos meses después de la cirugía se detecta hipocalcemia sintomática y severa (6,78 mg/dl) junto con elevación de PTH (217 pg/ml) que precisó tratamiento intravenoso. Dicha complicación se debía al síndrome de hueso hambriento tras la paratiroidectomía, y pudo ser dada de alta con calcio carbonato 2,5 g / 8 horas y calcitriol 0,25 mcg/ día. En la última revisión, 5 meses después de la cirugía, la cifra de PTH se había casi normalizado (70,6 pg/ml, siendo normal hasta valores de 65 pg/ml), con normocalcemia (9,3 mg/dl) y normofosforemia

(4 mg/dl), pero quedando pendiente la realización de ecografía cervical.

DISCUSIÓN:

El hiperparatiroidismo se debe al incremento de la actividad de las glándulas paratiroides, que origina una secreción inadecuada de PTH e hipercalcemia.

En la insuficiencia renal avanzada disminuye la producción de calcitriol al disminuir el parénquima renal funcionante, pero sobre todo al elevarse el fosfato. Esto va a condicionar una hipocalcemia que secundariamente originará el aumento de PTH. El hiperparatiroidismo secundario mantenido en el tiempo desembocará en un hiperparatiroidismo terciario. Para realizar el diagnóstico diferencial debemos recurrir a la fosforemia: en el primario existirá hipofosforemia, mientras que en el secundario o terciario el fósforo será normal o estará elevado. Las indicaciones de tratamiento quirúrgico en el caso del hiperpartiroidismo terciario son: hipercalcemia, hiperfosforemia refractaria, calcificaciones periféricas y dolor ósea, prurito y miopatías.

El carcinoma de paratiroides es una forma severa y muy poco frecuente de hiperparatiroidismo primario (<1% de los casos). Suele aparecer entre los 44-55 años, sin diferencias de incidencia entre sexo. Se manifiesta con hipercalcemias elevadas (>14 mg/dl) y elevados niveles de PTH (entre 5-10 veces por encima del límite superior de la normalidad). Suele asociar masa laterocervical, enfermedad ósea y renal asociada con más frecuencia que en el hiperparatiroidismo primario. En el momento del diagnóstico, la tercera parte de los pacientes pueden presentar metástasis ganglionares y a distancia (hepáticas y óseas).

Los criterios diagnósticos de cáncer de paratiroides son invasión local o de estructuras contiguas, invasión ganglionar o metástasis a distancia. El tratamiento de elección es la cirugía: resección en bloque junto con hemitiroidectomía y linfadenectomía laterocervical ipsilateral cuando proceda. Es posible la aparición de "síndrome del hueso hambriento" en el postoperatorio. En ocasiones es necesario plantear la resección de las metástasis a distancia como tratamiento paliativo de la hipercalcemia. Pueden ser necesarios bifosfonatos intravenosos o cinacalcet cuando no sea posible controlar la hipercalcemia. Ni la quimioterapia ni la radioterapia han mostrado buenos resultados.

La evolución esperable del carcinoma de paratiroides puede ser muy variable. Un tercio de los pacientes se cura tras la cirugía inicial, otro tercio recurre tras un tiempo prolongado de supervivencia libre de enfermedad, y otro tercio sufre una progresión rápida y agresiva.

BIBLIOGRAFÍA:

– Martínez G, Guadalix S, Hawkins F. Hiperparatiroidismo primario sintomático, asintomático y normocalcémico. Manual de Endocrinología y Nutrición de la SEEN. 2015.

Caso 35 DESAFIANDO A GRAVES BASEDOW. NUEVAS TERAPIAS. NUEVOS RETOS

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

de Lara Rodríguez, I; Romero Lluch, A; Dueñas Disotuar, S; Piñar Gutiérrez, A; Navarro González, E
• *Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

INTRODUCCIÓN:

La oftalmopatía de Graves (OG) también llamada oftalmopatía tiroidea es una enfermedad autoinmune donde existe afectación inflamatoria de los tejidos orbitarios. Es la manifestación extratiroidea más común de la Enfermedad de Graves aunque se han descrito casos esporádicos. Afecta más frecuentemente a las mujeres y puede suponer un compromiso importante de la visión[1].

En su etiopatogenia destaca el aumento de los tejidos conectivos y adiposos retroorbitarios así como de los músculos extraoculares debido a la activación de los fibroblastos. Es fundamental el diagnóstico precoz puesto que el tratamiento a tiempo puede disminuir las secuelas graves.

A continuación, presentamos el caso de una paciente con Oftalmopatía de Graves severa y refractaria a múltiples tratamientos, donde podemos ver la importancia de conocer la evolución que puede tener esta enfermedad y las opciones terapéuticas disponibles actualmente.

CASO CLÍNICO:

Mujer de 42 años, fumadora, que consultó por nerviosismo, taquicardia, pérdida de peso, dolor ocular, exoftalmos y quemosis de 3 meses de evolución.

A la exploración destaca hiperemia palpebral y conjuntival, edema palpebral y de carúncula así como restricción de la mirada superior y lateral (Imagen 1).

En las pruebas complementarias se objetivó TSH 0,001mUI/L (0,37-4,7 mUI/L), Tiroxina libre 3,12 ng/dl (0,9-2,3 ng/dl) y anticuerpos antiTSH 9,96 UI/ml (< 1,8 UI/ml)

Tras confirmar el diagnóstico de Enfermedad de Graves, se inició tratamiento con 20 mg de metimazol, pudiendo reducirse de forma progresiva y alcanzando normofunción tiroidea a los 5 meses con una dosis de 2,5 mg. Sin embargo, los anticuerpos anti TSH persistían positivos (7,53 UI/ml) y se mantuvieron así durante el primer año y medio de tratamiento antitiroideo.

Con respecto a la Oftalmopatía de Graves, dado que el Clinical Activity Score (CAS) ini-

Imagen 1: *Clínica inicial, previo inicio de tratamiento. CAS 7*

cial era de 7 puntos se derivó a Oftalmología quienes iniciaron tratamiento con esteroides con el siguiente protocolo: 1 bolo de 500mg de metilprednisolona cada 24 horas durante 3 días y posteriormente bolos de 250mg semanales durante 6 semanas. Además, se explicó a la paciente la importancia de reducir el hábito tabáquico durante el seguimiento, pero no fue posible. En la primera valoración tras finalizar el tratamiento, la paciente refirió discreta mejoría del dolor ocular, sin embargo, seguía presentando un CAS de 6 por lo que se decidió cambiar el tratamiento y administrar 2 bolos de 1000mg de Rituximab.

Con este cambio se consiguió mejoría en la sensación de presión orbitaria, pero comenzó a percibir alteraciones en la visión de colores y tuvo que realizarse primero una cirugía de descompresión orbitaria y posteriormente una blefarectomía bilateral total por un episodio de queratitis interpalpebral bilateral. Tras las intervenciones (Imagen 2), la paciente recuperó la visión normal y experimentó cierto alivio en cuanto al dolor, pero seguían observándose signos de oftamolpatía activa, optándose entonces por iniciar tratamiento con Tocilizumab 8mg/kg una vez al mes durante 4 meses. La evolución con este fármaco fue claramente favorable consiguiendo un CAS de 0 (Imagen 3). Finalmente dado que tuvo como secuela un estrabismo se realizó cirugía del mismo.

Imagen 2: *Tras tratamiento quirúrgico, sigue presentando actividad con CAS 4.Estabismo secundario*

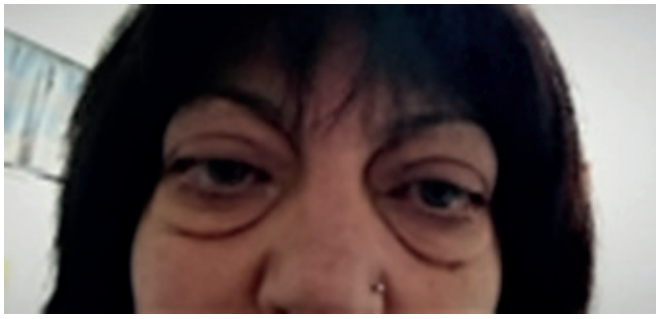


Imagen 3: *Tras tratamiento con Tocilizumab. CAS < 3. Estrabismo secundario*

DISCUSIÓN:

Cuando se evalúa una OG se debe determinar el grado de actividad de la enfermedad, la severidad y el impacto que tiene en la calidad de vida del paciente[2]. Los pacientes con OG severa como la descrita, tienen una afectación importante de su calidad de vida y pueden tener secuelas graves por lo que es imprescindible el tratamiento precoz.

El consumo de tabaco es un factor de riesgo de evolución desfavorable de la OG, de hecho, se ha descrito que los pacientes fumadores presentan un curso más severo de la enfermedad y peor respuesta en el tratamiento[3]. De ahí la importancia de identificar este hábito en la historia del paciente e intentar en lo posible la supresión del mismo.

La primera línea de tratamiento que se establece en los pacientes con OG severa son los glucocorticoides, se prefieren glucocorticoides intravenosos ya que en varios ensayos clínicos se ha demostrado superiores con respecto a la formulación oral en reducción de CAS y además presentan menos efectos secundarios[4]. En los casos en los que la respuesta es escasa como en la paciente que presentamos se han propuesto varios tratamientos de segunda línea.

Rituximab ha sido el primer fármaco biológico estudiado para el tratamiento de la OG. Los

ensayos clínicos realizados con este fármacos frente a placebo son contradictorios, mientras que en el ensayo de *Salvi et al* se describió mejoría en el CAS tras el tratamiento con 2000mg de Rituximab en pacientes con OG moderada-severa[5], en un ensayo posterior no se encontraron diferencias[6]. En la paciente, el tratamiento con Rituximab, no fue efectivo, de hecho, precisó tratamiento quirúrgico de descompresión orbitaria por afectación del nervio óptico. Las últimas guías europeas para el tratamiento de la OG sitúan a este fármaco como de segunda línea tras el tratamiento con corticoides entre otros tratamientos biológicos como ciclosporina, mofetil micofenolato o metotrexato[7].

La activación de los fibroblastos tiene un papel esencial en la etiopatogenia de la OG. Implica la liberación de numerosas citoquinas proinflamatorias como IL-1b o IL-6 que son capaces de actuar localmente en todas las células retroorbitarias favoreciendo la síntesis de ácido hialurónico y glucosaminoglicanos lo que provoca expansión de los tejidos y proptosis[8].

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante dirigido al receptor de IL-6. Demostró su eficacia en dos ensayos clínicos controlados con placebo en los que el CAS disminuyó al menos 2 puntos en el 93% de los pacientes que recibieron tratamiento con 8mg/kg de Tocilizumab encontrando diferencias estadísticamente significativas[9]. Las dosis que recibió la paciente del caso clínico fueron inferiores a las de los ensayos, sin embargo, la respuesta fue muy buena manteniendo CAS inferior a 3 y por lo tanto ausencia de actividad.

Los últimos estudios publicados sitúan a Teprotumumab como un fármaco prometedor en el tratamiento de la OG. Se trata de un anticuerpo monoclonal completamente humano que atenúa señalización iniciada en el receptor de IGFR1 presente en los fibroblastos, por tanto, bloquea la respuesta inmune patológica. Ha demostrado mejoría de la proptosis, del CAS y de la calidad de vida con escasos efectos secundarios[10].

Teniendo en cuenta la repercusión en la calidad de vida que presentan los pacientes con OG severa debemos conocer los tratamientos disponibles actualmente, así como su eficacia en los ensayos clínicos para poder ofrecerles tratamiento precoz y efectivo y así evitar las secuelas.

CONCLUSIONES:

El diagnóstico de la OG es fundamental para iniciar el tratamiento precoz y así evitar efectos secundarios graves que precisen cirugías de descompresión urgentes.

Existen nuevas terapias seguras y eficaces orientadas a la inhibición de la cascada inflamatoria que mejoran el pronóstico de estos pacientes.

Se necesitan estudios que comparen las nuevas terapias con el tratamiento glucocorticoideo en los casos graves ya que se podría modificar el curso de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Bahn, R. S. Graves' ophthalmopathy. *N. Engl. J. Med.* 362, 726–738 (2010).
2. Genere, N. & Stan, M. N. Current and Emerging Treatment Strategies for Graves ' Orbitopathy. *Drugs* (2019) doi:10.1007/s40265-018-1045-9.
3. Xing, L. et al. Smoking was associated with poor response to intravenous steroids therapy in Graves' ophthalmopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 99, 1686 LP-1691 (2015).

4. Kahaly, G. J., Pitz, S., Hommel, G. & Dittmar, M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 5234–5240 (2005).

5. Salvi, M., Vannucchi, G., Campi, I. & Beck-peccoz, P. Rituximab in the Treatment of Thyroid Eye Disease : Science Fiction ? 28, 251–255 (2009).

6. Orbitopathy, W. G. *et al.* Randomized Controlled Trial of Rituximab in Patients. 100, 432–441 (2015).

7. Bartalena, L. *et al.* The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur. Thyroid* J. 5, 9–26 (2016).

8. Smith, T. J. & Janssen, J. A. M. J. L. Insulin-like Growth Factor-I Receptor and. 236–267 (2018) doi:10.1210/er.2018-00066.

9. Perez-Moreiras, J. V et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients With Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Graves Orbitopathy: A Randomized Clinical Trial. *Am. J. Ophthalmol.* 195, 181–190 (2018).

10. Fleming, J. C. *et al.* Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. 341–352 (2020) doi:10.1056/NEJMoa1910434.

Caso 36 HIPONATREMIA DE ORIGEN INESPERADO

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Redondo Torres, E; Serrano Laguna, MC; Andreo López, MC; León Utrero, S; Hayón Ponce, M; López-Ibarra Lozano, P

- *Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital San Cecilio, Granada*

INTRODUCCIÓN:

La hiponatremia es un problema muy frecuente en el día a día del médico endocrinólogo. Suele ser un motivo bastante frecuente de interconsulta desde otros servicios hospitalarios. El SIADH, Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, es la causa más frecuente de hiponatremia tanto en el paciente hospitalizado como en el ambulatorio representando aproximadamente el 30% de todas ellas. Conocer el diagnóstico de esta enfermedad es esencial para su manejo y tiene que ser diferenciada del resto de las causas de hiponatremia, y precisa descartar otras patologías.

El SIADH es un trastorno de hiponatremia euvolémica secundaria al aumento de secreción de hormona antidiurética, que causa concentración urinaria y retención de agua. Se desarrolla por la secreción hormonal a pesar de la osmolaridad sérica baja siendo el aumento de Na urinario un factor contribuyente a la hiponatremia.

Entre las causas destacan patologías del SNC, pulmonares, neoplasias o farmacológicas, con tratamientos psiquiátricos o quimioterápicos.

Los síntomas suelen ser de origen neurológico, cuando mayor es el grado de hiponatremia, siendo evidentes en cifras menores a 120 mEq/L, destacando la cefalea, confusión, náuseas, convulsión, alteración del nivel de consciencia o el coma.

El punto distintivo es la hiponatremia hipoosmolar euvolémica (<275 mosm/kg) con dilución submáxima concomitante de la orina (>100 mosm/kg). La concentración de Na en orina está elevada, en general por encima de 20 mEq/L. Es preciso descartar otras patologías como la insuficiencia renal, el hipotiroidismo, la insuficiencia adrenal o la toma de fármacos diuréticos.

El tratamiento se basa en el de la patología subyacente y la corrección de las cifras de natremia. La normalización del sodio debe ser dirigida desde la cifra de natremia desde la que se parte y la velocidad a la que ha descendido. Entre los tratamientos más empleados se encuentra la restricción hídrica, tanto desde la vía oral como en la sueroterapia, las soluciones hipertónicas, solutos; destacando la urea; o los vaptanes, antagonistas de la hormona antidiurética.

Ahora se presenta un caso clínico que se siguió desde interconsulta hospitalaria realizado desde el servicio de Hematología de nuestro hospital en el que la causa del SIADH no fue conocida hasta bien avanzado el caso y que no se presenta entre las causas más frecuentes de este síndrome.

CASO CLÍNICO:

Presentamos el caso de una paciente de 60 años, procedente de Bolivia, Como antecedentes personales cabe destacar: No alergias medicamentosas conocidas. Fumadora 10 paquetes-año. Niega consumo de alcohol. Como antecedentes quirúrgicos cabe mencionar: apendicectomía, prolapso vesical, quiste ovárico benigno. Sin tratamiento previo al ingreso. Vida basal independiente.

Ingresa en octubre de 2019 por púrpura trombótica trombocitopénica adquirida con 8000 plaquetas al ingreso (ADAMTS-13 2%/ ADAMTS-13 AC 7.6), con afectación SNC con ictus isquémico en territorio parieto-occipital derecho, mejorando con tratamiento con plasmaféresis en UCI y corticoides (metilprednisolona 1 mg/kg/día) en pauta descendente. Durante este ingreso se solicita seguimiento por parte de endocrinología por hiperglucemia corticoidea, destacando una HbA1C de 5.4%. Se solicitó body-TAC en el que solamente destacaba mioma uterino submucoso. Durante este ingreso no presentó alteraciones en los niveles de iones plasmáticos.

Reingresa en noviembre de 2019, de nuevo en Hematología por exacerbación de PTT, con descenso de plaquetas (74000 plaq) y aumento de LDH (602), clínica hemorrágica leve y alteración neurológica secuelar. En ese momento se inicia tratamiento con metilprednisolona 1 gr durante 3 días con pauta descendente + plasmaféresis cada 24h + Rituximab semanal, con buena evolución del cuadro hematológico.

En el día 20 de ingreso, cuadro de disnea súbita y fiebre, con diagnósticos de TEPA segmentario y TVP derecha, anticoagulando a la paciente con HBPM, reacción alérgica al contraste IV, al realizar angioTC de tórax, y bacteriemia por Klebsiella Pneumoniae, precisando de ATB IV.

En el día 30 de ingreso, evolución de cuadro abdominal con aumento de náuseas, dolor abdominal en epigastrio y disminución de la ingesta, coincidiendo con hallazgo de hiponatremia de 129 mEq, con previas normales. En la analítica para estudio de hiponatremia destaca: Na 127, K 3.3, creat 0.5, osm plasmática calculada 267, Na orina 151, K orina 14, osm urinaria 322, TSH 0.64, cortisol 16.6, siendo compatible con SIADH.

Durante el estudio de clínica abdominal: el TAC de abdomen destacaba datos inflamatorios en 2ª-3ª porción duodenal de tipo inflamatorio/infeccioso, la endoscopia digestiva alta realizada fue nula por mala preparación. En ese momento digestivo indica dieta absoluta, por lo que ante la escasa ingesta previa y la probabilidad de mantenerse la situación de ayuno mientras dura el estudio, se inicia NPT personalizada con volumen reducido por hiponatremia, ajustada según requerimientos. Coprocultivo positivo para *Strongyloides Stercolaris*, iniciando tratamiento con Ivermectina y albendazol.

Durante el ingreso de la paciente que se alargó 72 días, el servicio de endocrinología, realizó seguimiento por diabetes corticoidea, realizando ajuste de insulinoterapia durante la estancia hospitalaria, así como ajuste de tratamiento al alta; diagnóstico y tratamiento de la situación de hiponatremia y seguimiento nutricional con NPT personalizada, que fue ajustada dependiendo de las necesidades de la paciente.

Posteriormente la paciente fue dada de alta, con buen estado general y con buen control de todas las patologías.

DISCUSIÓN:

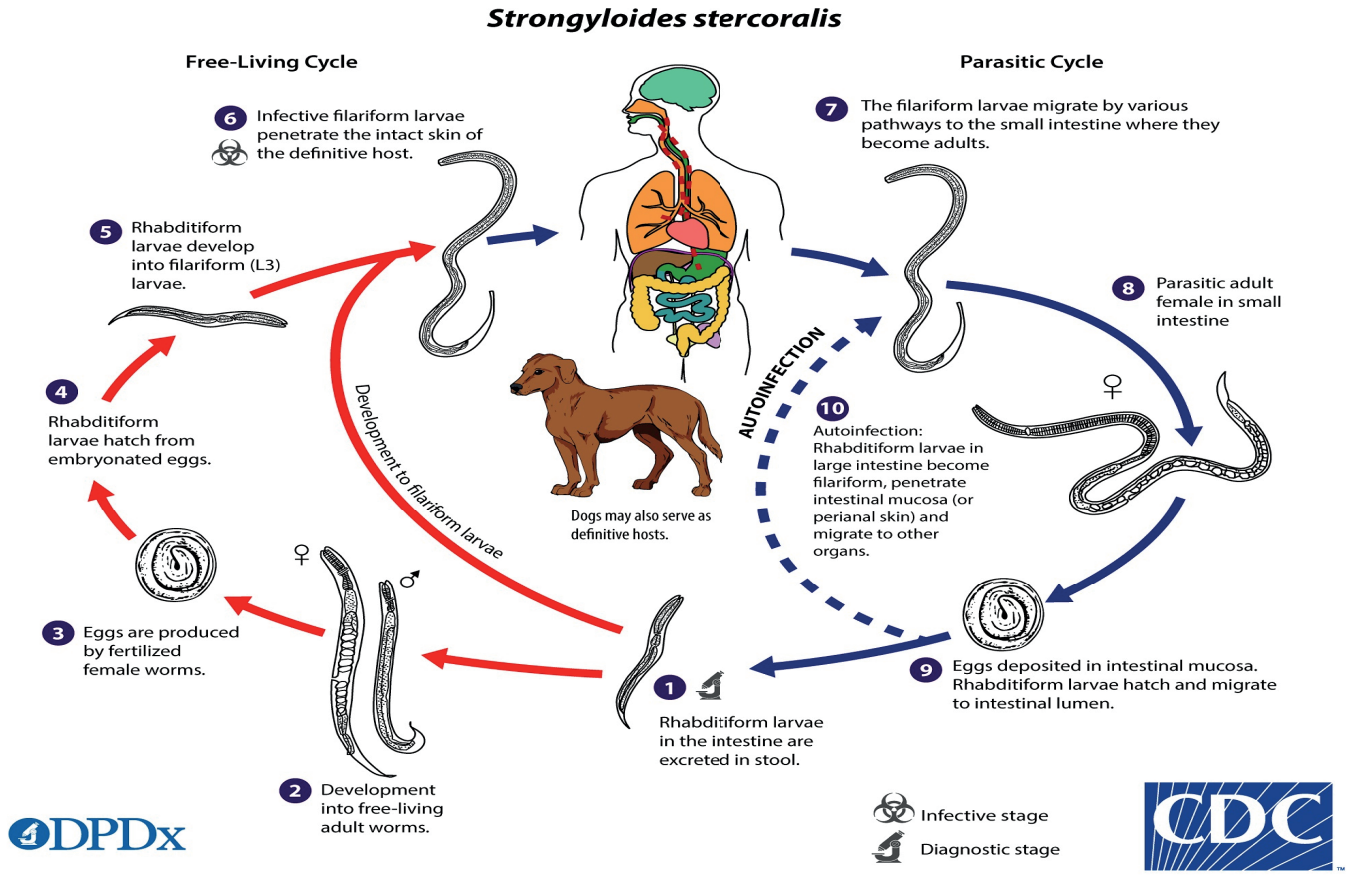
El caso presentado presenta, por lo menos a nuestro interés, es en resumen un cuadro clí-

nico de dolor abdominal e hiponatremia con analítica compatible con SIADH. La paciente presenta múltiples causas que puede ser la causa del SIADH, como hemos comentado en la introducción como puede ser la afectación del SNC, la NPT, los diferentes tratamientos…

Sin embargo, una causa muy poco frecuente y descrita en la literatura es la infección por Strongyloides Stercolaris, como la que sufría nuestra paciente.

El *Strongyloides Stercolaris* es un parásito facultativo nemátodo, que tiene una capacidad única para multiplicarse dentro del huésped humano y reinfectar al portador humano mediante un proceso de autoinfección. Los seres humanos adquieren la infección por vía transcutánea. Su hábitat natural es en países de clima tropical y subtropical, como puede ser Bolivia, con cierta predilección por ambientes húmedos y cálidos. La autoinfección se minimiza con un sistema inmunológico intacto. Un nivel bajo de autoinfección permite que el organismo persista en el mismo huésped durante décadas. La inmunidad disminuida del hospedador resulta en una carga notablemente mayor de producción de larvas. Las condiciones que predisponen a la hiperinfección incluyen la terapia con corticosteroides , la infección por HTLV 1, la desnutrición, la neoplasia maligna hematológica, el trasplante de riñón y médula ósea, los medicamentos inmunosupresores y el (VIH). Los casos descritos en la literatura son escasos pero tienen un denominador común y es la situación de inmunodepresión que padecen los pacientes.

El mecanismo por el que se produce el SIADH en pacientes con hiperinfección por *Strongyloides Stercolaris* es desconocido.



La eosinofilia en sangre periférica es un marcador importante de infección helmíntica, pero es posible que no ocurra en la estrongiloidiasis. Para llegar al diagnóstico de esta patología, es necesario demostrar la presencia de los nemátodos en el paciente, ya sea en muestras de carácter respiratorio, como en muestras digestivas, mediante observación directa al microscopio en las heces, como en el caso de la paciente o en endoscopias dirigidas con toma de muestras.

La ivermectina está indicada de primera elección para el tratamiento de la estrongiloidiasis, 200 µg / kg por día durante 1-2 días) suele ser suficiente para el manejo de la infección en estos pacientes. Albendazol también se ha demostrado eficaz en el tratamiento de la infección, pero solo se utiliza en caso de mala respuesta a ivermectina.

En los casos clínicos estudiados previamente el desenlace final de los pacientes suele ser fatal, seguramente debido al estado avanzado de su patología, sin embargo en nuestro caso la paciente presentó una franca mejoría de los niveles de sodio tras la administración de tratamiento y la resolución del cuadro.

BIBLIOGRAFÍA:

1. SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE LA HORMONA ANTIDIURÉTICA (SIADH), Manual SEEN, Carles Villabona. Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona.
2. Wass, J., & Owen, K. (Eds.). (2014). Oxford handbook of endocrinology and diabetes. OUP Oxford.
3. Lavin N, (Eds.). (2019). Manual de endocrinología y metabolismo. Wolters Kluwer
4. Chowdhury DN, Dhadham GC, Shah A, Baddoura W. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH) in Strongyloides stercoralis Hyperinfection. J Glob Infect Dis. 2014 Jan;6(1):23-7.
5. Myint A, Chapman C, Almira-Suarez I, Mehta N. Strongyloides hyperinfection syndrome in an immunocompetent host resulting in bandemia and death. BMJ Case Rep. 2017 Mar 22;2017:bcr2016217911.
6. Saradna A, Shenoy A, Ambesh P, Kamholz S. Strongyloides Hyperinfection and Miliary Tuberculosis Presenting with Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion in a Malnourished Patient. Cureus. 2018 Mar 20;10(3):e2349.
7. Hayashi E, Ohta N, Yamamoto H. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with strongyloidiasis. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2007 Mar;38(2):239-46.

Caso 37 INFERTILIDAD, COSA DE DOS

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Martínez Montoro, JI; Fernández Valero, A; Damas Fuentes, M; Picón César, MJ; Tinahones Madueño, FJ

- *Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga*

PRESENTACIÓN DEL CASO:

Varón de 38 años edad con disfunción eréctil desde hace 3 años, en seguimiento previo por urólogo privado. No hábitos tóxicos ni antecedentes de interés. Actividad física regular en gimnasio, niega consumo de anabolizantes. Medicación habitual: sildenafilo y undecanoato de testosterona 1000 mg trimestral iniciado recientemente por urólogo ante hallazgo de testosterona total de 2.1 ng/ml. Inicio puberal a los 14 años de edad, completándose adecuadamente el desarrollo sexual. Exploración física: peso 92 kg, talla 183 cm, IMC 27.1 kg/m2, volumen testicular normal, caracteres sexuales correspondientes a Estadio 5 de Tanner. Tras inicio de terapia sustitutiva con testosterona, mejoría de síntomas relativos a esfera sexual y del estado anímico. Expresa deseo de descendencia desde hace 6 años. Pruebas complementarias: azoospermia en seminograma, ecografía testicular normal, analítica (sin undecanoato de testosterona): LH <0.07, FSH < 0.3, testosterona 2.5, índice de testosterona libre 2.1%, testosterona biodisponible 48.1%, prolactina 6.69, resto de perfil hipofisario normal: TSH 0.79 con T4 libre en rango de normalidad, cortisol basal 14.5, ACTH 17.7, IGF-1 191 (desviación estándar 0.91). Seminograma: azoospermia. Resonancia magnética nuclear de hipófisis sin alteraciones significativas.

El paciente nos informa de que su pareja se encuentra en estudio en clínica privada por elevación de prolactina. Se trata de una mujer de 28 años de edad, sin antecedentes de interés, con analíticas previas en que se alternan niveles normales de prolactina con elevaciones discretas (<100), con resonancia magnética nuclear hipofisaria sin alteraciones. No consumo de tóxicos ni fármacos. Peso 60 kg, talla 156 cm, IMC 25.64 kg/m^2. Dos embarazos previamente (interrupción voluntaria del embarazo en 2008; aborto en 2016 por malformación congénita); oligomenorrea desde menarquia. En determinación analítica, presentaba TSH 0.97, androstendiona 3.22 (0.3-2.4), 17-hidroxiprogesterona 3.37 (0.2-2.9), testosterona 0.47, FSH 10.76, LH 5.01. En el test de ACTH: 17-hidroxiprogesterona basal 4.51, post-ACTH 9.55. Se confirmó genéticamente el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita (déficit 21-hidroxilasa), estudio genético positivo para variante patogénica c.844 G>T (p. Val 282 Leu) en heterocigosis.

Con el diagnóstico en el varón de hipogonadismo hipogonadotropo aislado idiopático, se decide iniciar inducción de la fertilidad con gonadotropina coriónica humana (hCG) 2000 UI tres dosis semanales, alcanzando niveles normales de testosterona. 6 meses tras el inicio del tratamiento, el seminograma presenta importante mejoría, con 2.8 millones/ml de espermatozoides, movilidad progresiva del 30% y total del 50%. Al no haber alcanzado los 5-10 millones/ml, se decide añadir al tratamiento FSH humana recombinante (r-hFSH), iniciándose de forma progresiva, alcanzando 150 UI tres veces en semana, consiguiéndose 16 mi-

llones de espermatozoides/ml, con movilidad progresiva del 60% y total del 70%. Se decide citar en tres junto con su pareja, planteando tratamiento con prednisona en ella en caso de no conseguir gestación espontánea.

Finalmente, la pareja se sometió a terapia de reproducción asistida (fecundación in vitro) consiguiendo embarazo con parto a término sin incidencias (salvo hipertensión gestacional controlada con labetalol).

DISCUSIÓN:

La infertilidad es un problema médico que se define como la incapacidad para concebir de forma natural tras un año de relaciones sexuales de forma regular, sin el uso de métodos anticonceptivos. Esta condición constituye un motivo de consulta frecuente la práctica clínica habitual y presenta importantes repercusiones de carácter psicológico, social y médico. Su complejidad y carácter multicausal condicionan la necesidad de un abordaje diagnóstico-terapéutico que implica una valoración exhaustiva y conjunta de la pareja.

Dentro de las causas de infertilidad masculina, podemos distinguir entre aquellas en las que tiene lugar un defecto en la secreción de gonadotrofinas o de hormona liberadora de gonadotrofinas (hipogonadismos hipogonadotropos), ya sean congénitas o adquiridas; alteraciones primarias de la espermatogénesis (defectos congénitos o adquiridos que se producen a nivel testicular), alteraciones anatómicas que producen un defecto en el transporte del líquido seminal y causas idiopáticas. La historia clínica y exploración física son fundamentales para el enfoque diagnóstico del hipogonadismo e infertilidad masculina, debiéndose completar con un perfil analítico hormonal y con espermiograma, junto con distintas pruebas complementarias que deben ser solicitadas en función de la sospecha diagnóstica. Por su parte, entre las causas endocrinológicas de infertilidad femenina, encontramos las distintas formas de hipogonadismos hipogonadotropos e hipogonadismos hipergonadotropos, junto con otras alteraciones de la ovulación relacionadas con el uso de fármacos o tóxicos, presencia de síndrome de ovario poliquístico e hiperplasia suprarrenal congénita, entre otros. De forma similar, resulta imprescindible la adecuada anamnesis, exploración física y adecuada selección de pruebas complementarias para el abordaje de la infertilidad femenina.

La evaluación conjunta de la pareja es esencial para el correcto manejo de las distintas causas de infertilidad. En hasta un 20% de las causas de infertilidad se identifica un factor mixto o combinado, como en el caso que presentamos, lo que supone un reto diagnóstico y terapéutico para conseguir satisfacer los deseos de descendencia de la pareja. Los pacientes varones con hipogonadismo hipogonadotropo típicamente presentan azoospermia, aunque esta patología es una de las causas tratables de infertilidad. Los pacientes que han tenido un desarrollo puberal sin alteraciones y presentan un volumen testicular normal suelen responder de forma adecuada a la monoterpia con hCG, mientras que los hipogonadismos congénitos habitualmente precisan de tratamiento combinado con hCG y FSH. Pese a que nuestro paciente se encontraba dentro del primer supuesto descrito, finalmente requirió tratamiento con FSH por un contaje subóptimo de espermatozoides en el espermiograma sin que se consiguiera la gestación. Por otra parte, el déficit de 21 hidroxilasa constituye la forma más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita. En su forma no clásica, esta afección puede relacionarse con clínica de hirsutismo, oligomenorrea y acné en la mujer adulta, siendo confundida en numerosas ocasiones con el

síndrome de ovario poliquísitico. La fertilidad puede estar comprometida en la mujer con hiperplasia suprarrenal congénita en su forma no clásica aunque, generalmente, el grado de afectación es menor que en las formas clásicas de la enfermedad. Para la inducción de la ovulación en las mujeres que no logran alcanzarla de forma espontánea, se recomienda el uso de prednisona, habitualmente comenzando con dosis de 5 mg, pudiéndose incrementar a dosis de 7.5 mg. Se desaconseja el uso de dexametasona, pues este fármaco no es inactivado por la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 placentaria, por lo que el feto estaría expuesto al efecto del mismo.

CONCLUSIONES:

La infertilidad es un problema médico prevalente, que requiere una evaluación completa de los dos miembros de la pareja. Distintas alteraciones endocrinológicas pueden predisponer a trastornos de la fertilidad, siendo necesario un abordaje multidisciplinar de estas, prestando especial atención a las causas mixtas que originan este problema.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2008; 90:S60.
2. Brugh VM 3rd, Lipshultz LI. Male factor infertility: evaluation and management. Med Clin North Am. 2004 Mar;88(2):367-85.
3. Prior M, Stewart J, McEleny K, Dwyer AA, Quinton R. Fertility induction in hypogonadotropic hypogonadal men. Clin Endocrinol (Oxf). 2018 Dec;89(6):712-718.
4. Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck NM, Sweep CG, Hermus AR, Otten BJ. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006 May;19(5):677-85.
5. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Murad MH, Oberfield SE, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Nov 1;103(11):4043-4088.

Caso 38

ENOLIZACIÓN Y RADIOTERAPIA EN CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES CON RESPUESTA ESTRUCTURAL INCOMPLETA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

García González, JJ; Domínguez Rabadán, R; Ravé García, R; Rodríguez de Vera Gómez, P; Martín Hernández, T; Martínez Brocca, MA

- *Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla*

CASO CLÍNICO:

A continuación, presentamos el caso de una mujer de 44 años que fue remitida a nuestras consultas desde Atención Primaria por hipertiroidismo subclínico (TSH 0.13 µUI/ml (0.40 - 4.00) y T4 libre 1.14 ng/dl (0.90 - 1.70). No presenta antecedentes clínicos de interés, salvo sobrepeso.

A la exploración cervical en consulta, se delimitaba la presencia de bocio sin presencia de nódulos tiroideos ni adenopatías cervicales. Como estudio complementario se solicitó gammagrafía de tiroides donde se objetivó una "glándula en situación normal, aumentada de tamaño de manera difusa y a expensas de hiperplasia de ambos lóbulos, destacando nódulo caliente en polo inferior del lóbulo derecho."

Mediante ecografía cervical se completó el estudio, demostrando la presencia de bocio multinodular con dos nódulos predominantes en ambos lóbulos; uno en el derecho de tipo sólido de 25 mm y en el izquierdo de tipo sólido-quístico de 38 mm, sin afectación de cadenas ganglionares cervicales.

Sobre el nódulo izquierdo de tipo sólido-quístico de 38 mm se realizó una PAAF, con diagnóstico citológico de "Benigno (Hiperplasia)".

Se decide finalmente tratamiento quirúrgico del bocio multinodular por molestias locales, practicándose tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar del área VI, con hallazgos anatomopatológicos de "carcinoma papilar multifocal con extensión extracapsular peritiroidea e infiltración metastásica ganglionar en área VI". Estadio III, T3, N1a, M0.

Tras la cirugía, se realizó tratamiento ablativo con 100 mCi de I-131, y posterior rastreo corporal completo observándose únicamente restos tiroideos.

Un año y medio tras la cirugía, se objetivó "bultoma" cervical anterior, confirmándose en estudio eco-citológico importante recidiva múltiple local en lecho tiroideo derecho, realizándose resección de recidiva tumoral mediante cirugía radioguiada con diagnóstico de "infiltración por Ca. papilar en lecho de tiroidectomía pretraqueal derecho, y tejidos blandos paratraqueales izquierdo".

De nuevo tras la cirugía se administró tratamiento con 120 mCi de I-131 tras rTSH siendo el rastreo post-tratamiento negativo, pero con Tg detectable dentro del rango de seguridad y anticuerpos anti-Tg negativos. Por su parte en la ecografía de control se objetivaron varias imágenes hipoecogénicas cervicales bilaterales sospechosas de malignidad.

En PET-TC de control se visualizaron adenopatías hipermetabólicas a nivel cervical II derecho, III izquierdo con extensión a nivel IV ipsilateral, y nivel VI (lecho tiroideo/región paratraqueal bilateral/pretraqueal), sugestivas de malignidad.

Con estos hallazgos en el equipo multidisciplinar de CDT avanzado se decidió iniciar terapia multimodal realizándose procedimientos de enolización múltiple local seguidos de radioterapia sobre las lesiones descritas, aplicándose dosis total de 181,5 Gy y nuevas sesiones de enolización sobre varias imágenes hipoecogénicas cervicales persistentes, presentando en la actualidad tan sólo un aspecto residual, sin recidiva objetivada mediante ecografía y PET-TC ni evidencia bioquímica de enfermedad (Tg < 0,04 ng/ml, Ac. AntiTg negativos).

DISCUSIÓN:

El carcinoma papilar de tiroides es el subtipo más común de neoplasia tiroidea maligna, cuyo pronóstico es bueno, presentando una tasa de mortalidad baja. La cirugía es el tratamiento estándar de elección, aunque la incidencia de recurrencia varía entre el 20 y el 59% según las series. Sin embargo, cuando la cirugía no es adecuada para los cánceres de tiroides recurrentes, otros tratamientos alternativos podrían estar indicados, como pueden ser el uso de terapia con yodo radiactivo, radioterapia de haz externo, quimioterapia o ablación guiada por imágenes.

La enolización de ganglios cervicales metastásicos es una terapia alternativa para pacientes con intervenciones cervicales previas, tratamiento con I-131, citología por PAAF de CDT o aquellos con metástasis a distancia no conocidas. Estudios como el publicado por Heilo en 2011[1], trató a 63 pacientes con 109 ganglios metastásicos entre 2004 y 2009, con un 84% de ganglios enolizados con éxito, y sin complicaciones mayores.

Otras sociedades como la Sociedad Coreana de Radiología del Tiroides sugieren que las técnicas de enolización pueden usarse en pacientes con recidivas con alto riesgo quirúrgico y en aquellos que se nieguen a cirugías repetidas[2].

Para la enolización se utilizan agujas de 22-25 G de 3-4 cm de largo, unidas a una jeringa de 1 ml que contiene etanol al 95-99,9%[1]. La anestesia local es necesaria para controlar el dolor. Durante una sola sesión, se inyecta de 0,1 a 1 ml de etanol en la porción profunda y periférica del tumor tiroideo recurrente bajo guía ecográfica. Inmediatamente después de la inyección de etanol, el área inyectada se vuelve ecogénica en la ecografía. Tras un tiempo corto (típicamente <1 min), el área ecogénica disminuirá, lo que permite una mejor visualización de la aguja. A continuación, se reposiciona la aguja en el área vascular no tratada mediante ecografía Doppler color, y se continúan las inyecciones de etanol hasta que todo el ganglio linfático se trata adecuadamente. Si se detecta una fuga de etanol al exterior de la lesión en la ecografía o si el paciente se queja de dolor intenso, las inyecciones se suspenden inmediatamente. Cuando todo el tumor ha cambiado completamente a una zona hiperecoica transitoria, se termina el procedimiento[3].

En la siguiente tabla publicada en 2017 por So Yeong Jeong y asociados, se muestran las principales complicaciones tras la ablación con etanol en cánceres de tiroides recurrentes[2].

Tabla: *Complicaciones después de la ablación con etanol de cánceres de tiroides recurrentes*

	Publicación (año)	Cambio de voz (punto)	Dolor	Incomodidad
Monchik y col. [43]	2006	1		100% hinchazón del cuello y malestar regional
Kim y col. [6]	2008	1 (1 semana)	73% dolor localizado	
Lim y col. [8]	2007	1 (5 días)	Dolor autolimitado	
Lewis y col. [7]	2002	0		
Heilo y col. [5]	2011			10%
Hay et all. [4]	2013	1		100%

Por último, comentar que la radioterapia se puede utilizar con éxito para tratar focos de enfermedad metastásica aislada, recurrencias locorregionales que no son quirúrgicamente resecables o presentan extensión extranodal, o afectación de tejidos blandos, particularmente en pacientes sin evidencia de enfermedad a distancia[4].

BIBLIOGRAFÍA:

1. Heilo A, Sigstad E, Fagerlid KH, Håskjold OI, Grøholt KK, Berner A, Bjøro T, Jørgensen LH. Efficacy of ultrasound-guided percutaneous ethanol injection treatment in patients with a limited number of metastatic cervical lymph nodes from papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Sep;96(9):2750-5.
2. So Yeong Jeong, Jung Hwan Baek, Young Jun Choi, Jeong Hyun Lee. Ethanol and termal ablation for malignant thyroid tumours. Int J Hyperthermia. 2017 Dec;33 (8):938-945.
3. Lim CY, Yun JS, Lee J, et al. (2007). Percutaneous ethanol injection therapy for locally recurrent papillary thyroid carcinoma. Thyroid 17:347–50.
4. Bryan R. Haugen, Erik K. Alexander, Keith C. Bible, Gerard M. Doherty, Susan J. Mandel, Yuri E. Nikiforov, Furio Pacini, Gregory W. Randolph, Anna M. Sawka, Martin Schlumberger, Kathryn G. Schuff, Steven I. Sherman, Julie Ann Sosa, David L. Steward, R. Michael Tuttle, and Leonard Wartofsky.Thyroid.Jan 2016.1-133.

Caso 39 QUISTE DE CONDUCTO TIROGLOSO COMO FACTOR DE CONFUSIÓN EN EL SEGUIMIENTO DE CÁNCER FOLICULAR DE TIROIDES

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Alhambra, MR; Barrera, A; Alzás, C

- *UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba)*

CASO CLÍNICO:

Presentamos el caso de una chica de 18 años que consulta por nódulo tiroideo detectado por autopalpación, por lo demás asintomática. No tiene clínica de hiper o hipofunción tiroidea, ni síntomas compresivos a nivel cervical. No tiene antecedentes personales ni familiares de interés.

Solicitamos una ecografía, en la que se aprecia un tiroides de tamaño normal y ecogenicidad heterogénea. Lóbulo tiroideo derecho (LTD) mide 18 x 15 x 47 mm, (diámetros anteroposterior x transversal x longitudinal), no presenta nódulos sólidos ni quistes. El lóbulo tiroideo izquierdo (LTI) mide 16 x 15 x 47 mm con un nódulo sólido levemente hipoecoico y de bordes discretamente lobulados, con focos ecogénicos en su interior (ACR- TIRADS 4) de 19 mm de eje mayor en polo superior de LTI. Adyacente al polo inferior del LTI, se observa un nódulo sólido hipoecoico de morfología ovalada, bordes definidos y de 16 mm de eje mayor (ACR-TIRADS 4). En estudio doppler se observa una arteria en su porción central. El itsmo tiroideo mide 2,2 mm. No hay adenopatías laterocervicales (Imagen 1).

Se realiza punción aspiración con aguja fina (PAAF), que es diagnóstica de cáncer papilar de tiroides (Bethesda 6; CPT), por lo que se realiza tiroidectomía total y linfadenectomía central del compartimento yugulocarotideo izquierdo. En la anatomía patológica describen neoplasia epitelial folicular primaria multifocal, con un nódulo de 1,8 cm de diámetro en el LTI, que infiltra la cápsula, tejido adiposo peritiroideo, quedando a 0,55 mm del margen quirúrgico. Existe una segunda lesión intratiroidea de 3 mm en tercio inferior de lóbulo derecho compatible con CPT. No hay infiltración vascular. Todos los ganglios recibidos son compatibles con metástasis de CPT (2 en el compartimento central izquierdo, 2 en el compartimento central derecho y 7 del compartimento funcional izquierdo).

Un mes después de la cirugía, recibe tratamiento con 100 mCu de I131. En el SPECT del cuello realizado tras el tratamiento se observa una gran área de captación de radiofármaco que se extiende desde el borde anterior del hueso hioides hasta el espacio que se localiza por delante de la unión anterior de las dos láminas de cartílago tiroides. El depósito en su vertiente más craneal parece localizarse en el interior del hueso hioides por lo que no puede descartarse afectación de este (Imagen 2). Se realiza ecografía en ese momento, sin observarse restos tiroideos o adenopatías. En la analítica observamos TSH 98.94 mU/L, T4L 2,7 ng/dl, tiroglobulina <0,5 ng/ml y anticuerpos antitiroglobulina (AcTg) 1265 UI/ml (positivos).

Al año, se repite rastreo corporal total tras dosis de 30 mCUi, en la imagen planar solo se visualiza a nivel cervical, un muy leve foco de captación del radiofármaco, que se localiza en la línea anterior, situado más o menos en re-

gión submentoniana, de similares características al estudio de octubre de 2019. En el SPECT se observa que dicha captación se localiza en el borde anterior del hueso hioides, siendo por tanto sugerente de persistencia de restos tiroideos o bien adenopatías. Aporta analítica con TSH 118,6 mU/L, T4L 2,28 ng/dl, tiroglobulina <0,5 ng/ml y AcTg 329,6 UI/ml.

Repetimos ecografía que describe a nivel sublingual una imagen quística de 1 cm que no impresiona corresponder a una adenopatía, si no a un posible quiste tirogloso o sublingual, que se confirma con TAC. Adenopatías menores a un cm laterocervicales inespecíficas. Tiroidectomía total sin evidencia de lesiones residuales. En el TAC se confirma la existencia de lesión nodular, de 10x12x9 mm, de márgenes definidos finos, con densidad líquido que no realza tras el contraste, ubicada en línea media, infrahioideo, sugestivo de quiste tirogloso. No hay evidencia de adenopatías. Tiroidectomía. No se observan otras imágenes con significado patológicos en este estudio.

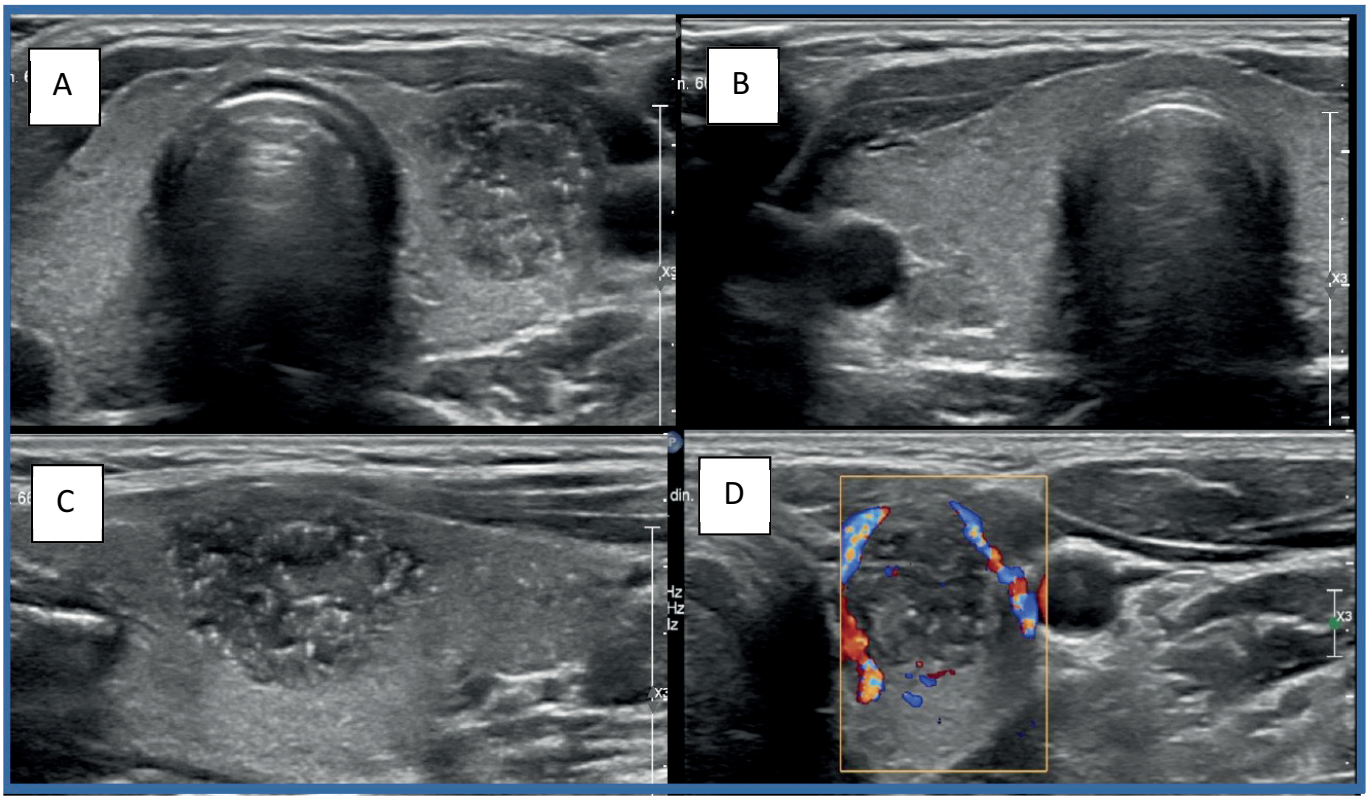
Como sabemos, el tiroides se origina de un engrosamiento epitelial de la primera bolsa faríngea durante la tercera semana de la gestación y desciende por la parte anterior del cuello hasta su situación definitiva, permaneciendo comunicado durante este descenso con su origen (posteriormente foramen lingual) por una estructura tubular de revestimiento epitelial denominado conducto tirogloso que se oblitera hacia la quinta o sexta semana de gestación para luego fibrosarse. Su persistencia por causas aún desconocidas da lugar a fístulas y quistes tiroglosos (QCT). Hay que tener en cuenta la íntima relación del conducto tirogloso con el hueso hioides, que lo divide en dos segmentos: superior o canal lingual de Bochdaleck (desde el *foramen ceccum* hasta el hioides), e inferior, desde el hioides hasta el istmo tiroideo (que formará la pirámide de Laloue tte). En el conducto tirogloso existen restos de tejido tiroideo en una proporción que oscila entre el 1-40%.

El quiste del conducto tirogloso es la lesión congénita más frecuente de la región cervical (70% del total) y la segunda lesión cervical en orden de frecuencia después de las adenopatías benignas. Su incidencia oscila entre el 0,7% y 1%. El carcinoma de QCT puede ser clínicamente indistinguible del QCT benigno, y su diagnóstico suele ser incidental. La aparición sincrónica de un carcinoma en el QCT y en la glándula tiroides es extremadamente rara.

El tratamiento del QCT es llevar a cabo la operación de Sistrunk, que consiste en la resección del quiste, la porción central del hueso hioides y una capa de tejido al rededor del tracto tirogloso extendiéndose hasta el foramen ciego. La simple escisión del quiste es inadecuada.

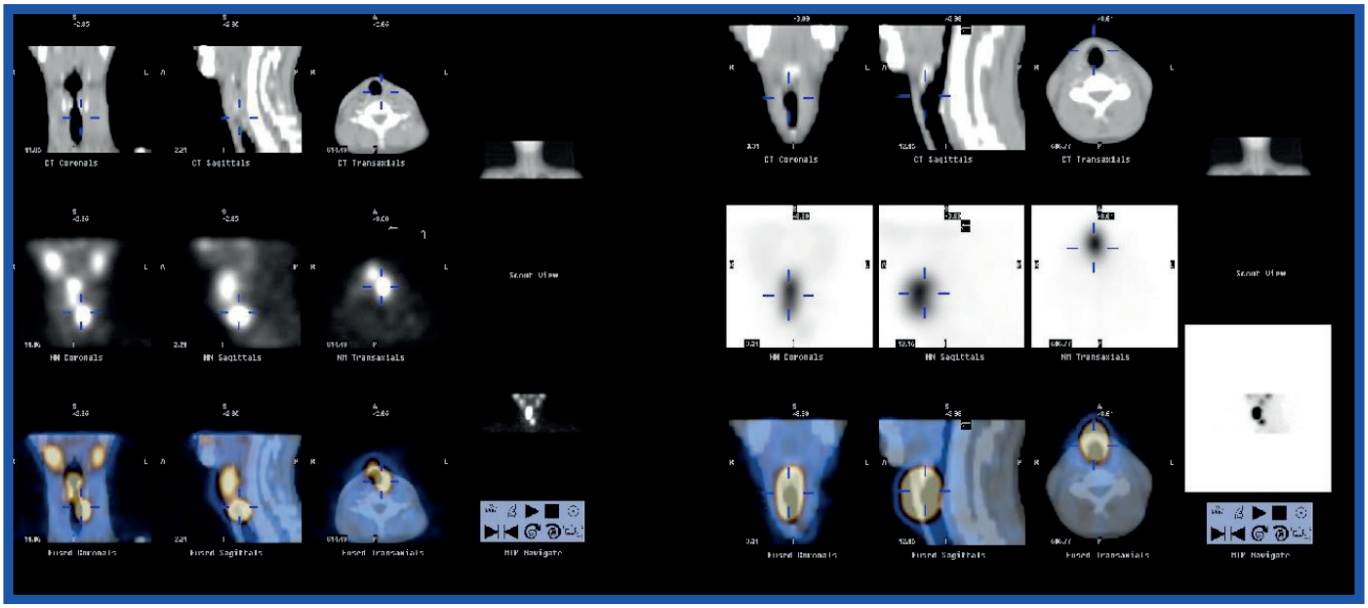
En el caso de nuestra paciente, dado que el diagnóstico del QCT se hizo después de la cirugía inicial del CDT, y que la evolución estaba siendo buena, pues a pesar de que los anticuerpos anti Tg eran positivos, estaban en un descenso claro; se presentó en comité de tiroides y se decidió seguimiento clínico. Existen algunas especulaciones en la literatura en cuanto al origen de los carcinomas tiroideos bien diferenciados en los quistes del conducto tiroglosos, pero el tejido tiroideo ha sido demostrado histológicamente en dos terceras partes de los quistes de los conductos tiroglosos, y la transformación maligna es posible al igual que en la glándula tiroides. Aunque el manejo de los quistes tiroglosos por sí solos es sencillo, se convierte en algo controversial cuando en el mismo se hace un hallazgo que generalmente es incidental de un carcinoma de tiroides.

Imagen 1



Ecografía inicial. *A: corte transversal, en el que se observa un nódulo en lóbulo tiroideo izquierdo sólido levemente hipoecoico y de bordes discretamente lobulados, con focos ecogénicos en su interior (ACR- TIRADS 4) de 19 mm de eje mayor en polo superior. B: Corte transversal: Lóbulo tiroideo derecho (LTD) mide 18 x 15 x 47 mm, (diámetros anteroposterior x transversal x longitudinal), no presenta nódulos sólidos ni quistes. C: Corte longitudinal del LTI, en el que se observa el nódulo. D: Corte transversal con ecodoppler de LTI, que muestra nódulo descrito con vascularización predominantemente periférica.*

Imagen 2



SPECT del cuello realizado tras el tratamiento con radioyodo. Se observa una gran área de captación de radiofármaco que se extiende desde el borde anterior del hueso hioides hasta el espacio que se localiza por delante de la unión anterior de las dos láminas de cartílago tiroides. El depósito en su vertiente más craneal parece localizarse en el interior del hueso hioides.

BIBLIOGRAFÍA:

- LiVolsi VA, Perzin KH, Savetsky L. Carcinoma arising in median ectopic thyroid including thyroglossal duct tissue. Cancer 1974;34:1303-15.
- Giacomo Sturniolo, Francesco Vermiglio, Mariacarla Moleti. Thyroid cancer in lingual thyroid and thyroglossal duct cyst. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017 Jan;64(1):40-43. doi: 10.1016/j.endonu.2016.07.010. Epub 2016 Nov 4.
- Chala A, Álvarez A, Sanabria Á, Gaitán A. Primary papillary carcinoma in thyroglossal cysts. Case reports and literature review. Acta Otorrinolaringol Esp. 2016 Mar- Apr;67(2):102-6. doi: 10.1016/j.otorri.2015.04.002. Epub 2015 Aug 12.
- Serrano Vicente J, Infante Torre JR, Rayo Madrid JI, García Bernardo L, Domínguez Grande ML, Durán Barquero C, Sánchez Sánchez R. Occult papillary thyroid carcinoma in thyroglossal cyst diagnosed by (18)FDG PET/CT scan. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2012 Jul-Aug;31(4):229-30. doi: 10.1016/j.remn.2012.01.006. Epub 2012 May 6.

Caso 40

PACIENTE CON ACIDOSIS METABÓLICA E HIPERGLUCEMIA, UN CASO TORMENTOSO

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Gros Herguido, N; Piñar Gutiérrez, A; Guerrero Vázquez, R; Acosta Delgado, D; Déniz García, A; Del Can Sánchez, DJ; De Lara Rodríguez, I; Amuedo Rodríguez, S; Canelo Moreno, JM; Soto Moreno, A

- *UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)*

CASO CLÍNICO:

Presentamos el caso de una mujer de 35 años, fumadora y consumidora ocasional de cocaína, con antecedentes de obesidad, síndrome de ovarios poliquísticos, diabetes mellitus de novo en tratamiento con metformina desde hacía 3 meses y enfermedad de Graves-Basedow diagnosticada en 2012 sin tratamiento en la actualidad por falta de adherencia.

Acude a urgencias por un cuadro de náuseas y vómitos de 24horas de evolución, acompañados de TA 150/90mmHg y taquicardia a 150lpm. Durante su valoración en consulta, sufre un cuadro de hipotensión tras la administración de 5mg de diazepam intramuscular y 25mg de captopril vía oral, por lo que se le traslada a la unidad de críticos, donde se le realiza una gasometría venosa con pH 7.095 y glucemia 365mg/dL y un ECG donde se evidencia una taquicardia sinusal a 160lpm. Se inicia tratamiento de soporte y corrección de la cetoacidosis con insulina iv. Dados sus antecedentes, se solicitan hormonas tiroideas urgentes con resultado de T4L de 5.95ng/ml y TSH<0.005uU/ml y tras estabilizar a la paciente ingresa en planta de Endocrinología normotensa y ligeramente taquicárdica. A la exploración destaca un exoftalmos bilateral y una palpación tiroidea normal. Se pauta tratamiento con insulina vía subcutánea en régimen bolo-basal (15Ui de insulina glargina y 3Ui de insulina glulisina en cada comida), propranolol 40mg/24h y propiltiuracilo 250mg/6h vía oral.

El segundo día de ingreso comienza con febrícula y presenta a la exploración un absceso glúteo, por lo que se realiza una analítica urgente con PCR 100mg/dL y 12000 leucocitos. Se inicia tratamiento con amoxicilina-clavulánico intravenoso (iv) y se realiza drenaje quirúrgico. La paciente sufre un deterioro clínico en las siguientes horas apareciendo hiperventilación, vómitos, dolor abdominal y bajo nivel de conciencia. Presenta TA 186/106mmHg y frecuencia cardiaca de 162lpm. Se le realiza un control gasométrico con pH 7.132, pCO2 13.3mmHg, pO2 70.7mmHg, HCO3 9.5mmol/L, anión GAP 18.1mEq/L y glucemia 308mg/dL, por lo que, tras pautar una carga de 300mg iv de hidrocortisona y 100mg iv de tiamina, se traslada a la unidad de Cuidados Intermedios con diagnóstico de acidosis metabólica con tres posibles causas complementarias entre sí: hiperglucemia en paciente con debut reciente de diabetes mellitus no filiada, tirotoxicosis abierta en contexto de enfermedad de Graves no tratada e infección de partes blandas.

Durante su estancia en Cuidados Intermedios la paciente precisa de aumento de propiltiuracilo a dosis de 300mg/6h vía oral, perfusión continua iv de esmolol, lugol 10 gotas/8h vía oral y perfusión continua iv de insulina. Tras cuatro días se consigue estabilizar y pasar de nuevo a planta de hospitalización de Endocrinología. Recibimos una analítica en la que se confirma que padece de una diabetes tipo 1, con resultados de glucemia basal 207mg/

dL, péptido C 0.27ng/mL, antiGAD >280U/mL, antiIA2 15.17U/mL y anti-insulina 6.76U/mL. Tras 12 días de ingreso y con un control analítico con T4L de 1.13ng/ml, T3L de 1.91ng/ml y TSH<0.005uU/mL, se procede al alta con tratamiento médico y seguimiento en consultas externas de Endocrinología.

Actualmente, tras 10 meses la paciente realiza tratamiento con insulina subcutánea en régimen basal-bolo (insulina glargina U100 16Ui e insulina glulisina 5Ui en comidas) con HbA1c de 6.9% y antitiroideos orales (tiamazol 2,5mg vía oral a días alternos), con T4L de 0.63ng/dL y TSH 4.41uU/mL.

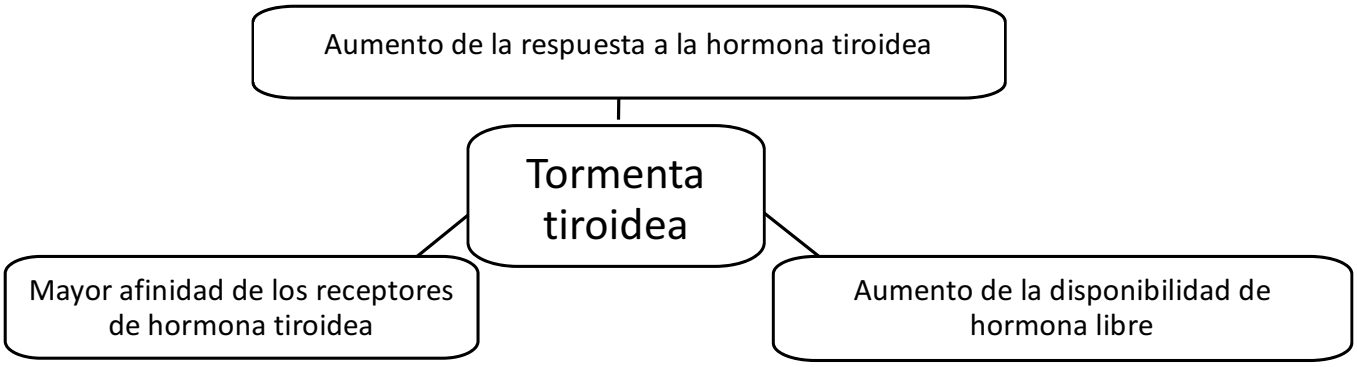
DISCUSIÓN:

La tormenta tiroidea es un cuadro clínico cuya incidencia es difícil de medir. Se ha estimado que produce entre el 1-10% de los ingresos hospitalarios por tirotoxicosis, con una clara disminución en los últimos años. Es más frecuente en mujeres y en pacientes con enfermedad de Graves y presenta una mortalidad del 10 al 30%, siendo el fallo multiorgánico la primera causa[1].

Su fisiopatología no es bien conocida, aunque se hipotetiza que probablemente sea la suma de un aumento de la respuesta a la hormona tiroidea, un aumento de la disponibilidad de hormona libre y una mayor afinidad de los receptores de hormona tiroidea. En cuanto al aumento de la disponibilidad, se cree que hay una menor afinidad de las hormonas portadoras por la T4, aunque importaría más la velocidad del aumento de T4 libre que el nivel absoluto de la misma. Existe una hipótesis conocida como la hipótesis de la activación adrenérgica, basada en que existe una clínica compartida entre la tormenta tiroidea y una activación adrenérgica, además de la buena respuesta al tratamiento con antiadrenérgicos. A favor de esta teoría se ha descrito un aumento de la densidad de receptores beta-adrenérgicos y modificadores en las vías de señalización post-receptor, un aumento de AMPc (segundo mensajero de la mayoría de receptores beta-adrenérgicos) en el hipertiroidismo y una amplificación de la respuesta transcripcional a norepinefrina en el tejido adiposo marrón por parte de la T3. En contra, tenemos que no se ha demostrado un nivel aumentado o mayor secreción de catecolaminas que en hipo/eutiroidismo[1].

Es muy importante destacar que en estos cuadros clínicos siempre hay que buscar un factor desencadenante, aunque del 25 al 43% de los casos no tienen un precipitante claro. Antiguamente el más frecuente era el antecedente de cirugía tiroidea, pero actualmente es el

Gráfico 1: *Mecanismos fisiopatológicos de la tormenta tiroidea*



incumplimiento del tratamiento seguido de las infecciones. En nuestro caso tenía estos dos precipitantes.

En cuanto a la clínica, existen signos y/o síntomas de hipertiroidismo muy acusados acompañados de signos y/o síntomas de descompensación multiorgánica. El diagnóstico debe basarse esencialmente en la clínica, por lo que es importante conocer casos como el nuestro para poder sospecharlo y confirmarlo con la medición de hormonas tiroideas, si bien habitualmente el laboratorio puede no disponer de los mismos de forma urgente. Existen varias escalas que nos indican la probabilidad de que un paciente presente una tormenta tiroidea, destacando la escala de Burch y Wartosfky[2].

Tabla 1: *Escala de Burch y Wartosfky. <25 puntos: tormenta tiroidea poco probable. 25-44 puntos: tormenta tiroidea inminente. >45 puntos: tormenta tiroidea*

Parámetro	Puntuación
Disfunción termorregulatoria (°C)	
37.2-37.7	5
37.8-38.2	10
38.3-38.8	15
38.9-39.2	20
39.3-39.9	25
>40	30
Disfunción cardiovascular	
Taquicardia (latidos por minuto)	
90-109	5
110-119	10
120-129	15
130-139	20
>140	25
Fibrilación auricular	
Ausente	0
Presente	10
Insuficiencia cardiaca congestiva	
Ausente	0
Leve	5
Moderada	10
Severa	15
Disfunción gastrointestinal-hepática	
Ausente	0
Moderada (diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómito)	10
Severa (ictericia)	20
Alteraciones del sistema nervioso central	
Ausente	0
Leve (agitación)	10
Moderada (delirio, psicosis, letargia)	20
Severa (crisis convulsivas, coma)	30
Evento precipitante	
Ausente	0
Presente	10

Por otro lado, el tratamiento debe comenzarse inmediatamente ante la sospecha clínica, realizando un manejo multidisciplinar, corregiendo la causa precipitante y realizando las medidas de resurrección necesarias. Para ello, tenemos varias vías de tratamiento: 1) inhibir la producción de hormona tiroidea mediante la inhibición de la peroxidasa tiroidea (prefiriéndose el propilturacilo sobre los tiamazoles por su inhibición de la conversión periférica de T4 en T3); 2) inhibiendo la liberación de hormona tiroidea (con yodo o Lugol, con un tope de una semana para evitar el efecto de escape que podría empeorar el cuadro clínico); 3) inhibiendo el efecto periférico de la hormona tiroidea(con propiltiuracilo y propranolol o esmolol); 4) inhibiendo la conversión de T4 en T3 (añadiendo hidrocortisona) y en casos refractarios incluso se podría utilizar colestiramina para inhibir la circulación enterohepática de la hormona tiroidea, realizar plasmaféresis o una cirugía tiroidea urgente. Es importante plantear, de forma individualizada, en casos en el que la causa precipitante ha sido en parte la mala adherencia al tratamiento, un tratamiento definitivo tras la resolución de la fase aguda, bien con yodo radiactivo o con cirugía para evitar posibles rebrotes o una enfermedad con un difícil manejo[3,4,5].

En conclusión, creemos que nuestro caso es interesante dado que la tormenta tiroidea presenta una baja incidencia, siendo uno de los pocos cuadros clínicos urgentes de la endocrionología y de alto riesgo por la morbimortalidad que conlleva si no se realiza un tratamiento precoz y adecuado. Destaca la importancia de la derivación a Endocrinología cuando un paciente joven debuta con diabetes mellitus aunque tenga sobrepeso/obesidad, ya que una correcta filiación podría haber resultado en una menor gravedad del cuadro clínico de nuestra paciente. En este caso, se debería haber sospechado un origen autoinmune al tratarse de una mujer con el antecedente de otra patología autoinmune.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Chiha M, Samarasinghe S, Kabaker A. Thyroid storm: an updated review. J Intensive Care Med. 2015;30(3):131-40.
2. Burch HB, Wartosfky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. Endocrinol Metab Clin North Am. 1993;22(2):263-77.
3. Spitzweg C, Reincke M, Gärtner R. Thyroid emergencies: thyroid storm and myxedema coma. Internist. 2017;58(10):1011-1019.
4. Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, et al. 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from the Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society. Endocr J. 2016;63(12):1025-1064.
5. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hypertyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2016;26(10):1343-1421.

Caso 41 HIPERTIROIDISMO, MIALGIAS E HIPOPOTASEMIA EN PACIENTE JOVEN

Premio al mejor Caso Clínico de Endocrinología

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Fernández Medina, B ; Martínez Montoro, JI; Fernández Valero, A; Tinahones Madueño F

- *Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga*

RESUMEN:

Se presenta el caso de varón de 30 años sin antecedentes personales de interés, que acude por mialgias en MMII y debilidad muscular de semanas de evolución, junto con nerviosismo, palpitaciones y pérdida de peso. Al ingreso se detectó hipopotasemia severa (1,3 mEq/L) glucemia de 229 mg/dl y en ECG fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida. Resto de iones, gasometría y función renal normal. A la exploración, tensión arterial normal, destacaba pérdida de fuerza simétrica en MMII e hiporreflexia. Se inició reposición iv de potasio, con normalización de potasemia y de ECG y mejoría de las mialgias. El paciente es ingresado para estudio, iniciándose diagnóstico diferencial de hipopotasemia. La ingesta era normal y no presentó vómitos ni diarrea, tampoco se observó pérdida renal de potasio. Se realizó despistaje de hipercortisolismo y eje renina aldosterona resultando normales. Por tanto, la hipopotasemia en este caso, estaba en relación con redistribución del mismo al espacio intracelular.

En el perfil tiroideo se observó TSH frenada con elevación de T3 y T4 libres con Ac antiTSI positivos. La glucemia durante el ingreso osciló entre 80-200 mg/dl insulina, péptido C detectables, ausencia de cetosis, Hb A1c 6,3% y autoinmunidad pancreática negativa.

Se inició por tanto tratamiento de hipertiroidismo con betabloqueante y antitiroideo y metformina.

Los datos clínicos y analíticos encajan con el diagnóstico de parálisis periódica tirotóxica (PPT). Dicha entidad es poco frecuente en nuestro medio, y puede presentarse en tirotoxicosis de cualquier etiología. Se caracteriza por episodios repentinos de mialgias intensas, con debilidad que afecta a miembros inferiores de horas de duración en relación a hipopotasemia. El mecanismo es desconocido pero la hipótesis más aceptada es que la tirotoxicosis aumentaría la respuesta beta-adrenérgica y estimulando la bomba Na/K ATPasa incrementando la entrada de potasio hacia compartimento extracelular, hiperpolarización de la membrana e inexcitabilidad de la fibra muscular. Para que tenga lugar concurren además de la tirotoxicosis, factores hereditarios, y factores precipitantes como resistencia a la insulina, estrés o infección. El tratamiento consiste en reposición y estabilización de potasio iv, betabloqueante y tratamiento etiológico de la tirotoxicosis.

INTRODUCCIÓN:

Se presenta el caso de varón de 30 años, acude al servicio de Urgencias en varias ocasiones por mialgias y sensación de palpitaciones.

Como antecedentes familiares destacan: ambos padres con diabetes tipo 2.

No antecedentes de interés ni alergias medicamentos.

Presentaba desde hacía unos 4 meses, mialgias y debilidad muscular progresiva que le impedía realizar sus actividades básicas, sobre todo a nivel de miembros inferiores, junto con pérdida de peso, en la última visita a Urgencias además presentaba sensación de palpitaciones y nerviosismo junto con hiperdefecación. No presentaba fiebre ni molestias cervicales.

DESARROLLO DEL CASO:

El paciente presentaba en la exploración física: Eupneico, normocoloreado. Auscultación cardiaca rítmica sin soplos. En la exploración neurológica no presentaba pérdida de fuerza pero destacaba una hiporreflexia rotuliana bilateral.

TA 120/70 mmHg FC 90 lpm Afebril.. Peso habitual 108 kg, actual: 78 kg. Talla 168 cm. IMC: 27,6 kg/m2. Perímetro de cintura: 109 cm. No presentaba bocio ni nódulos tiroideos palpables.

Se realizó analítica de sangre, destacando, además de hiperglucemia (229 mg/dl), hipopotasemia severa (1,3 mEq/L) y ECG con fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida a 110 lpm, resuelta tras reposición intravenosa de potasio.

El paciente ingresa en el hospital para posterior estudio, se amplía estudio analítico destacando: glucosa 196 mg/dl, Hb A1c 6,3%, péptido C detectable, Ac Anti GAD65 negativo Ac anti IA2 negativo, TSH <0,01 T4 libre 54 T3 libre 30 Ac Anti TPO 300,20 TSI 8, el resto de iones salvo el potasio resultaron normales, al igual que el hemograma, la gasometría y la función renal. También se realizó despistaje de hipercortisolismo, mediante test de supresión con 1 mg de dexametasona y estudio del eje renina-aldosterona resultando ambos sin alteraciones. El gradiente transtubular de potasio, definido como el cociente entre potasio en orina x osmolaridad en plasma dividido entre el potasio en plasma x osmolaridad en orina; resultó menor a 4 (ausencia de actividad mineralcorticoide en túbulo contorneado distal). Revisando historial, las glucemias y el potasio habían sido normales en analíticas de meses previos.

Clínicamente, los síntomas de debilidad muscular mejoraron de forma paralela a la corrección de la potasemia.

El paciente presenta por tanto los siguientes datos diagnósticos:

- Hipopotasemia severa sintomática
- Debilidad muscular-hiporreflexia en relación con el grado de hipopotasemia
- Enfermedad tiroidea autoinmune en fase de hipertiroidismo
- Diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico

Dada la severidad de la misma, se comenzó el estudio por la hipopotasemia, entre los mecanismos fisiopatogénicos se estudiaron: pérdidas renales de potasio en el contexto de tensión arterial normal tales como toma de diuréticos, hipomagnesemia, trastornos tubulares, pérdidas extrarenales de potasio y redistribución de potasio tales como: alcalosis metabólica, estimulación beta-adrenérgica, insulina, y enfermedades hematológicas, que tras ser descartadas y correlacionando en el contexto clínico del paciente, se diagnosticó de parálisis periódica hipopotasémica.

La parálisis periódica hipopotasémica, puede ser familiar o adquirida. Las adquiridas se relacionan con tirotoxicosis, siendo nuestro paciente finalmente diagnosticado de parálisis periódica tirotóxica (PPT).

Se inició durante el ingreso tratamiento con antitiroideos y betabloqueantes mejorando la sintomatología adrenérgica y la potasemia sin precisar aportes intravenosos de potasio.

Al alta se continuó dicho tratamiento junto con metformina a bajas dosis además de medidas higiénico-dietéticas.

En la revisión a los 3 meses el paciente se encontraba asintomático, en la analítica el perfil tiroideo se había normalizado y los ac anti TSI habían disminuido, persistiendo positivos, la glucemia basal resultó por debajo de 100 mg/dl y las cifras de Hb A1c habían disminuido (5,7%) a pesar de una recuperación parcial del peso (82 kg).

DISCUSIÓN:

La parálisis periódica es una "canalopatías", caracterizada por debilidad muscular precipitada por situaciones como ejercicio físico, ayuno, o ingestas altas en carbohidratos. La mayoría son hereditarias con aparición precoz de los síntomas con transmisión autosómica dominante, las adquiridas están en relación con tirotoxicosis, de cualquier etiología, (hipertiroidismo autoinmune, sobredosificación de levotiroxina e incluso adenoma hipofisario productor de TSH).

En cuanto a la epidemiología, resulta una entidad más frecuente en la población asiática, ocurriendo en un 2% de dicha población vs 0,1-0,2% de la población no asiática. La PPT es más frecuente en el varón (95% de los casos), rango de edad 20-39 años y en meses de verano.

La patogenia no es del todo conocida, la hipótesis más aceptada sería que en individuos predispuestos, la tirotoxicosis aumenta la respuesta a la estimulación adrenérgica, aumentando la bomba Na/K ATP-asa, redistribuyendo el potasio hacia el compartimento intracelular, hiperpolarización de las membranas e inexcitabilidad de las fibras musculares produciendo la parálisis. Dicho de otro modo, son necesarios la concurrencia de factores genéticos, los más conocidos son las mutaciones en canales de potasio (Kir 2.6 y KCNJ2), tirotoxicosis de cualquier etiología y situaciones que estimulen la bomba Na/K ATP asa (hiperinsulinemia-alta ingesta de carbohidratos, ejercicio físico intenso, estrés).

El cuadro clínico típico consiste en episodios repentinos de debilidad proximal en miembros inferiores, de horas de duración y predominio nocturno, la mayoría de las veces de forma simultánea con la tirotoxicosis. La debilidad puede acompañarse de pródromos como calambres o rigidez.

El tratamiento se basa en estabilización de niveles de potasio, con monitorización analítica y electrocardiográfica estrecha debido a necesidades muy variables del mismo y riesgo de efecto rebote (hiperpotasemia), de forma paralela y siendo el tratamiento de primera línea por actuar concretamente en la patogenia, destacan los betabloqueantes como el propranolol a dosis de 3 mg/kg oral o en casos refractarios a potasio iv, propranolol iv 1 mg cada 10 min, pudiendo repetirse hasta en 3 ocasiones. Junto con ello, debe iniciarse el tratamiento de la tirotoxicosis tras conocerse el origen de la misma.

CONCLUSIÓN:

La PPT es un trastorno poco frecuente pero grave en relación con grado de hipopotasemia, sin embargo, es una entidad infradiagnosticada, se debe sospechar en paciente con tirotoxicosis con mialgias y sobretodo si presenta

hipopotasemia. El propranolol es el tratamiento clave ya que mejora la hipopotasemia, la clínica de debilidad y mialgias y los síntomas de tirotoxicosis. Es recomendable el diagnóstico genético para distinguirlo de otras canalopatías además de una completa historia clínica y de antecedentes familiares.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Sequera Ortiz P, Alcázar Arroyo R, Albalate Ramón M. Trastornos del potasio. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. Fecha actualización: 09/04/2019.
2. Maciel, R. M.B. et al. Novel etiopathophysiological aspects of thyrotoxic periodic paralysis. Nat. Rev. Endocrinol. 7, 657–667 (2011); published online 10 May 2011; doi:10.1038/nrendo.2011.58
3. Supamai Soonthornpun et al. Insulin resistance in subjects with a history of thyrotoxic periodic paralysis (TPP) Clinical Endocrinology (2009) 70, 794–797 doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03395.x
4. Chatchon Kaewkrasaesin et al. Case Report Hypokalemic Periodic Paralysis as the First Manifestation of Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenoma. Case Reports in Endocrinology Volume 2019, Article ID 5913194, 4 pages https://doi.org/10.1155/2019/5913194
5. UptoDate. Thyrotoxic periodic paralysis. Jul 02,2018

Caso 42 STRUMA OVARII CON CARCINOMA PAPILAR TIROIDEO ASOCIADO

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

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

- *Hospital Quirónsalud Málaga*

CASO CLÍNICO:

Mujer de 55 años intervenida en julio de 2017 de un tumor ovárico con diagnóstico anatomopatológico struma ovarii con carcinoma papilar tiroideo asociado. No presentaba antecedentes familiares de tiroidopatía. Tras ello es derivada a nuestras consultas donde se realiza una ecografía de tiroides y se objetivan un nódulo de 7 mm TIRADS 4 que se realiza PAAF con resultado de nódulo folicular benigno.

Desde entonces se ha realizado cada 6-8 meses una ecografía tiroidea periódica y no ha habido cambios en el tamaño o morfología del nódulo tiroideo ni ningún otro hallazgo radiológico sospechoso de malignidad.

Tras revisar el caso y consultar la literatura existen fuentes que hablan de un 50% de recidiva en el caso de struma ovarii y se recomienda la tiroidectomía profiláctica con I131.

A pesar de no existir una recomendación clara por parte de las guías (dada la baja prevalencia de casos) sobre qué hacer se informa a la paciente de la situación y, dada la preocupación que mostraba se considera la tiroidectomía total y la posterior ablación con radioyodo.

Tras dicho procedimiento la paciente ha tenido buen control con tratamiento sustitutivo con Tiroglobulinas negativas.

DISCUSIÓN:

Introducción:

El struma ovarii (SO) fue descrito anteriormente, pero fue Ludwig Pick quien por primera vez en 1901 lo describió como un tumor compuesto de tejido tiroideo y sugirió que los bocios ováricos son en realidad teratomas en los que los elementos tiroideos han crecido demasiado a los otros tejidos.

Las pacientes generalmente presentan signos y síntomas de una masa pélvica, ascitis en un tercio de los casos y algunos pacientes tienen síndrome de Meigs (asociación de tumor benigno de ovario «tipo fibroma» con ascitis e hidrotórax). Menos del 5% de los SO se asocian con hipertiroidismo. Debido a que 95% de los SO son benignos y generalmente ocurren en mujeres premenopáusicas, el diagnóstico preoperatorio es importante para evitar cirugías innecesarias, como la histerectomía y la disección de los ganglios linfáticos pélvicos.

Relación con el tejido tiroideo:

En la mayoría de los casos, el tejido tiroideo dentro del tumor no produce una cantidad significativa de hormona tiroidea. En una minoría de casos, sin embargo, el tumor se comporta de forma autónoma y produce un exceso de hormona tiroidea. Esto, a su vez, suprime la

tiroides normal (cervical) y causa tirotoxicosis. La gammagrafía realizada con yodo-131 es útil para diagnosticar un SO hiperfuncionante sobre la base de una mayor captación del radionúclido por la masa ovárica que por la glándula tiroides en el cuello.

Aún no se han establecido criterios uniformes aceptados para malignidad en SO. Debido al uso variado y la falta de una definición precisa, se recomienda que el término "struma ovárico maligno" ya no se utilice para los casos de malignidad que se desarrollan en el struma ovárico. El término "carcinoma de tipo tiroideo que se origina en el struma ovárico" (especificando el tipo) es más apropiado para describir esta entidad.

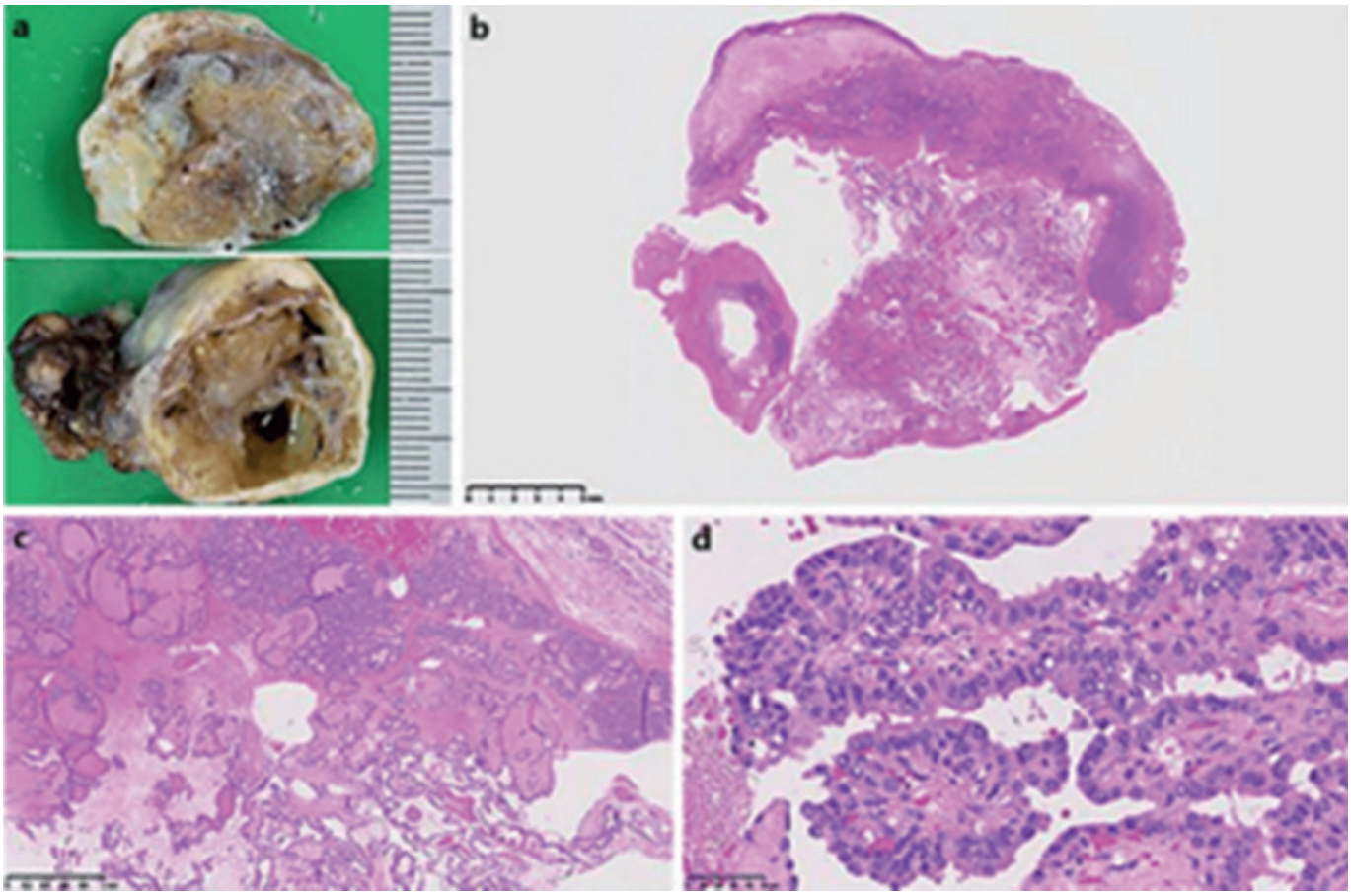
El carcinoma papilar es el carcinoma de tipo tiroideo más común en SO; el carcinoma folicular es el segundo tipo más común de carcinoma y varía en su grado de diferenciación.

Manejo:

Debido a su rareza, no hay acuerdo en el diagnóstico y manejo de estos tumores. Aunque estos tumores son relativamente indolentes, la mayoría de los autores recomiendan la cirugía y la citorreducción de la metástasis seguida de yodo radiactivo. Se recomienda la tiroidectomía total para permitir una terapia ablativa eficaz con yodo-131, facilitar el seguimiento y excluir mediante un examen histológico cuidadoso un cáncer de tiroides primario.

Los exámenes de seguimiento de los pacientes con carcinoma de tipo tiroideo incluyen la

Figura 1: *Imagen histopatológica (macroscópica y microscópica) de un struma ovarii con carcinoma papilar asociado*



evaluación de los niveles de tiroglobulina y la exploración con yodo-131, los mismos procedimientos que se utilizan en el caso del carcinoma de tiroides.

Conclusiones:

Dado lo infrecuente del struma ovarii con carcinoma papilar de tiroides asociado no se puede establecer con certeza qué manejo debemos tener con estos casos. En la paciente que nos atañe optamos por la opción más intervencionista ya que parece que es la más apoyada en la literatura.

BIBLIOGRAFÍA:

- Roth, L. M., & Talerman, A. (2007). The enigma of struma ovarii. *Pathology*, 39(1), 139-146.
- Gruhn, J. (1985). A selective historical survey of ovarian pathology emphasizing neoplasms. *Tumors and tumor like conditions of the ovary*, 6, 269-85.
- Willemse, P. H. B., Oosterhuis, J. W., Aalders, J. G., Piers, D. A., Sleijfer, D. T., Vermey, A., & Doorenbos, H. (1987). Malignant struma ovarii treated by ovariectomy, thyroidectomy, and 131I administration. *Cancer, 60*(2), 178-182.
- DeSimone, C. P., Lele, S. M., & Modesitt, S. C. (2003). Malignant struma ovarii: a case report and analysis of cases reported in the literature with focus on survival and I131 therapy. *Gynecologic oncology*, 89(3), 543-548.
- Alvarez, D. M., Lee, V., Bhatt, S., & Dogra, V. S. (2011). Struma ovarii with papillary thyroid carcinoma. Journal of clinical *imaging science*, 1.
- Makani, S., Kim, W., & Gaba, A. R. (2004). Struma Ovarii with a focus of papillary thyroid cancer: a case report and review of the literature. *Gynecologic oncology*, 94(3), 835-839.

Caso 43 PECOMA ADRENAL: UN TUMOR INUSUAL EN UNA LOCALIZACIÓN INFRECUENTE

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Hayón Ponce, M (1); Serrano Laguna, MC (1); León Utrero, S (1); Redondo Torres, E (1); Andreo López, MC (1); Jurado García, JM (2); Avilés Pérez, MD (1)

- *(1) Endocrinología y Nutrición. Hospital San Cecilio, Granada*
- *(2) Oncología Medica. Hospital San Cecilio, Granada*

INTRODUCCIÓN:

El diagnóstico histológico de los tumores suprarrenales a menudo suponen un desafío, ya que se pueden observar diversos grupos de tumores, tanto primarios como metastásicos, en la glándula suprarrenal con características morfológicas superpuestas, por lo que la inmunohistoquímica juega un papel importante en su diagnóstico. A continuación, presentamos un caso inusual de PEComa de la glándula suprarrenal que planteó un desafío diagnóstico. Nuestro objetivo es destacar la importancia de distinguir este tumor de otras neoplasias que se encuentran más comúnmente en la glándula suprarrenal.

CASO CLÍNICO:

Mujer de 43 años sin antecedentes de interés que consulta en Octubre de 2012 por síndrome febril y dolor en hemiabdomen izquierdo de un mes de evolución. No refería palpitaciones, sudoración, pérdida de peso ni otros síntomas.

En ecografía y RMN de abdomen se evidencia masa de 10 cm en hipocondrio izquierdo, que desplaza bazo y sugiere origen suprarrenal.

El estudio bioquímico y hematológico fue compatible con la normalidad. El diagnostico hormonal mostró niveles normales de catecolaminas, metanefrinas, aldosterona en orina de 24 horas y cortisol plasmático.

La paciente se somete a intervención quirúrgica en Noviembre de 2012 con diagnóstico anatomopatológico inicial de carcinoma adrenocortical de alto grado e inicia tratamiento con Mitotano.

Dos años más tarde, en estudio de extensión se aprecian dos nódulos pulmonares en lóbulo superior derecho (LSD) de 22 y 4 mm y otro nódulo en el izquierdo de 4 mm hipermetabólicos sospechosos de malignidad.

Tras presentar el caso en comité multidisciplinar, se decide radioterapia sobre lesión única izquierda y lobectomía del LSD .El estudio histopatológico de la muestra fue consistente con metástasis de PEComa suprarrenal, por lo que tras revisar las características histomorfológicas e inmunohistoquímicas del tumor primario se concluye que el tumor suprarrenal es de estirpe PEComa.Por tanto, se suspende tratamiento con mitotano y se inicia tratamiento con sirolimus, inhibidor de mTOR.

En el PET-TAC de control a los 6 meses postcirugía se evidencia progresión de enfermedad a nivel pulmonar y aparición de micronódulos a nivel retroperitoneal, medial al riñón izquierdo y otros dos nódulos en la gotiera paracolica derecha, junto al colon ascendente.

Dado crecimiento progresivo de la lesión en espacio perirrenal posterosuperior izquierdo se decide actitud quirúrgica realizándose reseción de tumoración retrorrenal izquierda, disección de curvatura mayor gástrica y ángulo esplénico del colon y omentectomía mayor.

En TAC de control postcirugía se advierte recidiva local, identificándose imagen nodular que parece originarse de glándula suprarenal izquierda, que infiltra la crura izquierda, sugerente de metástasis, así como adyacente a la lesión otros tres nódulos de 22 mm, 5 mm y 7 mm sugerentes de implantes metastásicos.

Tras tres meses de tratamiento con sirolimus se aprecia respuesta y actualmente se mantiene estable.

DISCUSIÓN:

Las neoplasias con diferenciación de células epitelioides perivasculares (PEComas) son tumores mesenquimales compuestos por células epitelioides perivasculares con características histológicas e inmunohistoquímicas distintivas. Según la Clasificación de tumores de tejido blando de la Organización Mundial de la Salud, la familia de tumores PEComa incluye angiomiolipoma, tumor pulmonar de células claras, linfangioleiomiomatosis, tumor miomelanocítico de células claras del ligamento falciforme / ligamento redondo y tumores inusuales de células claras de varios órganos(1).PEComa se ha convertido en el término aceptado para este grupo diverso de neoplasias mesenquimatosas ligadas histogenéticamente a células epitelioides perivasculares.

Los PEComas pueden demostrar un espectro de aspectos histológicos caracterizados por proporciones variables de células epitelioides y fusiformes, con predominio de cualquiera de los tipos de células morfológicas en un tumor dado(1,2). Las células neoplásicas suelen tener un citoplasma granular claro a ligeramente eosinofílico y una vasculatura intrínseca prominente, a menudo las células tumorales se disponen alrededor de la luz vascular. Por inmunohistoquímica, los PEComas muestran un inmunofenotipo inusual y característico caracterizado por la expresión de marcadores de diferenciación melanocítica, como HMB-45, Melan-A y MITF, y marcadores mioides (actina de músculo liso y actina muscular específica)(2). En general, los PEComas se consideran una entidad rara, habiéndose descrito en una amplia variedad de sitios en todo el cuerpo.

La principal consideración en el diagnóstico diferencial del PEComa de la glándula suprarrenal es una neoplasia adrenocortical. Tanto los tumores adrenocorticales benignos como los malignos pueden exhibir una serie de características microscópicas, incluidas células claras o eosinofílicas, un patrón arquitectónico anidado y células grandes ocasionales con atipia nuclear (3), que pueden impartir una apariencia morfológica que se superpone con la de PEComa. También similares al PEComa, los tumores adrenocorticales generalmente muestran inmunorreactividad para Melan-A y carecen de expresión de queratina. En contraste con PEComa, los tumores adrenocorticales son negativos para HMB-45 y marcadores mioides. El hallazgo de expresión de inhibina o calretinina por inmunohistoquímica también confirmaría el diagnóstico de una neoplasia adrenocortical (4). Por tanto, la inmunohistoquímica juega el papel más importante en el diagnóstico de tumores suprarrenales, pero como ninguno de los marcadores disponibles es específico para los tumores suprarrenales de origen cortical, se requiere un gran panel de marcadores para llegar al diagnóstico(5).En nuestro caso, finalmente diagnosticamos el tumor como PEComa tras una evaluación exhaustiva de característi-

cas histomorfológicas e inmunohistoquímicas de las lesiones metastásicas pulmonares a los 2 años del diagnóstico del tumor primario.

No existen criterios claros de malignidad en los PEComas. El desarrollo de tales criterios también se ha complicado por la presencia relativamente frecuente de cambios pseudomalignos (1). Parece que los PEComas que muestran cualquier combinación de crecimiento infiltrativo, hipercelularidad marcada, agrandamiento nuclear e hipercromasia, alta actividad mitótica, figuras mitóticas atípicas y necrosis coagulativa deben considerarse malignos. Los PEComas malignos son sarcomas agresivos que con frecuencia provocan la muerte de los pacientes afectados, pero también se afirma que es posible que no se observe un comportamiento clínicamente agresivo en todas las neoplasias histológicamente malignas. Nuestro caso presentó un comportamiento clínicamente maligno en forma de metástasis pulmonares, una localización poco común de enfermedad metastásica en este tipo de tumores.

Desafortunadamente, no existe un tratamiento médico y quirúrgico bien establecido dada su baja incidencia. El manejo de pacientes con PEComas malignos a menudo se guía por los hallazgos de los casos reportados en la literatura(6,7). El tratamiento debe individualizarse según el tamaño del tumor, los signos de metástasis y progresión y el riesgo quirúrgico. Recientemente, se ha prestado atención a la vía mTOR con resultados prometedores. Fármacos como sirolimus o everolimus que suprimen la señalización de mTOR podrían ser opciones terapéuticas, pero los costes y los efectos secundarios son factores limitantes (8). Más recientemente, se han publicado resultados prometedores con sirolimus unido a albúmina en nanopartículas (nab-sirolimus) para el tratamiento de pacientes con PEComas avanzados, por lo tanto representa una opción de tratamiento en pacientes con enfermedad avanzada(9).

CONCLUSIÓN:

Los PEComas suprarrenales primarios son neoplasias extremadamente raras.Los análisis de histopatología e inmunohistoquímica son de suma importancia para establecer el diagnóstico. Se necesitan más investigaciones que incluyan ensayos clínicos y estudios prospectivos para identificar y determinar las posibles opciones de tratamiento que podrían beneficiar a estos pacientes. Hasta entonces, la resección quirúrgica sigue siendo un pilar de la terapia con inhibidores de mTOR como opciones viables para el tratamiento de la recurrencia.

Tabla 2: *Características histomorfológicas comparativas de la neoplasia adrenocortical y el PEComa*

Características	Neoplasia adrenocortical	PEComa
Células claras o eosinofílicas	Presente	Presente
Patrón anidado	Presente	Presente
Disposición perivascular	No descrito en la literatura	Presente

Tabla 3. *Características inmunohistoquímicas comparativas de la neoplasia adrenocortical y el PEComa*

Características	Neoplasia adrenocortical	PEComa
Citoqueratina	Presente o ausente	Ausente
HMB-45	Ausente	Presente
Calretinin	Presente	Ausente
Inhibina	Presente	Ausente
Melan A	Presente	Presente
S 100	Presente o ausente	Ausente
Actina del músculo liso (SMA)	Ausente	Presente

BIBLIOGRAFÍA:

1. Fletcher C.D.M. UKK, Mertens F. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. *IARC* Press:. Lyon 2002:221-222.
2. Folpe AL, Kwiatkowski DJ. Perivascular epithelioid cell neoplasms: pathology and pathogenesis. *Hum Pathol*. 2010;41(1):1-15.
3. Lau SK, Weiss LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. *Hum Pathol*. 2009;40(6):757-768.
4. Zhang PJ, Genega EM, Tomaszewski JE, Pasha TL, LiVolsi VA. The role of calretinin, inhibin, melan-A, BCL-2, and C-kit in differentiating adrenal cortical and medullary tumors: an immunohistochemical study. *Mod Pathol*. 2003;16(6):591-597.
5. Weissferdt A, Phan A, Suster S, Moran CA. Adrenocortical carcinoma: a comprehensive immunohistochemical study of 40 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2014;22(1):24-30.
6. Lau SK. Malignant PEComa of the adrenal gland. *Pathol Res Pract*. 2012;208(2):113-117.
7. Pant L, Kalita D, Chopra R, Das A, Jain G. Malignant Perivascular Epithelioid Cell Tumor (PEComa) of the Adrenal Gland: Report of a Rare Case Posing Diagnostic Challenge with the Role of Immunohistochemistry in the Diagnosis. *Endocr Pathol*. 2015;26(2):129-134.
8. Wagner AJ, Malinowska-Kolodziej I, Morgan JA, Qin W, Fletcher CD, Vena N, Ligon AH, Antonescu CR, Ramaiya NH, Demetri GD, Kwiatkowski DJ, Maki RG. Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):835-840.
9. Wagner AJ, Ravi V, Ganjoo KN, Tine BAV, Riedel RF, Chugh R, Cranmer LD, Gordon EM, Hornick JL, Kwiatkowski DJ, Du H, Grigorian B, Schmid AN, Hou S, Harris K, Desai N, Dickson MA. ABI-009 (nab-sirolimus) in advanced malignant perivascular epithelioid cell tumors (PEComa): Preliminary efficacy, safety, and mutational status from AMPECT, an open label phase II registration trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15_suppl):11005-11005.

Caso 44 MASA HIPOTALÁMICA A ESTUDIO

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Hevilla Sánchez, F; Vallejo Herrera, MJ; Alonso Gallardo, SP; Ruíz García, I; Sánchez Torralvo, FJ; Doulatram Gamgaram, VK; Abuín Fernández, J, Maldonado Araque, C; Olveira Fuster, G

- *Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario de Málaga*

CASO CLÍNICO:

Mujer de 56 años originaria de Marruecos, que acude a urgencias de su hospital comarcal de referencia por cuadro de alucinaciones visuales, lenguaje incoherente y desorientación temporo-espacial. Desde enero su hija nos relata cambios en su personalidad, con escasa relación interpersonal y anhedonia, incluso requiriendo de ayuda para algunas actividades (previamente independiente) todo ello achacado a problemas personales a raíz de un viaje a su ciudad natal. Desde entonces pérdida de peso de unos 5kg acompañado de astenia, sin hiporexia. No pérdida de visión, cuadros sincopales, disnea, dolor torácico ni ninguna otra clínica asociada. Menopausia a los 48 años.

Antecedentes personales

- No hipertensión, diabetes o dislipemia.
- No fumadora ni hábito enólico. No consumo de otros tóxicos.
- Valvulopatía mitral reumática con estenosis leve .Insuficiencia mitral y aórtica leves.
- Hipotiroidismo subclínico.
- Colecistectomizada.
- Destaca como antecedente carcinoma lobulillar infiltrante de mama izquierda tipo pleomórfico LA (cT2N1MX) con perfil IHQ: RE+95%, RP-, KI ,67 30-40%, HER-2 +++, diagnosticado en 2015 y tratada con QT neoadyuvante y cirugía en 2016 (mastectomía + linfadenectomía axilar) asociando inmunoterapia con trastuzumap pre y postcirugía, obteniendo respuesta patológica completa (G5: no evidencia de tumor residual invasivo), en tratamiento actual con tamoxifeno 20mg/24h.

Exploración física

- Buen estado general, consciente y orientada. Bien nutrida, hidratada, y perfundida. Normocoloreada. Eupneica en reposo. Afebril
- Peso 70kg Estatura 1,65 IMC 25
- Tensión arterial 117/63 mmHg, frecuencia cardiaca 83 lpm, Saturación O2 basal 100%
- Auscultación pulmonar: Murmullo vesicular conservado, sin ruidos patológicos sobreañadidos.
- Auscultación cardiaca: tonos netos, rítmicos, sin soplos audibles.
- Abdomen: blando y depresible. No doloroso a palpación. No se palpan masas ni megalias. Ruidos hidroaéreos presentes.
- Neurológicamente: Orientada en las 3 esferas. Nomina, repite y tiene fluencia verbal, aunque existe barrera idiomática. Sin focalidad neurológica en la actualidad. Pupilas isocóricas normorreactivas. Campimetría por confrontación. Motores oculares normales. Fuerza conservada. Reflejos miotáticos presentes y simétricos. Marcha normal. No dismetrías. Sensibilidad conservada.

Pruebas complementarias de Urgencias

Analítica

Hemograma: Hemoglobina 10,8, Plaquetas 141000, Leucocitos 11290 (N 7300)

Bioquímica: Glucosa 164, Creatinina 0.79, FG:85 Na 138, K 3.6, Calcio 8.6, PCR 38.21.

Radiografía de tórax

Sin alteraciones relevantes.

TC cráneo

Se solicita TC craneal para descartar organicidad del cuadro neurológico encontrando los siguientes hallazgos:

Tumoración supraselar de unos 25 mm de eje mayor con áreas hipodensas en su interior que no estaba presente en estudios previos, a valorar macroadenoma hipofisario y craneofaringiomas como primeras opciones.

Sistema ventricular de tamaño normal, centrado en línea media.

No lesiones óseas ni otros hallazgos reseñables.

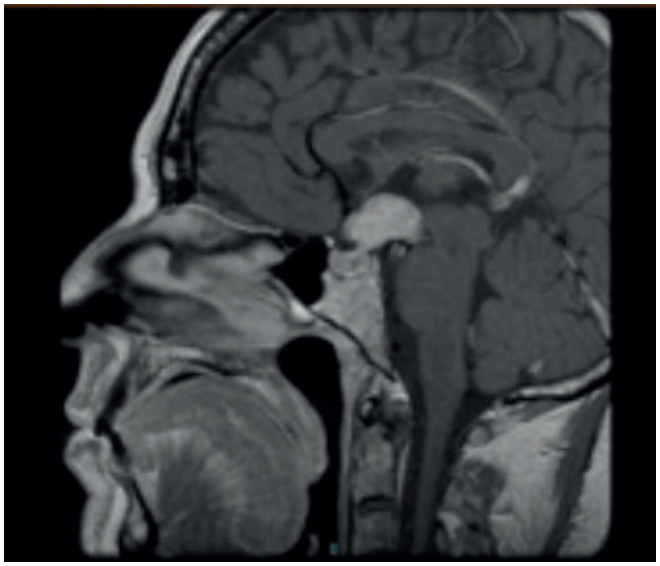
EVOLUCIÓN

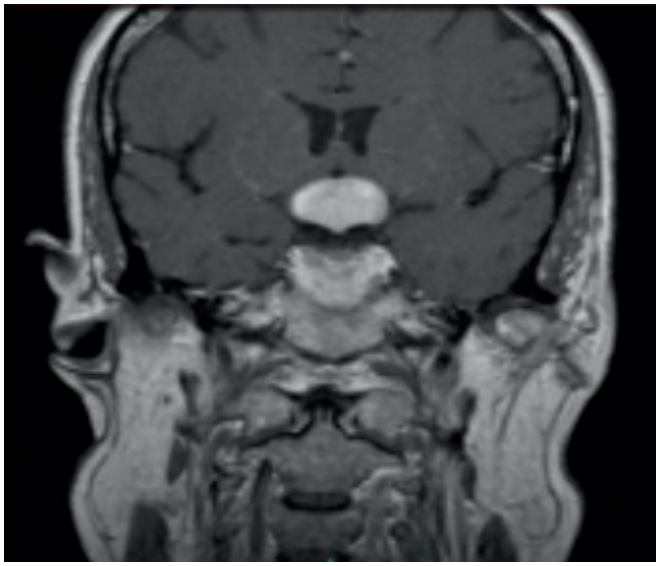
Acude trasladada a nuestro hospital para valoración por neurocirugía, realizándose RMN y PET-TC de cuerpo completo, viéndose dicha lesión única a dicho nivel, de alto grado metabólico, impresionando de un glioma dependiente de quiasma óptico.

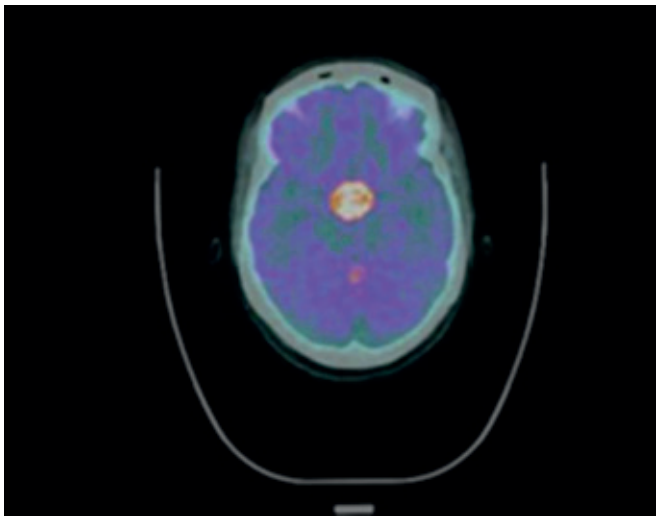
Se solicita un perfil hormonal: TSH 2,1 µUI/mL (rango normalidad: 0,35-5,5) T4 0,38ng/dL (rango: 0,89-1,86) GH 0,06 (0,06-1,23) FSH 0,3 LH <0,1 Prolactina 6,2

El paciente se encontraba con dexametasona para disminuir el efecto masa de la lesión tumoral, por lo que tras desescalada corticoidea se solicita un cortisol urgente, obteniendo un cortisol de 0,9.

Bioquímicamente muestra hipernatremia (Na 148mEq/L) con osmolalidad plasmática elevada (302 mOsm/kg, normal hasta 295mOsm/kg) pese a ingesta hídrica elevada (3L)y sodio y osmolalidad en orina disminuidos (17 mEq/L







y 87 mOsm/kg respectivamente) con diuresis nocturna >1L.

El perfil hormonal evidencia un panhipopituitarismo, asimismo se evidencia diabetes insípida con ligera hipernatremia y aumento de osmolalidad plasmática asociada; por lo que se pauta tratamiento inicialmente con dosis de estrés con hidrocortisona (20mg/8h) hasta desescalada progresiva a dosis sustitutiva, levotiroxina 100mcg, se aumenta sueroterapia y se pauta desmopresina fija 1mcg IV por la noche; consiguiendo un buen control clínico, iónico y una osmolalidad plasmática en rango.

Neurocirugía decide realizar cirugía descompresiva mediante craneotomía vía pterional (consiguiendo resección parcial) y biopsia de la lesión; y tras esto la paciente presenta anemización, deterioro neurológico, hipotensión, fluctuaciones del estado de ánimo (agitación-tranquilidad) y aumento de diabetes insípida. Por lo que se realiza transfusión de 2 concentrados de hematíes, se aumenta corticoterapia y sueroterapia.

Radiológicamente muestra cambios postquirúrgicos a nivel de línea media, con pequeños focos de sangrado y pequeñas áreas de infarto en la zona de acceso quirúrgico. Hematoma subdural bilateral de escasa cuantía y hematoma palpebral. Resección parcial de la lesión tumoral. Persiste la extensión de la lesión hacia los ganglios basales y mesencéfalo ya presente en estudio previo y sin cambios.

Se traslada al servicio de medicina interna de su centro de referencia. Durante el ingreso la paciente desarrolla deterioro clínico, grandes alteraciones de la natremia y osmolalidad; broncoaspiración y finalmente fallece.

El estudio inmunohistoquímico de la muestra de la lesión enviada a anatomía patológica de la lesión evidenció:

- Positivo: Mamoglobina, GCDFP15, GATA3, EMA, R. Estrogenos (90%), CERB-B2: 3+.
- Negativo: PAGF, TTF1, Sinaptofisina, CD34, IDH, Progesterona.

"Fragmentos cerebrales con metástasis de carcinoma, con perfil inmunohistoquímico compatible con origen mamario".

DISCUSIÓN:

Las metástasis hipotalámicas e hipofisarias suponen el 1-2% de las masas selares. Son más frecuentes en cáncer de mama en mujeres y cáncer de pulmón en hombres, pero pueden aparecer en muchos otros tipos de cáncer. Los síntomas, que aparecen en el 7% de los pacientes, incluyen diabetes insípida, disfunción adenohipofisaria, defectos visuales,dolor retroorbitario y oftalmoplejía. La supervivencia media es de 6 meses.

Ante la presencia de una masa en la región selar (o adyacente) se debe comprobar la presencia de hiper o hiposecreción hormonal para identificar y sustituir cualquier déficit. Para esto puede ayudarnos la clínica, aunque realizar un perfil hormonal será fundamental.

Cualquier enfermedad relacionada con el hipotálamo puede afectar la secreción de una o más de las hormonas hipotalámicas que influyen en la secreción de las hormonas hipofisarias correspondientes. A diferencia de las enfermedades que afectan directamente a la hipófisis, cualquiera de estas afecciones también puede disminuir la secreción de vasopresina, lo que resulta en diabetes insípida. Las lesiones hipofisarias por sí solas no causan diabetes insípida, ya que algunas neuronas productoras de vasopresina terminan en la eminencia media.

Nuestro caso clínico alude a una enfermedad metastástica por un carcinoma de mama que había tenido una respuesta patológica completa, y teóricamente libre de enfermedad, con pruebas radiológicas y funcionales normales antes de presentar este diagnóstico, teniendo un pronóstico infausto. Las secuelas postquirúrgicas, junto a la presencia de enfermedad metastásica, unida a la afectación de núcleos hipotalámicos encargados de importantes funciones hormonales, autonómicas,y conductuales, llevaron a un difícil control de la paciente, presentando un fatal desenlace.

A continuación, se muestra una tabla con la función de los distintos núcleos hipotalámicos, cuya afectación mostrará una alteración por exceso o por defecto (hipo o hipertermia, hiporexia o hiperfagia, somnolencia excesiva o estado de vigilia…)

Zona	Nombre	Localización	Función
Lateral	Núcleo hipotalámico lateral	Hipotálamo lateral	Actúa como el centro desde donde se regula la ingesta de agua y el apetito.
Lateral Medial	Núcleo preóptico	Área preóptica	Produce hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).
	Núcleo supraóptico	Anterolateral, arriba del tracto óptico	Produce hormona antidiurética o vasopresina.
Periventricular Medial	Núcleo paraventricular	Periventricular anterior dorsal	Produce oxitocina, hormona antidiurética, Hormona liberadora de tirotropina (TRH), Hormona liberadora de corticotropina (CRH)
	Núcleo arcuato	Hipotálamo basal medial cercano al tercer ventrículo	Interviene en la conducta emocional, libera GnRH.
Medial	Núcleo supraquiasmático	Encima del quiasma óptico.	Regulación del ciclo circadiano.
	Núcleo ventromedial	Ventromedial	Implicado en conductas defensivas y agresivas.
	Cuerpos mamilares	Porción más caudal del hipotálamo[43]	Participa en la memoria.
	Núcleo hipotalámico posterior	Hipotálamo posterior	Termorregulación.
	Núcleo hipotalámico anterior	Hipotálamo anterior	Termorregulación.
	Núcleo dorsomedial	Dorsomedial	Centro de la saciedad.

Además de la afectación autonómica y conductual, nuestra paciente presentaba un panhipopituitarismo con diabetes insípida, por lo que es fundamental tener en cuenta el orden de sustitución hormonal para no desencadenar una crisis adrenal si iniciamos sustitución tiroidea sin haber administrado previamente corticoides.

Asimismo, es imprescindible realizar un correcto balance hídrico para poder ajustar el volumen a aportar y el uso de desmopresina; teniendo en cuenta la presencia de sensación de sed, o bien de adipsia.

En presencia de alteración del nivel de conciencia con consecuente riesgo de broncoaspiración por disfagia, una terapia nutricional adecuada (como por ejemplo instauración de nutrición enteral por SNG) es fundamental.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Meled S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Tratado de endocrinología. 13 ed. Elsevier; 2017. p173-179
2. Snyder PJ. Causes, presentation, and evaluation of sellar masses. [Internet]. Uptodate 2020. [Consultado el 20 de enero de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/causes-presentation-and-evaluation-of-sellar-masses?search=hypothalamic%20mass&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#references
3. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: An Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(11):3888–921.
4. Fassett DR, Couldwell WT. Metastases to the pituitary gland. Neurosurg Focus 2004; 16:E8.
5. Gsponer J, De Tribolet N, Déruaz JP, et al. Diagnosis, treatment, and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. Retrospective analysis of 353 patients. Medicine (Baltimore) 1999; 78:236.

Caso 45

GINECOMASTIA E HIPOGONADISMO EN EL VARÓN: CUANDO PUEDE SER LA PRIMERA MANIFESTACIÓN SINDRÓMICA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Romero Porcel, JA; Fernández Peña, JI; Cuéllar Lloclla, EA

- *Hospital Universitario de Valme, Sevilla*

CASO CLÍNICO:

Presentamos el caso de un varón de 31 años que consulta por ginecomastia y mastalgia derecha de 18 meses de evolución.

A la entrevista, como antecedentes personales de interés nos refirió ser exfumador desde hace dos años de un paquete diario, negando consumo de alcohol, cannabis, esteroides u otras drogas o productos de gimnasio. Nuestro paciente es padre de dos hijos de 8 y 5 años de edad. Había sido valorado por Digestivo hacía tres años por un cuadro de dispepsia, llegándose a realizar una biopsia gástrica donde se halló inflamación crónica e hiperplasia folicular linfoide, siendo diagnosticado de bulbitis erosiva. A su vez también había acudido a consulta de Dermatología por el hallazgo de unas lesiones eccematosas en los pliegues ungueales, para los que también se tomó biopsia, con resultado de espongiosis, fibrosis y vasculitis linfocitaria. Se realizó por dicho cuadro un control de marcadores de autoinmunidad (entre los que se incluyeron anticuerpos antinucleares, anticentrómero, antimitocondriales, antiLKM y antimúsculo liso) todos ellos negativos. El paciente no mantenía ningún tratamiento domiciliario.

En consulta el paciente negaba galactorrea bilateral o exclusivamente derecha, haber presentado recientemente disminución de líbido o astenia. A la exploración no presentaba obesidad (su IMC era de 28.75 kg/m2), pero sí una marcada ginecomastia unilateral derecha sin adenopatías axilares palpables. Presentaba unos testes en bolsa de unos 15 cc.

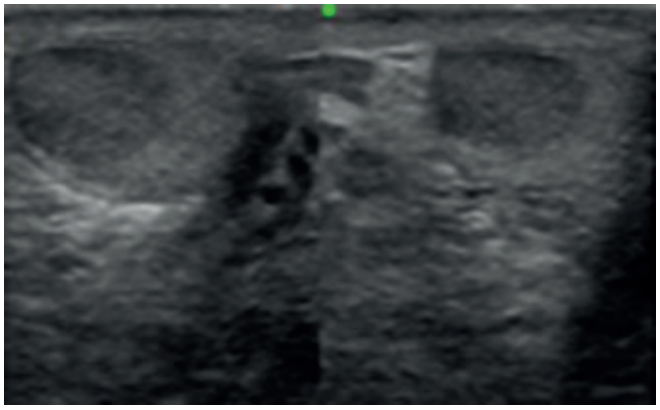
Dados los hallazgos, decidimos solicitar un perfil analítico hormonal gonadal y general que puso de manifiesto un hipogonadismo primario: FSH 49.23 U/l, LH 22.48 U/l, Estradiol 7.33 pg/ml, Testosterona total 1.45 ng/ml, Testosterona libre 3.35 pg/ml (2.5 - 8.4), Prolactina 16.95 ng/ml (4-15), TSH 3.95 mcU/ml (0.12 - 5). AFP 2.26 ng/ml (0-10), Antígeno Carcinoembrionario 2.01 ng / ml, Coriogonadotropina (beta total) 0.56 U/l (0-2) y LDH 182 U/l (35-225) con resto de parámetros bioquímicos normales.

Como prueba de imagen solicitamos una ecografía mamaria para filiar el tipo de ginecomastia, y se identificó ginecomastia verdadera unilateral de 33.5x10.5 mm.

Una vez descritos los resultados, nos encontramos ante un paciente con ginecomastia e hipogonadismo hipergonadotropo. Para continuar solicitamos cariotipo, el cual fue normal (46 XY), además de espermiograma con resultado de criptozoospermia (0.01 millón de espermatozoides por mL, de ellos un 2% normales) y ecografía testicular donde se observaron microcalcificaciones diseminadas bilaterales y una imagen hipoecogénica de 13 mm en polo superior de teste derecho.

Tras estos hallazgos no conocidos, el paciente fue derivado a Urología interviniéndose de orquiectomía radical derecha realizándose biopsia

Ecografía testicular



Microcalcificaciones diseminadas bilaterales e imagen hipoecogénica de 13 mm en polo superior de teste derecho.

contralateral izquierda. Los resultados anatomopatológicos fueron de fibrosis estromal, atrofia, esclerosis e hialinosis de túbulos seminíferos sin datos de malignidad, pero con imágenes de vasculitis linfocitaria de pequeños vasos.

Se solicita TC de tórax, abdomen y pelvis como estudio de extensión donde se visualizaron granulomas pulmonares, adenopatías retroperitoneales (todas ellas menores de 12mm) y datos de paniculitis mesentérica. También se solicitó una RMN hipofisaria donde no se demostró depósito cerebral o hipofisario (de este modo descartamos hipofisitis).

Finalmente el paciente fue derivado, dado los hallazgos, a consulta de Medicina Interna (enfermedades sistémicas), siendo diagnosticado de Poliarteritis Nodosa localizada por vasculitis linfocitaria de pequeño vaso cutánea, testicular y pulmonar.

Destacables, como es el este caso, las enfermedades sistémicas que causan infiltración testicular y en otros órganos. La enfermedad por depósito finalmente explicó la fibrosis y diseminación típica (digestivo, pulmonar, dermatológico y testicular). La PAN localizada resulta el diagnóstico definitivo.

Con respecto al cuadro de presentación, la ginecomastia supone el aumento del tejido mamario en el varón. Suele causar ansiedad, malestar físico y psicológico e incluso temor de que oculte un cáncer de mama, motivo frecuente de consulta.

La mayoría de los casos de ginecomastia forman parte de un proceso benigno, siendo en su mayoría fisiológicos, sobre todo en infancia, pubertad y senectud, donde existe una transición hormonal causando un desequilibrio entre la concentración libre de estrógenos y andrógenos, favoreciendo un predominio del tono estrogénico.

Dentro de las causas no fisiológicas, el aumento en la secreción estrogénica puede tener un origen testicular o adrenal. Dentro de las testiculares, las causas puedes ser tumorales, destacando los tumores de Leydig, Sertoli o productores de hCG (a diferencia de los tumores de células de Leydig, estos son agresivos y malignos, asociando una ginecomastia rápidamente progresiva y dolorosa). Los tumores adrenales feminizantes causan ginecomastia por secreción directa de estrógenos o por secreción masiva de andrógenos adrenales débiles (DHEA-S y androstendiona), que serán aromatizados a estrógenos en otros tejidos.

Con este exceso de estrógenos se favorece la proliferación del tejido mamario y esto a su vez suprime la secreción de LH causando un hipogonadismo hipogonadotropo que favorece un claro descenso en la producción de testosterona por parte de los testículos.

En otros casos el desequilibrio se debe a un descenso en la producción de andrógenos o en su acción tisular, trastornos en su transporte plasmático o variaciones en su sensibilidad en los tejidos.

Causas de ginecomastia
Exceso absoluto de estrógenos 1. Exógenos a. Uso intencionado terapéutico: transexuales, cáncer de próstata b. No intencionada: lubricantes vaginales, disruptores endocrinos, suplementos dietéticos 2. Endógenos a. Aumento de secreción - Testicular: tumores células Leydig y Sertoli, tumores de células germinales productores de hCG - Adrenal: tumores adrenales feminizantes b. Aromatización de andrógenos - Adquirida: obesidad, hepatocarcinoma, cirrosis, alcohol, abuso de andrógenos - Hereditaria. Exceso aromatasa familiar **Deficiencia absoluta de andrógenos** 1. Hipogonadismo primario: daño testicular, síndrome Klinefelter, defectos en la biosíntesis de testosterona heredados (CYP17A1, 3βHSD) o secundarios a ciertos fármacos (ketoconazol, espironolactona, metronidazol) 2. Hipogonadismo secundario: daño hipotálamo-hipofisario, hiperprolactinemia, síndrome de Kallman **Exceso relativo de estrógenos (alteración relación andrógenos/estrógenos)** 1. Fisiológica: pubertad, senectud 2. Secundaria a otras patologías o fármacos: realimentación, diálisis, cirrosis hepática, hipertiroidismo, tratamiento cáncer de próstata, VIH 3. Insensibilidad androgénica por disminución de acción androgénica: defectos del receptor androgénico, fármacos (cimetidina, espironolactona, bicalutamida)

Ginecomastia inducida por fármacos
1. Aumento de estrógenos o actividad estrógeno-*like* a. Exposición estrogénica b. Aumento de aromatización: alcohol, andrógenos c. Agonista de actividad estrogénica **2. Descenso en la concentración de testosterona** a. Hipogonadismo hipogonadotropo: agonistas GnRH, antirretrovirales b. Hipogonadismo hipergonadotropo: quimioterápicos que destruyen las células de Leydig (vincristina, metotrexato, cisplatino, imatinib) o disminución biosíntesis testosterona o DHT (ketoconazol, metronidazol, espironolactona a altas dosis, finasterida o dutasterida) **3. Bloqueo del receptor androgénico** a. Cimetidina b. Acetato de ciproterona c. Flutamida, bicalutamida d. Marihuana e. Espironolactona **4. Hiperprolactinemia** a. Antipsicóticos b. Metoclopramida **5. Desconocido** a. Antiretrovirales b. Amiodarona c. Antagonistas del calcio d. Anfetaminas e. Diazepam f. Antidepresivos

Las causas de deficiencia absoluta de andrógenos (hipogonadismo primario), pueden ser daño testicular, fármacos que inhiben la biosíntesis de testosterona (ketoconazol, metronidazol, espironolactona o finasterida y dutasterida entre otros), defectos heredados en la biosíntesis de testosterona (defectos CYP 17 A1, 3ßHSD) y entre los síndromes a destacar el de Klinefertel que se acompaña además de infertilidad y mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, desarrollando hasta el 1% tumores extragonadales productores de hCG.

Otras causas son daño hipotálamo-hipofisario (hipogonadismo secundario) por radiación o cirugía, en los que se reduce la producción de testosterona testicular causando ginecomastia, como en el síndrome de Kallman. El hipogonadismo hipogonadotropo puede ser secundario a una hiperprolactinemia, por un prolactinoma, o secundaria a fármacos, entre los que encontramos los análogos de GnRH, progestágenos, algunos antipsicóticos o metoclopramida.

Es imprescindible realizar un diagnóstico diferencial completo que descarte patologías tumorales productoras de hormonas o enfermedades de origen sistémico o familiar.

Debemos reseñar que lo más importante en un inicio es la exploración física donde debemos hacer una adecuada valoración mamaria, así como al grado de virilización y la presencia de los caracteres sexuales secundarios (vello pubiano, el tamaño y las características del pene, masas, etc).

A nivel general, buscar signos de desnutrición y caquexia, así como estigmas de enolismo, hepatopatía e insuficiencia renal. Un desarrollo muscular excesivo puede orientarnos hacia la toma de anabolizantes, o el uso de sustancias dopantes.

Las pruebas de laboratorio incluirán parámetros de función hepática y renal, y a nivel hormonal, testosterona, estradiol, LH y PRL. Los niveles bajos de testosterona y elevados de LH nos indican un daño primario testicular o disminución de la producción de testosterona. Por el contrario, si las gonadotropinas están bajas informan de una causa central en el eje hipotálamo-hipófisis. En casos de síndromes de insensibilidad a los andrógenos podemos observar un patrón de testosterona y LH elevadas. Otros tests diagnósticos hormonales que podremos solicitar son ß-hCG, como marcador de tumores de células germinales, o bien como síndrome paraneoplásico en neoplasias de otro origen; DHEA-S en casos de fallos enzimáticos suprarrenales (21-hidroxilasa), que eleven los precursores androgénicos o T4 libre y TSH, si sospechamos hipertiroidismo. El cariotipo y los estudios genéticos los realizaremos en caso de sospecha clínica.

Si definitivamente nos orientamos por neoplasia mamaria, solicitaremos una mamografía. La ecografía testicular debe realizarse en todo varón con ginecomastia de reciente aparición y elevación de estrógenos circulantes, así como a la palpación de una masa testicular.

En casos de sospecha de patología tumoral suprarrenal, torácica o abdominal solicitaremos TAC y/o resonancia magnética nuclear (RMN) como prueba de imagen de extensión.

El tratamiento abarca desde la observación al tratamiento médico o solución quirúrgica de la ginecomastia.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ginecomastia. Manual SEEN. Javier Pi Barrio, Laura de la Maza Pereg y Estefanía Santos Mazo. Nov 2015

2. Braunstein GD. Clinical features, diagnosis and evaluation of gynecomastia. UpToDate, last updated: Jun 30, 2014.

3. Braunstein GD. Gynecomastia. N Engl J Med. 2007;357:1229-1237.

4. Carlson HE. Approach to the patient with gynecomastia. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:15-21.

5. Cuhaci N, Polat SB, Evranos B, Ersoy R, Cakir B. Gynecomastia: clinical evaluation and management. Indian J Endocrinol Metab. 2014;18:150-158.

6. Ladizinski B, Lee KC, Nutan FNU, Higgins HW, Federman DG. Gynecomastia: etiologies, clinical presentations, diagnosis and management. South Med J. 2014;107:44-49.

7. Narula HS, Carlson HE. Gynecomastia: pathophysiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. Advance online publication 12 August 2014; doi:10.1038/nrendo.2014.139.

Caso 46 HIPERTIROIDISMO Y FIEBRE EN PACIENTE CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Maldonado Araque, C; Bautista Recio, C; Morillas Jiménez, V; Colomo, N; Olveira Fuster, G

- *Hospital Regional Universitario de Málaga*

Presentamos el caso de una mujer de 50 años diagnosticada de esclerosis múltiple en 1994 en seguimiento por neurología. Tratamiento habitual: calcio, vitamina D, omeprazol, metilprednisolona y Fampyra. Para la esclerosis múltiple había recibido Natalizumab, Fingolimod, Rituximab entre 2015 y 2016 y Alemtuzumab en diciembre 2018.

Se remite a consulta de Endocrinología en junio de 2019 por TSH suprimida en analítica de rutina. La paciente refería dos meses de temblor, nerviosismo, sudoración y pérdida ponderal de 4kg. En espera de nueva dosis de Alemtuzumab. Se constataba en analíticas la leucopenia esperada.

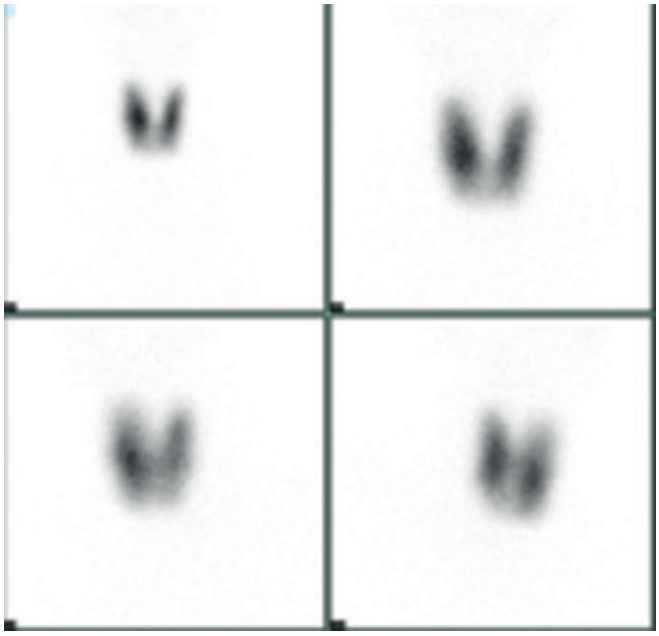
Valorada por endocrinología se solicitan niveles de T3 y T4 libres, así como autoinmunidad y ecografía tiroidea. Los resultados revelan enfermedad tiroidea con autoinmunidad positiva: TSH 0,01mU/ml, T3L 28,23pmol/l, T4L 64,14pmol/l, TSI 6,83UI/l, Anti-TPO >1300UI/l, Anti-TG 432UI/l. Leucocitos en ascenso. Al recibir los resultados se diagnostica de enfermedad de Graves y se inicia tratamiento con tiamazol 30mg diarios dos semanas, posteriormente descender a 15mg hasta nueva revisión.

Tras un mes de tratamiento acude a revisión refiriendo malestar general, cansancio y edema palpebral. La analítica revela estado hipotiroideo con TSH 37,073mU/L, T4L y T3L bajas, TSI negativos y anti-TPO >1300. El hemograma era normal, con la leucopenia descrita en analítica previa, resuelta. La ecografía tiroidea no mostró lesiones nodulares. Ante los resultados se suspende tiamazol y se inicia Levotiroxina 25mcg.

A las dos semanas la paciente contacta para informar de que se encuentra ingresada por síndrome febril. Presenta TSH 0,02mU/ml con T3L normal y T4L ligeramente elevada. Se solicita gammagrafía tiroidea, se suspende tratamiento con levotiroxina y se reinicia tiamazol 5mg 1 comprimido al día.

Al mes continúa con fiebre, sin haber encontrado foco aparente. La gammagrafía muestra hiperfunción tiroidea uniforme. La analítica revela

Gammagrafía tiroidea que muestra captación difusa compatible con enfermedad de Graves



nuevo empeoramiento de la función tiroidea con positivización de los TSI hasta 26,43, anti-TPO 768. La T4L elevada 3 veces por encima del valor normal.

Se decide dada la variabilidad de la autoinmunidad realizar pauta bloqueo-sustitución con Levotiroxina 25mcg y Tiamazol 10mg lo que logra normalizar la función tiroidea en un mes, persistiendo títulos altos de TSI y anti-TPO. La clínica febril desaparece.

Se discute la relación entre tratamiento con Alemtuzumab y disfunción tiroidea incidiendo en las diferentes presentaciones de hipertiroidismo en el contexto de síndrome de reconstitución inmune y las diferencias en el curso y tratamiento sugeridos.

DISCUSIÓN:

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema nervioso central, que produce desmielinización y daño axonal tras la activación del sistema inmune (1). Existe un desequilibrio en la regulación inmunológica de las células T y B, que es la base de la respuesta autorreactiva. Dicho desequilibrio está influenciado por factores genéticos y ambientales.

La terapia de reconstitución inmunitaria es un tratamiento emergente para la esclerosis múltiple. Su objetivo es eliminar el conjunto inmunitario patológico produciendo una intensa inmunosupresión a corto plazo, para posteriormente reconstruir un sistema inmunológico que produzca una tolerancia autoinmunitaria persistente, siendo a la vez capaz de reaccionar contra agentes infecciosos (2). Para este tratamiento se emplea el Alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 (IgG1) humanizado recombinante dirigido contra el antígeno de superficie CD52. El CD52 se expresa en la membrana de los leucocitos durante el proceso de diferenciación, mientras que está ausente en las membranas de los precursores hematopoyéticos. (3) La pauta terapéutica consiste en dos ciclos intravenosos separados por 12 meses, pudiéndose administrar ciclos adicionales en caso de clínica persistente. Unos minutos tras la infusión, Alemtuzumab conduce a la depleción de células CD52 positivas. La linfopenia inmediata puede durar unos años, aunque la semivida media de Alemtuzumab es de seis días después de la última dosis (4). La eficacia terapéutica se ha asociado no solo con la linfopenia inducida, sino también con la peculiar repoblación de células inmunitarias, que da como resultado una reducción de las recaídas y un retraso en la progresión de la enfermedad (4).

Existen ciertos efectos adversos relacionados con la administración de Alemtuzumab:

- Síndrome de liberación de citoquinas: ocurre de 2 a 6 horas después de la infusión del fármaco.
- Infecciones virales por la supresión de los CD8.
- La recuperación de células T y B podría estar asociada con el desarrollo de autoinmunidad secundaria.

Este último efecto adverso es de especial importancia para nosotros. La autoinmunidad ocurre generalmente 16 meses después de la última administración de Alemtuzumab (5) alcanzando el pico en el tercer año después de comenzar el tratamiento. El órgano más involucrado en la autoinmunidad es el tiroides, con una prevalencia de 17% al 34% de los pacientes (6).

La enfermedad de Graves constituye la causa más común de disfunción tiroidea con una frecuencia de 60-70% de los casos (5). Se han

descrito también hipotiroidismo (21-34%) y tiroiditis subaguda transitoria (3-12%) (7). Se ha sugerido que el riesgo individual se modifica por el tabaquismo (riesgo tres veces mayor) y los antecedentes familiares (riesgo siete veces mayor) (8); el papel del sexo es incierto, con estudios que sugieren que no hay diferencias (8) o que el riesgo se duplica en las mujeres. La dosis total de Alemtuzumab y la frecuencia de los intervalos entre tratamientos, no parecen influir en la autoinmunidad (8).

Algunos estudios presentados sugieren que en el 16,4% de los casos, la enfermedad de Graves tiene un carácter fluctuante, pasando de hipotiroidismo a hipertiroidismo y viceversa después de un período de tiempo variable; probablemente relacionado con la doble positividad de autoanticuerpos estimulantes y bloqueantes (6. De este modo, la disfunción tiroidea inducida por Alemtuzumab puede presentar desafíos únicos presentando una necesidad de tratamiento definitivo (radioyodo o cirugía) o terapia antitiroidea a largo plazo superior al necesario en la enfermedad de Graves convencional. El grupo de Investigación de Tiroides, División de Infecciones e Inmunidad de la Universidad de Cardiff en la Guía Europea para el manejo de la disfunción tiroidea asociada a la terapia de reconstitución inmune; propone realizar mediciones de TSH de forma trimestral durante 4 años, tras la administración del Alemtuzumab (9).

Para el tratamiento aconsejan mantener la terapia antitiroidea al menos 12-18 meses, así como considerar la pauta bloqueo-sustitución (antitiroideos y levotiroxina) en los casos con fluctuaciones por doble autoinmunidad para un mejor control. En aquellos pacientes con intolerancia a los antitiroideos o dificultad en el control, se considerará radioyodo o cirugía (9).

En el caso de nuestra paciente, la progresiva normalización de los leucocitos acompaña al desarrollo de autoinmunidad y fiebre. Las fluctuaciones en el estado tiroideo de hiper a hipotiroidismo y de nuevo a hipertiroidismo no parecen causadas por exceso o déficit de medicación, sino por el impredecible desarrollo de autoanticuerpos bloqueantes o activadores. Así, en el primer mes de tratamiento, la paciente presenta un hipotiroidismo franco, habiendo negativizado los TSI y tras un mes de tratamiento con Levotiroxina 25mcg, presenta un nuevo viraje a hipertiroidismo presentando de nuevo TSI elevados. La introducción de la pauta bloqueo-sustitución nos permitió controlar la disfunción con 10mg de tiamazol y 25mcg de levotiroxina sin necesidad de radioyodo o cirugía; que por ahora se han rechazado por la actual situación de pandemia y el delicado estado de salud de la paciente.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple Sclerosis. N Engl J Med [Internet]. 2000 Sep 28 [cited 2021 Feb 15];343(13):938–52. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200009283431307
2. Lünemann JD, Ruck T, Muraro PA, Bar'Or A, Wiendl H. Immune reconstitution therapies: concepts for durable remission in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2020 Jan 1;16(1):56–62.
3. Ratzinger G, Reagan JL, Heller G, Busam KJ, Young JW. Differential CD52 expression by distinct myeloid dendritic cell subsets: Implications for alemtuzumab activity at the level of antigen presentation in allogeneic graft-host interactions in transplantation. Blood. 2003 Feb 15;101(4):1422–9.
4. Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth SG. Alemtuzumab in multiple sclerosis: Mechanism of action and beyond. Vol. 16, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2015. p. 16414–39.
5. Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, Bjornson I, Harding K, Robertson N, et al. Alemtuzu-

mab treatment of multiple sclerosis: Long-term safety and efficacy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Feb 1;86(2):208–15.

6. Pariani N, Willis M, Muller I, Healy S, Nasser T, McGowan A, et al. Alemtuzumab-induced thyroid dysfunction exhibits distinctive clinical and immunological features. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(8):3010–8.
7. Daniels GH, Vladic A, Brinar V, Zavalishin I, Valente W, Oyuela P, et al. Alemtuzumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(1):80–9.
8. Cossburn M, Pace AA, Jones J, Ali R, Ingram G, Baker K, et al. Autoimmune disease after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis in a multicenter cohort. Neurology. 2011 Aug 9;77(6):573–9.
9. Muller I, Moran C, Lecumberri B, Decallonne B, Robertson N, Jones J, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Dysfunction following Immune Reconstitution Therapy. Eur Thyroid J. 2019 Jul 1;8(4):173–85.

Caso 47 GESTANTE CON FRACTURA BILATERAL DE CADERA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Bautista Recio, C (1); Maldonado Araque, C (1); Omiste Romero, A (2); Olveira Fuster, G (1)

- *(1) Hospital Regional Universitario de Málaga*
- *(2) Hospital Universitario Virgen de la Victoria Málaga*

CASO CLÍNICO:

Mujer de 35 años remitida desde traumatología de Hospital Comarcal para estudio de hipoparatiroidismo objetivado en contexto de fractura de cadera.

Antecedentes personales:

- Endocrinopatías: No conocidas.
- Antecedente de HTA durante embarazo.
- No antecedentes de enfermedades renales. No sordera. Niega cirugía o irradiación cervical. Niega historia de tratamiento esteroideo.
- Taquicardia durante el embarazo.
- Antecedentes familiares: madre osteoporosis diagnosticada en séptima década.
- No antecedentes de familiares de hipo/hipercalcemia ni enfermedad tumoral.
- Fumadora. No alcohol.
- Tratamiento en el momento de la derivación a Endocrinología: Calcio 1,25 g al dia, Hidroferol 266 mcg /2 semanas. Hierro /d. Clexane.

Paciente primigesta de 35 años que durante el tercer trimestre de gestación, sin desencadenantes conocidos, presenta dolor coxal bilateral asociado a debilidad de miembros inferiores, por lo que acudió a urgencias, siendo diagnosticada de neuralgia parestésica del embarazo. Presentó parto vaginal a término en SG 40+3, sin incidencias obstétricas. Tras el parto presenta un dolor coxal bilateral incontrolable, que tras radiografía pélvica evidencia fractura subcapital de ambas caderas, por lo que se intervino en el postparto. No presentaba otras fracturas. No antecedentes de hipoestronismo, ni trastornos digestivos. Ingesta adecuada sin restricción ni del consumo de lácteos. Negaba tomar suplementos o fármacos previos al diagnóstico.

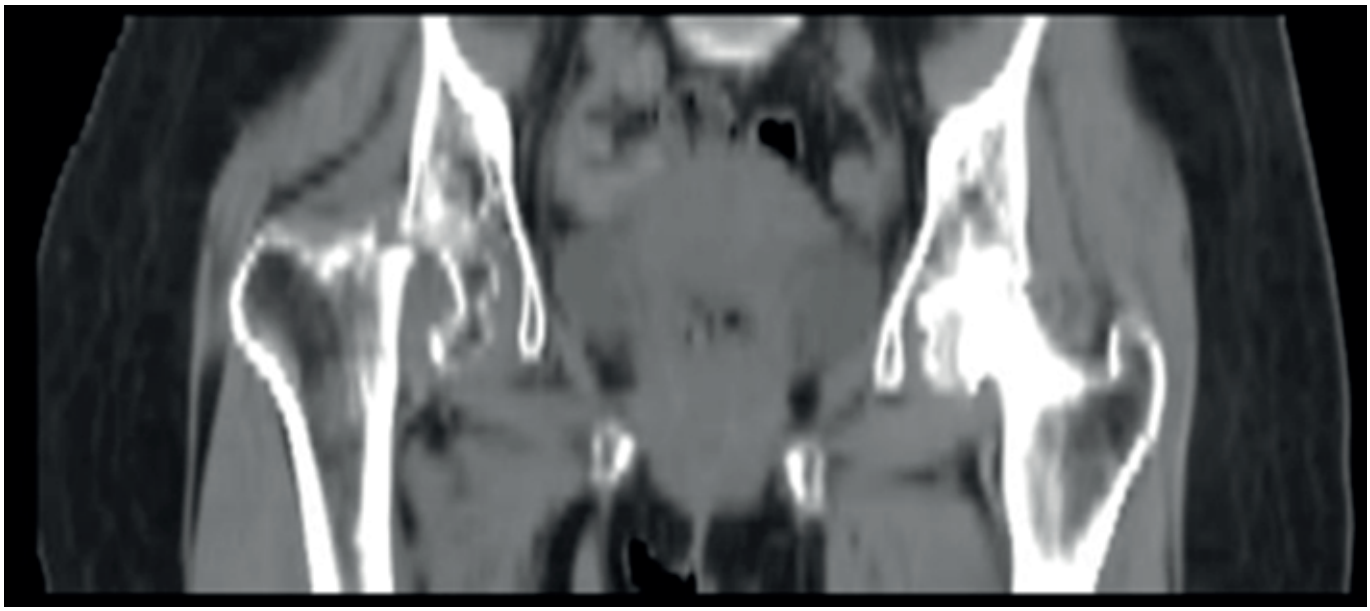
A la exploración presentaba un discreto bocio sin nodulaciones ni adenopatías, y un IMC normal, con peso habitual 67 kg.

En la analítica encontramos la Paratirina (intacta) * 8,7 pg/mL, Vitamina D (25 OH) * 12,7 ng/mL, Calcio, excreción (orina 24h) 211 mg/24h 100 - 300 Fósforo, excreción (orina 24h) 0,5 g/24h.

Marcadores tumorales: alfa-Fetoproteína 0,3 ng/mL, Antígeno carcinoembrionario < 0,50 ng/mL, CA 15.3 12,2 U/mL, CA 19.9 15,5 U/mL.

Autoinmunidad: Ac antinucleares 4.26 Negativo U/mL, Ac(IgA) anti gliadina < 0,4 U/ml, Ac(IgA) anti transglutaminasa 0,2 U/mL.

Otras hormonas: Tirotropina 1,890 µUI/mL, Diuresis 1250 mL/24h -Cortisol Libre (24h) 73.8 µg/24h (VN 0.1 – 180), Cortisol Libre 5.9. No pudo realizarse la PTHrp dado que la paciente no pudo trasladarse al laboratorio del Hospital General.



TAC de caderas (postparto): Extensa fractura de cabeza femoral derecha, con marcado desplazamiento, con ascenso y deslizamiento externo del cuello y la diáfisis femoral, persistiendo la cabeza humeral en la articulación coxofemoral. Fractura subcapital del fémur izquierdo, impactada, no desplazada, con incipiente esclerosis. Acetábulos normalmente conformados, sin evidencia de fracturas. Los elementos musculares visualizados son morfología normal, Sin colecciones o hematomas. No evidencia de alteraciones intrapélvicas. Conclusión: fractura subcapital del fémur izquierdo, impactada, no desplazada, con incipiente esclerosis y extensa fractura de cabeza femoral derecha, con marcado desplazamiento.

Gammagrafía de esqueleto. Rastreo (Tc99m.Difosfonato). En el rastreo realizado se observa depósito lineal del trazador en cabeza femoral izquierda compatible confractura, depósito focal del trazador en trocanter femoral derecho, en relación concambios postimplantación de prótesis. En el rastreo corporal no se evidencian hallazgos significativos. D.G: Cambios postfractura en ambas caderas.

Ecografía de Abdomen y Pelvis: Hígado de tamaño en límites normales con ecogenicidad parenquimatosa sin alteraciones. No se detectan nódulos ni masas. Vías biliares intra y extrahepáticas y vesícula sin evidencia de alteraciones. Sistemas venosos portal y suprahepático sin evidencia de alteraciones. Páncreas y bazo sin evidencia de alteraciones. Ambos riñones sin evidencia definida de alteraciones parenquimatosas. RD sin otra evidencia de alteraciones. RI presenta

Ecografía de tiroides y paratiroides: Ambos lóbulos tiroideos tienen un tamaño y patrón ecográfico normal. No se aprecian nódulos ni otras alteraciones. El estudio Doppler color muestra una vascularización dentro de los límites normales. Se aprecian pequeños quistes bilaterales, algunos de ellos con imágenes puntiformes hiperecoicas en su interior sugestivas de coloides, en el lado derecho. No se observan ganglios laterocervicales de tamaño significativo. Conclusión: Hallazgos sugestivos de pequeños quistes bilaterales, algunos de ellos de aspecto coloide.

Densitometría ósea (Julio 2019): La Densidad Mineral Osea calculada en Columna AP L2-L4, es de 0,892 g/cm2 con una puntuación T-score de -2,6. Estudio compatible con una OS-

TEOPOROSIS de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud.

Se instauró tratamiento con calcio + vitamina D y se repitió Densitometría ósea 6 meses después, con resultados:

Densitometría ósea (Enero 2020): La Densidad Mineral Osea calculada en Columna AP L2-L4, es de 0,939 g/cm2 e indica una masa ósea inferior entre un 10 y un 25% respecto a la población normal jóven (T-score: -2,2). Estudio compatible con una OSTEOPENIA de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

DISCUSIÓN:

Durante el embarazo ocurren muchos cambios fisiológicos, incluyendo cambios en el calcio, el fosfato y el estado de la hormona calciotrópica. La placenta y, más tarde, las glándulas mamarias lactantes, producen péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP), que, entre otras cosas, tiene efectos similares a la hormona paratiroidea, excepto por un efecto ligeramente diferente sobre el receptor 2 de la hormona paratiroidea. La PTHrP tiende a movilizar calcio del esqueleto a través de la reabsorción inducida por los osteoclastos, y así mantener los niveles de calcio a pesar del aumento del consumo para el feto y, más tarde, a través de la leche materna para el recién nacido. Debido a las preocupaciones sobre la radiación, los exámenes radiográficos regulares y los exámenes basados en la radiación, como la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), no se pueden realizar durante el embarazo excepto en el antebrazo, con la protección radiológica adecuada de la madre y el feto.

En pacientes con osteoporosis secundaria o primaria, la causa puede ser relacionada con la PTHrP de la placenta durante el embarazo, y de la mama durante la lactancia, causando aumento de la reabsorción ósea que da lugar a fracturas. La osteoporosis transitoria de la cadera es rara y se caracteriza por una disminución densidad mineral ósea en la cabeza y cuello femoral, y en cadera simultáneas, al final del embarazo. Se describe vagamente en la literatura y su causa no está completamente entendida.

Varios factores que afectan el metabolismo óseo, como los estrógenos o la prolactina, están elevados durante el embarazo; sin embargo, su efecto no está claro. Un aumento en la relación del receptor activador del ligando del factor nuclear kappa-b (RANKL) a los aumentos de osteoprotegerina, que puede provocar osteoporosis y fractura por fragilidad. La condición es transitoria y los estudios a largo plazo no relacionan el número de embarazos con osteoporosis.

Durante el embarazo y la lactancia, la DMO puede disminuir. Después parto, la reducción de la DMO en algunos estudios fue más pronunciada en la columna (5,2% en 3 meses), pero la disminución de la masa ósea tendió a revertirse después de la reanudación de la menstruación. La DMO permaneció reducida en un 3.3% después de 12 meses en mujeres con reanudación de menstruación después de 8 meses después del parto, sin asociación con la ingesta de calcio ni cambios de peso. La ingesta alta de calcio no protegió contra la pérdida mineral ósea en la columna vertebral y fémur. Por tanto, se puede concluir que la pérdida ósea durante el embarazo y la lactancia tuvo lugar principalmente en el esqueleto trabecular. El tratamiento es calcio y vitamina D. La seguridad de varios fármacos antiosteoporóticos durante el embarazo es incierta. Los bifosfonatos administrados durante el embarazo preventivamente antes del embarazo

pueden cruzar la placenta e interactuar con la formación de hueso fetal. El uso durante el embarazo debe ser cuidadoso equilibrado con los riesgos. Se pueden reanudar los bisfosfonatos después del parto y la lactancia. Raloxifeno no está indicado en mujeres premenopáusicas. La teriparatida no debe usarse con líneas epifisarias abiertas y, por lo tanto, no indicado en mujeres embarazadas por potencial daño fetal. Es posible que se desaconseje la lactancia en estos casos porque acelera la pérdida ósea. El calcio y la vitamina D pueden continuarse durante el embarazo y en el postparto.

CONCLUSIÓN:

La Osteoporosis transitoria de caderas (OTC) secundaria al embarazo tiene una prevalencia difícil de evaluar. Suele presentarse en el último tercio del embarazo y, en menor medida, antes o en el posparto. Su patogenia no está clara y, por eso, se involucran diversos factores, entre ellos hay que hacer hincapié en los estudios hormonales.

BIBLIOGRAFÍA:

– Kolthoff N, Eiken P, Kristensen B, et al. Bone mineral changes during pregnancy and lactation: a longitudinal cohort study. Clin Sci 1998;94(4):405–12.

– Simoni Leere J, Vestergaard P. Calcium Metabolic Disorders in Pregnancy. Primary Hyperparathyroidism, Pregnancy-Induced Osteoporosis, and Vitamin D Deficiency in Pregnancy. Endocrinol Metab Clin N Am 48 (2019) 643–655.

Caso 48

PACIENTE CON TRASPLANTE RENAL, ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA E HIPERPARATIROIDISMO… ¿PRIMARIO, SECUNDARIO O TERCIARIO?

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Ávila Rubio, V (1); León Utrero, S (1); Garrido Pareja, F (2); López-Ibarra Lozano, P (1)

- *(1) UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario San Cecilio de Granada*
- *(2) UGC Radiología Intervencionista, Hospital Universitario San Cecilio de Granada*

CASO CLÍNICO:

Varón de 66 años remitido desde Nefrología a nuestra Unidad de Metabolismo Óseo para valoración de paratiroidectomía por hiperparatiroidismo.

Antecedentes de ERC secundaria a glomerulonefritis proliferativa mesangial en hemodiálisis desde 2001 hasta un primer trasplante renal (TR) en 2002. En 2010 volvió a hemodiálisis hasta un segundo TR en julio 2017. Hipovitaminosis D e hiperparatiroidismo secundario a ERC, que durante el segundo periodo de hemodiálisis progresó hacia hipercalcemia que se mantuvo hasta después del segundo TR, requiriendo para su control tratamiento médico con calcimiméticos.

Otros antecedentes: HTA, cardiopatía hipertensiva grado funcional II-III de la NYHA, esclerosis valvular aórtica, nódulo tiroideo folicular benigno (2012), cataratas bilaterales secundarias a corticoterapia, osteoporosis (T-score cuello femoral -2.6 DE en 2017), anemia crónica secundaria a ERC. Tratamiento habitual: tacrolimus, micofenolato, prednisona 5 mg/día, omeprazol, cinacalcet 60 mg – 0 – 90 mg, manidipino, carvedilol, magnesio 53 mg/12h, AAS, tamsulosina.

Recibimos al paciente en diciembre de 2018 con una gammagrafía realizada en julio de 2017 donde se informaba de un posible adenoma paratiroideo inferior derecho. No presentaba antecedentes litiasis renal ni de fracturas por fragilidad, aunque sí una osteoporosis femoral conocida desde 2017. Tampoco presentaba clínica de hipercalcemia ni otra sintomatología.

Desde el punto de vista analítico y bajo tratamiento con cinacalcet (150 mg/día) presentaba:

- Calcio (Ca) corregido por albúmina normal (máximos de 10.3 - 10.5 mg/dl)

- Fósforo (P) normal

- Producto CaXP 32.7 - 34.4 mg^2 (normal)

- PTHi ≈ 500 pg/ml con hipovitaminosis D severa (6-11 ng/ml)

- Calciuria 391 mg/24h (elevada), ratio Ca/cr 0.44 (elevado), RTP 65.4% (baja)

- En el momento de nuestra valoración: creatinina 1.56 mg/dl, CKD-EPI 45.61 ml/min/1.73m^2, Ca corregido 9.9 mg/dl, P 3.1 mg/dl, CaXP 30.9 mg^2, Mg 1.62 mg/dl, PTHi 405 pg/ml, 25OHD 13.5 ng/ml.

Dado que la calcemia y el producto CaXP se encontraban bajo control, decidimos completar el estudio analítico y de imagen a fin de establecer un adecuado diagnóstico diferencial[1-5], e iniciar suplementación con colecalciferol 25.000 UI/mes.

Resultados del estudio complementario:

- Nueva gammagrafía sugerente de adenoma paratiroideo inferior derecho con lavado rápido de MIBI-99Tcm (Figura 1).
- Ecografía cervical: Nódulos tiroideos: Nódulo 17 mm LTD (PAAF benigna en 2012) y nódulo de 22 mm LTI. Posible adenoma paratiroideo derecho de 8.3 mm en polo inferior LTD.
- DXA: T-score CF -3.1DE, L2L4 -0.7 DE.
- Bioquímica: destaca hipercalciuria (417 mg/24h) y persistencia de hipovitaminosis D (25OHD 14 ng/ml). Resto de parámetros de metabolismo Ca-P normales.

Juicio clínico y tratamiento:

- Sospecha de Hiperparatiroidismo primario (HPTP) por adenoma paratiroideo inferior derecho + Hiperparatiroidismo secundario (HPTS) a ERC e hipovitaminosis D, sin poder descartar un Hiperparatiroidismo terciario (HPTT) por hiperplasia[1-5].
- Hipovitaminosis D.
- Hipercalcemia controlada con tratamiento médico. Hipercalciuria persistente.
- Osteoporosis secundaria.

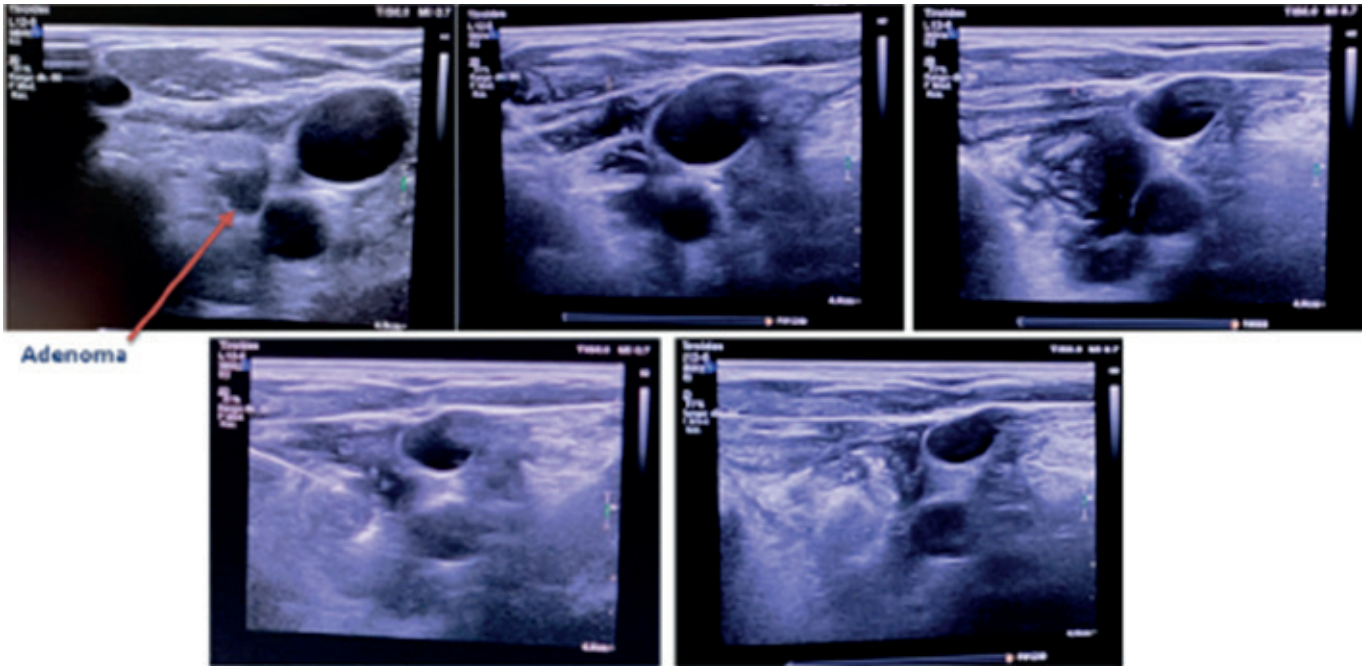
Con esta orientación diagnóstica y ante la persistencia de hipercalciuria que podría comprometer la supervivencia del TR y la evolución de la ERC, así como las altas dosis de cinacalcet necesarias para mantener la normocalcemia, se plantearon dos opciones de tratamiento definitivo: el tratamiento quirúrgico tradicional mediante paratiroidectomía inferior derecha *versus* una novedosa técnica mínimamente invasiva desarrollada por el Servicio de Radiología Intervencionista de nuestro Hospital consistente en ablación del adenoma mediante radiofrecuencia (ARF). De acuerdo al balance riesgo/beneficio y las preferencias del paciente se optó por la ARF (Figura 2). Además se reforzó el tratamiento con colecalciferol y se ofertó tratamiento de la osteoporosis con Denosumab[6].

Evolución:

Tras la intervención, realizada de forma ambulatoria y bajo suspensión de cinacalcet 24h antes, se consiguió un rápido descenso y normalización de los niveles de PTHi, sin incidencias. Analíticas pre y 4 horas post-ARF: PTHi 517>50 pg/ml, Ca 9.58>9.7 mg/dl, Cr 1.5>1.45 mg/dl. En las semanas posteriores los niveles de PTHi

Figura 1: *Estudio gammagráfico sugerente de adenoma paratiroideo inferior derecho con lavado rápido de MIBI-99Tcm*

Figura 2: *Ablación por radiofrecuencia del adenoma paratiroideo*



se incrementaron, aunque siempre por debajo de los previos a la ARF y manteniendo niveles de Ca sérico y urinario normales sin necesidad de reintroducción de cinacalcet tras un año de seguimiento (Tabla 1). Esta buena respuesta confirma nuestro diagnóstico inicial de HPTP por adenoma paratiroideo inferior derecho e HPTS a ERC e hipovitaminosis D.

DISCUSIÓN:

El hiperparatiroidismo es un síndrome caracterizado por el aumento de la secreción o por la secreción inadecuada de PTH debido al incremento de la actividad de las glándulas paratiroides, dando lugar a alteraciones del metabolismo Ca-P. Desde el punto de vista etiopatogénico, el hiperparatiroidismo se clasifica en primario (HPTP), secundario (HPTS) y terciario (HPTT)[1-4]. El HPTP tiene su origen en las glándulas paratiroides, por lo general ante la presencia de un adenoma paratiroideo. El tratamiento de elección es la paratiroidectomía y como alternativa puede optarse por tratamiento médico con calcimiméticos[5]. El HPTS es de origen extraglandular, con frecuencia por ERC, déficit de vitamina D o malabsorción intestinal. La calcemia en estos pacientes puede ser normal o baja y se presenta en la población renal en diálisis hasta en 92% de casos[5] y en 2-8% de los pacientes con TR[5]. El HPTT ocurre en pacientes con ERC de larga evolución y es debido a un mal control metabólico durante la diálisis o después del TR como resultado de HPTS en fase de cronicidad[5]. Se caracteriza por hipercalcemia en respuesta a la excesiva secreción PTH en pacientes con HPTS que responden de manera ineficaz al tratamiento médico, o como consecuencia de un mal control del metabolismo Ca-P que ocasiona estimulación prolongada de las células paratiroideas, hiperplasia y con frecuencia formación de un adenoma glandular. El HPTT puede manifestarse con prurito, dolor óseo, calcificación de tejidos blandos y alteraciones bioquímicas como aumento de los niveles séricos de Ca, P y fosfatasa alcalina. Esta alteración puede darse en pacientes con ERC en diálisis o en pacientes que han recibido un TR. En estos últimos,

Tabla 1: *Evolución bioquímica tras la ablación por radiofrecuencia (ARF)*

	Antes de la ARF	4H tras ARF	A la semana	Al mes	A los 3 meses	A los 9 meses	Al año
Calcio corregido (mg/dl)	9.54	9.7	8.34	9.62	10.1	10	10.2
PTH (pg/ml)	517	50.4	165	234	161	196.6	220
Fósforo (mg/dl)	3.1		3.3	2.8	3.2	2.6	3.2
25OH (ng/ml)	14	17	22.6	24	29	22.2	33.2
Creatinina (mg/dl)	1.56	1.45	1.51	1.5	1.29	1.48	1.39
Calciuria (mg/24h)	417		109	83.6	106	150	77.5

puede persistir una excesiva secreción de PTH por hipertrofia de las glándulas paratiroides; sin embargo, la secreción hormonal en esta población remite hasta en 90% de los casos a los 6 meses tras el trasplante[5]. Es posible controlar el HPTT de forma farmacológica mediante calcimiméticos orales (cinacalcet) o endovenosos[5]. La paratiroidectomía es un tema controvertido, se plantea cuando las complicaciones asociadas al hiperparatiroidismo son muy severas, como son pacientes muy sintomáticos o con calcifilaxis, o para aquellos casos refractarios al tratamiento médico. En pacientes trasplantados, la indicación quirúrgica sería la presencia de adenoma o hiperplasia de paratiroides con secreción autónoma de PTH[5].

En nuestro caso, tanto los datos clínicos como analíticos orientan hacia HPTP asociado a HPTS, si bien *a priori* no es posible descartar la presencia de un HPTT por hiperplasia del resto de glándulas paratiroides dados los antecedentes. Por este motivo, y de acuerdo al balance riesgo/beneficio de la cirugía junto con las preferencias del paciente, se optó por una técnica mínimamente invasiva con experiencia en nuestro Hospital[7]. Se trata de ARF del adenoma paratiroideo, que consiste en la termocoagulación del tejido a tratar mediante una aguja muy fina que se introduce en el adenoma de manera percutánea (Figura 2). Una vez posicionada la aguja, esta emite radiofrecuencia en su punta, calentando el tejido a tratar. La intervención se realiza de forma ambulatoria con anestesia local, y previa suspensión de cinacalcet 24h antes. Tiene un rápido periodo de recuperación y resultados hasta el momento satisfactorios en pacientes con HPTP por adenoma paratiroideo único localizado y alto riesgo quirúrgico7. En el caso que nos ocupa, la ARF del adenoma paratiroideo permitió suspender inmediatamente cinacalcet, manteniendo normocalcemia y normocalciuria a medio plazo.

CONCLUSIÓN:

El estudio de hipercalcemia en el paciente renal es una tarea compleja que supone un reto diagnóstico por el posible solapamiento de diferentes procesos. Los diferentes cuadros de hiperparatiroidismo, siendo entidades con una fisiopatología y un comportamiento clínico diferentes, deben de analizarse de manera conjunta puesto que tanto el HPTS como el HPTT se ven asociados a la ERC, si bien también es posible encontrar cuadros de HPTP. Un adecuado diagnóstico diferencial permitirá aplicar el tratamiento más apropiado. En nuestra experiencia, la ARF podría ser una opción mínimamente invasiva segura y eficaz a medio plazo en el tratamiento de adenomas paratiroideos únicos en pacientes con ERC y/o TR.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. N Engl J Med. 2000; 343 (25):1863-75.
2. Bilezikian JP, et al. Hyperparathyroidism. Lancet. 2018; 391: 168–78.
3. Gilsanz-Fernández C. Clínica y diagnóstico diferencial de los hiperparatiroidismos. REEMO. 2009;18(4):70-6.
4. Jawaid I, Rajesh S. Hyperparathyroidism (primary) NICE guideline: diagnosis, assessment, and initial management. Br J Gen Pract. 2020 Jun 25;70(696):362-363.
5. Rodríguez-Sánchez MP. Hyperparathyroidism and chronic kidney disease. Acta Med Colomb. 2018; 43: 136-141.
6. Bonani M, et al. Effect of Twice-Yearly Denosumab on Prevention of Bone Mineral Density Loss in De Novo Kidney Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial. American Journal of Transplantation. 2016; 16: 1882–1891.
7. León-Utrero S, et al. Adenomas de paratiroides: ablación por radiofrecuencia. Endocrinol Diabetes Nutr. 2019;66(Espec Cong 2):26.

Caso 49 UN HIPOTIROIDISMO DE TERAPIA TORTUOSA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Ojeda Schuldt, MB (1); Bautista Recio, C (2); Maldonado Araque, C (2); Olveira Fuster, G (2)

- *(1) Hospital Vithas Xanit Internacional*
- *(2) Hospital Regional Universitario de Málaga*

CASO CLÍNICO:

Mujer de 18 años remitida desde atención primaria por hipotiroidismo primario autoinmune diagnosticado a los 11 años de edad y en tratamiento actual con eutirox 75 mcg 1 comp al día. Refiere cuadro clínico de un año de evolución coincidiendo con inicio de terapia hormonal sustitutiva, caracterizado por erupción micropapular generalizada pruriginosa sin otros síntomas acompañantes, que precisó de tratamiento intramuscular en Urgencias resolviéndose en 2-3 días. Suspendió Eutirox durante un mes posterior a lo cual reinició tratamiento con el que a los pocos días de su inicio presentó cuadro eruptivo generalizado. Se cambia a Levothroid presentando a los 3-4 días lesiones cutáneas que describe como ampollas de localización en espalda, abdomen y antebrazos. Acudió a Urgencias donde le realizaron curas locales y le prescribieron al alta tratamiento tópico que no recuerda, resolviéndose en un mes aproximadamente y sin lesiones residuales. En analítica de marzo de 2018 presenta niveles de TSH 785 mcUI/ml, T4L 1.49 pmol/L AntiTPO 143U/ml, Colesterol total 294 mg/dl y LDL 193 mg/dl. Al examen físico: peso 43.5 Kg y talla: 1.55m. No refiere ninguna sintomatología. Ciclos menstruales conservados y regulares.

Es remitida a Unidad de Alergología siendo diagnosticada de "Reacción no inmediata por Eutirox/Levothroid". Se procede a realizar pruebas epicutáneas con Eutirox y Levothroid con resultado NEGATIVO. Analítica 19/09/2019 presenta TSHE > 150,000 µUI/mL, T4L 0,11 pmol/L. Se proporciona información oral y escrita sobre el procedimiento de desensibilización. Se realiza test de transformación linfocitaria con levotiroxina con resultado negativo a las 3 concentraciones testadas. Se administra levotiroxina vía oral mediante pauta de desensibilización progresiva hasta dosis de 75mg con buena tolerancia inmediata y manteniendo dicha dosis de forma domiciliaria. Durante el proceso de desensibilización se realiza curva de absorción basal, a la hora y dos horas, comprobándose que no hay problema al respecto. Se mantienen levotiroxina 75mg cada 24h con buena tolerancia actual.

DISCUSIÓN:

Actualmente, existen escasos reportes de alergia a levotiroxina dado que es una entidad infrecuente y en algún caso aislado potencialmente peligrosa. Estas reacciones se han manifestado por la presencia de urticaria, angioedema, eccema, erupción liquenoide, fiebre, disfunción hepática y algún caso se ha reportado disfunción de cuerdas vocales en los pacientes afectados.

El primer protocolo de desensibilización a levotiroxina descrito fue el de Nugent, en octubre de 2003 y se basa en el modelo utilizado para la desensibilización a penicilina, comenzando

con 0,00005 mcg de levotiroxina por vía endovenosa y aumentando paulatinamente la dosis con intervalos de 15- 30 min (0,001 mcg, 001 mcg, 0,025 mcg, 0,005 mcg, 0,1 mcg, 0,25 mcg, 0,5 mcg, 1 mcg, 5 mcg, 15 mcg y 30 mcg) hasta llegar a 50 mcg, con evolución favorable.

Posteriormente, el grupo tuco de Fevzi y colaboradores, crearon el primer protocolo de desensibilización a levotiroxina por vía oral, que comenzaba con 0,01 mcg como primera dosis e iba doblando sus concentraciones cada 30 min, hasta llegar a una dosis acumulada de 81,91 mcg.

Protocolo de desensibilización oral con levotiroxina. Fevzi et al al

Orden	Dosis (mcg)	Dosis acumulada (mcg)
1	0.01	0.01
2	0.02	0.03
3	0.04	0.07
4	0.08	0.15
5	0.16	0.31
6	0.32	0.63
7	0.64	1.27
8	1.28	2.55
9	2.56	5.11
10	5.12	10.23
11	10.24	20.47
12	20.48	40.95
13	40.96	81.91

Dada la ausencia de otras alternativas para el tratamiento del hipotiroidismo, la única opción para nuestra paciente fue realizar un procedimiento de desensibilización progresiva con levotiroxina oral. Al igual que en otras experiencias logradas con la propuesta de Fevzi, nuestra paciente pudo continuar su tratamiento y sin efectos secundarios posteriores.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Fezvi D, Mustafa G, Ozgur K, Cetin T, Abdullah B, Sait Yet al. Successful oral desensitization to levothyroxine. Ann Allegy Asthma Immunol 2013; 111 (2): 146-7.
2. Nugent JS, Nugent AL, Whisman BA, White K, Hagan LL. Levothyroxine anaphylaxis? Vocal cord dysfunction mimicking an anaphylactic drug reaction. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 91 (4): 337-41.
3. Bahloul N, et al. Hypersensitivity to levothyroxine: A case report of a successful oral desensitization. https://doi.org/doi:10.1016/j.therap.2017.10.009.
4. Kaur S, Bhalla M. Thami GP. Subacute lichenoid eruption due to L-thyroxine overdosage. Dermatology. 2003;206:346-347.

Caso 50 UNA CAUSA INFRECUENTE DE HIPERCALCEMIA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Ariza Jiménez, JA; Cuéllar Lloclla, EA; Romero Porcel, JA; Martínez de Pinillos Gordillo, G; Hernando Jiménez, V; Fernández Peña, I; Elizondo González, RL; Caballero Segura, MJ; Cózar León, MV

- *Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de Valme (Sevilla).*

CASO CLÍNICO:

Varón de 56 años sin antecedentes personales ni familiares de interés. En analítica realizada en contexto de astenia y pérdida de peso involuntaria de 6 kg se observó hipercalcemia por lo cual es derivado a nuestras consultas. Presentaba calcio corregido de 12.8 mg/dl, P: 2.14 mg/dl, PTH 578 pg/ml, 25OH vitamina D: 33 nmol/l, FG: 53.45 ml/min. En la exploración se palpó en lóbulo tiroideo derecho un nódulo de consistencia intermedia/dura móvil a la deglución.

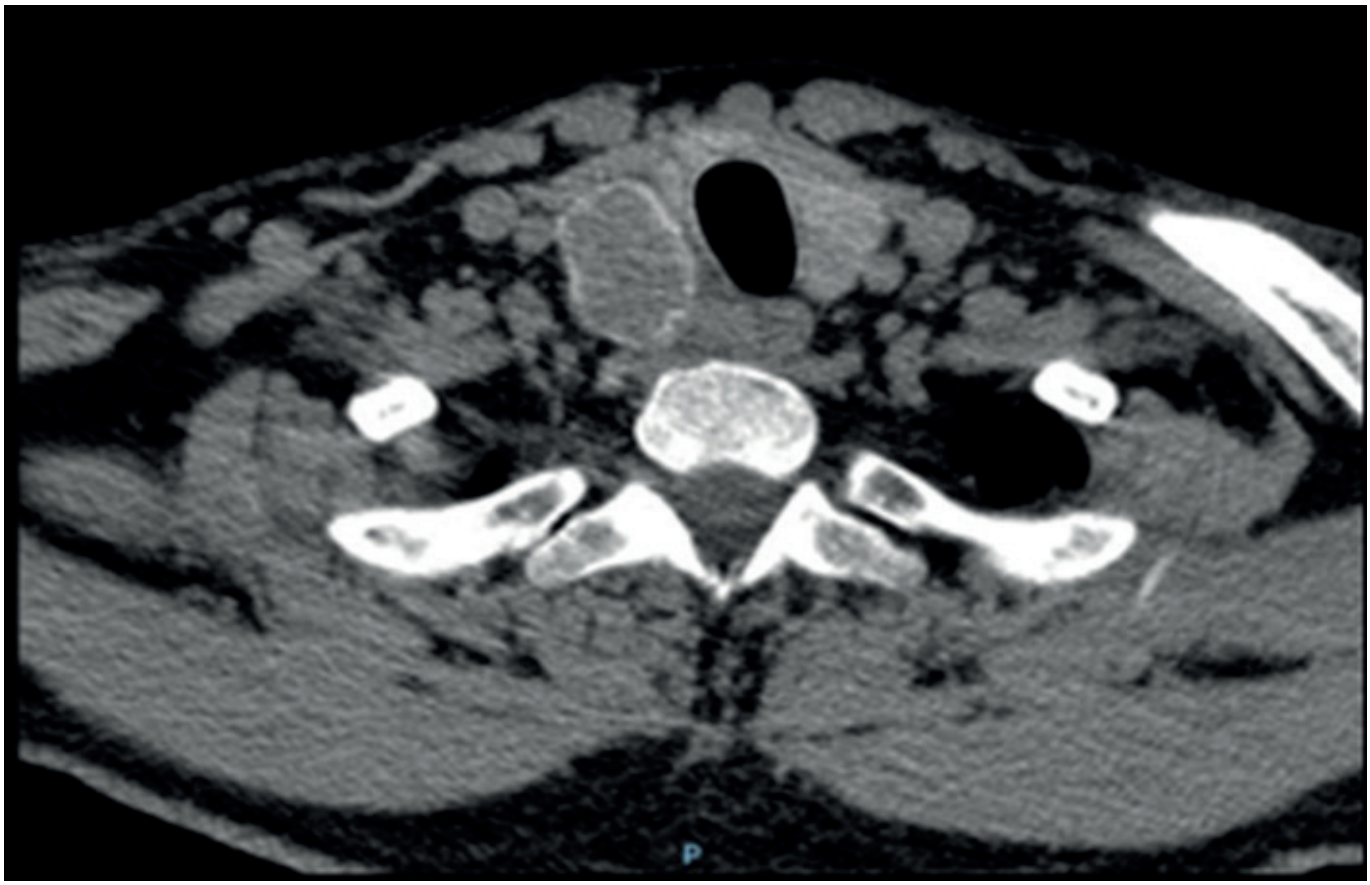
Se realizó ecografía observándose en polo inferior de lóbulo tiroideo derecho una tumoración de 42.6 mm (TIRADS5) y nódulo de 18 mm en lóbulo izquierdo (TIRADS4). Se realizó PAAF de ambas lesiones describiendo probable neoplasia de paratiroides en la primera y atipia de significado incierto (T3) en la segunda.

En la gammagrafía se evidenció masa paratraqueal derecha hipermetabólica compatible con la sospecha de adenoma/carcinoma de glándula paratiroides inferior derecha. En TC cérvico-torácico se observó a nivel paratraqueal derecho una masa de bordes lobulados, hipodensa heterogénea, con calcificaciones en su interior, intratorácica desplazando tráquea y contactando con polo inferior del lóbulo tiroideo derecho y esófago.

Durante el seguimiento y en espera de cirugía se inició tratamiento con cinacalcet a dosis progresivas logrando disminuir los niveles de calcio (calcio corregido 10.9 mg/dl).

Gammagrafía: Masa paratraqueal derecha hipermetabólica compatible con adenoma/carcinoma de glándula paratiroides inferior derecha.

Se propuso cirugía con biopsia intraoperatoria, la cual informó de nódulo con proliferación celular de marcada atipia nuclear y patrón de crecimiento sólido; realizándose tiroidectomía total más paratiroidectomía radical inferior derecha. La anatomía patológica confirmó carcinoma de paratiroides con marcada atipia nuclear, componente inflamatorio y signos de invasión vascular focal. El otro nódulo se describe como hiperplásico.



TC: Masa ovalada de bordes lobulados 28 x 34 x 53 mm. Contacta con polo inferior del lóbulo tiroideo derecho y pared lateral de tráquea y esófago. Tráquea desplazada. Podría tratarse de una neoplasia de paratiroides.

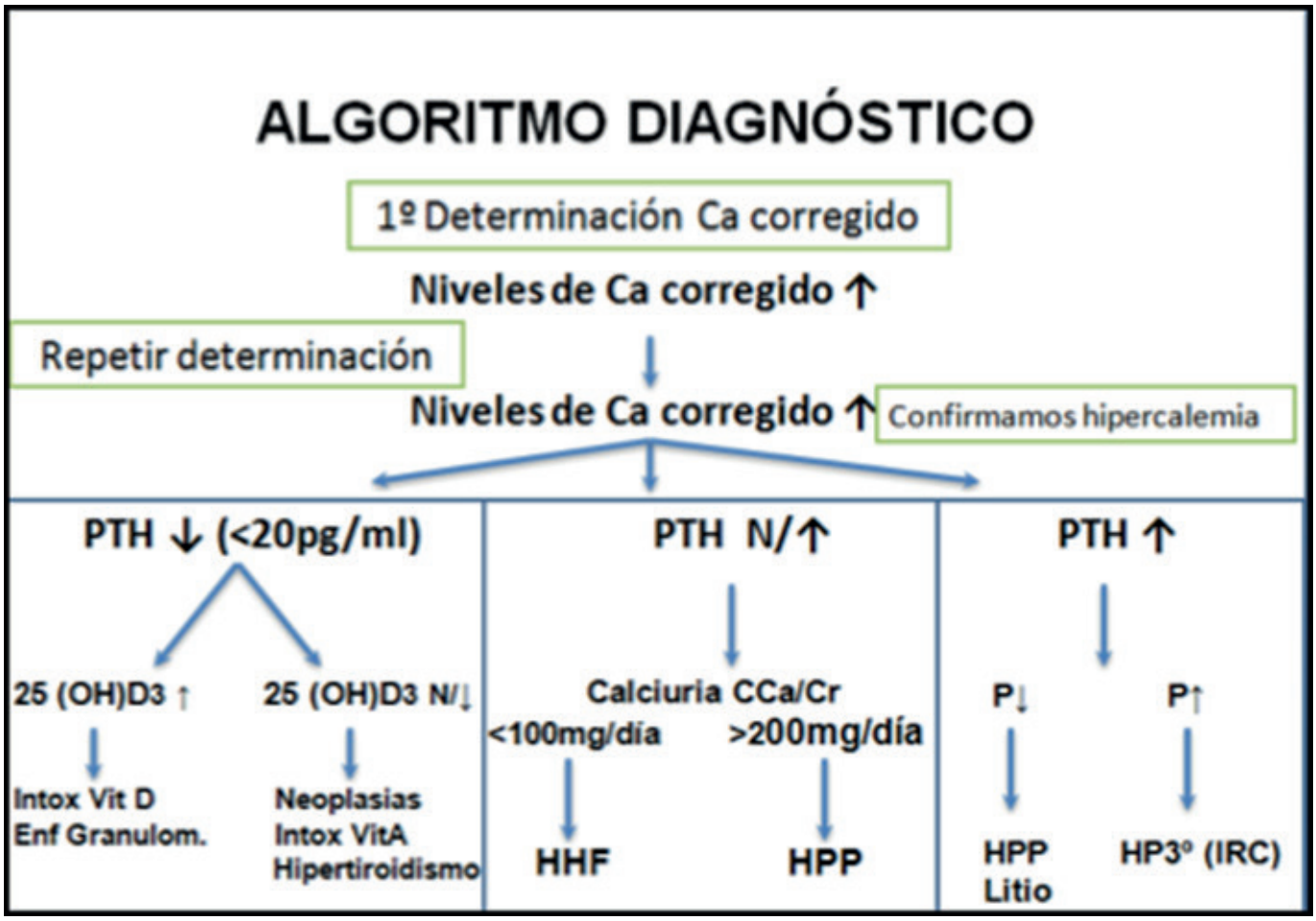
La PTH postquirúrgica fue de 49.5 pg/ml con calcemia de 9.4 mg/dl a las 24 horas y de 7,7 mg/dl dos semanas después; con P y Mg normales, presentando síntomas leves por lo que se incrementó dosis de calcio y vitamina D. Actualmente el paciente presenta valores de calcemia normal y se encuentra pendiente de resultados de estudio genético.

DISCUSIÓN:

La hipercalcemia es un trastorno metabólico caracterizado por una elevación de los valores de calcio en sangre (superiores a 10,2 mg/dL). La prevalencia en el ámbito extrahospitalario se cifra en el 1% aproximadamente, mientras que alcanza hasta el 5% de los pacientes hospitalizados. [1]

De todas las causas posibles, el hiperparatiroidismo primario junto con las neoplasias aglutinan el 90% de los casos; por lo que es importante su diagnóstico diferencial.

Para ello y de forma simplificada proponemos el siguiente algoritmo diagnóstico: [2,3]



HHF: Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

HPP: Hiperparatiroidismo primario

HP3ª (IRC): Hiperparatiroidismo terciario (Insuficiencia renal crónica)

CÁNCER DE PARATIROIDES

De todas las causas posibles, el cáncer de paratiroides representa menos del 1% de los casos de hiperparatiroidismo primario. Es una neoplasia muy poco frecuente que tiende a presentarse entre los 44 a 55 años, sin mostrar diferencias entre sexos. Se ha encontrado relación entre la presencia de mutaciones del gen HRPT2 y la aparición de esta neoplasia. (4)

DIAGNÓSTICO

Además de confirmación a través de su histología, la literatura nos apunta a la necesidad de existencia de invasión local o estructuras contiguas y/o invasión ganglionar/ metástasis a distancia. [5]

PRONÓSTICO

Su pronóstico es muy incierto; en las series históricas de carcinoma de paratiroides se describe un porcentaje de curación total de un 33%, frente a un 33% que muestra un curso rápido y agresivo; mientras que el 33% restante muestran un pronóstico intermedio con un periodo libre de enfermedad prolongado con aparición final de recurrencias. [6]

MANEJO PREOPERATORIO

El manejo perioperatorio del cáncer de paratiroides no es excesivamente complejo; se trata de controlar la hipercalcemia que éste pudiera ocasionar con fármacos como cinacalcet o bifosfonatos. [5,7]

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Las guías de práctica clínica recomiendan la hemitiroidectomía con linfadenectomía ipsilateral cuando proceda. Hasta ahora los tratamientos adyuvantes con quimioterapia o radioterapia no han demostrado buenos resultados. [5,7]

MANEJO POSTOPERATORIO

Se recomienda la vigilancia estrecha de los niveles de calcio tras la intervención; ya que aun siendo poco frecuente, no es improbable la aparición de síndrome de hueso hambriento, entendido como la presencia de hipocalcemia importante, prolongada y sintomática que requiera un aporte de calcio y suplementos de vitamina D con niveles de PTH normales o elevados. Una vez estabilizado, debe realizarse un seguimiento inicial de los valores de calcio y PTH para pasar en segundo lugar a seguimiento anual. En caso de recurrencia del carcinoma o aparición de metástasis, existe la opción de la cirugía como tratamiento paliativo para controlar la hipercalcemia, aunque si no es posible o no es controlable se pueden utilizar fármacos como cinacalcet o bifosfonatos. [5,7]

GENÉTICA

Por último, cabe destacar la relevancia de solicitar un estudio genético para detectar mutaciones en el gen HRPT2. Este gen desempeña un papel fundamental en la patogénesis del carcinoma de paratiroides, proporcionando mayor riesgo de tumores potencialmente maligno a las cuatro glándulas paratiroides. La relevancia de este estudio radica en la importancia para el tratamiento del paciente y/o la detección o prevención temprana de casos de neoplasia paratiroidea en familiares. En los familiares que hereden la mutación se recomienda una vigilancia activa con mediciones de valores de calcio y PTH periódicos cada 6 meses; en el momento que existan datos sugestivos de hiperparatiroidismo primario se debe valorar la cirugía. Sin embargo a día de hoy aún no existe consenso en el tratamiento en ausencia de cáncer, ofreciéndose como opción la paratiroidectomía subtotal frente a la total [8].

CONCLUSIONES:

- A pesar de su rareza, no olvidar el cáncer de paratiroides en el diagnóstico diferencial de hipercalcemia e hiperparatiroidismo primario.
- Guardar precaución en el seguimiento posquirúrgico ante la posibilidad de aparición de síndrome de hueso hambriento.
- Destacar la importancia del estudio genético en el caso índice y sus familiares de primer grado.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Nuevo González, J., 2009. Hipercalcemia como urgencia médica. Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas, 18(3), pp.51-55.
2. Gilsanz Fernández C. Clínica y diagnóstico diferencial de los hiperparatiroidismos. Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas. 2009;18(4):70-76.

3. Lafferty F. Differential diagnosis of hypercalcemia. Journal of Bone and Mineral Research. 2009;6(S2):S51-S59.

4. Ozolins A, Narbuts Z, Vanags A, Simtniece Z, Visnevska Z, Akca A et al. Evaluation of malignant parathyroid tumours in two European cohorts of patients with sporadic primary hyperparathyroidism. Langenbeck's Archives of Surgery. 2015;401(7):943-951.

5. Ruda J, Hollenbeak C, Stack B. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. Otolaryngology–Head and Neck Surgery. 2005;132(3):359-372.

6. Asare E, Sturgeon C, Winchester D, Liu L, Palis B, Perrier N et al. Parathyroid Carcinoma: An Update on Treatment Outcomes and Prognostic Factors from the National Cancer Data Base (NCDB). Annals of Surgical Oncology. 2015;22(12):3990-3995.

7. Wei C, Harari A. Parathyroid Carcinoma: Update and Guidelines for Management. Current Treatment Options in Oncology. 2012;13(1):11-23.

8. Cetani F, Pardi E, Borsari S, Viacava P, Dipollina G, Cianferotti L et al. Genetic Analyses of theHRPT2Gene in Primary Hyperparathyroidism: Germline and Somatic Mutations in Familial and Sporadic Parathyroid Tumors. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004;89(11):5583-5591.

Caso 51 HEMANGIOMA SUPRARRENAL CAVERNOSO

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

García Torres, F (1); Cámara Balda, A (2); Morillas Jiménez, V (1); Chinchetru Ranedo, MJ (2); Vallejo Mora, R (1)

- *(1) Hospital Regional Universitario de Málaga*
- *(2) Hospital San Pedro de Logroño*

INTRODUCCIÓN:

La detección de masas suprarrenales es cada vez más frecuente debido al uso de técnicas de imagen abdominal en diferentes patologías médicas (1-3). La prevalencia de incidentaloma suprarrenales en la población general es de aproximadamente un 7%. (1) Los hemangiomas son tumores endoteliales, siendo el hemangioma suprarrenal cavernoso un tumor benigno poco prevalente. Se han documentado pocos casos hasta el momento en la literatura. En la mayoría de los casos, el tumor es hormonalmente no funcionante, se descubre como incidentaloma en pruebas de imagen abdominales y el diagnóstico se hace en el postoperatorio, ya que el tratamiento suele ser quirúrgico, debido a la dificultad para diferenciarlo del carcinoma suprarrenal (1-3).

CASO CLÍNICO:

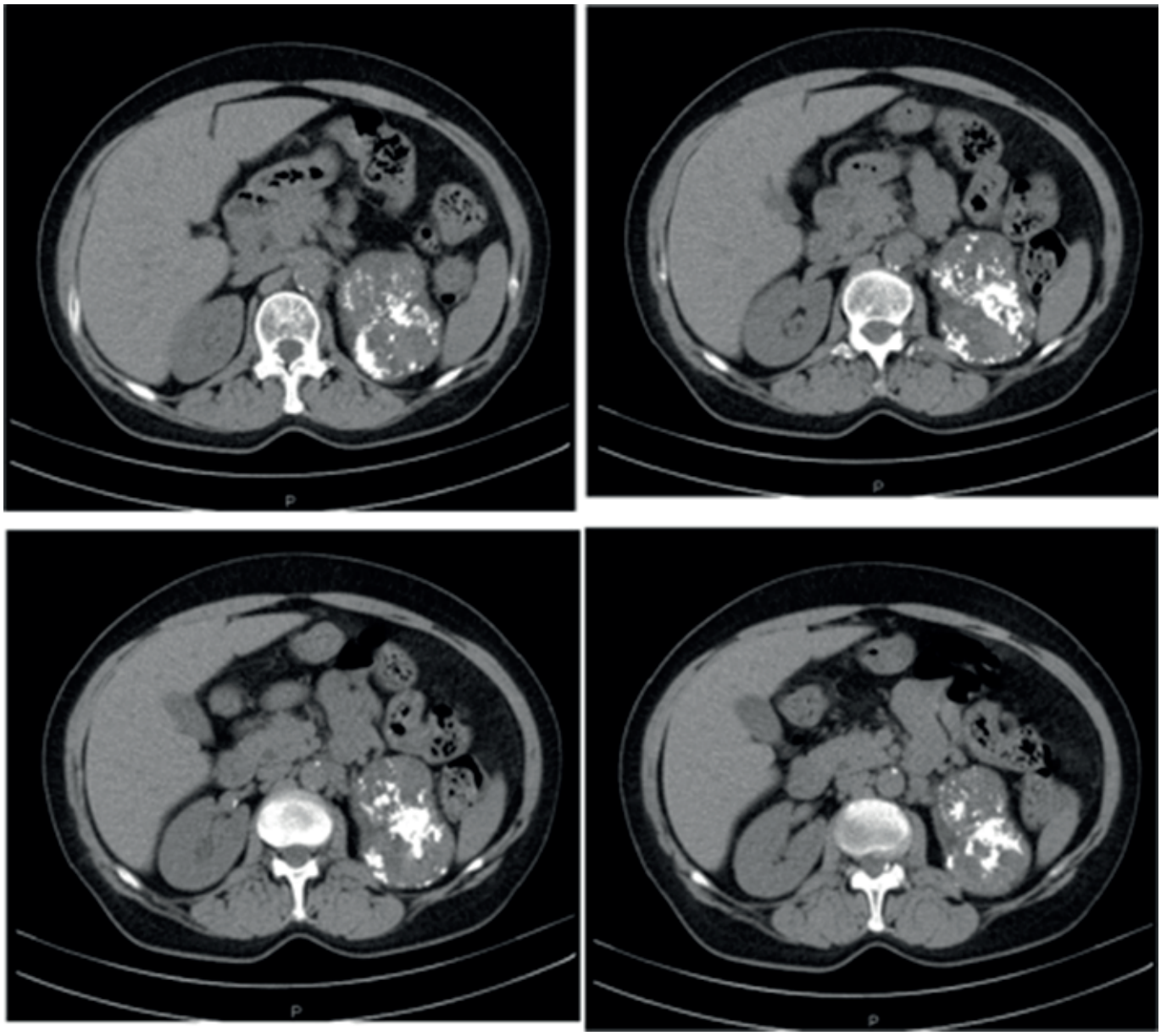
Se presenta el caso de una mujer de 55 años, derivada a Endocrinología por su Médico Atención Primaria (MAP) por hallazgo de incidentaloma suprarrenal izquierdo. Entre sus antecedentes personales destaca ser fumadora de un paquete al día de tabaco. Hipertensión arterial de varios años de evolución con buen control en tratamiento con Enalapril/Hidroclorotiazida 25/12.5 mg uno al día.

Solicitó valoración a su MAP por dolor en región glútea irradiado hasta la rodilla izquierda de varios meses de evolución, sin otra clínica acompañante. Se realizó análisis básicos con hemograma, electrolitos, creatinina que estaban dentro de los rangos de normalidad, así como TAC de abdomen que mostraba una masa suprarrenal izquierda de 8.5 x 5.5 x 8.5 cm con múltiples calcificaciones en suprarrenal izquierda que desplazaba riñón izquierdo sin infiltrarlo aparentemente, de límites bien definidos, con densidad ligeramente inferior a la del músculo.(FIG.1)

Durante su evaluación la paciente estaba asintomática. No presentaba cuadro constitucional, ni clínica sugestiva de hiperandrogenismo o cushing, ni episódios compatibles con crisis catecolaminérgicas.. Negaba dificultad para el control de su tensión arterial.

Para ampliar el estudio se solicitó PET con 18 FDG en el que se observó Leve hipermetabolismo en la gran masa con múltiples calcificaciones suprarrenal izquierda (SUV max de 2.5). No se observó captación significativa de FDG en un nódulo basal pulmonar izquierdo que aunque por su grado de captación presenta baja probabilidad de malignidad, dada la captación de la suprarrenal no se pudo descartar que fuese secundario a metástasis pulmonar de tumor de bajo grado, a valorar en el contexto clínico. Se observan otros dos nódulos

Figura 1: *TAC de abdomen*



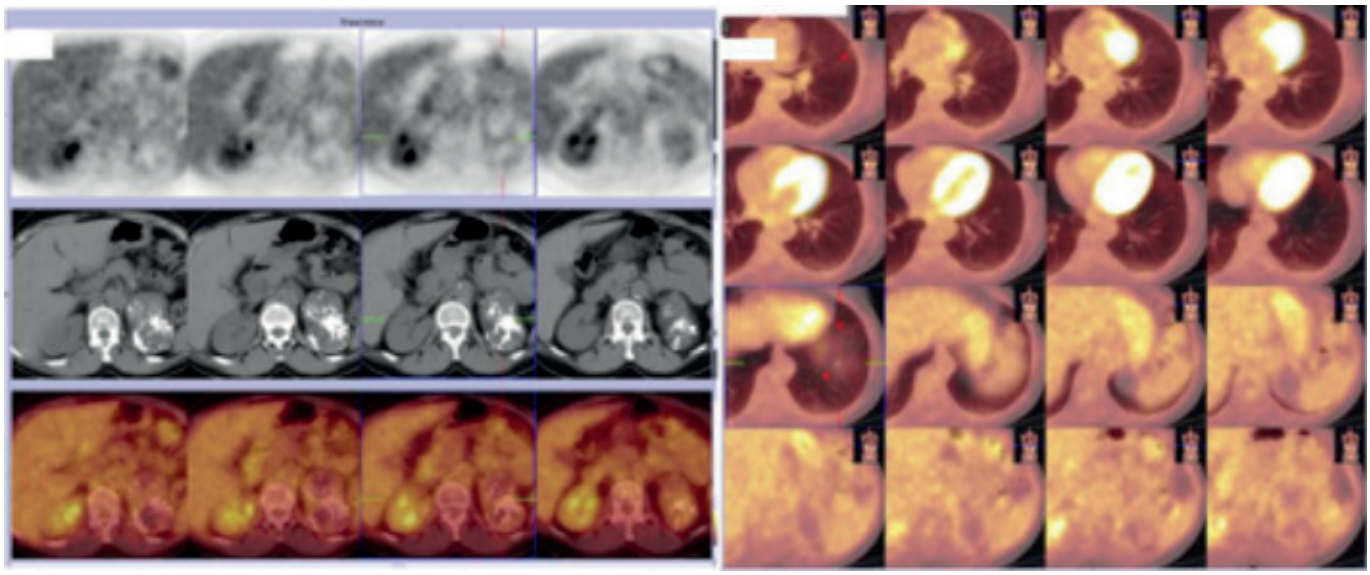
pulmonares situados uno periférico en língula y otro subpleural paracardiaco en base izquierda, ambos subcentimétricos.(FIG.2)

Se decidió realizar TAC de tórax para valoración de los nódulos pulmonares, detectándose en hemitórax izquierdo se aprecian dos lesiones nodulares, una de contornos espiculados en la base izquierda de 1.5x0.7 cm y otra superior y periférica de 0.6 cm.

Se solicitó estudio hormonal que incluyó catecolaminas libres y metanefrinas en orina, testosterona, DHEA sulfato, androstendiona, cortisol a las 8h y e orina de 24h, aldosterona, renina y cociente aldosterona/renina, todo dentro de la normalidad.

Ante la lesión adrenal izquierda de gran tamaño, heterogénea y no funcionante, y con la presencia de lesiones pulmonares no sugestivas de malignidad, se decidió, en primer lugar, intervención quirúrgica de la suprarrenal y evaluación posterior de los nódulos pulmonares por parte de Neumología.

Figura 2: *PET con FDG*



La intervención se llevó a cabo sin complicaciones perioperatorias y en la anatomía patológica se observó una proliferación vascular a modo de canales vasculares de gran tamaño, llenos de contenido hemático con fibrina y separados por un escaso estroma de tejido conectivo fibro-hialino con áreas de calcificación y foco de metaplasia ósea. Los vasos muestraban una única capa de endotelio rodeada por tejido fibroso, sin observarse atipias ni mitosis. Ocasionalmente, se observó trombosis intravascular y rotura de alguno de estos canales vasculares. En la periferia de dichos canales, se identifica glándula suprarrenal de aspecto normal con algún foco compatible con ligera hiperplasia adeno-cortical.

Seguimiento en consultas externas sin nuevas incidencias. En el estudio de lo nódulos pulmonares por parte de Neumología, se consideró que eran de etiología benigna.

DISCUSIÓN:

Las masas suprarrenales incidentales se diagnostican más desde el uso de técnicas de imagen abdominales, como la ecografía, el TAC y la RMN en el estudio de diferentes afecciones abdominales (1-3,5).

Los hemangiomas cavernosos son tumores inusuales de los revestimientos endoteliales que suelen afectar a la piel, el hígado y el cerebro. Los hemangiomas cavernosos suprarrenales son uno de los tumores suprarrenales benignos no funcionantes más raros que se diagnostican habitualmente en el postoperatorio (1-5). Aunque muchas veces aparecen en informes de autopsias. (1)

La importancia clínica de estos tumores es que son difíciles de diferenciar del cáncer cortical suprarrenal puesto que ambos pueden presentar características clínicas y de imagen similares.

Las características de las imágenes, así como los resultados de laboratorio, se utilizan para intentar distinguir tumores funcionantes y no funcionantes, así como los benignos de los malignos. (2) Este tipo de tumor debe entrar en el diagnóstico diferencial con adenomas, ganglioneuromas, cáncer cortical y metástasis. El mielolipoma y el quiste pueden entrar en el diferencial pero se confirman con un TAC y no hay que extirparlos. (3)

Hasta el momento, que sepamos, se han descrito 67 casos desde 1955 (3). En las publicaciones se ha contemplado que la mediana de edad al diagnóstico suele ser los 60 años y que haya una ligera preponderancia en el sexo femenino de 3:2 con respecto al masculino. De estos, solo 6 fueron funcionantes con hiperaldosteronismo y Cushing subclínico en la misma proporción (1,3,4). Se ha propuesto que la causa de esta actividad fuese que las malformaciones arteriovenosas dentro de las lesiones faciliten la entrada de metabólicos hormonalmente activos a la circulación sanguínea (3). Generalmente la clínica asociada ha sido síntomas abdominales vagos como dolor y pesadez, distensión abdominal. Otros solo dolor en el costado. Rara vez presentan rotura espontánea de la masa con hemorragia y hematoma retroperitoneal, siendo una complicación grave. (1,3,4). Estos tumores crecen hasta gran tamaño y comienzan a producir síntomas por el efecto masa. (1)

En el TAC estas masas suelen estar encapsuladas y son heterogéneas e hipodensas en su estructura interna. Se han descrito calcificaciones moteadas o ubicadas en el centro con un patrón estrellado irregular. En su mayoría, presentan bordes lisos y con coeficiente de atenuación relativamente bajo. El coeficiente de atenuación para las masas suprarrenales malignas suele ser mayor de 28-34 HU en imágenes sin contraste, los adenomas no funcionantes benignos suelen tener menos de 10 HU, si es mayor de 10 HU se clasifican como indeterminadas y puede realizarse TAC con contraste para evaluar la perfusión y el tiempo de lavado del contraste que suele ser más rápido en los tumores benignos. (1,2). Se considera que las imágenes obtenidas en un TAC son suficientes para caracterizar estas lesiones. (1,3)

Ciertas características de imagen despiertan sospechas de malignidad, incluido diámetro mayor de 4 cm, la falta de evidencia de grasa microscópicas , el lavado retardado del contraste, el aumento de la actividad en el PET con FDG, la heterogeneidad, la calcificación y la necrosis. Pero estas características también pueden estar presentes en las imágenes de hemangiomas cavernosas suprarrenales, lo que dificulta diferenciarlo de un carcinoma cortical primario. (2).

Tras detectar un incidentaloma, lo habitual, es realizar estudio hormonal completo para descartar neoplasias suprarrenales funcionantes, sobre todo feocromocitomas.

El tratamiento más frecuente, que es la intervención quirúrgica, está indicado en las masas hormonalmente activas o de más de 6 cm, y en muchos casos, debido a la incertidumbre diagnóstica con un tumor maligno. Suele realizarse cirugía abierta por el riesgo de malignidad o sangrado, aunque en este sentido, se ha debatido que el sangrado es poco frecuente por la presencia de cápsula de fibrótica rígida (1-4)

En la anatomía patológica, histológicamente se clasifican en dos tipos, cavernosos y capilares. El cavernoso es el común y está compuesto por una masa agrandada de sinusoides revestidos de endoteliales llenos de sangre, que desplazan tejidos normales (1,3)

BIBLIOGRAFÍA:

1. Degheili JA, Abou Heidar NF, El-Moussawi M, Tawil A, Nasr RW. Adrenal Cavernous Hemangioma: A Rarely Perceived Pathology-Case Illustration and Review of Literature. Case Rep Pathol. 2019 Dec 17;2019:8463890.

2. Nishtala M, Cai D, Baughman W, McHenry CR. Adrenal cavernous hemangioma: A rare tumor that mimics adrenal cortical carcinoma. Surg Open Sci. 2019 Apr 27;1(1):7-13.

3. Al-Rawashdah S, Mansi H, Pastore AL, Carbone A. Adrenal cavernous Hemangioma;A rare diagnosis of adrenal incidentaloma:A case report, and literature review. Urol Case Rep. 2020 Oct 31;34:101477.

4. Feo CV, De Troia A, Pedriali M, Sala S, Zatelli MC, Carcoforo P, Feo CF. Adrenal cavernous hemangioma: a case report. BMC Surg. 2018 Nov 20;18(1):103.

5. Zemni I, Haddad S, Hlali A, Manai MH, Essoussi M. Adrenal gland hemangioma: A rare case of the incidentaloma: Case report. Int J Surg Case Rep. 2017 Nov 16;41:417-422.

Caso 52

OSTEOPOROSIS Y OBESIDAD CON ORIGEN INESPERADO

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Morillas Jiménez, V; Maldonado Araque, C; García Torres, F; González Romero, S; Almaraz Almaraz, MC

- *Hospital Regional Universitario de Málaga*

PRESENTACIÓN DEL CASO:

Presentamos el caso clínico de un paciente varón de 43 años, trabajador de la construcción. Ex fumador.

Entre sus antecedentes personales destacan: Obesidad. Hiperuricemia. Hipertransaminasemia asociada a alopurinol. Cólicos renoureterales. Fracturas vertebrales y de cadera bilateral. Osteoporosis confirmada por densitometría.

Tratamiento actual: Forsteo 20 mcg/diario, Calcio carbonato 2,5g/Colecalciferol 880 UI.

Antecedentes familiares: dos tías con cáncer de mama y una tía fallecida con cáncer de colon. Padre fallecido de cáncer gástrico.

Ingresa en Medicina Interna inicialmente para estudio tras detección en RM de columna dorsal realizada por estudio de osteoporosis de afectación múltiple ósea medular de vertebras y arcos costales, planteándose metástasis óseas vs enfermedad linfoproliferativa tipo mieloma. A destacar de la exploración: plétora facial, lipomastia bilateral, atrofias musculares; obesidad abdominal, no acné ni giba y se palpa con dificultad nódulo en parte superior del lóbulo tiroideo derecho o adenopatía a ese nivel. De los hallazgos durante su ingreso en las pruebas de imagen se identifica nódulo tiroideo de 3,9 cm de bordes lobulados y ecogenicidad heterogénea y calcificaciones con componente intratorácico , con adenopatías patológicas laterocervicales, supraclaviculares derechas y mediastinicas calcificadas la de mayor tamaño de 21 mm. No se identifican aparentemente metástasis viscerales pulmonares ni hepáticas en las pruebas de imagen. Presenta asimismo aumento nodular de la zona anterior de la adrenal izquierda, de 1x 1,8 cm, sugerente de adenoma.

Analiticamente destaca Calcitonina 8202 pg/mL. CEA 730,98 con TSH normal, Calcio, fosforo normales, PTH y PTH rp normales, con vitamina D 19,7 ng/ml. Glucemia y hemoglobina glicosilada en rango de prediabetes, hipertrigliceridemia e hipertansaminasemia leve, cortisoluria 24h 516 mcg (valor muy elevado), cortisolemia 21,3 mcg/dL, ACTH 39 pg/ml, test de nugent 17 microg/dl y cortisol salival nocturno 0,69 microg/dl (elevado). Además se realiza recogida de orina de 24 horas para análisis de metanefrinas, siendo el resultado negativo.

Se confirma mediante la realización de PAAF tiroidea: Carcinoma medular de tiroides.

Previo a cirugía se inició tratamiento con ketoconazol a dosis bajas. Además, dado que la producción ectópica en el carcinoma medular de tiroides mantendrá frenada la hipófisis, es presumible que puede haber insuficiencia adrenal secundaria en el postoperatorio, por lo que se pautan corticoides con pauta descendente.

Imagen 1: *Nódulo tiroideo de 3.91 cm, heterogéneo, mal definido, con calcificaciones*

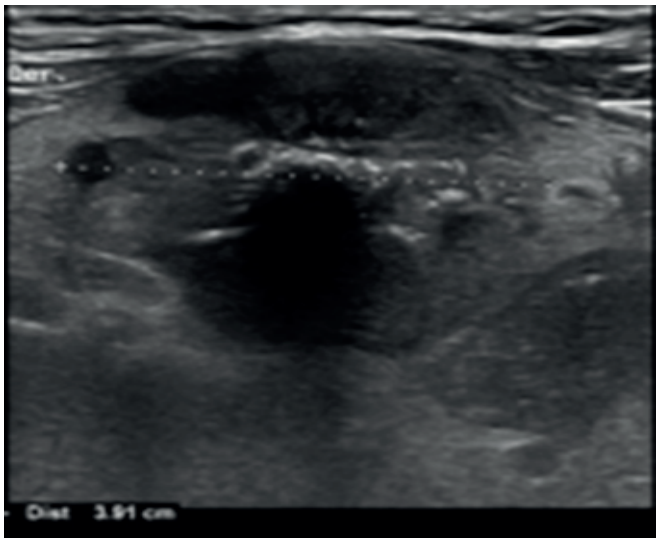
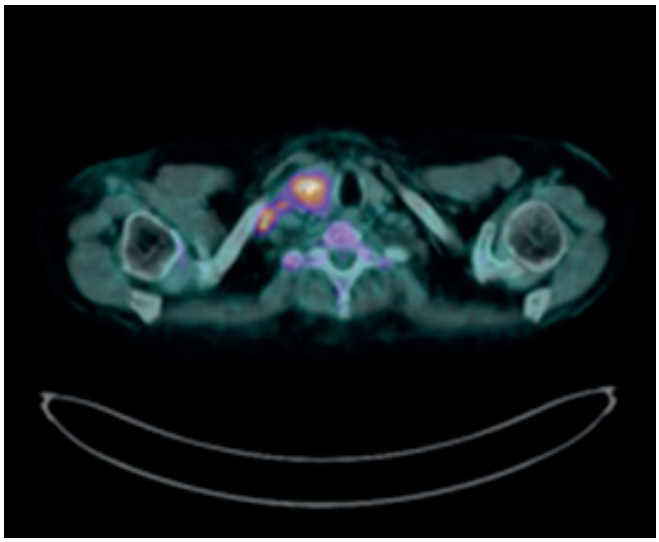


Imagen 2: *Nódulo tiroideo hipermetabolico en PET, asi como ganglios hipermetabólicos cervicales y captación patológica en columna*



Es intervenido mediante tiroidectomía total, además de vaciamiento ganglionar central y lateral bilateral con resultado anatomopatológico de cáncer medular de tiroides con invasión linfovascular (T2N1bM1).

Se amplía la realización de ACTH en tejido tiroideo, con resultado negativo.

Inició por parte de Oncología médica tratamiento sistémico con Vandetanib 300 mg/24 horas .

Con respecto a la osteoporosis, inicia tratamiento con ácido zoledrónico intravenoso.

Se reevalúa el hipercortisolismo tras la cirugía, ya sin tratamiento con ketoconazol, también suspendido por interferencia con Vandetanib. Presenta valores normales de ACTH, cortisol basal y cortisol libre urinario en orina de 24 horas.

Actualmente pendiente de completar estudio por parte del servicio de genética de mutaciones gen RET.

DISCUSIÓN:

El carcinoma medular de tiroides es un tumor neuroendocrino de las células parafoliculares de la glándula tiroidea. La producción de calcitonina es una de las características de este tumor. La mayoría son esporádicos, pero aproximadamente un 25 % son familiares, formando parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2). Por ello la mayoría de pacientes requieren una evaluación para tumores coexistentes (particularmente feocromocitoma e hiperparatiroidismo) previamente a la intervención quirúrgica, así como un estudio genético, del que se suelen obtener los resultados meses después de la cirugía.

Las metástasis a distancia suelen ocurrir en hígado, pulmón, huesos y menos frecuentemente a nivel cerebral y en piel. Las metástasis ganglionares son más comunes en pacientes con enfermedad multifocal.

En los pacientes con metástasis linfáticas en las imágenes de ultrasonido o con niveles basales preoperatorios de calcitonina mayores de 500 pg/ml (indicativo de alto riesgo de metástasis

locales o a distancia), los estudios de imagen adicionales están indicados.

Los síntomas sistémicos pueden ocurrir por la secreción hormonal del tumor: calcitonina, péptidos relacionados con el gen de la calcitonina y otras sustancias que pueden ocasionar diarrea o flushing facial en pacientes con enfermedad avanzada. Además, algunos tumores secretan corticotropina (ACTH) causando un síndrome de Cushing ectópico.

La hipercortisolemia en el síndrome de Cushing suele deberse a un tumor hipofisario productor de corticotropina (ACTH) (enfermedad de Cushing), secreción ectópica de ACTH por un tumor no hipofisario o secreción de cortisol por un adenoma o carcinoma suprarrenal. También hay tumores muy raros que secretan hormona liberadora de corticotropina (CRH) de forma ectópica, y los casos ocasionales son causados por la secreción de cortisol por hiperplasia macronodular o micronodular independiente de ACTH de la corteza suprarrenal.

Sólo el 0,7% de los pacientes con carcinoma medular de tiroides desarrolla síndrome de Cushing . En la literatura solo se han notificado unos 50 casos. La inmunohistoquímica con anticuerpos ACTH fue positiva en un caso. El diagnóstico de SC ectópico se estableció de acuerdo con las características clínicas y biológicas, la ausencia de adenoma corticotrópico y la evolución paralela entre el tumor y el síndrome de Cushing.

En cuanto al tratamiento en los pacientes con enfermedad avanzada o metastásica, la tiroidectomía total con resección linfática central y lateral es recomendada en la mayoría de pacientes. En presencia de una enfermedad extremadamente invasiva, los procedimientos más extensos con resección de las estructuras del cuello involucradas pueden ser apropiados en pacientes seleccionados adecuadamente, pero se prefieren los enfoques que preservan la función (habla, deglución, función paratiroidea y movilidad del hombro).

En caso de metástasis a distancia sintomáticas o de gran volumen, en lugar de iniciar inmediatamente la terapia sistémica, es preferible tratar las metástasis a distancia individuales (o al menos unas pocas) con terapias dirigidas localmente, como resección quirúrgica, radioterapia, embolización o ablación por radiofrecuencia. Para los pacientes con enfermedad metastásica sintomática o progresiva que no pueden tratarse eficazmente con terapias dirigidas localmente, el tratamiento sistémico con modificadores de la respuesta biológica (es decir, inhibidores de la quinasa multidireccionales o inhibidores selectivos de RET en tumores con mutación de RET) puede mejorar la supervivencia libre de progresión. Por ejemplo, las lesiones oligometastásicas en el hueso se pueden tratar con resección quirúrgica, radioterapia, embolización y / o agentes antirresortivos (Bifosfonatos, Denosumab) para paliar el dolor o disminuir el riesgo de fractura por el crecimiento progresivo de una metástasis ósea.

El síndrome de Cushing ectópico se asocia con efectos secundarios graves y debilitantes, por lo que el tratamiento debe considerarse seriamente incluso en el contexto de una enfermedad persistente de gran volumen. La terapia sistémica con inhibidores de la tirosina quinasa ofrece una estrategia de manejo adicional para el control de la enfermedad metastásica y ahora se considera una terapia de primera línea en el contexto de una enfermedad irresecable o una enfermedad metastásica progresiva, preferiblemente el tratamiento con Vandetanib, según los informes con una disminución muy rápida de los niveles de cortisol sérico en series de pacientes. La terapia médica (ketoconazol, metirapona, mitotano, mifepristona) es gene-

ralmente subóptimamente eficaz y mal tolerada. Es poco probable que la citorreducción del tumor sea completamente eficaz, ya que estos pacientes suelen tener múltiples sitios de enfermedad de gran volumen. La intervención quirúrgica con adrenalectomía bilateral es otra opción disponible para algunos pacientes.

CONCLUSIÓN E INTERÉS DEL CASO:

Exponemos este caso de cáncer medular de tiroides avanzado con síndrome de Cushing asociado por probable producción ectópica de CRH tanto por el tumor como por sus metástasis, así como su relación con la osteoporosis establecida en paciente joven, con múltiples fracturas patológicas, que podría ser secundaria a síndrome de Cushing, habiendo descartado otras causas.

BIBLIOGRAFÍA:

- Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, Raue F, Frank-Raue K, Robinson B, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma . Thyroid. 2015;25(6):567.

- Hu MI, Ying AK Jiménez C .Uptodate on medullary thyroid cáncer. 2014 Endocrinol Metab Clin N Am 43:432-42

- Aleksandra I , Pivovarov L, Patrick S, Punuru J, . Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma with Paraneoplastic Cushing Syndrome.. Case Rep Endocrinol. . 2019 Dec 8

- Wells S. A., Robinson B. G., Gagel R. F., et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(2):134–141.

- Boscaro M., Arnaldi G .Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;94(9):3121–3131.

- Chrisoulidou A., Pazaitou-Panayiotou K., Georgiou E., et al.Ectopic Cushing's syndrome due to CRH secreting liver metastasis in a patient with medullary thyroid carcinoma. Hormones. 2008;7 (3):259–262.

Caso 53

CARCINOMA SUPRARRENAL: SEGUIMIENTO Y TERAPIA ADYUVANTE ¿CUÁNDO, CÓMO Y POR QUÉ?

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Herrera-Martinez, AD; Alcántara Laguna, MD; León Idougourram, S; Sierra Copras, MS; Gálvez Moreno, MA

- *Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba*

El carcinoma suprarrenal es una entidad rara con un pronóstico variable. Su baja incidencia (0.5-2 casos/millón de habitantes al año) hace que su manejo sea difícil, sobre todo porque no se disponen de recomendaciones basadas en evidencia en relación a todos los aspectos relacionados con su seguimiento, tratamiento y pronóstico. El carcinoma suprarrenal puede ocurrir a cualquier edad con una incidencia máxima entre los 40 y 60 años, predominantemente en mujeres (55-60%)[1, 2]. En los adultos, la gran mayoría de estos tumores son esporádicos. Sin embargo, ocasionalmente se presentan como parte de síndromes hereditarios como el síndrome de Li-Fraumeni, el síndrome de Lynch, la neoplasia endocrina múltiple (MEN) 1 y la poliposis adenomatosa familiar [3, 4].

Estos tumores pueden presentarse clínicamente con un exceso autónomo de hormonas adrenales o con síntomas relacionados por la masa abdominal. La tasa de incidentalomas es de un 10-15%. Aproximadamente 50 a 60% de estos pacientes tiene hipersecreción hormonal, siendo el hipercortisolismo el más frecuente, o síndromes mixtos de Cushing y virilización. El exceso de andrógenos puros es menos frecuente, mientras que el exceso de estrógenos o mineralocorticoides es muy raro [5-7].

CASO CLÍNICO:

Se presenta el caso de una mujer de 42 años que consulta por hipertensión arterial e hirsutismo de aparición brusca y empeoramiento progresivo. Analíticamente presentó una hipersecreción de cortisol, DHEAS, testosterona y androstendiona. Se identificó una lesión adrenal de 3 cm, por lo que se realizó suprarrenalectomía; el informe de anatomía patológica reportó un adenoma adrenal. Los síntomas desaparecieron y la paciente requirió tratamiento con hidrocortisona durante dos años después de la cirugía, cuando se confirmó el restablecimiento del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. El seguimiento por imágenes fue negativo durante 6 años. Once años después de la cirugía, la paciente consulta por hipertensión arterial, aumento del perímetro abdominal y edemas en miembros inferiores. En el TC de abdomen se observa una lesión retroperitoneal de 9 cm que comprime la vena cava inferior, con lesiones metastásicas en hígado y posible infiltración colónica, además trombosis en la vena renal. Analíticamente nuevamente presentó una hipersecreción de cortisol, DHEAS, testosterona y androstendiona, se realizó una biopsia de la lesión retroperitoneal cuyo resultado fue compatible con carcinoma suprarrenal. Se colocó un filtro en la vena cava inferior y se inició tratamiento combinado con mitotano y quimioterapia con mejoría significativa de los síntomas, incluidos los edemas. A los tres meses progresó la enfermedad por lo que recibe

actualmente tratamiento con segunda línea de quimioterapia con respuesta parcial, mantiene tratamiento con mitotano y ah requerido disminución progresiva de dosis.

DISCUSIÓN:

El seguimiento del carcinoma suprarrenal es complicado, en concreto, después de los primeros cinco años no está claramente definido, así como el uso de terapia adyuvante en casos de bajo/moderado riesgo. El manejo de estos pacientes debe realizarse de forma multidisciplinar en centros especializados y debe adaptarse a cada paciente.

De forma general se recomienda que después de la resección completa, debe realizarse seguimiento con imagen cada 3 meses durante 2 años, luego cada 3-6 meses durante otros 3 años. La mayoría de los expertos sugieren la continuación de las imágenes en seguimiento más allá de los 5 años, pero la periodicidad y el momento de detenerlo no está claramente establecido. También es recomendable el control de la secreción hormonal de forma periódica.

La terapia adyuvante con mitotano está recomendada en aquellos pacientes sin tumor residual macroscópico después de la cirugía, pero que presenten alto riesgo de recurrencia. Si el potencial maligno del tumor es incierto, su uso no está recomendado. Finalmente, su utilización no está definida en pacientes con riesgo bajo/moderado de recurrencia (estadio I-II, resección R0 y Ki67 ≤10%), por lo que se recomienda el manejo personalizado [8].

El mitotano debería comenzarse dentor de las primeras 6 semanas tras la cirugía, y nunca después de 3 meses. Se recomienda alcanzar una concentración plasmática del fármaco >14 mg/L, se desconoce el limite superior, pero los efectos adversos de sistema nerviosos central pueden ocurrir con niveles >20 mg/L, por lo que se recomienda niveles < 30 mg/L [8].

Al iniciar tratamiento con mitotano y durante el seguimiento deben realizarse exploraciones complementarias que incluyen hemograma, enzimas hepáticas, hormonas tiroideas, perfil lipídico, renina y ACTH para valorar posible tratamiento adicional.

Una vez iniciado el mitotano adyuvante, debe mantenerse durante al menos 24 meses, pero no más de 5 años, y no se recomienda de forma estandarizada el uso rutinario de radioterapia (50-60 Gy en el lecho tumoral en dosis fraccionadas de aproximadamente 2 Gy cada una) en pacientes con resección en estadio I-II y R0. En cambio, el tratamiento radioterápico en combinación con mitotano se plantea en pacientes con resección R1/Rx ó en estadio III de enfermedad. Por su parte, la quimioterapia adyuvante se reserva solo para pacientes seleccionados con muy alto riesgo de recurrencia [8].

En el caso de pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico, se debe considerar la cirugía si la resección completa de todas las lesiones parece factible, el inicio del tratamiento con mitotano debe realizarse tan pronto como sea clínicamente posible. Adicionalmente pueden considerarse otras medidas locoregionales como radioterapia, ablación por radiofrecuencia/microondas, crioablación, quimioembolización, etc. Este abordaje también debe considerarse en pacientes con enfermedad recurrente y un intervalo libre de enfermedad de al menos 12 meses. Incluso en aquellos pacientes con respuesta a tratamiento médico, con buen control general de la enfermedad, o en los que progresa un número limitado de lesiones. En este contexto, el momento de interrupción del mitotano no está establecido, pero debe valo-

rarse su mantenimiento siempre y cuando haya respuesta clínica significativa, estabilidad de la enfermedad o mínima progresión de la misma.

Asimismo, las guías de práctica clínica actual recomiendan que se debe considerar la inscripción en un ensayo clínico (si está disponible) en casos con enfermedad progresiva a diferentes líneas terapéuticas. Es importante la individualización del tratamiento en función de la localización de las lesiones tumorales, la experiencia local, los factores de pronóstico y la preferencia del paciente [8].

En conclusión, el seguimiento del carcinoma suprarrenal después de los 5 años no está definido, pero debe continuarse de forma prolongada combinando técnicas de imagen y control hormonal. A pesar de un aumento progresivo en el intervalo de las revisiones, estas deben mantenerse debido a que existe riesgo de recurrencia incluso después de 10 años de permanecer libre de enfermedad. Del mismo modo, el paciente debe estar educado para consultar a su médico de referencia en caso de aparición de síntomas que puedan ser sugestivos de hipersecreción hormonal, para facilitar una detección precoz de recurrencia y su tratamiento. Finalmente, el mitotano representa en la actualidad el primer fármaco de elección para el tratamiento adyuvante y en el caso de recurrencia, su monitorización debe realizarse de forma periódica y puede utilizarse en combinación con otros tratamientos sistémicos. El seguimiento y tratamiento de estaos pacientes debe ser individualizado, pero siempre en el seno de un comité multidisciplinar, con el objetivo de ofrecer la mejor atención al paciente y favorecer su calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Kebebew, E., et al., *Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress?* World J Surg, 2006. **30**(5): p. 872-8.
2. Kerkhofs, T.M., et al., *Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993.* Eur J Cancer, 2013. **49**(11): p. 2579-86.
3. Berruti, A., et al., *Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol, 2012. **23 Suppl 7**: p. vii131-8.
4. Petr, E.J. and T. Else, *Genetic predisposition to endocrine tumors: Diagnosis, surveillance and challenges in care.* Semin Oncol, 2016. **43**(5): p. 582-590.
5. Else, T., et al., *Adrenocortical carcinoma.* Endocr Rev, 2014. **35**(2): p. 282-326.
6. Seccia, T.M., et al., *Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma: an unusual cause of Conn's syndrome with an ominous clinical course.* Endocr Relat Cancer, 2005. **12**(1): p. 149-59.
7. Fassnacht, M., et al., *Adrenocortical carcinoma: a clinician's update.* Nat Rev Endocrinol, 2011. **7**(6): p. 323-35.
8. Fassnacht, M., et al., *European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors.* Eur J Endocrinol, 2018. **179**(4): p. G1-G46.

Caso 54 HIPOGLUCEMIA DE DIFÍCIL CONTROL EN PACIENTE CON SÍNDROME DE CREST

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Cornejo Domínguez, JM; Larrán Escandón, L; Barea, A; Vidal Suárez, A; Sánchez Toscano, E; Gavilán Villarejo, I; Roca Rodríguez, MM; Aguilar Diosdado, M

- *UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz*

CASO CLÍNICO:

Presentamos un caso clínico acerca de una paciente con síndrome de CREST e hipoglucemias de difícil control. Se trata de una mujer de 81 años con antecedente de síndrome de CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia) con múltiples complicaciones (esofagitis con esclerodermia, vasculitis, úlceras ungueales) e HTA.

La paciente es trasladada a Urgencias en febrero 2020 por cuadro de pérdida de conciencia coincidente con glucemia capilar de 27mg/dl. No presentaba antecedentes de diabetes, episodios previos de hipoglucemias ni ingesta aparente de fármacos hipoglucemiantes. Ingresa en el Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario Puerta del Mar para estudio. Refiere astenia, anorexia y pérdida ponderal de unos 5kg en los últimos dos meses que atribuye a intervención dentaria., aunque reconoce ingesta importante de azúcares de absorción rápida. En analítica basal destaca insulina 3.2mcUi/ml, proinsulina 5.8 pmol/l, HbA1c 3.8%, beta hidroxibutirato <1 mmol/l, péptido C 1.92ng/ml, antidiabéticos orales y anticuerpos anti insulina negativos, coincidiendo con glucemia de 35mg/dl.

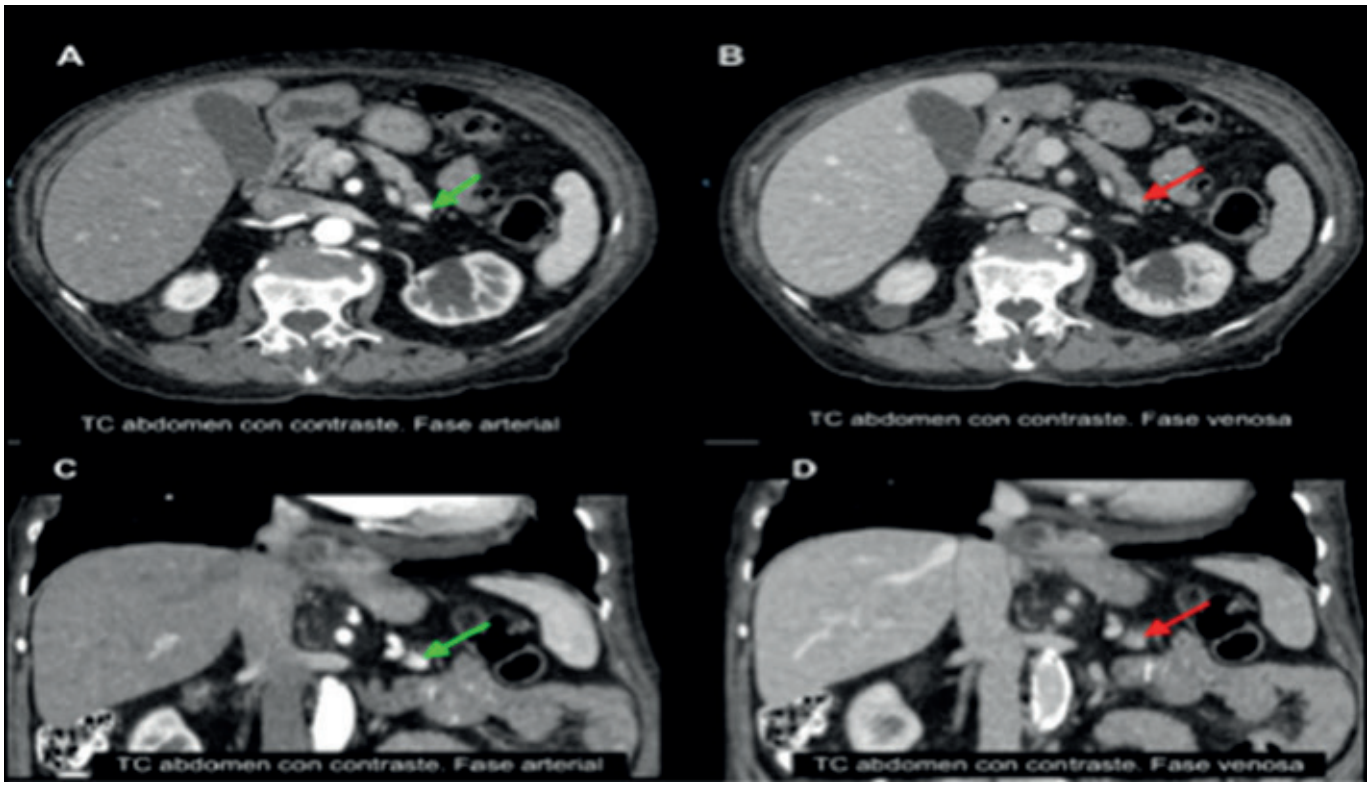
Tras confirmación analítica de hiperinsulinismo endógeno, se inicia sueroterapia, siendo preciso un aporte de 1500ml de suero glucosado al 10% diario para mantener glucemias en rango. Se realiza TC de abdomen con contraste yodado intravenoso en fase basal, fase arterial y fase venosa para la correcta valoración del páncreas en el que se evidencia una lesión hipodensa de 12x15mm en cola de páncreas con realce en fase portal sugestivo de insulinoma.

Se completa estudio con RMN de páncreas y colangio-RMN.

Ante sospecha, clínica y radiológica, de insulinoma y ante la imposibilidad de suspender aporte de glucosa intravenoso, se plantea inicialmente tratamiento con diazóxido. Inicialmente presenta buena tolerancia y evolución, con reducción progresiva de los requerimientos de glucosa intravenosa.

Sin embargo, a los 6 días de tratamiento, desarrolla cuadro de lesiones cutáneas pruriginosas que no desaparecen a la presión compatibles con eritrodermia. Se pauta tratamiento esteroideo, y es valorada por el servicio de alergología que confirma la alergia a diazóxido. Consecuentemente se suspende el tratamiento, siendo la evolución de las lesiones favorables. Ante la ausencia de alternativa terapéutica médica, se deriva a Cirugía General para tratamiento quirúrgico, siendo intervenida mediante pancreatectomía distal con resultado anatomopatológico de tumor neuroendocrino de bajo grado compatible con insulinoma.

Figura 1: *TC de abdomen con contraste yodado iv*



Plano axial en fase arterial (A) y en fase venosa (B). Plano coronal en fase arterial (C) y en fase venosa (D). Páncreas atrófico acorde a la edad del paciente. En la fase arterial (A, C) se visualiza en la cola del páncreas un nódulo hiperdenso de 8mm de diámetro máximo (flecha verde), que presenta menor atenuación en la fase venosa (B, D) (flecha roja). Estos hallazgos radiológicos, teniendo en cuenta la historia clínica de la paciente, sugieren tumor neuroendocrino de páncreas (insulinoma).

Tras la cirugía, mantiene excelente control glucémico, sin hipoglucemias. A pesar de ello, la paciente presenta postoperatorio tórpido, con desarrollo de múltiples complicaciones (fallo renal agudo, neumonía cavitada con broncoscopia terapéutica, insuficiencia respiratoria con ventilación mecánica invasiva). Tras más de un mes en la unidad de reanimación postquirúrgica es trasladada a planta donde finalmente es exitus.

DISCUSIÓN:

La definición de los eventos de hipoglucemia formulados por Allen Whipple en 1938 consiste en síntomas adrenérgicos y neuroglucopénicos, acompañados de niveles de glucemia disminuidos y alivio de estos síntomas al ingerir hidratos de carbono.

La causa más frecuente de la hipoglucemia por hiperinsulinismo en el adulto es la farmacológica secundaria a la administración de insulina o antidiabéticos orales; en segundo lugar, la hipoglucemia reactiva; y como tercera causa, los tumores productores de insulina (insulinomas).

Los insulinomas son tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP), caracterizados por el síndrome de hipersecreción de insulina con el desarrollo de hipoglucemia. La incidencia del tumor es de 3-10 casos por millón de habitantes. La edad media de aparición es 40-50 años de edad, siendo más frecuente en mujeres. Son tumores pequeños, benignos en un 90%, y usualmente menores a 2 cm. El 90% son de origen esporádico y solo 10% son familiares asociados a síndrome MEN-1. Los tumores

pancreáticos se pueden clasificar de acuerdo a su capacidad secretora, en tumores funcionantes o no funcionantes. Los insulinomas son los tumores neuroendocrinos pancreáticos funcionantes más comunes.(1)

Los mecanismos por los cuales los insulinomas mantienen una elevada secreción de insulina no están aclarados, pero se ha descrito que estos tumores expresan una variante de ARNm de insulina (splice-variant), con una eficacia de traslación aumentada, en una proporción muy superior (hasta 90%) respecto a su expresión en células ß 19 normales (<1%). (2)

La detección de niveles de insulina elevados (> 3 µU/mL) en presencia de hipoglucemia (glucosa sérica menor 55 mg/dL) confirma el diagnóstico de hiperinsulinismo, ya sea en un control analítico realizado durante un episodio de hipoglucemia o mediante un test de ayuno de hasta 72 horas. La determinación de péptido C y proinsulina es muy útil para establecer el diagnóstico diferencial entre hiperinsulinismo endógeno (los valores de péptido C y proinsulina se encuentran elevados) e hipoglucemia facticia (niveles bajos). A su vez, se debe de medir sulfonilureas, ß-hidroxibutirato (marcador de acción anticetogénica de insulina) y anticuerpos antiinsulina y antireceptor de insulina (marcadores de autoinmunidad). Una vez confirmado el hiperinsulinismo endógeno, debemos realizar estudio de imagen para la localización del tumor, mediante TAC o RMN abdomen. En la minoría de casos en los que no se visualiza la lesión con estas técnicas, podemos recurrir a la realización de ecografía endoscópica o la realización de test de estimulación intraarterial selectiva con calcio con medición de insulinemias en venas suprahepáticas.

El tratamiento de elección es la cirugía.

Como alternativa terapéutica, cuando la cirugía está contraindicada, se dispone de tratamiento farmacológico, siendo en este caso de primera línea, el diazóxido.

El diazóxido, un derivado de las benzotiadiazinas activa los canales KATP e inhibe despolarización de la membrana de las células ß y la secreción de insulina, así como la inhibición del receptor de la insulina en los órganos diana.

La dosis diaria usual es de 3 a 8 mg/kg, dividida en dos o tres dosis iguales, cada 8 o 12 horas, aunque puede ser necesario dosis mayores. Los principales efectos secundario descritos son hirsutismo (56%), edema de miembros inferiores (50%), aumento de peso (38%) y náuseas (11%). Más infrecuentes están descritos trombocitopenia, palpitaciones, anorexia, dolor abdominal, angioedema, broncosespasmo, eritrodermia.(4)

En el caso de reacciones graves, o fracaso terapéutico, se recomienda la retirada del fármaco y buscar una alternativa terapéutica de segunda línea como los análogos de somatostatina.

Aunque son necesarios más estudios adicionales, parece que la desensibilización puede ser un posible procedimiento a aplicar en un paciente para el que el tratamiento es necesario. En pacientes pediátricos que presentan reacción alérgica al diazoxido moderada-grave y que no disponen de alternativa terapéutica, ya se está realizando la desensibilización. Esta consiste en comenzar con dosis de diazóxido 5mg diarios e ir aumentado 5mg semanalmente la dosis hasta llegar a la dosis necesaria o a la dosis donde apareciese un efecto adverso. Las erupciones exantematosas por fármacos son la reacción de hipersensibilidad retardada más común y se ha informado que complican 3 de cada 1000 ciclos de tratamiento con fármacos. (5)

En conclusión, consideramos de interés la presentación de este caso, por la dificultad de manejo que supuso en nuestra paciente. En primer lugar, se trata de una patología poco frecuente en pacientes ancianos. Por este motivo la elección de tratamiento definitivo fue controvertida. Aunque la inesperada reacción alérgica al dióxido, nos llevó a declinarnos hacia la opción de tratamiento quirúrgico, la desensibilización al diazóxido, en casos seleccionados, debe ser una alternativa a considerar en los casos en los que la cirugía este claramente contraindicada.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Medina Zamora P, Omar J, Figueroa L. Insulinoma: revisión actual de manejo y tratamiento. Rev Med (Puebla) [Internet]. 2016;7(04):83-90pp. Available from: http://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2015/md152e.pdf
2. Minn AH, Kayton M, Lorang D, Hoffmann SC, Harlan DM, Libutti SK, et al. Insulinomas and expression of an insulin splice variant. Lancet. 2004;363(9406):363–7.
3. Diéguez Felechosa M, Riestra Fernández M, Menéndez Torre E. Insulinoma. Criterios diagnósticos y tratamiento. Av en Diabetol. 2009;25(4):293–9.
4. Goode PN, Farndon JR, Anderson J, Johnston IDA, Morte JA. Diazoxide in the management of patients with insulinoma. World J Surg. 1986;10(4):586–91.
5. Mori F, Sarti L, Barni S, Lodi L, Federico G, Novembre E. Unsuccessful desensitization in a child with hypersensitivity to diazoxide. Iran J Allergy, Asthma Immunol. 2017;16(5):457–9.

Reunión de Casos Clínicos

"CARLOS SANTOS"

Sociedad Andaluza de Endocrinología,
Diabetes y Nutrición (SAEDYN)

NUTRICIÓN

Caso 55

CUANDO EL MANEJO NURTICIONAL NO ES SUFICIENTE EN LA LINFANGIECTASIA INTESTINAL PRIMARIA, ¿Y AHORA QUÉ?

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Ravé García, R; Campos Martín, C; Domínguez Rabadán, R; García González, JJ; Rodríguez de Vera, P; Rabat Restrepo, JM; Martínez Brocca, MA

- *UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla*

INTRODUCCIÓN:

La linfangiectasia intestinal primaria (LIP) o enfermedad de Waldmann es una entidad poco frecuente de prevalencia exacta desconocida, con menos de 500 casos descritos en el mundo y preponderancia femenina, caracterizada por la dilatación y ectasia de los vasos linfáticos intestinales, provocando una enteropatía pierde proteínas[1,2].

La etiología es desconocida, se han descrito varios genes implicados de la linfangiogénesis y algunos casos familiares muy raros con HAD, así como la asociación con una serie de síndromes: Von Recklinghausen, Turner (X0) o Noonan, Klippel-Trenaunay, Hennekam o Síndrome de la uña amarilla[3]. Por ello la edad del diagnóstico suele ser entre 9-11 años, pero también se ha descrito en adultos e incluso ancianos[2,4]. El manejo nutricional es la piedra angular del tratamiento, en caso de que no sea suficiente, el manejo de estos pacientes carece de consenso.

CASO CLÍNICO:

Presentamos el caso de una mujer de 35 años sin antecedentes personales de interés, que ingresa por ascitis y edemas en miembros inferiores progresivos. Se extraen 12 litros de líquido ascítico quiloso y se objetiva hipoproteinemia (3,4 g/dL), hipoalbuminemia (2,1 g/dL), hipogammaglobulinemia e hipocalcemia (7,3 mg/dL) en la analítica. Tras varias pruebas complementarias, se descarta origen neoplásico, autoinmunitario o infeccioso. En la fibroenteroscopia se objetiva, irregularidad vellositaria con edema y linfangiectasias puntiformes. Íleon terminal con mucosa irregular, placas blanquecinas y friables. La capsuloendoscopia, evidencia formaciones puntiformes "en grano de mijo" y pliegues edematosos en intestino delgado. La biopsia intestinal revela, hiperplasia folicular linfoide y linfangiectasia focal en las vellosidades intestinales; hallazgos característicos de esta enfermedad[2].

Tras las pruebas complementarias y descartándose causas secundarias de linfangiectasia, se diagnostica de LIP. Se realiza interconsulta a Nutrición (talla 167 cm, peso habitual 65 kg y al alta 53,5 kg), se instaura tratamiento dietético personalizado, 2200kcal/d (52% hidratos carbono, 30% lípidos y 18% proteínas) con restricción de grasas, sustituyéndose por triglicéridos de cadena media (MCT), suplementación nutricional oral, módulo proteico y vitaminas liposolubles[5-7].

Tras 5 años de estabilidad y recuperación de su peso habitual, incluso presentando embarazo a término, empeora con aumento de edemas y ascitis, progresivos y fluctuantes, e inmunodeficiencia secundaria.

DISCUSIÓN:

El manejo nutricional es el primer paso y la base del tratamiento, cuyo objetivo es: reducir el flujo de quilo, reponer los nutrientes necesarios, reestablecer el estado nutricional óptimo y valorar la necesidad de un soporte nutricional. Conseguiremos alcanzarlos con: dieta baja en grasas, triglicéridos de cadena larga (LCT) en torno a 25-50g diarios (individualizando la restricción según tolerancia) y suplementando con MCT 50-100g/d (según los requerimientos), ya que éstos nos permitirán la absorción de grasas directamente al sistema venoso portal sin precisar su paso por el sistema linfático. Siempre teniendo en cuenta el déficit que van a presentar de ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles[7].

En este caso queríamos centrarnos en las posibilidades terapéuticas existentes más allá del manejo nutricional, teniendo en cuenta que la bibliografía es escasa, la eficacia es variable y está insuficientemente evaluada, podemos incluir como posibles opciones terapéuticas:

- Diuréticos e Infusiones de albúmina intravenosa: se trata de un tratamiento sintomático en pacientes con derrame seroso importante o edema en MMII. Las infusiones de albúmina descritas son a una velocidad y dosis variables dependiendo de los objetivos clínicos (edema, derrame) y / o analíticos. Su efectividad es transitoria debido a la persistencia de pérdidas de proteínas digestivas por la fuga persistente de linfa a la luz intestinal[5].

- Octeótride: disminuye la motilidad y secreciones intestinales y el flujo esplácnico. Se ha asociado a una mejoría inconsistente y variable en la literatura. De 100-200 µg sc/12h, 20-30 mg/mes liberación prolongada en adultos [4,8].

- Inhibidores mTOR: sirolimus y everolimus; se ha descrito el uso de estos fármacos en otras anomalías linfáticas por su mecanismo antiangiogénico e inhibición del crecimiento celular. Se demostró la mejoría clínica y analítica de 2 pacientes[9].

- Ácido tranexámico: Se han descrito pacientes con LIP con anemia crónica asociada por mecanismos no totalmente aclarados. Se debate si el sangrado recurrente descrito en algunos pacientes es una manifestación de la enfermedad o no; por ello este antifibrinolítico ha demostrado utilidad en algunos casos, aunque los beneficios siguen sin estar aclarados[10].

- Antiplasmina: inactiva la plasmina en la cascada de coagulación, por motivos similares al fármaco anterior se ha descrito su uso en algún paciente con LIP [11].

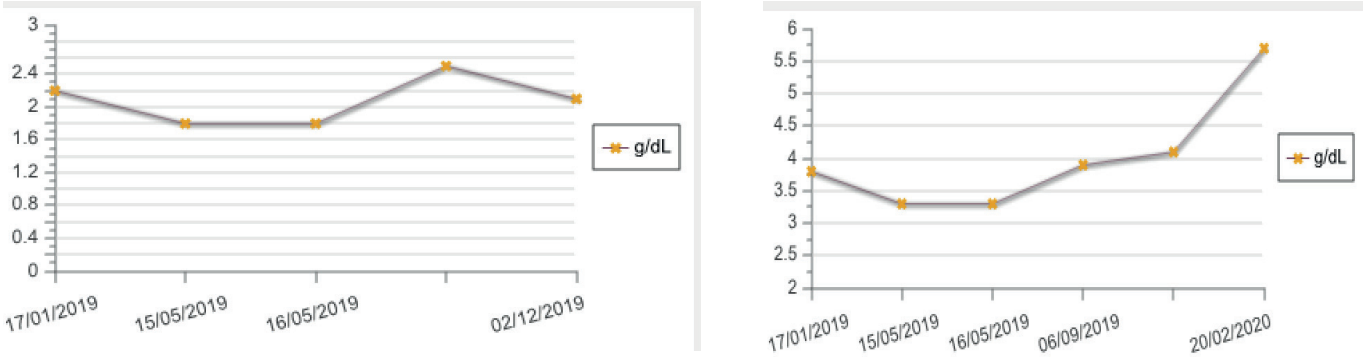
- Propranolol: se ha utilizado en el tratamiento de la linfangiomatosis difusa y malformaciones linfáticas, se cree que causa regulación negativa de la señalización de VEGF.

- Quimioterapia. No está clara la posible transformación maligna de esta enfermedad, se ha relacionado con la aparición de linfomas, sin demostrarse si es una relación fortuita o no. La QT se ha utilizado en casos de LIP asociados a Linfoma no Hodgkin con resolución de la enteropatía pierde proteínas, con mecanismo aún desconocido[12,13].

- Cirugía: su papel es muy limitado en el tratamiento de esta enfermedad, podría considerarse en casos de linfangiectasias segmentarias y muy localizadas[5].

En nuestro caso, se optó por infusiones de albúmina intravenosa periódicas y diuréticos orales. La paciente se ha mantenido estable,

Gráfico 1: *Evolución de Albúmina (izq) y proteínas totales (dcha) tras inicio de albúmina iv*



con hipoalbuminemia mantenida y mejoría significativa de las proteínas totales, como puede objetivarse en el gráfico 1. No ha presentado nuevos episodios de ascitis, edemas incapacitantes o infecciones oportunistas. Actualmente en tratamiento con: infusiones de albumina 60g cada 20 días , vitamina D intramuscular cada 2 meses, aceite MCT 60ml/día, modulo proteínas 40gramos diarios, tocoferol diario, DHA, EPA, omega 6, Vit b12 mensual, suplementos nutricionales orales exentos grasas.

Especial mención requiere la LIP y el embarazo, tan solo existen un par de casos descritos, en los que se hace hincapié en la necesidad de una estricta adherencia al tratamiento dietético, un adecuado manejo de los síntomas y de las alteraciones analíticas que puedan verse asociadas; como se realizó con la paciente del caso que nos ocupa[14].

CONCLUSIONES:

- El manejo nutricional de estos pacientes es clave para el control de la enfermedad; se ha demostrado la efectividad en la prevención de complicaciones potencialmente graves y el mantenimiento de una aceptable calidad de vida.
- Requiere el mantenimiento de la dieta permanentemente y de manera estricta a pesar de ser una dieta de difícil cumplimiento, pudiendo aparecer los síntomas tras su suspensión.
- Calidad de vida a menudo alterada por el edema, linfedema y astenia.
- Pronóstico variable, no aclarado su potencial malignización.
- Es necesario un seguimiento multidisciplinar del paciente, con monitorización clínica y analítica, valorando las complicaciones potencialmente graves.
- En cuanto a las terapias disponibles en caso de no controlar la enfermedad con la terapia nutricional, no existe un consenso claro, en la bibliografía hay recogidos casos tratados con: diuréticos y albumina intravenosa, Octreotide, inhibidores mTOR, ácido tranexámico, antiplasmina, propranolol, quimioterapia e incluso cirugía.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Grand RJ. Protein losing gastroenteropathy. Post TW, ed. UpToDate. Grover S: UpToDate Inc. https://www.uptodate.com (Accessed on May 02, 2020).

2. Ingle SB and Hinge CR. Primary intestinal lymphangiectasia: Minireview. World J clinical cases 2014 October 16; 2(10): 528-33.

3. Orphan disease. Waldmann disease . Last update 2019. Vignes S.

4. Kotaro S, Noriyasu M, Masanori M, Osamu Y and Kimikazu H. Late- Onset primary intestinal lymphangiectasia successfully managed with octeotride: a case report. Ann Vasc Dis Vol.5, No.1; 2012; pp96–99.

5. Vignes S and Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldman´s disease). La revue de medicine interne 39 (2018) 580-585.

6. Vignes S and Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldman´s disease). Orphanet journal of rare disease 2008, 3:5.

7. Campos C, Fernández-Argüelles A, Rabat J y Sendón A. Dietoterapia en paciente con linfangiectasia intestinal primaria y ascitis quilosa de repetición. Nutr Hosp. 2007;22:723-25.

8. Ballinger AB, Farthing MJ. Octreotide in the treatment of intestinal lymphangiectasia. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998;10:699–702.

9. Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Ibuka T, Miyazaki T and Fukao T. Everolimus for Primary intestinal lymphangiectasia with protein-losing enteropathy. Pediatrics, 137 (3), e20152562. 2016.

10. Balaban VD, Popp A, Grasu M, Vasilescu F, Jinga M. Severe refractory anemia in primary intestinal lymphangiectasia. A case report. J. Gastrointestin. Liver Dis. 2015; 24: 369–73.

11. MacLean JE, Cohen E, Weinstein M. Primary intestinal and thoracic lymphangiectasia: A response to antiplasmin therapy. Pediatrics 2002; 109: 1177–80.

12. Broder S, Callihan TR, Jaffe ES, Devita VT, Strober W, Bartter FC and Waldmann TA. Resolution of longstanding protein-losing eenteropathy in a patient with intestinal lymphangiectasia after treatment for malignant lymphoma. Gastroenterology, 1 Jan 1981, 80(1):166-168.

13. Shpilberg O, Shiimon I, Bujanover Y and Ben-Bassat I. Remission of malabsorption in congenital intestinal lymphangiectasia following chemotherapy for lymphoma. Leuk Lymphoma, 1993 Sep; 11 (1-2):147-

14. Quemere P, Descargues G, Verspyck E, Marpeau L. Waldman disease and pregnancy. J Gynecol Obstet Biool Preprod (Paris). 2000 Sep; 29 (5): 517-9.

Caso 56 UN RETO NUTRICIONAL: PACIENTE CON FALLO INTESTINAL

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

León Utrero, S; Redondo Torres, E; Andreo López, MC; Serrano Laguna, MC; López-Mezquita Torres, E; Fernández Soto, ML

- *Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada*

CASO CLÍNICO:

Presentamos el caso de una mujer de 60 años derivada a Consultas de Nutrición para realizar una valoración nutricional tras un reciente ingreso hospitalario por pancolectomía programada.

Como antecedentes de interés destaca:

- Antecedentes Familiares: Padre con Ca de Colon a los 80 años. Hermana con carcinomatosis peritoneal de origen apendicular a los 40 años.
- Historia oncológica: Diagnosticada de adenocarcinoma de colon en el año 2010 realizándose sigmoidectomía. Recidiva tumoral sobre la anastomosis en el año 2012 completándose una hemicolectomía izquierda. Posteriormente, en 2014 y 2016 varias recidivas, pólipos con displasia de alto grado, tratados a través de resección endoscópica. Además, en el año 2015 y 2016, se interviene de metastasectomías pulmonares izquierda y derecha. Posteriormente completa 12 ciclos de quimioterapia con FOLFOX. Desde aquel momento se mantiene estable en su enfermedad, hasta que en junio de 2019 se detecta nueva recidiva neoplásica sobre la anastomosis quirúrgica, por lo que se ingresa para realización de pancolectomía + anastomosis con reservorio ileoanal + ileostomía de protección. Dicho ingreso cursa con un postoperatorio tórpido tras desarrollar un hematoma en la pared abdominal con necesidad del drenaje del mismo.
- Hipertensión arterial, de larga data y con buen control domiciliario.
- Otros AP: Estenosis del canal lumbar y cervical. Parálisis facial derecha. Secuelas de poliomielitis.
- Tratamiento habitual: omeprazol 20 mg, calcio oral 1 al día, y tanagel 250 mg al día.

A la anamnesis, la paciente refiere que desde hace tres meses tras el último ingreso presenta pérdida de apetito marcada acompañada de pérdida progresiva de peso. Presenta un débito muy alto por la ileostomía, de hasta 2500 ml al día con importante repercusión tanto clínica como analítica. A consecuencia de esto la paciente acude casi semanalmente al servicio de Urgencias requiriendo reposición hidroelectrolítica intravenosa periódica. En ocasiones asocia náuseas, sin vómitos. No otra sintomatología asociada. Realizamos registro dietético de las últimas 24 horas donde destaca una ingesta escasa que no cubre los requerimientos calórico-proteicos de la paciente.

En la exploración: TA: 98/81 FC: 96 l.p.m Afebril. Peso actual: 61.5 kg Peso habitual: 70 kg %PP: 12.14% en 3 meses. Requerimientos energéticos: 1890 kcal. Requerimientos proteicos: 76 g. Presenta regular estado general, con importante deshidratación de piel y mucosas. Signo del pliegue positivo. Portadora de bolsa

de ileostomía en buen estado. Sin edemas en miembros inferiores.

En la analítica que aporta en consulta destaca hiponatremia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipoproteinemia y déficit de vitamina D.

Analítica septiembre de 2019: Glucosa: 78 mg/dl, Proteínas totales: 5.7 g/dl, Albumina: 2,9 g/dl, Na: 128 mEq/L, K: 2,5 mEq/l, Magnesio: 0,88 mg/dl, Vitamina D: 4,2 ng/ml, Hierro: 39 µg/dl, Proteína C reactiva: 12,9 mg/L, Prealbúmina: 17,3 mg/dl.

Con todo lo anteriormente descrito llegamos a los siguientes **juicios clínicos:**

- Adenocarcinoma de colon con pancolectomía total por múltiples recidivas
- Ileostomía de alto débito con repercusión clínico-analítica
- Desnutrición calórico-proteica
- Déficit de vitamina D severo

Ante esta situación, se establecen las **siguientes intervenciones:**

Iniciar soporte nutricional con suplementos nutricionales orales con fórmula específica para pacientes con disfunciones de la mucosa intestinal o colónica.

Se pauta tratamiento antidiarreico con loperamida 2 mg 2 comprimidos cada 8 horas y codeína cada 8 horas.

Iniciamos suplementos orales de potasio y de magnesio e hidroferol 0,266 mg 1 ampolla cada 15 días.

Además, dada la severidad del caso, se presenta en sesión clínica y se propone manejo semanal-quincenal en hospital de día para soporte hídrico y de electrolitos intravenoso.

En noviembre de 2019 acude por primera vez a hospital de día para reposición hidroelectrolítica. Se extrae analítica a su llegada y en función de los resultados de la misma se pauta tratamiento intravenoso. Durante el mes de noviembre acude semanalmente dado que persiste débito alto (2500 ml al día) y alteraciones electrolíticas importantes (hipopotasemia e hipomagnesemia severas fundamentalmente). A partir del mes de diciembre las visitas se comienzan a espaciar cada quince días dada la mejoría tanto clínica como analítica de la paciente y posteriormente son mensuales hasta el mes de marzo. Ahí, dada la situación especial COVID 19 se continúa seguimiento telefónico de la paciente y acude a hospital de día nuevamente a los dos meses desde la última visita (mayo de 2019), sin detectarse complicaciones analíticas o clínicas (Tabla 1).

Dada la buena evolución clínica (disminución del débito, mejoría del estado general y estabilización en el peso), y analítica (mejoría del perfil nutricional y de electrolitos), se decide continuar seguimiento en Consultas Externas de Nutrición.

DISCUSIÓN:

Se define fallo intestinal como la reducción de la función intestinal por debajo del mínimo necesario para la absorción de macronutrientes y/o agua y electrolitos, de forma que es necesaria la suplementación intravenosa para mantener la salud y el crecimiento. Cuando la reducción de la función intestinal no implica necesidad de suplementación intravenosa se habla de insuficiencia intestinal.

Según la ESPEN, desde el punto de vista funcional, se clasifica el fallo intestinal como:

Tabla 1: Evolución nutricional durante su estancia en Hospital de Día

Visita a Hospital de Día	Noviembre de 2019	Diciembre de 2019	Enero de 2020	Febrero de 2020	Marzo de 2020	Mayo de 2020
Glucosa (mg/dl)	103	114	111		117	95
Creatinina (mg/dl)	0.63	0.7	0.62	0.64	0.57	0.79
P. totales (g/dL)	6.5	6.9	7.3	7.7	7.9	8.4
Albúmina(g/dL)	3.1	3.4		4	4	3.9
Sodio (meq/L)	138	129	138	137	136	135
Potasio(meq/L)	3.1	3.6	4.03	3.9	3.8	3.8
Ca corregido (mg/dl)	9.5	9.4	9.9	9.7	9.2	9.8
Fósforo (mg/dl)	2.9	2.5	3.6	3.4	2.9	2.2
Magnesio (mg/dl)	0.9	1.2	1.42	1.6	1.62	1.9
Colesterol total (mg/dL)		147			167	197
Vitamina D (ng/ml)	4.2					25.3
Prealbúmina (mg/dL)	13.4				18.4	33.1
Débito aprox. por ileostomía (ml)	2000-2500	2000	1800	1800	1300-1600	1500
Tratamiento en Hospital de Dia	1000 ml de SSF + 20 mEq de ClK + 2 ampollas de Sulfato de Magnesio	1000 ml de SSF + 1 ampolla de Sulfato de Magnesio.	750 ml de SSF + 1 ampolla de Sulfato de Magnesio	1 ampolla de sulfato de magnesio	1 ampolla de sulfato de magnesio	No se administra tratamiento
Tratamiento domiciliario	SON fórmula específica + Loperamida 2 mg 2 cp cada 8 horas + codeína 1 cp cada 8 horas + Magnesio y Potasio oral	SON específicos + loperamida 2 mg 2-1-1 + codeína 1 cada 12 horas + magnesio oral	SNO fórmula específica + loperamida 2 mg 1-2-1 + magnesio oral	SNO fórmula específica + loperamida 2 mg 1-1-1 + magnesio oral	SNO fórmula específica + loperamida 2 mg 1-1-1 + magnesio oral	SNO fórmula específica + loperamida 2 mg 0-1-1 + magnesio oral

- Tipo I: agudo y de corta duración, con frecuencia autolimitada.
- Tipo II: es la prolongación de una situación aguda, en pacientes inestables que requieren suplementación intravenosa durante semanas o meses.
- Tipo III: crónico, en pacientes estables que requiere suplementación intravenosa durante meses o años. Puede ser irreversible o reversible.

Por su parte, los tipos I y II pueden considerarse situación aguda y es esperable que el paciente pasado un tiempo logre la autonomía intestinal.

Fisiopatológicamente, el fallo intestinal puede clasificarse en cinco grandes grupos:

- Síndrome de intestino corto (causa más frecuente)
- Fístula intestinal
- Dismotilidad intestinal
- Obstrucción mecánica
- Enfermedad extensa de la mucosa.

Las resecciones intestinales múltiples, como en el caso de nuestra paciente, son una de las principales causas de síndrome de intestino corto, que ocasionan un estado de desnutrición por la imposibilidad de cubrir los requerimientos básicos y por el déficit de distintos micronutrientes. Cada segmento del intestino tiene funciones diferentes y por tanto tendrá repercusiones clínicas y analíticas diferentes en el paciente según la parte afecta y según la longitud del tramo intestinal.

Además de eso, entre los factores pronósticos descritos en la insuficiencia intestinal asociada al SIC se encuentran: la presencia de colon, la ausencia de válvula ileocecal o la edad del paciente.

El tratamiento nutricional precoz es clave para una óptima evolución en pacientes con SIC. En fases agudas o tempranas es fundamental el aporte hidroelectrolítico correcto para contrarrestar las pérdidas por la diarrea. Posteriormente, el soporte nutricional (oral, enteral o parenteral) dependerá de la gravedad. Como tratamiento farmacológico clásicamente se dispone de inhibidores de la hipersecreción gástrica como los antagonistas de H2 o inhibidores de la bomba de protones y de antidiarreicos para enlentecer el tránsito intestinal como la codeína o la loperamida. En los últimos años, disponemos de nuevas estrategias terapéuticas como los análogos de la somatostatina (octreótide) que inhiben las secreciones gastrointestinales y reduce la motilidad intestinal o incluso, el trasplante intestinal.

BIBLIOGRAFÍA:

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.

Gomollón, F. Síndrome del intestino corto. Fracaso intestinal. Gastroenterología y Hepatología, 2012, págs. 357-365.

Kelly, D. G, Tappenden, K. A, Winkler, M. F. Short bowel syndrome: Highlights of patient management, quality of life, and survival. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2014;38(4), 427-437. 4. Brad W. Warner. The Pathogenesis of Resection-Associated Intestinal Adaptation. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2016;2(4): 429–438.

Pironi L, Arends J, Baxter J, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure; Acute Intestinal Failure Special Interest Groups of ESPEN. Clin Nutr. 2015;34(2):171-80.

Rodríguez, A; Cánovas, G. Síndrome de intestino corto en adultos. Tratamiento nutricional. Endocrinol Nutr 2004;51(4):163-72

Stanislaw K. et al. Management of acute intestinal failure: A position paper from the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) Special Interest Group. Clinical Nutrition 35 (2016) 1209-1218

Tappenden KA. Pathophysiology of short bowel syndrome: considerations of resected and residual anatomy. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014 May;38(1 Suppl):14S-22S. doi: 10.1177/0148607113520005. Epub 2014 Feb 5. Review. PubMed PMID: 24500909.

Caso 57

NUTRICIÓN PARENTERAL DOMICILIARIA EN PACIENTE CON MIOCARDIOPATÍA DILATADA Y DISFUNCIÓN SISTÓLICA SEVERA. UN RETO TERAPÉUTICO

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Prior Sánchez, I; Moreno Martínez, M; Contreras Bolívar, V; de Dama Medina, M; de Dios Barranco, J; Segarra Balao, A; Arraiza Irigoyen, C; Martínez Ramírez, MJ

- *UGC Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Jaén*

INTRODUCCIÓN:

La nutrición parenteral domiciliaria (NPD) es un tratamiento seguro y eficaz para mantener un estado nutricional óptimo y mejorar la calidad de vida, pero únicamente cuando los pacientes candidatos han sido seleccionados adecuadamente (1). Por ello, es fundamental que se cumplan una serie de requisitos. Las guías ASPEN de 2002 ponen de manifiesto que las indicaciones del soporte nutricional especializado domiciliario son las mismas que las del hospitalario (2). En el caso de la NPD, estará indicada cuando el tracto gastrointestinal no es funcionante o accesible, así como en los enfermos que no pueden nutrirse adecuadamente mediante dieta oral o nutrición enteral (grado de recomendación B). La causa más frecuente de fallo intestinal es la disminución de la superficie de absorción intestinal o síndrome de intestino corto. Puede originarse como consecuencia de una enfermedad de Crohn, enteritis rádica, tumores, traumatismos, enterocolitis necrotizante, malformaciones congénitas, etc, o tal como ocurre en nuestro caso, ser secundario a una isquemia mesentérica (3). Aunque la vía de elección, en pacientes con patología cardíaca, sería la oral o la enteral (4), en nuestro paciente no se pudo administrar de forma que cubriera los requerimientos, por lo que se tuvo que optar por una nutrición parenteral. La complejidad de nuestro caso, radica, en la limitación del volumen necesaria para evitar una descompensación de su miocardiopatía dilatada de base.

Antecedentes y enfermedad actual:

Paciente de 53 años con **Antecedentes Personales:**

- Cardiopatía isquémica con IAMCEST en Agosto 2017 con enfermedad severa de los 3 vasos. Lechos distales de todos los vasos finos y enfermos. Insuficiencia Mitral moderada. Insuficiencia cardiaca con función sistólica deprimida en Grado Funcional III. Miocardiopatía dilatada de origen isquémico con disfunción sistólica severa ventrículo izquierdo (FEVI 23%).

- Shock cardiogénico en Diciembre 2017. Implantación de Desfibrilador Automático Implantable (DAI) monocameral en Enero 2018, para prevención primaria de muerte súbita cardíaca (Disfunción ventricular severa + Taquicardia ventricular no sostenida -TVNS- episódica asintomática).

- Enfermedad arterial periférica: oclusión de arteria femoral superficial derecha, oclusión de femoropoplítea miembro inferior derecho repermeabilizadas, ectasia aórtica infrarrenal 26 mm.

- Ateromatosis de ambos ejes carotideos que no condiciona estenosis significativa

- Cirugía de columna lumbar en mayo 2014, hernia discal L2-L3 y radiculopatía secundaria motora.

- En Agosto 2018 nuevo ingreso en shock cardiogénico desencadenado por síndrome diarreico crónico asociado a episodios de ángor intestinal. Se deriva a Madrid (Hospital Gregorio Marañón) para valoración de trasplante cardíaco que tras estudio completo se desestima por la comorbilidad vascular y estado de desnutrición mixta severa.

- Durante su último ingreso en Madrid, se realiza estudio completo de síndrome diarreico crónico y dolor posprandial. Se diagnostica finalmente de ***enteritis isquémica/isquemia mesentérica crónica no oclusiva en relación con enfermedad de microvasos intestinales*** (menos probable bajo gasto). Se coloca vía central y se deriva a Hospital de referencia para planificar Nutrición Parenteral Domiciliaria. Es el momento que nuestra Unidad entra en contacto con el paciente.

Exploración física:

Inicial- primera consulta-:

- Aceptable estado general. TA: 85/55. FC. 73 lpm. No edemas maleolares.
- Peso: 64.69 KG. * Talla: 170 * IMC: 21.9 kg/m2.
- BIVA: Angulo de fase: 4.7 (Cuadrante superior derecho)
- RZ: 682.7 XC: 56.3 Hidratación: 73.1 % ASMM: 17.4 Kg. SMI: 7.7 kg/m²

Exploraciones complementarias:

- Colonoscopia: colitis segmentaria y edema mucoso y linfangiectasia en recto-sigma. Biopsia normal, sin displasia.
- Gastroscopia con hernia de hiato, gastritis: biopsia gastritis crónica superficial, duodenitis crónica.
- Cápsula: enteritis de posible etiología isquémica. Portador de catéter para alimentación parenteral
- AngioTC: sin alteraciones de la vascularización esplácnica de grandes vasos (posibilidad de efecto de bajo gasto +/- lesión de pequeño vaso).
- Analítica: Ver figura 1.

Juicio clínico:

- ***Miocardiopatía dilatada de origen isquémico.***
- ***Enteritis isquémica por enfermedad de pequeño vaso.***
- ***Desnutrición severa proteico-calórica relacionada con enfermedad***
- ***Soporte nutricional parenteral domiciliario***

Tratamiento actual:

- AAS 100 mg
- Simvastatina 10 mg
- Candesartan 4 mg: 1/2 comp a diario
- Carvedilol 6,25 mg 1 comp cada 12 horas
- Espironolactona 25 mg 2 comp al día
- Furosemida 40 mg: 1 comprimido y medio
- Ivabradina 7,5 mg 1comp cada 12 horas
- Simvastatina 10 mg
- Omeprazol 20 mg 1 comp al día
- Fentanilo 50 parches/72 horas
- Hidroferol una capsula cada 15 días
- Survimed OPD (solamente toma 1 al día)
- pixaban 5 mg 1 comp cada 12 horas
- DAI

Figura 1: *Analítica inicial*

HEMOGRAMA COMPLETO

Hematies (recuento)	* 3.53	x 10^6/µL
Hemoglobina	* 10.5	g/dL
Hematocrito	* 33.9	%
Volumen corpuscular medio	96.0	fL
Hemoglobina corpuscular media	29.7	pg
Concentracion de hemoglobina corpuscular media	* 31.0	g/dL
Dispersion de hematies (volumen)	* 16.8	%
Plaquetas (recuento)	339	x 10^3/µL
Volumen plaquetario medio	11.9	fL
Leucocitos (recuento)	* 9.87	x 10^3/µL
Neutrofilos (porcentaje)	48.00	%
Linfocitos (porcentaje)	40.90	%
Monocitos (porcentaje)	7.60	%
Eosinofilos (Porcentaje)	2.60	%
Basofilos (porcentaje)	0.90	%
Neutrofilos (recuento)	4.74	x 10^3/µL
Linfocitos (recuento)	* 4.04	x 10^3/µL
Monocitos (recuento)	0.75	x 10^3/µL
Eosinofilos (recuento)	0.26	x 10^3/µL
Basofilos (recuento)	0.09	x 10^3/µL

Glucosa	* 71	mg/dL	[74 - 106]
Albumina	* 2.8	g/dL	[3.5 - 5.2]
Urea	32	mg/dL	[16 - 50]
Creatinina	0.70	mg/dL	[0.70 - 1.20]
Filtrado glomerular/1;73 m^2 (estimado)	125	mL/min	[60 - 130]
Colesterol	* 88	mg/dL	[100 - 200]
Colesterol de HDL c.sust.(sin precipitación)	* 48	mg/dL	[>= 55]
Colesterol de LDL (calculado)	* 27	mg/dL	[100 - 160]
Triglicéridos	62	mg/dL	[30 - 150]
Bilirrubina total	0.38	mg/dL	[<= 1.40]
Sodio	138	mEq/L	[136 - 145]
Potasio	4.1	mEq/L	[3.5 - 5.1]
Fosfatasa alcalina	116	U/L	[40 - 129]
Aspartato transaminasa	13	U/L	[<= 40]
Alanina transaminasa	14	U/L	[<= 41]
Gamma glutamiltransferasa	26	U/L	[8 - 61]
Calcio	8.6	mg/dL	[8.6 - 10.0]
Calcio (corregido; albumina)	9.5	mg/dL	[8.5 - 10.5]
Fosforo	3.7	mg/dL	[2.5 - 4.5]
Magnesio	1.66	mg/dL	[1.60 - 2.60]
Hierro	64	µg/dL	[33 - 193]
Proteina C reactiva	* 9.4	mg/L	[0.0 - 5.0]
Prealbumina	24.7	mg/dL	[20.0 - 40.0]
Ferritina	243.0	ng/mL	[30.0 - 400.0]

Tratamiento nutricional:

Se instaura soporte nutricional parenteral ajustado a requerimientos y con restricción máxima de volumen para evitar sobrecarga. Además se añade ampolla de glutamina que aporta 4 gramos extra de nitrógeno. En la figura 2, se puede observar con detalle la composición de la NPD.

Figura 2: *Composición de la bolsa de NPD*

INFORMACIÓN DE LA DIETA

Fecha Adminis.:	10/10/2018	Tipo dieta:	-	Volumen total (ml):	1150.0
Kcalorías totales:	1540.0	Via Administracion:	central	Volumen purga (ml):	0.0
Fecha Elabor.:	08/10/2018	Velocidad inf.	95.83	Tiempo infusion (h.)	12.0
Osmolaridad:	1899.01				

Componente	Uni./dia	Uni./kg	Componente	Uni./dia	Uni./kg	Componente	Uni./dia	Uni./kg
N (g)	14.8	0.0	Aminoacidos (g):	85.0	0.0	Glucosa (g):	175.0	0.0
Lípidos (g):	50.0	0.0	Na mEq:	75.05	0.0	Cl mEq:	90.03	0.0
K mEq:	60.0	0.0	Fósforo mmol:	3.75	0.0	D.glutamina (g):	10.0	0.0
Mg mEq:	15.0	0.0	Selenio mg:	0.03	0.0	Ca mEq:	15.0	0.0
Zn mg:	16.5	0.0	Acetato mEq:	113.65	0.0	Sulfato mEq:	0.3	0.0

Producto	Volumen (mL)
AMINOVEN 15% 500 ml	500.0 ml.
DIPEPTIVEN 50ml	50.0 ml.
SMOFlipid 20% 250ml	250.0 ml.
DEXTROSA 70% 250ml	250.0 ml.
HYPERLITE 75 ml	75.0 ml.
CERNEVIT 5ml	5.0 ml.
ADDAMEL N 10ml	10.0 ml.
OLIGO-ZINC amp. 10 ml	10.0 ml.

Evolución:

Tras nuestra valoración, y cálculo de los requerimientos, se instauró soporte nutricional parenteral domiciliario individualizado. Se mantuvo ingesta oral que tolerase (limitada fundamentalmente por dolor de tipo anginoso posprandial y se añadió suplemento oral oligomérico -solo consiguió tolerar uno al día-. El paciente mantuvo seguimiento en nuestra unidad, durante 6 meses, en los cuales se objetivó una recuperación del estado nutricional, (mejora de parámetros bioquímicos: - Albúmina 3,9 g/dL Prealbúmina 20,7 mg/dL- y ganancia ponderal de + 2kg), pudiendo reducir NPD de forma intermitente. Posteriormente, el paciente se trasladó definitivamente a Madrid, donde permanece en seguimiento activo.

DISCUSIÓN:

La NPD es un tratamiento efectivo para conservar un estado nutricional óptimo y mejorar la calidad de vida, pero es imprescindible seleccionar los pacientes de forma individualizada, teniendo que cumplir con una serie de requisitos (referidos al enfermo, al entorno sociosanitario y al sistema sanitario (1-3). En pacientes con patología cardíaca, la nutrición parenteral no es la vía de elección, sin embargo, estaría indicada en la caquexia cardíaca o como nutrición complementaria cuando existe intolerancia o contraindicación a la nutrición enteral (4).

Con respecto a la composición de la fórmula, se recomienda, aunque con un bajo grado de evidencia emplear suplementación de glutamina (4-5). La glutamina es la mayor fuente de energía para el miocito, vía conversión a glutamato, protegiendo además a la célula miocárdica de la isquemia en situaciones críticas. También, se aconseja la administración de 1 g/ día de w-3 (EPA+DHA), en forma de aceite de pescado, ya que puede prevenir la muerte súbita en el tratamiento del síndrome coronario agudo y también puede contribuir a una disminución de los ingresos hospitalarios, por eventos cardiovasculares, en la insuficiencia cardíaca crónica (4-5). En nuestro paciente ambas recomendaciones se llevaron a cabo, y la evolución fue favorable.

BIBLIOGRAFÍA:

1. ASPEN Board of Directors and the Standards for Specialized Nutrition Support Task Force. Standards for specialized nutrition support: home care patients. Nutr Clin Pract 2005; 20: 579-90.
2. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients. JPEN 2002; 26: 1SA-138.
3. Grupo NADYA. Guía de nutrición enteral domiciliaria en el Sistema Nacional de Salud. SANIDAD 2009. Ministerio de Sanidad y Política Social.
4. Jiménez FJ, Cervera M, AL Blesa Malpica M. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólicoespecializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Paciente cardíaco. Med Intensiva. 2011;35(Supl 1):81-85.
5. Sandek A, Doehner W, Anker SD, Von Haehling S. Nutrition in heart failure: an update. Curr Opin Clin Nut r Metab Care.2009;12:384-91.

Caso 58 NO ES UN TCA TODO LO QUE VOMITA

Premio al mejor Caso Clínico de Nutrición

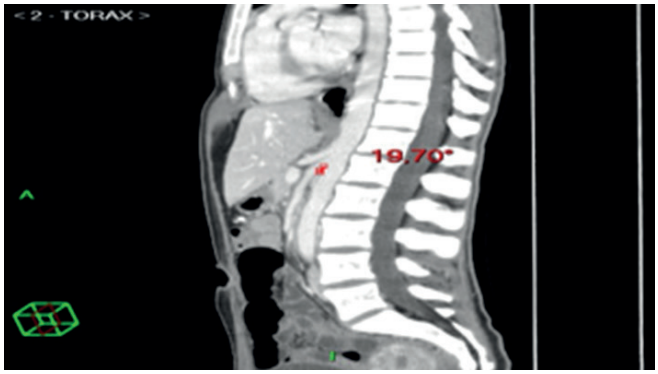
AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Alzás Teomiro, CM.; Rebollo Román, Á; Alcántara Laguna, MD; Calañas Continente, A; Molina Puerta, MJ

- *Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba*

CASO CLÍNICO:

Presentamos el caso de una paciente de 18 años que acude a Urgencias por dolor abdominal y vómitos incoercibles con deterioro del estado general. Asocia una pérdida importante de peso (5 Kg en 2 meses) con disminución de la ingesta.



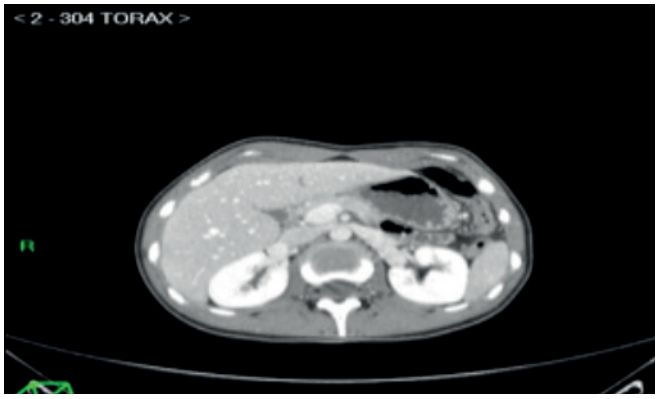
Entre los antecedentes personales de la paciente, refería una historia de vómitos de naturaleza mucosa desde los 9 años, requiriendo un ingreso a los 11 años con estudio complementario normal (TC abdominal, enteroRMN y analítica), siendo diagnosticada de síndrome de vómitos cíclicos. Desde entonces presentó una similar situación, con periodos de empeoramiento intermitentes sin desencadenante aparente. La paciente además presentaba unos rasgos de aparente relevancia clínica: deportista, y buen expediente académico.

Ingresa para estudio en Aparato Digestivo. Peso: 42 Kg; Talla: 1,62 m. IMC: 16 Kg/m^2. Datos analíticos de desnutrición calórica moderada.

Se consulta con Psiquiatría ante sospecha de trastorno de la conducta alimentaria (TCA). La paciente niega distorsión del esquema corporal, conductas purgativas, uso de anorexígenos o hiperactividad física, descartándose TCA.

Se repite estudio con TC craneal, tóraco-abdominal y enteroRMN que son normales. En angioTC abdominal se observa que la arteria mesentérica superior (AMS) forma un ángulo agudo con la aorta, quedando entre ambos vasos la vena renal izquierda (VRI) con calibre reducido. La vena ovárica izquierda está dilatada en todo su trayecto hacia pelvis, donde existen numerosas varices.

La compresión de la vena renal izquierda por la AMS, o síndrome del cascanueces, hace sospe-



char también compresión duodenal por la AMS por lo que se solicita un tránsito intestinal. Sin embargo, es informado como normal.

Tras embolización de la vena ovárica y colocación de stent en VRI mejora el dolor abdominal de la paciente. Recibe el alta con recomendaciones dietéticas y suplementación oral, evidenciándose ganancia de peso en la cita de revisión en la consulta de Nutrición.

6 meses después vuelve a ingresar por intolerancia oral y vómitos. Se solicita un nuevo tránsito intestinal, que ahora objetiva dificultad al paso de contraste por tercera porción duodenal con compresión extrínseca de la misma. Estos hallazgos sugieren compresión de la tercera porción duodenal por la AMS, el llamado síndrome de pinza aorto-mesentérica (síndrome de Wilkie).

Se opta por tratamiento quirúrgico realizándose un descruzamiento duodenal con duodeno-yeyunostomía laterolateral, resolviéndose el cuadro.

En la revisión ambulatoria, 10 meses después, la paciente presenta mejor estado nutricional, ganancia de peso y no ha aparecido ningún nuevo período de vómitos. Parámetros nutricionales sin alteraciones. Peso actual: 49 Kg. IMC: 18,7Kg/m^2.

DISCUSIÓN:

El síndrome de la pinza aortomesentérica o síndrome de Wilkie, es una causa poco frecuente de oclusión intestinal alta, caracterizado por la oclusión de la tercera porción duodenal debido a un estrechamiento en el ángulo que forman la arteria aorta abdominal y la arteria mesentérica superior.

Fue descrito por primera vez en 1861 y cuenta con una frecuencia extremadamente baja, con una incidencia aproximada del 0,2%. Es más frecuente en mujeres y adultos jóvenes, y en la mayoría de los casos existe una pérdida de peso acusada previa al diagnóstico.

El principal mecanismo propuesto para la aparición de este síndrome es la disminución o pérdida de la grasa mesentérica, que sirve como delimitador del espacio formado entre los vasos anteriormente mencionados.

Se ha asociado la aparición de este síndrome a la infección por VIH, a determinadas neoplasias, a la diabetes mellitus, a traumatismos, a la cirugía de la escoliosis y a la pérdida brusca de peso, evidenciándose recientemente en la literatura casos ligados a la cirugía bariátrica.

Los mecanismos propuestos que posibilitarían la obstrucción duodenal son los siguientes: 1) la presencia de un ángulo aortomesentérico agudo (usualmente menor de 25º); 2) un ligamento de Treitz corto que ocasione una posición anormalmente elevada de dicha porción duodenal; 3) la presencia de variantes anatómicas anómalas de la arteria mesentérica superior o de algunas de sus ramas.

Los síntomas que presenta este síndrome son inespecíficos, y la clínica puede presentarse de manera súbita o como cuadro crónico. En ambas presentaciones predominan los síntomas

típicos de oclusión intestinal alta, variando su intensidad, consistentes en: náuseas y vómitos, dolor abdominal de mayor reflejo en epigastrio, pirosis y regurgitación, saciedad precoz, pérdida de peso, y alivio de la clínica con los cambios posturales, especialmente con el decúbito prono y el decúbito lateral izquierdo.

Los pacientes pueden terminar desarrollando esofagitis y/o gastritis asociada a estasis. También cuentan con una mayor prevalencia de úlceras duodenales que la población general (hasta 45%).

Los cuadros que empeoran el pronóstico son secundarios a alteraciones hidroelectrolíticas graves, perforación gástrica o neumatosis gástrica y/o portal.

La exploración física no es específica, siendo más frecuentes la distensión abdominal y las molestias difusas a la palpación. Los parámetros de laboratorio tampoco muestran alteraciones específicas del síndrome, y suelen aparecer alteraciones hidroelectrolíticas en función de la intensidad y cronicidad de los vómitos, así como parámetros compatibles con desnutrición.

El *Gold Standard* para establecer el diagnóstico del síndrome es el angioTC, que acompañado de una alta sospecha por parte del clínico, cuenta con una sensibilidad y especificidad cercanas al 100% si se cumplen los siguientes criterios: 1) obstrucción abrupta en la tercera porción del duodeno, con peristalsis activa, 2) un ángulo aortomesentérico menor a 25° (normal de 38° a 65°) y 3) fijación alta del duodeno por el ligamento de Treitz o variantes anatómicas de la arteria mesentérica superior.

El angioTC ha desplazado como prueba de referencia al tránsito abdominal baritado, que permite objetivar la dilatación de la primera y segunda porción duodenales y la compresión de la tercera, y a la arteriografía, al presentar la primera una mayor sensibilidad y especificidad de manera global.

La ecografía puede representar una alternativa diagnóstica útil al permitir medir el ángulo aortomesentérico, con las ventajas de no exponer al paciente a radiación ionizante, su fácil acceso y su bajo costo, a pesar de ser operador dependiente.

El tratamiento inicial de este cuadro es conservador, y suele presentar una buena respuesta en los cuadros agudos. El abordaje inicial consta de realizar una adecuada reposición hidroelectrolítica en el paciente y nutrir mediante la colocación de una sonda nasogástrica siendo posible la alimentación mediante posiciones que liberen la obstrucción y causen apertura del ángulo aortomesentérico por efectos mecánicos (prono, decúbito lateral izquierdo) o mediante la colocación de una sonda nasoyeyunal.

La cirugía está indicada en los siguientes supuestos: 1) fracaso del tratamiento conservador, 2) enfermedad de larga evolución con pérdida ponderal progresiva y 3) complicaciones asociadas a reflujo biliar y estasis.

La duodenoyeyunostomía es el procedimiento quirúrgico de elección, con una tasa de éxito superior al 90% frente a las otras opciones, que cuentan con mayor número de complicaciones y de fracaso, como la operación de Strong o la gastroyeyunostomía.

BIBLIOGRAFÍA:

– González Hermosillo-Cornejo, D. , Díaz Girón-Gidi, A. , Vélez-Pérez, F. , Lemus-Ramírez, R. , & Andrade Martínez-Garza, P. (2016). Síndrome de

Wilkie. Reporte de un caso. Cirugía y Cirujanos, 85 (1). doi: 10.1016/j.circir.2015.08.009

– Oliva-Fonte, Carlos, Fernández-Rey, Cristina Lidia, Pereda-Rodríguez, Javier, & González-Fernández, Ana María. (2017). Síndrome de Wilkie o pinza aortomesentérica. Revista Española de Enfermedades Digestivas, 109(1), 62-63.

– Martínez, H., Martínez, S., Sánchez-Ussa, S., Pedraza, M., & Cabrera, L. F. (2019). Laparoscopic management for Wilkie´s syndrome. Manejo laparoscópico para el síndrome de Wilkie. Cirugia y cirujanos, 87(S1), 22–27. https://doi.org/10.24875/CIRU.18000571

– Irastorza-Terradillos, I., Álvarez-Abad, I., Santidrián-Martínez, J. and Vitoria-Cormenzana, J. (2010). Dolor abdominal recurrente por síndrome de la arteria mesentérica superior. Anales de Pediatría, 73(3), pp.150-151.

Caso 59

DISFAGIA OROFARÍNGEA ¿SONDA SI O SONDA NO?

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Gallego Casado, C (1); Gómez Liébana, E (1); Ruiz Ruiz, F (2); Aliaga Verdugo, A (1); Megías Baeza, G (1); Valero Arbizu, M (3)

- *(1) Hospital Quirónsalud Sagrado Corazón. Sevilla*
- *(2) Hospital San Juan de Dios. Sevilla*
- *(3) Clínica Oncoavanze. Sevilla*

Recibimos una interconsulta hospitalaria desde Oncología para valorar la colocación de una SNG para nutrición enteral en una paciente con disfagia y pérdida de peso.

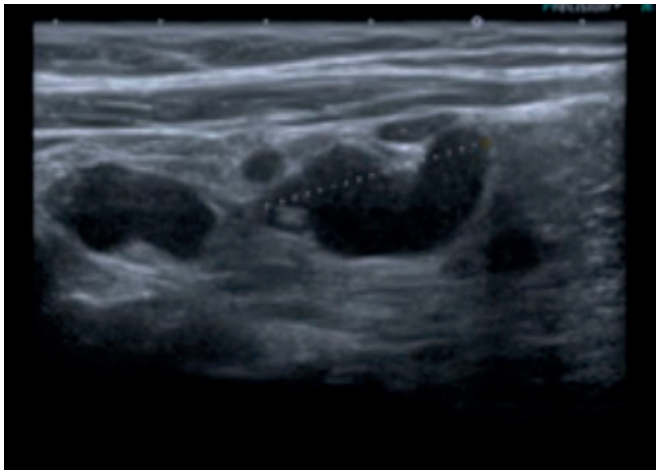
Entre los AP de la paciente destaca que está en seguimiento por Oncología desde hace unos 6 años (2014) por cáncer de mama tratado con quimioterapia y radioterapia en remisión, sin otros antecedentes personales de interés.

Desde hace aproximadamente 2 semanas ingresa en el hospital por clínica respiratoria, fundamentalmente disnea. Inicialmente se descarta infección respiratoria (dada la situación en ese momento se descarta que sea Covid-19 positivo) y se llega al diagnóstico de disnea secundaria a metástasis pulmonares por cáncer de mama, con recaída pleuro-pulmonar, ganglionar, cutánea y probable suprarrenal.

A nuestra llegada realizamos la historia clínica nutricional de la paciente. Refiere pérdida de unos 12kg de peso en los últimos 2 meses (15% del peso, actualmente 67kg – IMC 24.3kg/m2-, con un peso inicial de unos 80kg), confirmando el diagnóstico de desnutrición severa en paciente oncológica con recidiva actual. Ésta pérdida de peso está relacionado con inapetencia pero también con progresiva dificultad para la ingesta de alimentos sólidos y líquidos. Por este motivo Oncología valora el uso de nutrición enteral mediante SNG. No refiere tos, vómitos ni reflujo aunque sí dificultad para tragar. Esta pérdida de peso se había iniciado ya antes del ingreso hospitalario.

En la exploración inicial de área ORL observamos caída del velo del paladar izquierdo. Por este motivo se amplían las pruebas complementarias, incluyendo TC y RM de cráneo incluyendo base; y ecografía. Estas pruebas confirman una adenopatía en cadena yugular interna izquierda de 21x11mm (imagen 1) sugestiva de malignidad que produce paresia del IX y X pares craneales, así como de la cuerda vocal y del nervio recurrente izquierdos. Con estos datos llegamos al diagnóstico de disfagia orofaríngea de origen neuromuscular.

Imagen 1: *Adenopatía yugular izquierda de 21x11, lobulada y con pérdida de hilio graso, sugestiva de malignidad*



Dado que la paciente había estado los días previos tolerando alimentación triturada, está plenamente consciente y no presenta signos iniciales de riesgo para la alimentación oral se opta por intentar realizar una dieta triturada suplementada.

Para confirmar la seguridad de la dieta oral se realiza primero un test del agua (90ml) que es negativo. Posteriormente se realizó el test de volumen-viscosidad siendo seguro para las 3 texturas y presentando dificultad solo para alimentos sólidos.

Para asegurar que la paciente no presentaba ningún déficit nutricional, además de las recomendaciones generales sobre los alimentos asociamos unos 30gr de proteínas solubles en almuerzo y cena + 2 suplementos al día (40gr de proteínas, 600kcal) para una recomendación de unos 100gr de proteínas diarias mínimas (1.5gr de proteína/kg peso).

Es dada de alta con tratamiento esteroideo y quimioterapia, y citada 3 semanas después en Endocrinología.

Durante estas 3 semanas observamos una pérdida de 500gr de peso pero con mejoría de la tolerancia oral tras inicio de la quimioterapia y los esteroides, tomando líquidos y triturados sin incidencias e iniciando la tolerancia a sólidos. Por este motivo mantenemos las recomendaciones nutricionales, aunque la paciente empieza a tolerar sólidos por el olor la paciente no toma carne ni pescado. Se insiste en la toma de huevos, lácteos y legumbres y se mantienen las proteínas solubles en almuerzo y cena. Los meses siguientes termina realizando una alimentación normal, similar a la del resto de su familia.

En la valoración inicial realizamos un test de la marcha (6 minutos) que fue repetido al mes, confirmando el inicio de la recuperación física. Aunque la paciente mantenía una forma física aceptable, para la continuidad y la recuperación de la misma iniciamos un plan de ejercicio consistente en caminar 30min entre 3-5 días a la semana y otros 2-3 días de ejercicios de fuerza (2 ejercicios para miembros superiores y 2 para miembros inferiores) con la idea de ir incrementando la intensidad si es posible.

Tras la mejoría inicial la paciente presenta un rápido deterioro del estado físico general, con progresión de enfermedad hepática y pulmonar por lo que se decide suspender la quimioterapia por parte de Oncología. Aunque no vuelve a presentar disfagia, la paciente presenta de nuevo inapetencia y dificultad para la alimentación habitual, con pérdida de unos 15kg de peso en 5 meses (peso 53kg, IMC 19) con diagnóstico final de caquexia oncológica. Dada la mala evolución y la finalización de los tratamientos decidimos no plantear alternativas nutricionales como sondas de nutrición, al no considerarse un cuadro reversible. Se sugiere el uso de megestrol para incrementar la ingesta alimentaria a gusto de la paciente, sin buena respuesta. Finalmente la paciente fallece unos 10 meses después del primer ingreso.

Como conclusión destacamos dos puntos. El primero es la importancia de una buena anamnesis nutricional y exploración física para detectar los problemas y plantear diferentes alternativas. La segunda es que aunque la sonda nasogástrica es una herramienta fundamental en nutrición, con paciencia y una buena historia clínica en casos seleccionados podremos prescindir de ella con seguridad y ofrecer al paciente otros métodos válidos y más cómodos.

BIBLIOGRAFÍA:

1. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M; Academy Malnutrition Work Group; A.S.P.E.N. Malnutrition Task Force; A.S.P.E.N.

Board of Directors. Consensus statement: academy of nutrition and dietetics and american society for parenteral and enteral nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2012;36(3):275–83.

2. Rebollo Perez MI, Rabat Restrepo JM, Olveira Fuster G, et al. Guía clínica para la atención al paciente con disfagia orofaríngea.
3. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition –An ESPEN consensus statement.Clin Nutr. 2015;34(3):335-40.
4. Kim JM, Sung MK. The Efficacy of Oral Nutritional Intervention in Malnourished Cancer Patients: a Systemic Review. Clin Nutr Res. 2016;5(4):219-236.
5. Sasso JP, Eves ND, Christensen JF, Koelwyn GJ, Scott J, Jones LW. A framework for prescription in exercise-oncology research. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2015;6(2):115-24.
6. Segal R, Zwaal C, Green E, Tomasone JR, Loblaw A, Petrella T, et al. Exercise for people with cancer: a clinical practice guideline. CurrOncol. 2017;24(1):40-46.

Caso 60

FEN-PHEN: CONSECUENCIAS TARDÍAS EN UN CASO DE TCA TIPO ANOREXIA Y DIFICULTADES EN SU ABORDAJE NUTRICIONAL

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Guardia Baena, J; Novo Rodríguez, C; Muñoz Garach, A; Tenorio Jiménez, C; Herrera Montes, I; Luna López, V; Santiago Fernández, P; García Calvente, C; Céspedes Mas, S; Piédrola Maroto, G; López de la Torre-Casares, M

- *Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada*

CASO CLÍNICO:

Mujer de 57 años que ingresa de forma programada para cirugía cardiaca por insuficiencia aortica grave sintomática, mitral y tricuspídea moderada.

Antecedentes personales: Trastorno de la conducta alimentaria (TCA) tipo anorexia nerviosa con varios ingresos en Psiquiatría y Endocrinología por desnutrición grave. Osteoporosis. Cardiopatía polivalvular secundaria a consumo de anorexígenos (fenfluramina/fentermina). Hepatitis tóxica por pravastatina. Enfermedad renal crónica (ERC). Enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) por esófago Barret/hernia hiatal. Tabaquismo. Seguimiento disperso entre dos comunidades autónomas.

Antecedentes familiares: Madre con Alzheimer.

Tratamiento farmacológico: bisoprolol, lorazepam, furosemida, pantoprazol, nolotil, denosumab. calcifediol, trazodona, clotiapina.

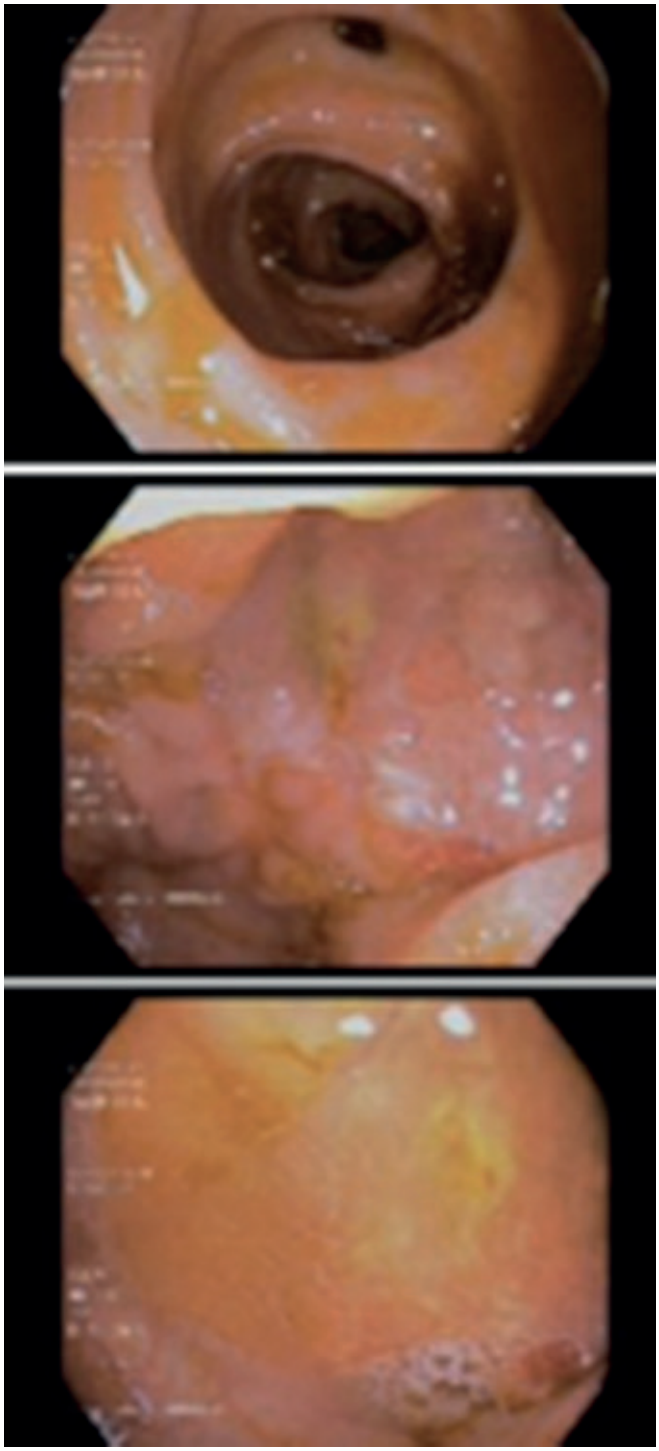
Nos avisan desde Medicina Interna para valoración y tratamiento de la paciente que ingresa a su cargo procedente de UCI y está recibiendo una nutrición parenteral. La paciente fue sometida hacía 2 semanas a una atriotomía derecha y apertura septal ampliada con sustitución de las válvulas mitral y aórtica nativa por prótesis mecánicas. Mantenía seguimiento cardiológico previo por la afectación valvular secundaria a los anorexígenos que había consumido hacía al menos dos décadas antes, momento en el que se notificaron sus efectos adversos y fueron retirados del mercado. Su postoperatorio inmediato fue tórpido presentando un shock distributivo secundario a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, con necesidad de importante apoyo vasoactivo junto con desarrollo de una reagudización de su ERC y derrame pleural que precisó drenaje. Además había presentado frecuentes episodios de diarrea profusa con todos los estudios microbiológicos con resultados negativos y de virus relacionados, además de un primer estudio endoscópico con colonoscopia que fue normal y llegaron a la conclusión inicial que seria en relación con la antibioticoterapia prolongada. Este fue el motivo de comenzar en UCI una NPP al no ceder las diarreas y no poder cubrir aportes calórico-proteicos por vía oral/enteral.

Se trataba de un reto su abordaje nutricional al estar ante un autentico riesgo de síndrome de realimentación y con los condicionantes del postoperatorio reflejados. Sus datos antropométricos mostraban un deterioro grave nutricional junto con los datos analíticos. El peso era de 46 kg con el condicionante de que presentaba edemas y estaba artefactado, su talla de 169 cm con IMC de 16 kg/m2 pero estimado en menos de 15 kg/m2. Peso ideal

63 kg, peso ajustado 59 kg, dinamometría 5 kg de fuerza de presión manual. En ese momento no disponíamos de bioimpedanciometría vectorial para análisis en mayor profundidad de su composición corporal y ángulo de fase, hubiera sido de utilidad para valorar entre otros apartados su estado de hidratación por los edemas que presentaba.

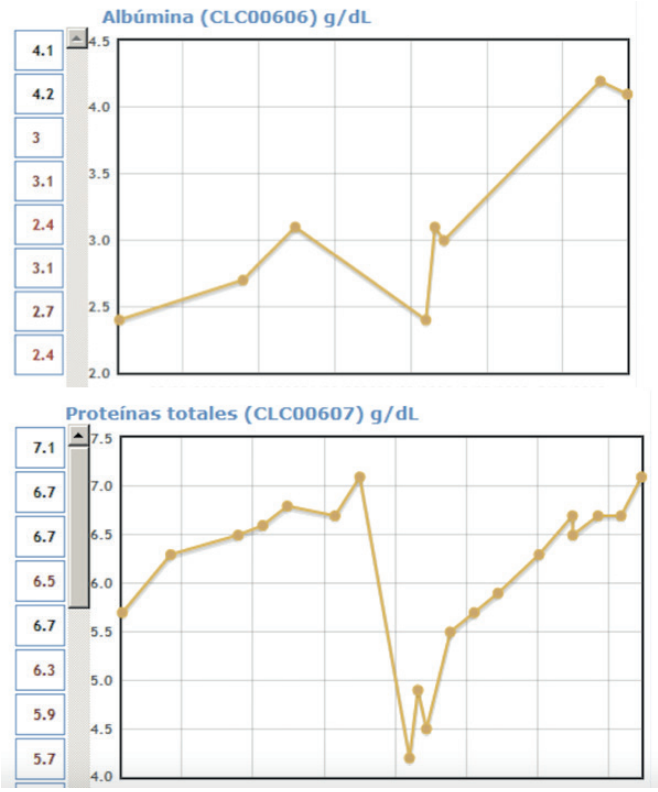
En planta se tuvo que posponer el inicio de tolerancia oral por cuadros de rectorragias, cuando se pudo comenzar ésta fue al principio adecuada pero limitada por episodios frecuentes de deposiciones diarreicas (de nuevo todos los estudios de coprocultivos/toxina C. difficile negativos), modificando la fórmula de los suplementos orales nutricionales (SON) a fibra soluble, añadiendo enzimas pancreáticas, probióticos y finalmente pasando a una nutrición oligomérica con lípidos MCT mejorando el cuadro y logrando retirar la NP que había llevado de 9,8 g de nitrógeno (1g proteína/kg peso ajustado) y 1300 Kcal (22 Kcal por kg peso ajustado) con lípidos SMOF. De nuevo surgieron complicaciones posteriores con sospecha de endocarditis y cuadros de anemización con hematomas y rectorragias (múltiples estudios mediante ecografía y angioTAC, precisado tratamiento con embolización) con una segunda endoscopia digestiva baja (Figura 1) hallando en polo cecal área denudada, ulcerada superficial, con depósitos de fibrina en superficie y bordes congestivos y eritematosos pero sin sangrado activo. En sigma múltiples divertículos de distintos tamaños sin datos de complicación. No se observaban restos hemáticos antiguos ni recientes en todo el trayecto explorado, heces líquidas de coloración normal. Ileoscopia normal. Juicio clínico de HDB no activa secundaria a úlcera cecal. Dentro del estudio de sangrados se realizó también por parte de hematología dosificación de factores encontrándose déficit de los factores Vitamina K dependientes y Factor XIII.

Figura 1: *Endoscopia digestiva baja. Hemorragia digestiva baja no activa secundaria a úlcera cecal*



Precisó retomar de nuevo una nutrición parenteral, su estado nutricional se mantuvo estable dentro de la situación incluso con mejoría de los parámetros nutricionales como la albúmina y las proteínas totales (Figura 2) aunque siguió con una evolución clínica con altibajos dentro

Figura 2: *Evolución de los parámetros analíticos nutricionales: albúmina y proteínas totales*

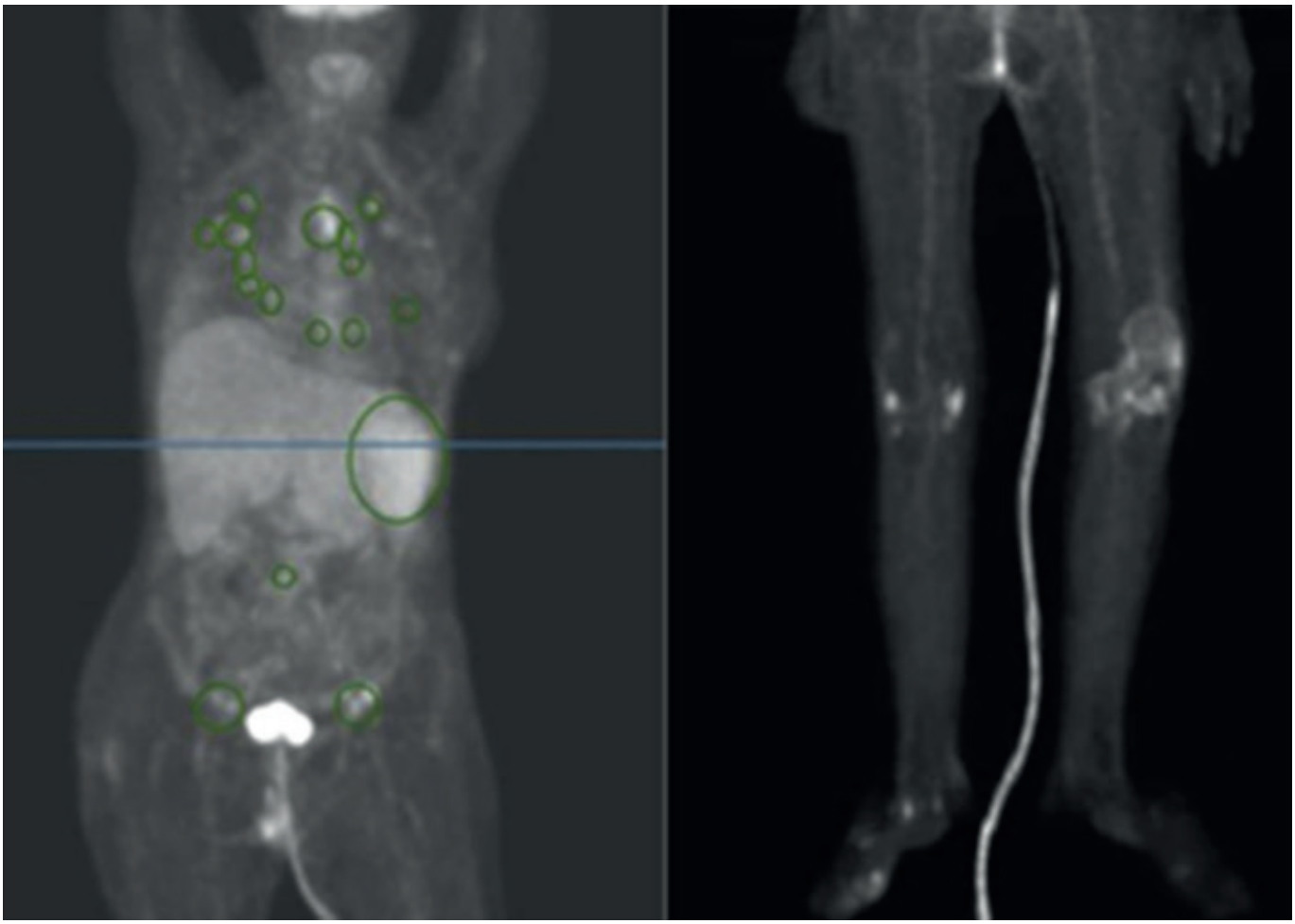


de lo cual tuvo un reingreso en UCI por shock hemorrágico. De nuevo en planta de Medicina Interna, con el control propio del riesgo de realimentación siempre presente, se intentó una transición a vía oral planteando NE para cubrir requerimientos que no fue posible por eventos de diarreas incoercible y nuevos sangrados masivos, espontáneas y en localizaciones no habituales. Se le sumó la presencia de bacteriemia por S aureus meticilin-resistente con ecocardio transesofágica sin datos sugerentes de endocarditis infecciosa, pero asociaba monoartritis de rodilla izquierda sugerente de proceso infeccioso (embolismo séptico) con microbiología negativa. A pesar de terapia antibiótica optimizada persistía fiebre con elevación de reactantes de fase aguda y se realizó PET-TAC (Figura 3) para despistaje de Endocarditis infecciosa vs foco oculto secundario a embolismo séptico y en los resultados presentó múltiples focos hipermetabólicos con sospecha de neumonía multifocal sin poder descartar embolismo pulmonar séptico. Dos focos cardíacos submitrales débiles, sin poder descartar endocarditis subvalvular mitral. Gonartritis izquierda y sospecha de osteomielitis multifocal en esternón, rodillas, y pie derecho. Fue revaluada en comité multidisciplinar para plantear plan de actuación pero con todo ello siguió con un empeoramiento progresivo de su situación clínica resultando finalmente éxitus.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

Estamos ante un caso de complicación tardía de los efectos adversos que obligaron a la suspensión de la comercialización de estos anorexígenos fenfluramina y fentermina en el año 1997, debido a la comunicación de eventos de valvulopatías en pacientes obesos con tratamientos farmacológicos resultados de la combinación de estos dos medicamentos (fen/phen). Si ya de por sí es complejo y arduo el tratamiento integral de una TCA, más con una disfunción valvular que favorece por si misma a la caquexia cardiaca. Gestionar el abordaje nutricional en esta situación concreta dentro de un postoperatorio de evolución tan tórpida y con riesgo de realimentación era un autentico reto que finalmente en este caso no se logró. No obstante recordar que siempre que sea posible tenemos la opción de realizar una prehabilitación de los pacientes que se vayan a someter a un procedimiento quirúrgico programado, optimizando todos los apartados que sean modificables y uno de ellos que es clave es el estado nutricional como se refleja en los protocolos ERAS o su adaptación nacional en la Vía RICA aplicable prácticamente a cualquier procedimiento quirúrgico.

Figura 3: *PET-TAC. Múltiples focos hipermetabólicos compatibles con focos de infección/inflamación*



BIBIOGRAFÍA:

1. Wadden, T A et al. "The fen-phen finale: a study of weight loss and valvular heart disease." Obesity research vol. 6,4 (1998): 278-84. doi:10.1002/j.1550-8528.1998.tb00350.PMID: 9688104.

2. Dahl, Charles F et al. "Valvular regurgitation and surgery associated with fenfluramine use: an analysis of 5743 individuals." BMC medicine vol. 6 34. 6 Nov. 2008, doi:10.1186/1741-7015-6-34

3. Fleming, Richard M, and Larry B Boyd. "The longitudinal effects of fenfluramine-phentermine use." Angiology vol. 58,3 (2007): 353-9. doi:10.1177/0003319707302496. PMID: 17626991

4. Nota informativa de la AEMPS sobre la retirada del mercado de los medicamentos anorexígenos de acción central, disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2000/ni_retirada-anorexigenos/

5. Vía Rica. Publicaciones disponibles en https://www.grupogerm.es/publicaciones/

Caso 61 UNA COMPLICACIÓN POCO FRECUENTE DE UNA GASTROSTOMÍA APARENTEMENTE NORMAL

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Elizondo González, RL; Carretero Marín, C; Caballero Segura, MJ; Irles Rocamora, JA; Ariza Jiménez, JA; Cózar León, MV

- *Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla*

CASO CLÍNICO:

Presentamos el caso de una mujer de 60 años con antecedente de adenocarcinoma de esófago distal estadio IV, diagnosticado en Mayo de 2017. Fue remitida a nuestras consultas en Septiembre de 2019 por pérdida de peso y disfagia, la cual se manejó en un inicio de manera conservadora, con consejo dietético y suplementos nutricionales orales, pero tras el empeoramiento de la disfagia, se decidió en posteriores revisiones la colocación de una sonda de gastrostomía percutánea (PEG) para conseguir un adecuado soporte nutricional.

En febrero de 2020 es ingresada a cargo de Medicina Interna por dolor abdominal en hipocondrio izquierdo de dos semanas de evolución, que se acompañaba de sangrado en la zona del estoma y fuga de la nutrición enteral (NE) peritubo. Refería dolor continuo y punzante, no relacionado con la ingesta ni con los movimientos del tronco. Se realizó interconsulta a Nutrición para valorar el estado de la PEG, la cual estaba pendiente de un primer recambio.

A la exploración presentaba un estoma sin alteraciones y una sonda PEG en buen estado, que giraba adecuadamente, aunque con una placa de fijación deslizante.

Durante el ingreso se solicitó una endoscopia, observándose en la cara anterior de cuerpo gástrico una mucosa ulcerada en cuyo interior se encontraba el tope de la sonda PEG que había migrado hacia la pared abdominal, diagnosticándose un **Síndrome de Buried Bumper.**

La paciente se encontraba en una segunda línea de tratamiento con Paclitaxel y Ramucirumab, este último un fármaco inhibidor del receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2), por lo que se comentó el caso con Oncología, quien recomendó suspen-

der el tratamiento y esperar 2 semanas antes de recambiar la sonda PEG.

Se realizó cambio de la sonda PEG en una segunda endoscopia, sin complicaciones, dejando colocada una sonda de gastrostomía de 20 Fr.

Tras el recambio, la paciente refirió remisión de la sintomatología dolorosa, aunque persistía fuga de la NE peritubo, dado que presentaba un estoma holgado.

La paciente fue dada de alta, pero cuatro días más tarde, acudió nuevamente a urgencias por presentar fuga abundante de la NE peritubo. Fue remitida a nuestras consultas donde se llevó a cabo el recambio de la PEG por una sonda de 22 Fr de calibre y se cambió el método de administración de bolos a bomba de infusión.

Por parte de Oncología, se suspendió el tratamiento con Ramucirumab.

Tras 2 meses del recambio, valoramos a la paciente en consulta, presentando en ese momento un estoma con buen aspecto, sin sangrado y sin fuga.

DISCUSIÓN:

El Síndrome de Buried Bumper es una complicación de las gastrostomías, que suele presentarse de forma tardía. Se trata de la migración del tope interno de la sonda a través de la pared gástrica hacia la pared abdominal. Se suele deber a una excesiva tensión entre los topes interno y externo de la sonda PEG, lo que ocasiona una isquemia de la mucosa que puede llegar incluso a la necrosis de la misma.

El diagnóstico suele ser clínico, y se debe sospechar cuando un paciente presenta dolor, fuga de la nutrición enteral y eritema alrededor de la zona de inserción de la sonda de gastrostomía. Las pruebas de imagen, así como la endoscopia, ayudan al diagnóstico y a la localización del tope de la sonda PEG. El tratamiento consiste en retirar o remplazar la sonda, ya sea por vía endoscópica o quirúrgica.

El Ramucirumab, es un fármaco inhibidor del receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2), que se utiliza como fármaco de segunda línea en el tratamiento del cáncer gástrico o de la unión esófago gástrica cuando se encuentra en estadio avanzado. Dada su actividad antiangiongénica, se ha relacionado con casos de perforación gastrointestinal, y está descrito que probablemente puede afectar también a la cicatrización de las heridas.

CONCLUSIÓN:

El síndrome de Buried-Bumper es una complicación rara y habitualmente tardía de las gastrostomías. Su reconocimiento temprano ayuda a reducir las posibles consecuencias fatales del mismo. Ramucirumab es un fármaco relacionado con complicaciones de las gastrostomías, y se deberían de vigilar y sospechar en tratamientos con fármacos antiangiogénicos.

BIBLIOGRAFÍA:

– Saptarshi Biswas, Sujana Dontukurthy, Mathew G. Rosenzweig, Ravi Kothuru, and Sunil Abrol (2014), Buried Bumper Syndrome Revisited: A Rare but Potentially Fatal Complication of PEG Tube Placement, Department of General Surgery, Brookdale University Hospital Medical Center, Brooklyn, NY 11212, USA, Published 16 January 2014.

– Satiya J, Marcus A (2019) The Buried Bumper Syndrome: A Catastrophic Complication of Percutaneous Endoscopic Gastrostomy. Cureus 11(3): e4330. DOI 10.7759/cureus.4330.

–Amrita D. Singh, PharmD candidate, and Sapna Parmar (2015), Ramucirumab (Cyramza)A Breakthrough Treatment for Gastric Cancer, P&T, July 2015, Vol.40 No.7.

–Taira et al.(2019): Large Skin Ulcer and Delayed Wound Healing around a Colostomy, Case Rep Oncol 2019;12:370–375 371 DOI: 10.1159/000500412.

–Zexing Wang, Jun Zhang, Liang Zhang, Pengying Liu, Yamin Xie & Qin Zhou (2016) Risk of gastrointestinal perforation in cancer patients receiving ramucirumab: a meta-analysis of randomized controlled trials, Journal of Chemotherapy, 28:4, 328-334, DOI:10.1179/1973947815Y.0000000053.

Caso 62

LA IMPORTANCIA DE LA BIOIMPEDANCIA ELÉCTRICA VECTORIAL PARA LA OPTIMIZACIÓN NUTRICIONAL PRE Y POSTCIRUGÍA A PROPÓSITO DE UN CASO

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Novo Rodríguez, C; Guardia Baena, JM; Novo Rodríguez, M; Muñoz Garach, A; Herrera Montes, I; Tenorio Jiménez, C; Luna López, V; Santiago Fernández, P; García Calvente, C; Céspedes Mas, S; Piédrola Maroto, G; López de la Torre-Casares M

- *Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada*

CASO CLÍNICO:

Se trata de una paciente de 22 años en seguimiento por la Unidad de Nutrición (UN) por Enfermedad de Crohn (EC) ileocólica fistulizante. Como AP: EC (A2L3B1p) diagnosticada en agosto de 2016, tratamiento con Azatioprina desde 2016 hasta 2018. Adalimumab sin respuesta. Ingreso por brote y absceso perirectal en julio 2017 precisando drenaje quirúrgico. Comenzó tratamiento con Ustekilumab por brotes frecuentes en diciembre de 2019.

La paciente estuvo ingresada en Cirugía General del 29/02 al 12/03 de 2020 por colección abdominal en gotiera parietocólica derecha drenada de forma percutánea. A su ingreso se realizó valoración por la UN el 02/03, peso 36.6 kg, talla 1.60 m, IMC 14,29 kg/m², con PP de 35% en 8 meses (PH 56 kg en junio 2019). CB 17 cm, CP 26.5 cm, PCT 8 mm, Dinamometría con mano dominante de 2 Kg. Presentaba edemas en MMII. Se realizó bioimpedancia eléctrica Vectorial (BIVA) obteniendo resultados de 1.5° para el ángulo de fase (PhA°), 3.7 kg de masa celular (BCM), y un 83,5% (23,9 L) de agua extracelular respecto (ECW) a la total. La paciente presentaba desnutrición proteico-calorica severa, un alto riesgo de síndrome de realimentación y anemia ferropénica, por lo que se pautaron dos SON HP HC sin fibra, tiamina iv y polivitamínicos orales. Inicialmente la paciente presenta cuadro de realimentación leve tan solo con soporte nutricional oral, el día 5/3 cuando éste se revierte se procede a colocar SNG con NE HC e HP con buena evolución y siendo dada de alta con dicho soporte nutricional (1500 ml diarios, 1800 Kcal y 84 g de proteínas al día) para cirugía programada.

La evolución era satisfactoria con ganancia de un 17% del peso corporal hasta el ingreso en el que se detecta abscesificación y fístula enterocutánea en FID. Estaba programada para hemicolectomía derecha el día 27/04 pero se suspendió por IgM SARS COVID positiva, que días más tarde se identifica como falso positivo de IgM, descartando infección COVID. A su ingreso el 28/04 se detecta abscesificación y fístula enterocutánea en FID. La UN vuelve a reevaluar a la paciente destacando una pérdida ponderal de 2 kg, llegando a 33 kg. Se decide abordaje nutricional mixto con NE a 20 mL/h con fórmula HP HC sin fibra, y con NPP con 9.8 g N + vitaminas + oligoelementos.

El día 7/05 se le realiza la cirugía y se reinicia la NE con buena tolerancia, junto con NPP.

Ingreso en UCI el día 11/5 por IRA hipoxémica de etiología mixta (sobrecarga hídrica sin poder descartar tampoco proceso infeccioso). Permanece en UCI 48 horas recibiendo escasos aportes de nutrientes, NE+NPP a 0.9 g proteína/kg PAj y 50% de GET. Se incrementa la NE a 21 ml/h y NPP a 40 ml/h.

Tras 24 horas en planta empeora clínicamente, reingresándose el 14/05 en UCI. Continúa con NE a 20 mL/h y NPP a 40 ml/h. Se retira la NPP, puesto que con dieta oral y NE alcanza sus requerimientos. Dada la buena ingesta oral, se retira NE y se prescriben tres suplementos HC HP + dieta enriquecida sin residuos al alta.

Previo al alta (peso 35 kg) se realiza BIVA, obteniendo valores de 3,4° para PhA, BCM 12,1 kg, Masa Libre de Grasa (FFM) 33,1 kg, Masa grasa (FM) 1,9 kg, Agua corporal total (TBW) 23,9 L, ECW 14,7 L.

Un mes después, se volvió a reevaluar en consulta de nutrición, con una ganancia ponderal en un mes de 3.6 kg. A su vez observamos una mejoría del PhA (de 1.5° a 3.8°) y del resto de parámetros respecto al primer ingreso (Figura 1).

En la última revisión telemática el 28/10, refiriere muy buen estado general, vida activa. Las ingestas orales son fraccionadas en 5 tomas, dieta variada a nivel cualitativo. Deposiciones mantenidas, hidratación adecuada. Evolución ponderal adecuada con recuperación de su peso habitual: 65 kg (+26.4 kg). Dejó de tomar suplementos nutricionales en agosto 2020 (50 kg), cuando recuperó la ciclicidad menstrual.

Tras 8 meses del primer ingreso, la evolución analítica y antropométrica (Tabla 1) es excelente.

La enfermedad de Crohn (EC) es un trastorno inflamatorio crónico que involucra cualquier parte del tracto gastrointestinal y se caracteriza por su curso en brotes. Los pacientes afectados por EC tienen mayor riesgo de desnutrición debido a malabsorción, diarrea, resección intestinal múltiple, ingesta inadecuada, aumento de los requerimientos, anorexia, dolor y vómitos (1).

Recientemente, los criterios actuales para el diagnóstico de desnutrición recomiendan la evaluación de la composición corporal (2) ya que el IMC resulta incompleto. Según una revisión sistemática reciente, casi un tercio de los pacientes con EC tenían una composición corporal alterada, con reducciones en la masa magra y grasa a pesar de que sólo el 5% de ellos presentan peso insuficiente según los criterios del IMC (3).

La bioimpedanciometría se utiliza como herramienta de determinación del estado nutricional del paciente, siendo una técnica no invasiva, poco costosa y fácilmente transportable. Este método se basa en el análisis de los dos componentes del vector de la bioimpedancia; la resistencia (R) y la reactancia capacitativa (Xc). La resistencia es la oposición al paso de la corriente eléctrica en un conductor, relacionada con la hidratación de los tejidos. Un descenso del cociente resistencia/estatura indicará edematización; un aumento del cociente sugerirá deshidratación. La reactancia es el almacenamiento de la una carga eléctrica en las membranas celulares, por lo que este vector estará relacionado con la masa celular (BCM) y la integridad de las membranas celulares. La BCM es la suma de todas las células metabólicamente activas, la pérdida de BCM es la alteración típica de la desnutrición (4,5)

El parámetro de impedancia clínicamente más relevante es el ángulo de fase (PhA) proporciona información crucial sobre la salud celular y la hidratación de los tejidos blandos (6). Puede verse afectado por varias afecciones clínicas, que incluyen inflamación, desnutrición e inactividad física (7). Valores más bajos de PhA generalmente se asocian con una función muscular deteriorada, bajo rendimiento físico (8,9) y baja supervivencia.

Concluimos que es importante el seguimiento especializado por la UN en pacientes con EC con el fin de optimizar su estado nutricional previo a la cirugía. El uso de la BIVA permite analizar con más exactitud la composición cor-

Figura 1: *Comparativa entre el ángulo de fase y valores estimados y de referencia obtenidos del primer ingreso y un mes después del alta*

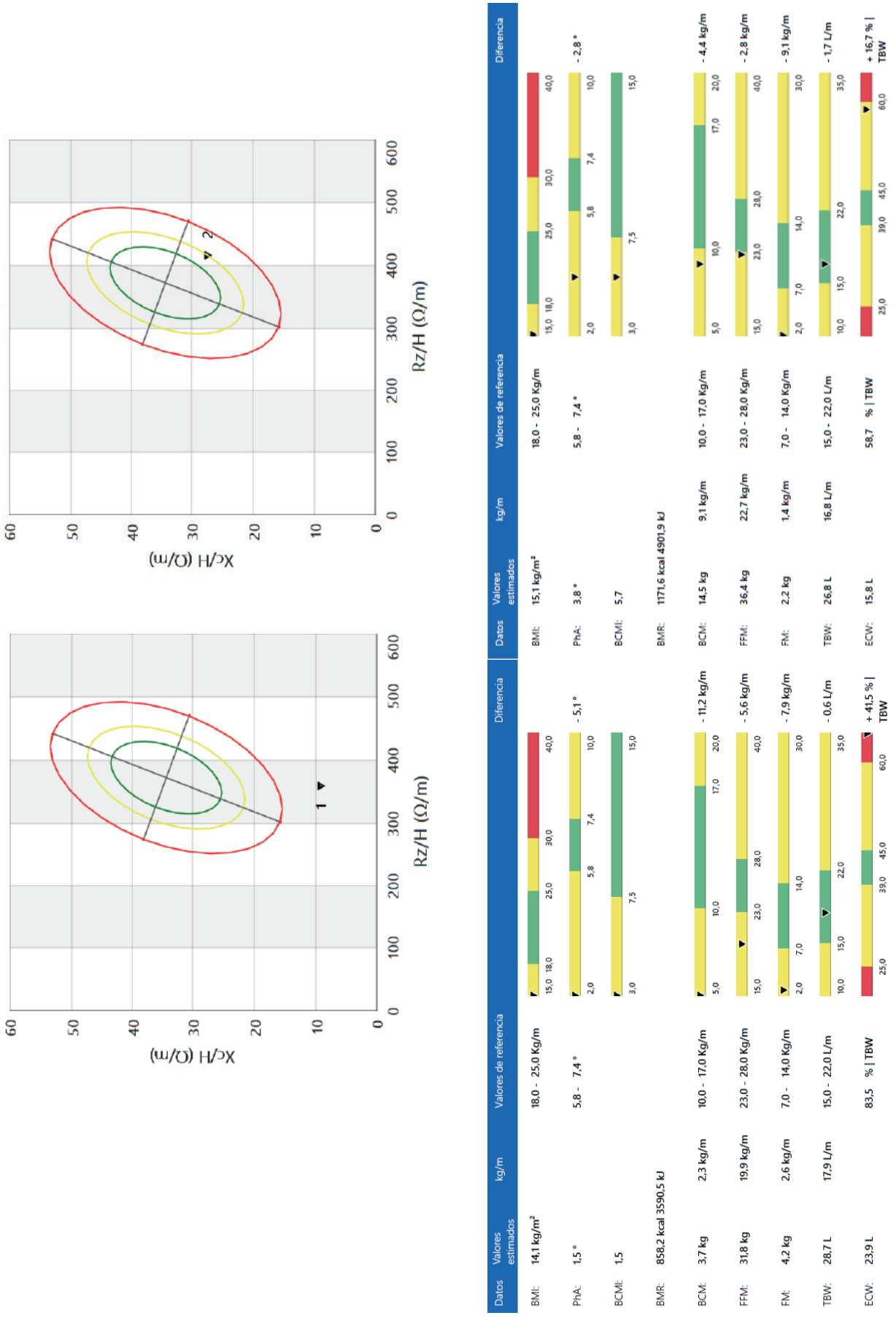


Tabla 1: *Evolución analítica y ponderal*

	Ingreso feb-mar/20	Ingreso abr-may/20	Revisión en junio/20	Revisión en nov/20
Peso (kg)	36.6	35	38.6	65
Talla (m)	1.60	1.60	1.60	1.60
IMC (kg/m²)	14,29	13,7	15.07	25.39
Masa grasa (kg)	4.2	1.9	2.2	
Masa magra (kg)	31.8	33.1	36.4	
Masa celular (BCM) (kg)	3.7	12.1	14.5	
Agua corporal total (L)	28.7	23.9	26.8	
Ángulo de fase (PhA°)	1.5	3.4	3.8	
Proteínas totales (gr/dL)	5	5.4	8.5	7.5
Albúmina (gr/dL)	1.3	2.2	4.1	4.1
Prealbúmina (mg/dL)	3	11	24.9	28.5
Transferrina (ug/dL)	27	66	190	255
Colesterol total (mg/dL)	48	63	139	164
Triglicéridos (mg/dL)	90	79	53	123
Hierro (ug/dl)	45	11	116	128
Hemoglobina (gr/dL)	7.7	9	10.7	14.2

poral pudiendo personalizar el plan nutricional. El PhA es un indicador válido del estado nutricional en pacientes con EC y sus valores disminuyen con el aumento de la actividad de la enfermedad. Por tanto, la evaluación de la composición corporal debe recomendarse en la práctica clínica para el cribado y el seguimiento de pacientes con EC (1).

BIBLIOGRAFÍA:

1. Cioffi I, Marra M, Imperatore N, Pagano MC, Santarpia L, Alfonsi L, et al. Assessment of bioelectrical phase angle as a predictor of nutritional status in patients with Crohn's disease: A cross sectional study. Clin Nutr. 2020 May;39(5):1564–71.
2. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement. Clin Nutr. 2015 Jun;34(3):335–40.
3. Bryant RV, Trott MJ, Bartholomeusz FD, Andrews JM. Systematic review: body composition in adults with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2013 Aug;38(3):213–25.
4. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis – Clinical relevance and applicability of impedance parameters. Clin Nutr. 2012 Dec;31(6):854–61.
5. García Almeida JM, García García C, Bellido Castañeda V, Bellido Guerrero D. Nuevo enfoque de la nutrición. Valoración del estado nutricional del paciente: función y composición corporal. Nutr Hosp [Internet]. 2018 Sep 4
6. Lukaski HC, Kyle UG, Kondrup J. Assessment of adult malnutrition and prognosis with bioelectrical impedance analysis: phase angle and impedance ratio. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2017 Sep;20(5):330–9.
7. Norman K, Stobäus N, Zocher D, Bosy-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, et al. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. Am J Clin Nutr. 2010 Sep 1;92(3):612–9.
8. Norman K, Pirlich M, Sorensen J, Christensen P, Kemps M, Schütz T, et al. Bioimpedance vector analysis as a measure of muscle function. Clin Nutr. 2009 Feb;28(1):78–82.
9. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M, Academy Malnutrition Work Group, et al. Consensus Statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Characteristics Recommended for the Identification and Documentation of Adult Malnutrition (Undernutrition). J Parenter Enter Nutr. 2012 May;36(3):275–83.

Caso 63 TRATAMIENTO NUTRICIONAL EN EL SÍNDROME DE LA PINZA AORTOMESENTÉRICA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Vidal Suárez, A; Vílchez López, FJ; Roca Rodríguez, MMar; Aguilar Diosdado, M

- *Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz*

CASO CLÍNICO:

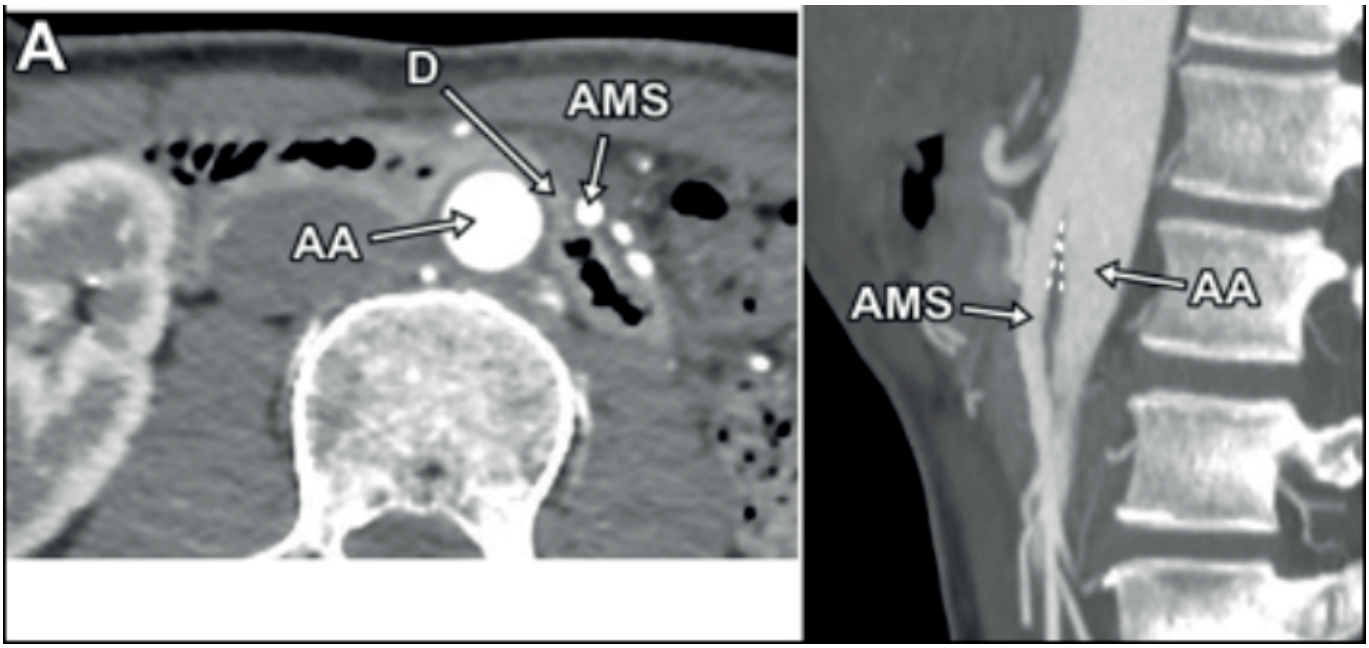
Varón de 39 años, fumador y bebedor ocasional, sin otros antecedentes médico-quirúrgicos de interés.

Estudiado por Medicina Interna por dolor en hipocondrio izquierdo que empeora con la ingesta y síndrome constitucional de un año de evolución, con pirosis y vómitos posprandiales sin fiebre ni alteración del tránsito. Molestias a la palpación en hipocondrio izquierdo.

El estudio de perfil hepático y pancreático, coprocultivo, celiaquía, tolerancia a la lactosa y calprotectina fecal resultan normales. Se solicita ecografía abdominal y endoscopia oral sin hallazgos relevantes.

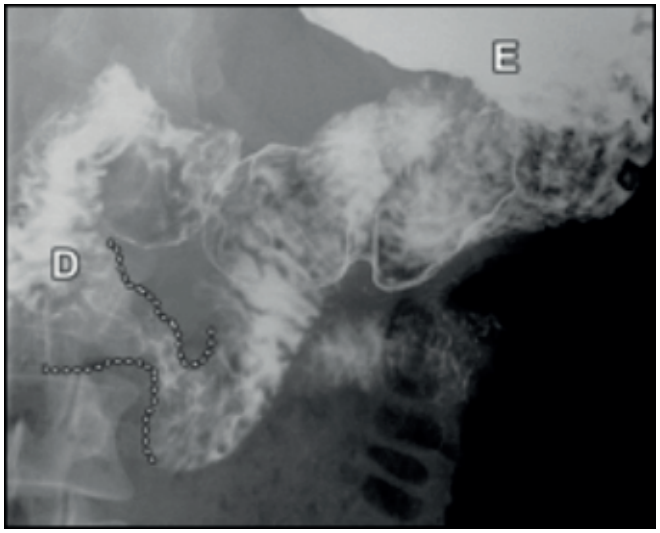
Se completa estudio con TAC abdominal, que detecta compresión extrínseca de la tercera porción duodenal entre la arteria mesentérica superior y la aorta, en relación con pinza aortomesentérica. **(Figura 1)** El tránsito gastroduodenal confirma dicho hallazgo, informando de compresión sobre la tercera porción duodenal

Figura 1: *TAC abdominal*



En corte axial (A) se observa un espacio reducido entre la arteria aorta y la mesentérica superior, de 6 milímetros, entre las cuales se ubica la tercera porción del duodeno. En el corte sagital (B) se aprecia la salida de la arteria mesentérica superior sobre la aorta, formando un ángulo de 14° entre ambas. AMS: arteria mesentérica superior; AA: arteria aorta; D: duodeno.

Figura 2: *Tránsito intestinal*



En el tránsito intestinal con bario se puede observar una compresión parcial de la tercera porción duodenal. D: duodeno; E: estómago.

con discreta dilatación proximal sin obstrucción. **(Figura 2)**

Con ello, es derivado a consultas de Endocrinología y Nutrición para soporte nutricional. Refiere pérdida de unos 24 kg de peso en unos 6 meses, peso 64 kg (habitual 88 kg), talla 1,88 m e IMC 18,1 kg/m2. Dinamometría 40 kg. Mantenía dolor abdominal en relación a la ingesta, estreñimiento y náuseas sin vómitos. Perfil nutricional en analítica normal.

Diagnosticado de desnutrición calórica en contexto de síndrome de pinza aortomesentérica, se inicia manejo conservador con soporte nutricional. Ante la ausencia de vómitos y dolor aceptablemente controlado se optimiza la vía oral, con dieta triturada fraccionada y suplementos orales.

Presenta evolución inicial favorable con ganancia ponderal de 7,5 kg en seis meses, pero con estancamiento ponderal posterior y persistencia de molestias abdominales posprandiales. Se decide, por ello, colocación de sonda nasoyeyunal distal a la compresión duodenal, y se inicia nutrición enteral continua complementando la ingesta oral.

Actualmente, tras dos meses con nutrición complementaria a través de sonda ha experimentado una ganancia ponderal de 13 kg llegando a los 79 kg. Se ha reducido progresivamente el flujo de nutrición enteral, para intentar aumentar progresivamente la ingesta oral, aunque mantiene cierta sintomatología, sobre todo náuseas. Si persistiera la refractariedad sintomática pese a evolución ponderal adecuada, será remitido a Cirugía General para valoración de intervención quirúrgica.

DISCUSIÓN:

El síndrome de la pinza aortomesentérica o síndrome de la arteria mesentérica superior (SAMS) es una causa rara de obstrucción intestinal proximal. Se caracteriza por la compresión de la tercera porción duodenal debido a un estrechamiento del espacio entre la arteria mesentérica superior y la aorta, con disminución del ángulo que forman ambos vasos sanguíneos.

La prevalencia se ha estimado en torno al 0,0024-0,3%, y es más frecuente en mujeres, niños y jóvenes. (1) Los principales factores de riesgo asociados a esta patología son la pérdida de peso, intervenciones quirúrgicas o alteraciones anatómicas congénitas. Sin embargo, hasta en el 40,4% de los casos, no existe causa aparente, como es el caso de nuestro paciente. (1)

Entre las intervenciones quirúrgicas que podrían originar el cuadro se encuentran las cirugías del tracto gastrointestinal, que al alterar la anatomía regional, podrían favorecer una disminución del ángulo que forman la arteria mesentérica superior y la aorta. También se ha asociado al tratamiento quirúrgico de la escoliosis, que

por tracción de determinadas estructuras podría disminuir el ángulo aortomesentérico.

En cuanto a la pérdida de peso como factor de riesgo para SAMS, se ha descrito en pacientes que han sido intervenidos de cirugía bariátrica, o padecen un trastorno de la conducta alimentaria, o bien han sufrido una pérdida ponderal significativa en relación a desnutrición por enfermedad. La hipótesis de la patogenia del SAMS a raíz de la pérdida de peso consiste en la reducción de la grasa intraperitoneal, incluyendo el tejido graso y conectivo situado entre la arteria mesentérica superior y la aorta. En condiciones normales este tejido graso aumentaría el espacio existente entre la arteria mesentérica y la aorta, incrementando el ángulo que forman ambas arterias. Sin embargo, si se produce una pérdida ponderal significativa, este tejido podría reducirse, disminuyendo el ángulo aortomesentérico, lo que favorecería la compresión de la tercera porción duodenal. (2, 3)

La clínica del SAMS cursa con epigastralgia posprandial, náuseas, vómitos, dispepsia, distensión abdominal y pérdida de peso secundario a la reducción de la ingesta motivada por la sintomatología. Nuestro paciente refería fundamentalmente dolor abdominal, sobre todo después de las comidas, asociado a vómitos y pérdida de peso.

Dado que los síntomas son inespecíficos, el diagnóstico es frecuentemente de exclusión, requiriendo una alta sospecha. Habitualmente los pacientes presentan una pérdida ponderal significativa en el momento del diagnóstico. La pérdida de peso que experimentan podría incrementar la pérdida de grasa intraabdominal, exacerbando el problema, con el consecuente deterioro clínico progresivo. (3)

Cuando existe sospecha, se debe confirmar con un tránsito intestinal con bario, angiotomografía computarizada o bien mediante angiorresonancia (angio-TC, angio-RM). Los hallazgos típicos del tránsito intestinal son dilatación gástrica y de la porción proximal del duodeno, con compresión de la tercera porción duodenal y enlentecimiento del tránsito. En el caso de la angio-TC o angio-RM, se observa un ángulo aortomesentérico disminuido (normal entre 25° y 60°), y una disminución de la distancia aortomesentérica (normal entre 10 y 28 milímetros). (1, 3) En nuestro caso se observa un ángulo aortomesentérico de 14° con una distancia entre ambos vasos al nivel de la tercera porción duodenal de apenas 6 milímetros. Aunque en el tránsito intestinal no se aprecia una obstrucción, sí se observa compresión duodenal con leve dilatación proximal.

Para el tratamiento del SAMS, diversos estudios apoyan el tratamiento conservador como primera línea, siendo la cirugía la alternativa en caso de repuesta inadecuada. No está bien establecido el plazo de respuesta a la terapia conservadora, aunque algunos autores defienden no prorrogarlo más de 3 meses si no hay buena evolución. (1)

El tratamiento médico se fundamenta en el soporte nutricional, siendo el objetivo la reganancia ponderal dada la desnutrición que asocian estos pacientes. Además la reganancia ponderal podría revertir o aliviar los síntomas si aumentase la grasa intraperitoneal y con ello el ángulo aortomesentérico. En pacientes que refieren un periodo corto de síntomas se ha descrito mayor probabilidad de éxito con manejo conservador. Por otro lado, si el origen del cuadro se debe a una cirugía que ha distorsionado la anatomía regional, la probabilidad de éxito con tratamiento convencional será menor.

Con respecto al abordaje nutricional, dado que el paciente precisa un aporte calórico elevado y que presenta una ingesta oral reducida,

suele ser necesaria la colocación de una sonda nasoyeyunal que permita la administración de fórmula nutricional distal a la obstrucción duodenal. (2) Si existe buena evolución ponderal con estas medidas, es posible que los pacientes puedan aumentar progresivamente la ingesta oral. Por el contrario, si no se produce suficiente mejoría clínica a pesar de un adecuado soporte nutricional, se recomienda intervención quirúrgica.

Existen varias técnicas quirúrgicas descritas, como la gastroyeyunostomía, el procedimiento de Strong (que consiste en la división del ligamento de Treitz y la movilización caudal del duodeno ascendente), y la duodenoyeyunostomía. Aunque la evidencia disponible es limitada y los estudios son heterogéneos, la duodenoyeyunostomía es considerada superior al resto, con mejores resultados que la gastroyeyunostomia y la técnica de Strong en los estudios disponibles. (1, 3)

En el caso clínico expuesto, hemos decidido iniciar tratamiento médico conservador optimizando la nutrición vía oral con dieta y suplementos, aunque hemos tenido que recurrir a la nutrición enteral por sonda nasoyeyunal ante la insuficiente reganancia ponderal y persistencia clínica. Aunque en los últimos dos meses ha experimentado una marcada recuperación de peso, no descartamos que finalmente tenga que someterse a una intervención quirúrgica para mejorar la sintomatología del SAMS, dada la evidencia expuesta. Por un lado, la clínica no termina de resolverse a pesar de la reganancia de peso con el soporte nutricional, y por otro lado, la cronicidad de la sintomatología y la ausencia de factores de riesgo para el desarrollo del cuadro clínico.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ganss A, Rampado S, Savarino E, Bardini R. Superior Mesenteric Artery Syndrome: a Prospective Study in a Single Institution. J Gastrointest Surg. 2019 May;23(5):997-1005.

2. Beita AKV, Whayne TF. The Superior Mesenteric Artery: From Syndrome in the Young to Vascular Atherosclerosis in the Old. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2019;17(2):74-81.

3. Merrett ND, Wilson RB, Cosman P, Biankin AV. Superior mesenteric artery syndrome: diagnosis and treatment strategies. J Gastrointest Surg. 2009 Feb;13(2):287-92.

Reunión de Casos Clínicos

"CARLOS SANTOS"

Sociedad Andaluza de Endocrinología, Diabetes y Nutrición (SAEDYN)

OBESIDAD

Caso 64

CIRUGÍA BARIÁTRICA: MEJORÍA DE COMORBILIDADES MÁS ALLÁ DE LAS HABITUALES

Premio al mejor Caso Clínico de Obesidad

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Alcántara Laguna, MD; Herrera Martínez, AD; León Idougourram, S; Molina Puerta, MJ; Gálvez Moreno,MA

- *Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba*

INTRODUCCIÓN:

La obesidad se caracteriza por un estado inflamatorio crónico en el que existe alteración en niveles de citoquinas periféricas. La cirugía bariátrica (CB) es el tratamiento de la obesidad con mayor beneficio para las comorbilidades metabólicas. Sin embargo, su rol en la evolución de enfermedades autoinmunes es controvertido. También lo es el uso de técnicas mixtas cuando se requiere el uso de inmusopresores por el riesgo de malabsorción. Finalmente, el papel de la CB en la prevención de la recurrencia del cáncer está aún por definir. Presentamos el caso de una mujer con múltiples enfermedades autoinmunes, que mejoraron significativamente tras la CB. El seguimiento estrecho permitió la desescalada de tratamiento, pero en algunas ocasiones soporte nutricional adicional es necesario.

CASO CLÍNICO:

Mujer valorada inicialmente en 2001, a los 32 años, por hipotiroidismo primario de difícil control, diagnosticándose de síndrome de resistencia a hormonas tiroideas. Durante su seguimiento se llega al diagnóstico de una serie de patologías de la mano de otras especialidades, entre ellas una dispepsia funcional, colitis microscópica con clínica de diarrea crónica, hipertrigliceridemia familiar, síndrome de Sjögren con afectación de mucosas y articular, y en 2011 presenta un primer brote de esclerosis múltiple con afectación sensitiva e hipoactividad de músculo detrusor de la vejiga, e infecciones urinarias de repetición. Posteriormente la paciente presenta un acceso de ciatalgia por una hernia lumbo-sacra L5-S1 e inicia tratamiento con antidepresivos. En este momento la paciente precisa más de 20 modalidades de fármacos a diario y una pérdida sustancial de calidad de vida, con necesidad de autosondaje dos veces al día.

A lo largo de todo este proceso la paciente presenta una ganancia ponderal progresiva; con un IMC 46 Kg/m2 se coloca una banda gástrica ajustable alcanzando un IMC 36,1 Kg/m2, con reganancia progresiva hasta alcanzar un IMC de 47 Kg/m2. Tras discutir el caso en comité multidisciplinar, se decide realizar bypass gástrico laparoscópico (diciembre, 2018). Durante el seguimiento se reduce progresivamente su tratamiento hasta casi la mitad, incluyendo los fármacos de prescripción tras cirugía bariátrica malabsortiva y deja de precisar autosondaje.

Sin embargo, en agosto de 2019, facilitado por un autoexamen de mamas, se diagnostica de carcinoma lobulillar de mama estadio IIIA y se somete a tratamiento. En este contexto se suspende el tratamiento inmunosupresor de la esclerosis múltiple sin presentar brotes hasta la actualidad. Durante el tratamiento quimioterápico aparecen deposiciones de características esteatorreicas y fue necesario el uso

de suplementos nutricionales. Actualmente se encuentra libre de enfermedad y tiene un IMC: 27.2 Kg/m2 estable.

DISCUSIÓN:

La obesidad se acompaña de numerosas comorbilidades de tipo metabólico e inflamatorio principalmente. Actualmente, la CB está indicada en pacientes con obesidad mórbida [índice de masa corporal (IMC)>40 Kg/m2] sin comorbilidades conocidas; o en pacientes con obesidad tipo 2 [IMC≥35 Kg/m2 y comorbilidades (HTA, DM2, SHAS, EHNA, osteoartritis, enfermedades cardiovasculares, hipogonadismo/infertilidad, etc.), con edades comprendidas entre 18 y 65 años. Otras comorbilidades como alteración en hormonas tiroideas, enfermedades autoinmunes, el cáncer o enfermedades psiquiátricas no se consideran en la indicación de CB. Sin embargo, cierta relación se ha descrito en la literatura.

El diagnóstico de resistencia a hormonas tiroideas en esta paciente estaba bien establecido y era de origen genético. No obstante, en los últimos años se ha generado evidencia de cierto carácter adquirido. Un trabajo publicado en 2019 analizó la relación entre los niveles de tirotropina (TSH) y tiroxina libre (fT4), o el grado de inhibición hipofisaria por los niveles de fT4, y su relación con una serie de variables relacionadas con la obesidad [1]. Se incluyeron más de 5000 individuos escogidos de una base de datos en población sana de los Estados Unidos. Se creó mediante una fórmula un índice que los autores denominaron Índice basado en cuantiles de retroalimentación tiroidea (IBCRT), que recorría un rango de -1 a +1. Los valores negativos indicaban una TSH más baja (mayor inhibición por fT4) que la esperada para la fT4 real (una mayor sensibilidad a fT4). Éste índice se creó para que no hubiera pérdida de validez en caso de hipo e hipertiroidismo. Tras el análisis transversal de esta variable, hubo un seguimiento de hasta 3 años y se pudieron analizar mortalidad y sus causas (específicamente las relacionadas con diabetes). Proporcionaron evidencia de la asociación entre índices de mayor resistencia a la hormona tiroidea y la prevalencia de obesidad, diabetes y síndrome metabólico, así como entre estos índices y la incidencia de muertes relacionadas con la diabetes. Un estímulo compensatorio sostenido de TSH también podría explicar, en parte, la asociación reportada de síndrome metabólico, resistencia a la insulina y diabetes con bocio, nódulos tiroideos y cáncer de tiroides, entidades clínicamente relevantes [2]. Además, la metformina reduce los niveles de TSH (sin afectar la fT4) entre los pacientes con hipotiroidismo [3]. En un intento por explicar la relación a nivel molecular entre estas dos situaciones, el IBCRT se ha vuelto a aplicar en estudios poblacionales en eutiroideos y se ha asociado la presencia de mayores niveles de proteína de unión a ácidos grasos de los adipocitos en suero (A-FABP), incluida dentro de las adipoquinas, a una menor sensibilidad a las hormonas tiroideas, incluso tras ajustar por múltiples variables relacionadas con el síndrome metabólico [4]. Estos hallazgos sugieren un diálogo entre el tejido adiposo y el eje tiroideo que podría estar mediado por esta molécula.

Por otro lado, la obesidad se caracteriza por un remodelado del tejido adiposo promovido por el exceso energético. Este remodelado genera un microambiente con hipoxia, estrés mecánico y oxidativo y una hipertrofia adipocitaria, que a su vez desencadenan muerte adipocitaria con liberación de adipoquinas. Éstas son múltiples y tendrán dos tipos de efectos: proinflamatorios (como la leptina, resistina, visfatina, A-FABP, adipsina o quimerina) y antiinflamatorios (como la adiponectina o la omentina). Generalmente la obesidad asocia una disminución de las primeras y un aumento de las segundas, con resul-

tado de infiltración macrofagocitaria y aumento de citoquinas proinflamatorias directamente relacionadas, entre otros, con enfermedades autoinmunes [5,6]. Intentando trasladar esta base a la práctica, existe evidencia de la seguridad de la CB en este perfil de enfermos en situación estable. Sin embargo, en lo referente a la mejoría de enfermedades autoinmunes los resultados son discordantes, incluso sugiriendo en algunos trabajos un posible desarrollo de las mismas a raíz del procedimiento [7,8]. Además, el nivel de actividad en ellas puede verse influenciado por factores mecánicos que mejorarían con la CB, pudiendo dificultar la interpretación de una mejoría atribuible a la disminución de la inflamación crónica.

Por último, se ha descrito una asociación entre diferentes tipos de tumores y la obesidad, (mama y endometrio en mujeres; colorrectal y próstata en hombres; páncreas, riñón y vesícula biliar en ambos). En el caso del cáncer de mama, es conocido que cuando expresa receptores de estrógenos puede beneficiarse de los efectos protectores derivados de la pérdida de peso y mejoría del estado inflamatorio tras la CB. Recientemente también parece proteger frente variantes sin expresión de receptores estrogénicos [9]. En nuestro caso el diagnóstico del cáncer fue al poco tiempo de la CB, por lo que probablemente el efecto protector no se alcanzó, para el que tendría que haber pasado más tiempo. Sin embargo, probablemente, la pérdida de peso posibilitó a la paciente una autopalpación más precisa que permitió el diagnóstico precoz.

CONCLUSIONES:

La obesidad es un problema creciente a todos los niveles que acarrea una pérdida significativa de calidad de vida y un sobrecoste económico importante. Aunque métodos agresivos para la pérdida de peso han demostrado beneficio en múltiples patologías, su efecto en otras comorbilidades aún está por definir y requiere ser estudiado.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Laclaustra M, Moreno-Franco B, Lou-Bonafonte JM, et al. Impaired Sensitivity to Thyroid Hormones Is Associated With Diabetes and Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*. 2019;42(2):303-310.
2. Fussey JM, Beaumont RN, Wood AR, Vaidya B, Smith J, Tyrrell J. Does Obesity Cause Thyroid Cancer? A Mendelian Randomization Study. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Jul 1;105(7):e2398–407
3. Meng X, Xu S, Chen G, Derwahl M, Liu C. Metformin and thyroid disease. J Endocrinol 2017;233:R43 R51
4. Nie X, Ma X, Xu Y, Shen Y, Wang Y, Bao Y. Increased Serum Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein Levels Are Associated with Decreased Sensitivity to Thyroid Hormones in the Euthyroid Population. Thyroid. 2020 Dec;30(12):1718-1723.
5. Kuroda M, Sakaue H. Adipocyte Death and Chronic Inflammation in Obesity. *J Med Invest*. 2017;64(3.4):193-196.
6. Guerrero-García JJ, Carrera-Quintanar L, López-Roa RI, Márquez-Aguirre AL, Rojas-Mayorquín AE, Ortuño-Sahagún D. Multiple Sclerosis and Obesity: Possible Roles of Adipokines. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:4036232.
7. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun* Rev. 2014;13(9):981-1000.
8. Del Prado P, Papasavas PK, Tishler DS, Stone AM, Ng JS, Orenstein SB. Laparoscopic placement of adjustable gastric band in patients with autoimmune disease or chronic steroid use. Obes Surg. 2014 Apr;24(4):584-7.
9. Hassinger TE, Mehaffey JH, Hawkins RB, Schirmer BD, Hallowell PT, Schroen AT, Showalter SL. Overall and Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Incidences Are Decreased Following Bariatric Surgery. Obes Surg. 2019 Mar;29(3):776-781.

Caso 65 MISIÓN IMPOSIBLE

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Martínez Ortega; AJ; Piñar Gutiérrez, A; Remón Ruiz, P; Del Can Sánchez, D; Déniz García, A; De Lara Rodríguez, I; Canelo Moreno, JM; Amuedo Rodríguez, S; Soto Moreno, A

- *UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

Mujer de 37 años con antecedentes de hipotiroidismo, hipertrigliceridemia y colecistectomía que fue sometida a bypass gástrico en Y-de-Roux laparoscópico por IMC de 42.6kg/m2 tras diversos intentos de pérdida de peso.

Seis meses después, la paciente presentaba un IMC de 28kg/m2 y refería mala tolerancia con escasa ingesta, especialmente con comidas ricas en carbohidratos, tras las cuales presentaba diaforesis y clínica adrenérgica. Cuatro meses después, acudió a consulta aportando un glucómetro con registros de 30mg/dL sin horarios claros, incluyendo nocturnos, y refiriendo clínica compatible con la triada de Whipple. Una hipoglucemia había sido severa. Por esto, ingresó para realizar una sobrecarga oral de glucosa en la que presentó taquicardia y valores de 66.2mcU/mL de insulina [VN 2.5-25] y 9.12ng/mL de péptido C [VN 1.1-4.4] a los 60minutos, con TAS 90-100mmHg durante la prueba. Además, se solicitó un TC, no hallándose alteraciones en la anastomosis y constatándose la existencia de un reservorio con una capacidad discretamente aumentada y un yeyuno redundante. Se diagnosticó de síndrome de dumping tardío y se inició tratamiento con acarbosa, recomendándose maizena como carbohidrato de absorción lenta. Sin embargo, la paciente no obtuvo mejoría, por lo que se empleó octeótride sin éxito.

Por ello, se comentó en comité multidisciplinar con Cirugía General y Aparato Digestivo y se decidió cerrar la anastomosis vía endoscópica con Apollo®, sin conseguir resultados aceptables. Se le propuso entonces cirugía que la paciente rechazó, por lo que se realizaron intentos terapéuticos con acarbosa, goma guar, loperamida y sitagliptina como uso compasivo, sin resultados. Tras comentarse de nuevo en comité, se realizó un intento con análogos de GLP-1 de forma compasiva y después con diazóxido como medicación extranjera, sin beneficio. Sospechando una nesidioblastosis, se solicitaron una RMN y un PET-DOPA con resultados normales. Además, se realizó un test de ayuno que descartó hiperinsulinismo endógeno, otra sobrecarga oral de glucosa compatible con síndrome de Dumping y un índice HOMA con resultado de 0.7.

Actualmente, la paciente continúa con hipoglucemias, rechazando la cirugía y a la espera de nueva decisión del comité multidisciplinar.

DISCUSIÓN:

Tras un bypass gástrico, cuando el paciente come existe una liberación muy rápida de nutrientes al intestino delgado, produciendo una secreción postprandial muy rápida de insulina y GLP-1. Es especialmente importante la respuesta de GLP-1 tras la comida, cuya secreción se multiplica x10 en estos pacientes. Esto produce un pico hiperglucémico postprandrial mayor y precoz, con un nadir de gluce-

mia posterior con valores inferiores cuando se compara con la curva glucémica postprandial de personas no sometidas a este tipo de cirugía. Sin embargo, existen otros factores que intervienen en esta respuesta y que a día de hoy no se conocen o no están completamente demostrados, como la disminución en estos pacientes de la secreción de glucagón ante la hipoglucemia. Por otro lado, están los factores que ayudan a que, una vez establecida la hipoglucemia, los valores de glucemia se mantengan inferiores a la normalidad, que son una menor supresión de las células beta y un menor aclaramiento en plasma de la insulina circulante cuando se compara con pacientes no sometidos a esta intervención, cuya causa de momento no se conoce a pesar de que podría suponer una diana terapéutica. Aun así, las hipoglucemias tras bypass gástrico en Y de Roux tienen una prevalencia menor al 1%.

En el cuadro clínico típico, las hipoglucemias comienzan un año tras la cirugía. Las hipoglucemias sintomáticas, las que ocurren antes de un año y las que ocurren en periodos de ayuno o más de 4h tras las comidas, aunque han sido descritas no pertenecen al cuadro típico y obligan a descartar otras causas. El diagnóstico diferencial se debe hacer con la malnutrición, efectos secundarios de medicación o suplementos, enfermedades críticas, déficits hormonales, hipoglucemias de origen autoinmune, hipoglucemias facticias, tumores no de células de los islotes pancreáticos y el insulinoma (éste especialmente si presentan hipoglucemias en ayunas). Nuestro caso presentaba todos los síntomas atípicos, por lo que se realizó el test de ayuno para descartar un hiperinsulinismo endógeno.

En cuanto a las pruebas diagnósticas, los test de sobrecarga oral de glucosa no deben realizarse en estos pacientes, ya que pueden provocar un síndrome de dumping grave y, además, existe un porcentaje de personas sanas que durante tras la prueba presentan glucemias plasmáticas <50mg/dL sin significado patológico. En estos casos sería mejor realizar un test de comida mixta, pero no están estandarizados en la actualidad y su uso es controvertido, especialmente en estos pacientes. Tampoco está claro el límite de glucemia necesario para definir una hipoglucemia postprandial, especialmente en pacientes sometidos a cirugía bariátrica. Además, estos valores de glucemia deben acompañarse de un cuadro clínico compatible y hay que tener en cuenta que los síntomas de hipoglucemia se solapan con los del síndrome de Dumping. Es por todo ello que no se realizó en nuestro caso. En cuanto al test de ayuno, debe realizarse en los casos no típicos, como el nuestro, pero en su interpretación hay que tener en cuenta que existen diferentes estudios que han demostrado que los pacientes que se han sometido a cirugía bariátrica no presentan valores totalmente suprimidos de insulina cuando existe una hipoglucemia. No se deben realizar pruebas de imagen si no existe un test de ayuno patológico o sospecha clara de otra patología como la nesidioblastosis y/o el insulinoma. De mayor interés es el test de estimulación intraarterial selectiva con calcio, para el cual no existen valores estandarizados en pacientes que se han sometido a una cirugía bariátrica, lo que sumado a su carácter invasivo hace que esta prueba no se recomiende salvo en casos muy determinados.

En cuanto al tratamiento, la piedra angular se basa en una dieta baja en azúcares, para disminuir estímulos que puedan producir picos hiperglucémicos. El paciente debe realizar una alimentación con múltiples comidas pequeñas con hidratos de carbono de bajo índice glucémico mezclados con proteínas y grasas que enlentecen la absorción. Además, el consumo de maizena, que se absorbe lentamente en el intestino delgado y es hidrolizado lentamente

por enzimas pancreáticas, ha demostrado ser útil en el tratamiento de la nesidioblastosis, la hipoglucemia mediada por anticuerpos anti-insulina y los defectos de almacenamiento de glucógeno, por lo que, aunque no se ha estudiado de momento en pacientes como el nuestro, es un complemento muy interesante en el manejo dietético del paciente.

Un fármaco que se recomienda emplear según la bibliografía es la acarbosa, ya que reduce la absorción de glucosa. Su uso estaría limitado por sus efectos secundarios. Por su parte, el diazóxido reduce la secreción de insulina y ha demostrado ser eficaz en algunos casos refractarios de pacientes sometidos a cirugía bariátrica. Por otro lado, se ha descrito un caso similar en el que el uso de análogos de somatostatina ha sido eficaz, pero tanto su coste como sus efectos secundarios hace que sea de segunda o tercera elección. De manera interesante, el uso de aGLP-1 ha demostrado en algunos casos la capacidad de revertir la hiperinsulinemia y prevenir las hipoglucemias, ya que se unen a los receptores GLP-1 de manera competitiva con el GLP-1 exageradamente secretado por el propio paciente. En consecuencia, disminuyen el pico de insulina y los niveles de GIP y aumentan los niveles de glucagón postprandiales. Sin embargo, esto no ocurre en todos los pacientes, lo cual demuestra que existen factores más allá de la liberación masiva de GLP-1 aún no conocidos.

Si a pesar del tratamiento médico persiste la clínica, deben plantearse técnicas invasivas como la colocación de bandas ajustables, realización de plicaturas endoscópicas, cierres de la anastomosis o incluso reversión de la cirugía.

En conclusión, nuestro caso es de interés ya que su prevalencia es muy baja y sus efectos disminuyen la calidad de vida y seguridad del paciente. En nuestro caso, se han realizado intentos terapéuticos con la mayoría de armas disponibles, llegando incluso a utilizar fármacos solicitados como tratamiento compasivo y medicación extranjera. A pesar de ello, hemos tenido escaso éxito, por lo que creemos que deben realizarse más investigaciones sobre este tema para comprender en su totalidad los mecanismos subyacentes y así poder encontrar más armas terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Salehi M, Vella A, McLaughlin T, Patti ME. Hypoglycemia after bariatric surgery: current concepts and controversies. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(8):2815-26.
2. Van Beek AP, Emous M, Laville M, Tack J. Dumping syndrome after esophageal, gastric or bariatric surgery: pathophysiology, diagnosis and management. Obesity Reviews. 2017;18:68-85.
3. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio D. Altered islet function and insulin clearance cause hyperinsulinemia in gastric bypass patients with symptoms of postprandial hypoglycemia. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(6):2008-17.
4. Dravecka I, Lazurova I. Nesidioblastosis in adults. Neoplasma. 2014;61(3):252-56.
5. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Blockade of glucagon-like-peptide-1-receptor corrects postprandial hypoglycemia after gastric bypass. Gastroenterology. 2014;146(3):669–80.
6. Craig C, Liu LF, Deacon C, et al. Critical role for GLP-1 in symptomatic post-bariatric hypoglycemia. Diabetologia.2017;60(3):531-540.

saedyn
Sociedad Andaluza de
Endocrinología, Diabetes y Nutrición