Reunión de Casos Clínicos

“Carlos Santos"

Sociedad Andaluza de Endocrinología, Diabetes y Nutrición (SAEDYN)

Antequera

Sábado, 18 de junio de 2022

ISBN: 978-84-09-48737-0

saedyn
Sociedad Andaluza de Endocrinología, Diabetes y Nutrición

www.saedyn.es

Índice

DIABETES MELLITUS

Caso 01
MUCORMICOSIS EN JOVEN DE 17 AÑOS... NO TODA HIPERGLUCEMIA CON CEFALEA ES SIMPLEMENTE UNA CETOACIDOSIS... Pág. | 14
Oulad Ahmed, B.; López Gallardo, G.; Piñar Gutiérrez, A.; Dios Fuente, M.E.; Gros Herguido, N.; González Gracia, L.; Bellido Castañeda, V.; Soto Moreno, A.

Caso 02
¿EL VIH ME HACE ESTAR ALTO TODO EL DÍA? Pág. | 17
Hernández Reina, C.; Gros Herguido, N.; Rodríguez Taltavull, E.N.; González Gracia, L.; Oulad Ahmed, B.; Amuedo Domínguez, S.; Canelo Moreno, J.M.; González Navarro, I.; Bellido Castañeda, V.; Soto Moreno, A.

Caso 03
OBESIDAD, COVID-19, CORTICOIDES Y ECMO: LA TORMENTA PERFECTA PARA LA HIPERGLUCEMIA. Pág. | 21
Rebollo-Román, Á.; Serrano-Laguna, M.C.; Moyano-Sánchez, A.M.; Padillo-Cuenca, J.C.; Moreno-Moreno, P.

Caso 04
LO QUE UNA ODINOFAGIA NOS ENSEÑÓ Pág. | 24
González Gracia, L.; Acosta Delgado, D.; López Gallardo, G.; Oulad Ahmed, B.; Piñar Gutiérrez, A.; De Lara Rodríguez, I.; Soto Moreno, A.

Caso 05
RECALIFICACIÓN DE UNA SUPUESTA DIABETES MELLITUS TIPO 1. EL ESTUDIO GENÉTICO PUEDE CAMBIARTE LA VIDA Pág. | 26
De Damas Medina, M.; Moreno Martínez, M., Prior Sánchez, I., Sánchez-Prieto, M.

Caso 06
ICTERICIA Y DIABETES EN PACIENTE JOVEN: RELEVANCIA DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO. Pág. | 30
Damas Fuentes M.; Martínez Montoro, J.I.; Simón Frapolli, V.; Maraver Selfa, S.; Tinahones Madueño, F.J.

Caso 07
ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EN EL SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA TIPO A O CÓMO UTILIZAR A LA FISIOPATOLOGÍA COMO ALIADA. Pág. | 34
Martínez Montoro, J.I.; Generoso Piñar, M.; Fernández Valero, A.; Pinzón-Martín, J.L.; Tinahones, F.J.

Índice

Caso 08
RECLASIFICACIÓN DE UNA DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN DIABETES MONOGÉNICA DE PRESENTACIÓN ATÍPICA. HACIA UNA MEDICINA DE PRECISIÓN EN DIABETES . . . . . Pág. | 37
Simón Frapolli, V.J.; Damas Fuentes, M.; Martínez Montoro, J.I., Picón César, M.J.

Caso 09
AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP-1 COMO HERRAMIENTA TERAPÉUTICA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 1. . . . . Pág. | 41
Rodríguez Taltavull, E.N.; Bellido Castañeda, V.; Hernández Reina, C.; González Gracia, L.; Oulad Ahmed, B.; Amuedo Domínguez, S.; Canelo Moreno, J.M.; De Lara Rodríguez, I.; Piñar Gutierrez, A.; Soto Moreno, A.

Caso 10 ***Premio al mejor Caso Clínico de Diabetes Mellitus***
DIABETES MELLITUS ASOCIADA A PARAGANGLIOMA MALIGNO: A PROPÓSITO DE UN CASO . . . . . Pág. | 47
Torrecillas del Castillo, E.; Tous Romero, M.; Rodríguez de Vera Gómez, P.; García González, J.J.; Morales Portillo, C.; Martínez Brocca, M.A.

Caso 11
LO QUE LA DIABETES ESCONDE . . . . . Pág. | 52
Cózar Dueñas, M.; Martín López, M.; Rebollo Pérez, M.I.

Caso 12
INSULINA, ¿AMIGA O ENEMIGA? . . . . . Pág. | 53
Martínez Silla, E.; García Sánchez, J.; Redondo Torres, E.; León Utrero, S.; López-Mezquita Torres, E.

ENDOCRINOLOGÍA

Caso 13
HEPATOTOXICIDAD POR ANTITIROIDEOS: A PROPÓSITO DE UN CASO . . . . . Pág. | 57
Moyano-Sánchez, A.M.; León- Idougourram, S.; Alzás-Teomiro, C.; García-Ramírez, M.; Silva-Fernández, J.; Gálvez-Moreno, M.A.

Caso 14
PAPEL DE LA INSULINOTERAPIA EN LA PANCREATITIS AGUDA ASOCIADA A HIPERTRIGLICERIDEMIA. . . . . Pág. | 61
Sánchez Toscano, E.; Medina Rivero, D.; Cornejo Domínguez, J.M.; Roca Rodríguez, M.M.; Aguilar Diosdado, M.

Índice

Caso 15
PRESENTE Y FUTURO DEL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS . . . . Pág. | 65
Vallejo Herrera, M.J.; Navas Vela, L.I.; Gómez Pino, J.; González Romero, S.; Vallejo Herrera, V.

Caso 16
LO QUE ESCONDE UNA FRACTURA . . . . . Pág. | 70
Serrano Laguna M.C.; Rebollo Román, Á.; Barrera Martín, A.; Gálvez Moreno, M.A.

Caso 17
EL DESAFÍO DE DIAGNOSTICAR UNA MICROMEGALIA ECTÓPICA Y BATALLAR CONTRA SUS COMORBILIDADES . . . . . Pág. | 75
Gomes Porras, M.; Morillas Jiménez, V.; Soria Utrilla, V.; Alonso Gallardo, S.; Álvarez Escolá, C.

Caso 18
SÍNDROME DE ANEURISMA AÓRTICO Y OSTEOPOROSIS, ¿QUÉ TIENEN EN COMÚN?. . Pág. | 78
Ávila Rubio, V.; López-Ibarra Lozano, P.J.

Caso 19
HEMORRAGIA INTRAABDOMINAL ESPONTÁNEA TRAS LENVATINIB. REACCIÓN ADVERSA POCO CONOCIDA PERO GRAVE . . . . . Pág. | 82
Adarve Castro, A.; Soria Utrilla, V.; Díaz Antonio, T.; Bermá Gascón, M.L.

Caso 20
HIPOGLUCEMIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: LA CULPA NO SIEMPRE ES DE LA INSULINA . . . . . Pág. | 86
Manzanares Córdova, R.; Domínguez Rabadán, R.; López Valverde, M.

Caso 21
SD CUSHING ACTH DEPENDIENTE ECTÓPICO CON TUMOR CARCINOIDE PULMONAR TÍPICO . . . . . Pág. | 89
Jiménez Jiménez, M.J.; Manzanares Córdova, R.S.

Caso 22
HIPERANDROGENISMO EN MUJER POSTMENOPÁUSICA . . . . . Pág. | 93
Navas Vela, L.I.; Gómez Pino, J.; Vallejo Herrera, M.J.; Ruiz García, I.; Gomes Porras, M.; Bautista Recio, C.

Caso 23
STRUMA OVARII MALIGNO. CUANDO EL I131 Y LA CIRUGÍA YA NO SON UNA OPCIÓN . . . . . Pág. | 99
De Lara Rodríguez, I.; Dueñas Disotuar, S.; Romero Lluch, A.; Navarro González, E.

Índice

Caso 24
ESTUDIO GENÉTICO EN HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO . . . . . Pág. | 103
Alhambra Expósito, M.R.; Barrera Martín, A.; Muñoz Jiménez, C.; Gálvez Moreno, M.A.

Caso 25
PRESENTACIÓN INFRECUENTE DE NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE . . . . . Pág. | 106
López Valverde, M.E.; Domínguez Rabadán, R.; Manzanares Córdova, R.;
Rodríguez Ortega, P.; Serrano Mira, A.; Carrasco Salas, P.

Caso 26
SIEMPRE DEBEMOS PENSAR QUE PUEDE HABER ALGO MÁS". ENFERMEDAD DE CUSHING Y UNA RARA LIPODISTROFIA HEREDITARIA PARCIAL TIPO 6 ASOCIADA A RETINOSIS PIGMENTARIA, COEXISTENCIA DE AMBAS ENFERMEDADES EN UNA SOLA PACIENTE . . . . . Pág. | 109
Rodríguez Ortega, P.; López Valverde, M.E.; Carrasco Salas, P.; Rebollo Pérez, I.

Caso 27
EN EL OJO DE LA TORMENTA TIROIDEA . . . . . Pág. | 113
Alonso Gallardo, S.P.; Gomes Porras, M.; Soria Utrilla, V.; Morillas Jiménez, V.;
Millán García, G.

Caso 28
PRESENTACIÓN INFRECUENTE DE CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES . . . . . Pág. | 116
Oliva Fernández, L.; Vázquez Rojas, P.; Damas Fuentes, M., Ribelles Entrena, N.,
Alba Conejo, E.

Caso 29
PANCREATITIS AGUDA COMO TOXICIDAD A LENAVAINIB EN EL CARCINOMA TIROIDEO DE CÉLULAS DE HÜRTHLE . . . . . Pág. | 118
Vázquez Rojas, P.; Oliva Fernández, L.; Damas Fuentes, M.

Caso 30
CUANDO EL HUESO Y LOS FLUIDOS SE UNEN . . . . . Pág. | 121
León Utrero, S.; Contreras Bolívar, V.; García Sánchez, J.; López-Ibarra Lozano, P.J.

Caso 31
AUNQUE PAREZCA MENTIRA ME PONGO COLORADA. UN INFRECUENTE TUMOR NEUROENDOCRINO . . . . . Pág. | 125
Ariza Jiménez, J.A.; Fernández Peña, J.I.; Puzigaca, P.; Reyes Domínguez, M.J.;
Cózar León, M.V.

Índice

Caso 32
RARA PRESENTACIÓN DE CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES . . . . . Pág. | 129
Doulatram Gamgaram, V.K.; Hevilla Sánchez, F.; Ruíz García, I.; González Romero, S.; Almaraz Almaraz, M.C., Abuín Fernández, J.

Caso 33
ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL EN UNA CONSULTA DE ATENCIÓN A LAS PERSONAS TRANSEXUALES . . . . . Pág. | 133
Medina Rivero, D.; Mateo Gavira, I.M.; Sánchez Toscano, E.; Larrán Escandón, L.; Aguilar Diosdado, M.

Caso 34
VARÓN JOVEN CON MASA CERVICAL Y FIEBRE... ¿CÓMO LLEGAR AL DIAGNÓSTICO CUANDO LAS PRUEBAS NO SON CONCLUYENTES? . . . . . Pág. | 135
Romero Lluch, A.; Oulad Ahmed, B.; Dueñas Disotuar, S.; Gónzalez Gracia, L.; López Gallardo, G.; González Estrada, A.; De Lara Rodríguez, I.; Amuedo Domínguez, S.; Canelo Moreno, J.M.; Rodríguez Taltavull, E.N.; Hernández Reina, C.; Soto Moreno, A.; Navarro Gónzalez, E.

Caso 35 ***Premio al mejor Caso Clínico de Endocrinología***
HIPERCALCEMIA DE DIFÍCIL MANEJO . . . . . Pág. | 139
Barrera Martín, A.; Serrano Laguna, M.C.; Alhambra Expósito, M.R.; Gálvez Moreno, M.Á.

Caso 36
HIPOCALCEMIA INSIDIOSA - DE SÍNCOPE A DIGEORGE . . . . . Pág. | 144
Puzigaca, P.; Fernández Peña, J.I.; Caballero Segura, M.J.; Cózar León, M.V.

Caso 37
EL SINDROME DE TAKOTSUBO . . . . . Pág. | 147
Bautista Recio, C.; García Torres, F.; Maldonado Araque, C.

Caso 38
DIME LO QUE COMES Y TE DIRÉ LO QUE TIENES . . . . . Pág. | 150
Morillas Jiménez, V.; Alonso Gallardo, S.P.; Gomes Porras, M.; Soria Utrilla, V.

Caso 39
CÁNCER FAMILIAR NO MEDULAR DE TIROIDES: ¿REALIDAD O FICCIÓN? IMPLICACIONES DE UNA NUEVA VARIANTE EN EL GEN ATM. . . . . Pág. | 154
Ravé García, R.; Rodríguez de Vera Gómez, P.; Torrecillas del Castillo, E.; Peinado Ruiz, M.; Martínez-Brocca, M.A.; Martín Hernández, T.

Índice

Caso 40
INSUFICIENCIA SUPRARRENAL SECUNDARIA A USO CRÓNICO DE OPIOIDES . . . . . Pág. | 159
Zayas Aguilar, I.; Mateo Gavira, I.M.; Larrán Escandón, L.; Sánchez Toscano, E.; Lucena Morales, C.; Aguilar-Diosdado, M.

Caso 41
UN BOCIO SIMPLE COMO DEBUT DE UNA SARCOIDOSIS. . . . . Pág. | 162
García González, J.J.; Méndez Muros, M.; Rodríguez De Vera Gómez, P.; Torrecillas, E.: Martínez Brocca M.A.

Caso 42
CARCINOMA DE PARATIROIDES: CONTRA EL DIAGNÓSTICO TARDÍO . . . . . Pág. | 164
León-Idougourram, S.; Alzás-Teomiro, C.M.; García-Ramírez, M.I.; Padillo-Cuenca, J.C.; Rebollo-Román, A.; Gálvez-Moreno, M.A.

Caso 43
SÍNDROME DE CUSHING EN PACIENTE CON INFECCIÓN VIH . . . . . Pág. | 168
Maldonado Araque, C.; Bautista Recio, C.; García Torres, F.; Sánchez Torralvo, F.; Olveira, G.; González Romero, S.

Caso 44
EL CURIOSO CASO DE LA ADRENAL FANTASMA . . . . . Pág. | 171
Domínguez Rabadán, R.; Manzanares Córdova, R.; López Valverde, M.E.; Del Can Sánchez, D.J, Florencio Ojeda, L.

Caso 45
¿NECESITAMOS ENDOCRINOS EN LAS UNIDADES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE? A PROPÓSITO DE UN CASO DE HIPERTIROIDISMO Y ORBITOPATÍA DE GRAVES SECUNDARIA A ALEMTUZUMAB. . . . . Pág. | 174
Rodríguez de Vera Gómez, P.; Torrecillas del Castillo, E.; Peinado Ruiz, M.; Torres Cuadro, A.; Martínez-Brocca, M.A.; Martín Hernández, T.

Caso 46
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN PACIENTE CON MACROADENOMA HIPOFISARIO Y TSH SUPRIMIDA . . . . . Pág. | 177
Generoso Piñar, M.; Fernández Valero, A.; Guirado Peláez, P.

Caso 47
CRISIS TIROTÓXICA GRAVE COMO DEBUT DE ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW . . Pág. | 181
Guirado Peláez, P.; Fernández Medina, B.; Fernández Valero, A.; García Almeida, J.M.; Tinahones Madueño, F.

Índice

Caso 48
MASA CERVICAL DE RÁPIDO CRECIMIENTO . . . . . Pág. | 185
Redondo Torres, E.; López-Mezquita Torres, E.; García Sánchez, J.; León Utrero, S.; López-Ibarra Lozano, P.

Caso 49
NO ES LO QUE PARECE, PUEDO EXPLICARLO . . . . . Pág. | 189
Segarra Balao, A.; Barranco Ochoa, J.D.; Sánchez-Prieto Castillo, M.: Romo Remigio, R.C.; de Damas Medina, Mª.; Moreno Martínez, M.; Prior Sánchez, I.; Gutiérrez Alcántara, C.

Caso 50
DEL DÉFICIT HORMONAL A LA ENFERMEDAD SISTÉMICA Y SU TRATAMIENTO: ¿CAUSA - CONSECUENCIA? . . . . . Pág. | 193
Gallego Díaz, C.; Romero Porcel, J.A., Cuéllar Lloclla, E.A.; Cózar León, M.V.

Caso 51
MENOPAUSIA PERO CON HORMONAS INAPROPIADAS . . . . . Pág. | 196
Barranco Ochoa, J.D.; Prior Sánchez, I.; Segarra Balao, A.; Carrillo Colmenero, A.; Sánchez-Prieto Castillo, M.; Gutiérrez Alcántara, C.

Caso 52
NO ES LO QUE PARECE... ¿O SÍ? . . . . . Pág. | 200
Hernando Jiménez, V.; Ariza Jiménez, J.A.; Gallego Díaz, C.; Caballero Segura, M.J.; Puzigaca, P.

Caso 53
INSUFICIENCIA CARDÍACA DE ORIGEN INCIERTO . . . . . Pág. | 205
Muñoz Jiménez, C.; Alhambra Expósito, MªR.; Serrano Laguna, MªC.; Molina Puertas, MªJ.; Gálvez Moreno, MªA.

Caso 54
CUANDO LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y LA ENDOCRINOLOGÍA VAN DE LA MANO . . . . . Pág. | 209
Peregrina Rivas, J.A.; García Ceberino, P.M.; Andreo López, M.C.; Faro Míguez, N.; López-Mezquita E.

Caso 55
ENFERMEDAD DE ADDISON TRAS INFECCION COVID-19. . . . . Pág. | 213
Hayón Ponce, M.; Redondo Torres, E.; Blánquez Martínez, D.

Índice

Caso 56
CAUSAS POCO FRECUENTES DE TUMOR SUPRARRENAL: CUANDO LA ANATOMÍA PATOLÓGICA NOS SORPRENDE . . . . . Pág. | 216
Fernández Valero, A.; Simón Frapolli, V.J.; Damas Fuentes, M.; Rojo Carmona, L.; Peñuela Ruiz, L.; Picón César, M.J.

Caso 57
INSULINOMA MALIGNO. A PROPÓSITO DE UN CASO . . . . . Pág. | 221
García Ramírez, M.; Rebollo Román, Á.; Alhambra Expósito, R.; Padillo Cuenca, J.C.; Gálvez Moreno, M.A.

Caso 58
DE LIPOMATOSIS A NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1. . . . . Pág. | 225
Gómez Pino, J.; Vallejo Herrera, M.J.; Navas Vela, L.I.; Doulatram Gamgaram, V.K.; González Romero, S.; Olveira Fuster, G.

Caso 59
ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EN UNA TIROIDITIS COMPRESIVA . . . . . Pág. | 228
Caballero Segura, M.J.; Ariza Jiménez, J.A.; Romero Muñoz, M,; Martínez de Pinillos Gordillo, G.; Recio Moyano, G.; Cózar León, M.V.

Caso 60
DILEMA ÉTICO ANTE UNA CAUSA INFRECUENTE DE HIPERCALCEMIA . . . . . Pág. | 232
Cuéllar Lloclla, E.A.; Fernández Peña, J.I.; Romero Porcel, A.

Caso 61
HIPO, HIPER O EUVOLÉMICA: ESA ES LA CUESTIÓN EN LA HIPONATREMIA . . . . . Pág. | 235
Ruiz García, I.; Doulatram Gamgaram, V.K.; Hevilla Sánchez, F.

Caso 62
SOLUCIÓN IÓNICA. . . . . Pág. | 238
Calle Gómez, M.I.; Palacios Morenilla, C.; Escobar Sevilla, J.

Caso 63
CASI NA+. . . . . Pág. | 242
Escobar Sevilla, J.; Calle Gómez, M.I.; Contreras Bolívar, V.

Índice

NUTRICIÓN

Caso 64
VALORACIÓN MORFOFUNCIONAL EN PACIENTE CON COVID SEVERO Y SDRA . . . . . Pág. | 248
Prior- Sánchez, I.; Sánchez-Prieto Castillo, M,; Romo Remigio, R.C.

Caso 65
ANOREXIA NERVIOSA: NO TODOS LOS VÓMITOS SON AUTOPROVOCADOS . . . . . Pág. | 252
Piñar Gutiérrez, A.; Dios Fuentes, E.; Venegas Moreno, E.; Oulad Ahmed, B.;
De Lara Rodríguez, I.; Remón Ruiz, P.; Soto Moreno, A.

Caso 66
COMER BIEN NO SIEMPRE SIGNIFICA ESTAR MEJOR . . . . . Pág. | 256
Soria Utrilla, V.; Morillas Jiménez, V.; Alonso Gallardo, S.P.; Gomes Porras, M.J.;
Pineda Cantero, A.; Adarve Castro, A.

Caso 67
POLINEUROPATÍA SENSITIVO-MOTORA BILATERAL ASOCIADA A DÉFICIT NUTRICIONAL . . . . . Pág. | 261
Lucena Morales, C.J., Mateo Gavira, I.M., Larrán Escandón, L., Zayas Aguilar, I.;
Sánchez Toscano, E.; Aguilar Diosdado, M.

Caso 68
RENUTRICIÓN COMO TRATAMIENTO . . . . . Pág. | 265
Hevilla Sánchez, F.; Ruiz García, I.; Doulatram Gamgaram, V.K.

Caso 69
MÁS ALLÁ DE LA SOSPECHA INICIAL EN LA ACIDEMIA PROPIÓNICA . . . . . Pág. | 270
Canelo Moreno, J.M.; Dios Fuentes, E.; Amuedo Domínguez, S.; De Lara Rodríguez, I.;
Piñar Gutiérrez, A.; Oulad Ahmed, B.; González Gracia, L.; Hernández Reina, C.;
Rodríguez Taltavull, E.; Soto Moreno, A.; Venegas, E.

Caso 70
EL MISTERIOSO CASO DE DESNUTRICIÓN EN LA ALPUJARRA GRANADINA . . . . . Pág. | 274
Andreo López, M.; López-Mezquita, E.; Anguita Santos, F.; García Sánchez, J.;
Redondo Torres, E.; De la Hera Fdez., J.; Fdez. Soto, M.

Caso 71
DISFAGIA Y OBESIDAD SARCOPÉNICA COMO CONSECUENCIAS NUTRICIONALES DE DERMATOMIOSITIS PARANEOPLÁSICA . . . . . Pág. | 278
Fernández Medina, B.; Guirado Peláez, P.; Montero Madrid, N.; Fernández Valero, A.;
Tinahones Madueño, F.J.

Índice

Caso 72
A PROPÓSITO DE UN RETO TERAPÉUTICO: FÍSTULA QUILOSA Y DIABETES TRAS RESECCIÓN PANCREÁTICA . . . . . Pág. | 282
Amuedo Domínguez, S.; González Navarro, I.; Canelo Moreno, J.M.; Piñar Gutiérrez, A.; De Lara Rodríguez, I.; Oulad Ahmed, B.; González Gracia, L.; Hernández Reina, C.; Rodríguez Taltavull, E.N.; Serrano Aguayo, P.; Pereira Cunill, J.L.; Soto Moreno, A.; García Luna, P.P.

Caso 73
SÍNDROME DE INTESTINO CORTO Y EL RETO DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL DOMICILIARIA . . . . . Pág. | 286
Novo Rodríguez, C.; Novo Rodríguez, M.; Guardia Baena, J.M.; Tenorio Jiménez, C.; Muñoz Garach, A.; Monroy Sánchez, J.; Ferrándiz Millón, E.; Luna López, V.; Santiago Fernández, P.; López de la Torre-Casares, M.

Caso 74
ALERTA EN LABORATORIO PARA NUTRICIÓN . . . . . Pág. | 290
Moreno Martínez, M.; Romo Remigio, R.C.; De Damas Medina, M.; Sánchez Prieto, M.; Barranco Ochoa, J.D.; Prior Sánchez, I.; Segarra Balao, A.; Arraiza Irigoyen, C.; Martínez Ramírez, M.J.

Caso 75
TCA: DESNUTRICIÓN SEVERA . . . . . Pág. | 294
García Torres, F.; Maldonado Araque, C.; Bautista Recio, C.

OBESIDAD

Caso 76 ***Premio al mejor Caso Clínico de Obesidad***
OBESIDAD Y ADOLESCENCIA, MÁS ALLÁ DE LOS PREJUICIOS . . . . . Pág. | 298
Alzás Teomiro, C.M.; Rebollo Román, Á.; León Idougourram, S.; Moreno Moreno, P.; Molina Puerta, MªJ.

Caso 77
NO TODA OBESIDAD ES LO QUE PARECE . . . . . Pág. | 302
García Sánchez, J.; Berrio Miranda, M.; Andreo López, M.C.; Peregrina Rivas, J.A.; León Utrero, S.; López-Ibarra Lozano, P.J.

Caso 78
DISMINUCIÓN DE VISIÓN Y ATAXIA EN PACIENTE CON ANTECEDENTE DE CIRUGÍA BARIATRICA . . . . . Pág. | 306
Peinado Ruiz, M.; Tous Romero, M.C.; García González, J.J.; Rodríguez De Vera Gómez, P.; Torrecillas del Castillo, E.; Martínez-Brocca, M.A.

Índice

Caso 79
OBESIDAD, AMENORREA Y CIRUGÍA BARIÁTRICA: ¿CÓMO MANEJAR UNA GESTACIÓN NO PLANIFICADA? . . . . . Pág. | 309
Herrera-Martínez, A.D.; Manzano García, G.; Muñoz Jiménez, C.; Ruiz R., J.

Caso 80 ***Premio al mejor Caso Clínico de Nutrición***
UN CASO CON X . . . . . Pág. | 312
Sánchez-Prieto Castillo, M.; Segarra Balao, A.; Barranco Ochoa, J.D.; Romo Remigio, R.C.; De Damas Medina, M.; Prior Sánchez, I.; Moreno Martínez, M.; Gutiérrez Alcántara, C.

Caso 81
¿OBESIDAD Y REGRESION DE DIABETES, UNA SOLUCIÓN O UN NUEVO DILEMA?. . . . Pag. | 316
Romo Remigio, R.C.; De Damas Medina, M.; Moreno Martínez, M.; Sánchez-Prieto Castillo, M.; Segarra Balao, A.; Barranco Ochoa, J.D.; Prior Sánchez, I; Sánchez Malo, C.

DIABETES MELLITUS

Caso 01

MUCORMICOSIS EN JOVEN DE 17 AÑOS… NO TODA HIPERGLUCEMIA CON CEFALEA ES SIMPLEMENTE UNA CETOACIDOSIS…

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Oulad Ahmed, B.; López Gallardo, G.; Piñar Gutiérrez, A.; Dios Fuente, M.E.; Gros Herguido, N.; González Gracia, L.; Bellido Castañeda, V.; Soto Moreno, A.

- *Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.*

INTRODUCCIÓN

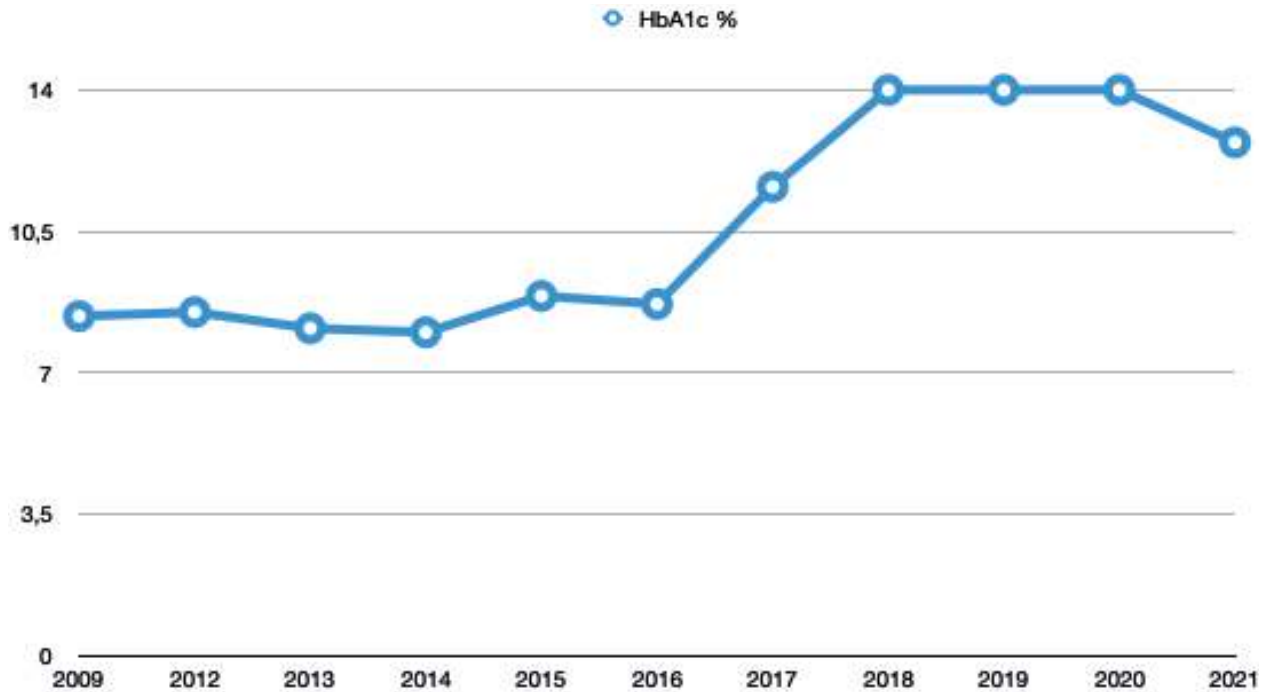
La mucormicosis es un grupo de infecciones angioinvasivas raras, pero potencialmente mortales causadas por hongos del orden *Mucorales* que a menudo se presenta en pacientes inmunodeprimidos y en personas con diabetes mal controlada.

La epidemiología de la mucormicosis en pacientes diabéticos está evolucionando. Roden et al[1] demostraron que los pacientes diabéticos representaron el 36% de los 929 casos notificados, pero hubo una menor incidencia de mucormicosis en diabéticos con el tiempo. Sin embargo, la mucormicosis sigue siendo una amenaza formidable en los diabéticos.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de una mujer de 17 años con diabetes mellitus tipo 1 diagnosticada a los 5 años con mal control crónico precisando ingreso en varias ocasiones por cetoacidosis, en seguimiento además de Endocrinología por EGC (Enfermería de gestión de casos), USMIJ (Unidad de salud mental infanto-juvenil) y UTS (Unidad de trabajo social).

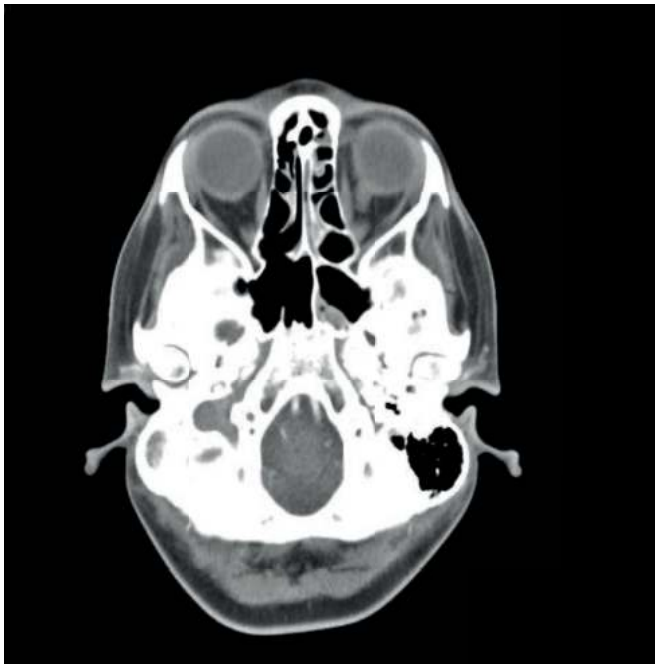
Evolución control glucémico



Inicialmente presentó síntomas de otitis izquierda y cefalea hemicraneal izquierda con fotofobia sin fiebre de una semana de evolución por lo que fue dada de alta con tratamiento antibiótico.

Al día siguiente vuelve a consultar por cefalea refractaria a tratamiento y se decide ingreso hospitalario. A su ingreso se detecta cetoacidosis diabética y en la exploración de comprueba midriasis de ojo izquierdo con paresia parcial del III PC izquierdo (paresia del recto interno). Durante su estancia inicial en Observación se comprueba oftalmoparesia rápidamente progresiva además de cefalea refractaria por lo que ingresa con sospecha de infección del SNC.

Angio-TAC: Signos de sinusopatía en seno esfenoidal y celdillas etmoidales izquierdos, con engrosamiento mucoso difuso y contenido líquido

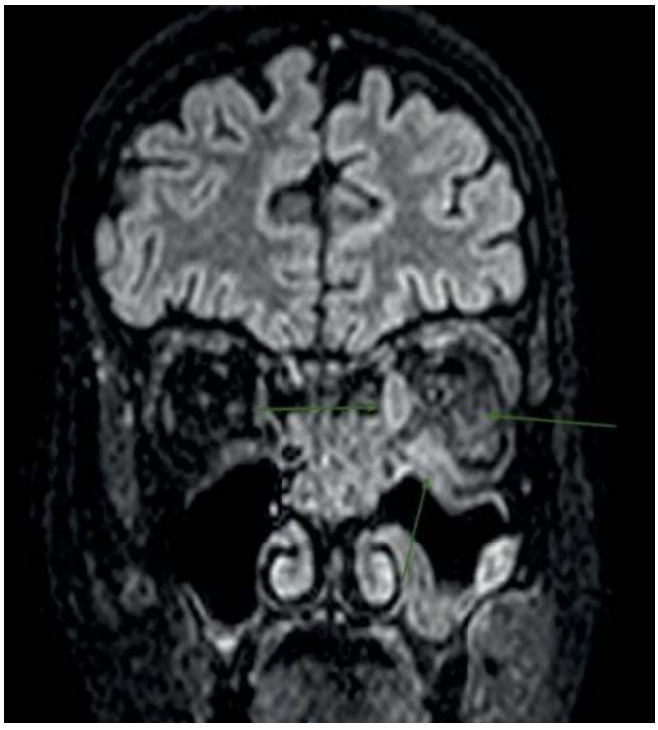


Al ingreso fue evaluada por Medicina interna (Enfermedades infecciosas) que a la exploración describen: costra hemática con restos de fibrina de aspecto patológico y palidez de la cabeza del cornete inferior.

Ante la sospecha de mucormicosis rinosinusal se solicitó RMN, se inició tratamiento con Anfotericina B liposomal a 10 mg/Kg y se solicitó una primera biopsia por Otorrinolaringología obtenida por rinoscopia anterior, que fue inicialmente negativa, pero se realizó cirugía endoscópica urgente para toma de muestras y se confirmó el diagnóstico con la presencia de hifas no septadas identificándose en la anatomía patológica **Rhizopus oryzae**.

En la resonancia magnética describen Afectación de la musculatura ocular extrínseca del OI, Cambios inflamatorios del antro maxilar izquierdo y Ocupación de la grasa retromaxilar izquierda con diseminación hacia el espacio bucal profundo extendiéndose la inflamación hacia la grasa de la bola de Bichart.

RMN CRANEAL: Afectación de la musculatura ocular extrínseca del OI



Tras resultados de la resonancia magnética y de la anatomía patológica se llevó a cabo una reunión multidisciplinar entre Enfermedades infecciosas, Cirugía maxilofacial y Otorrinolaringología decidiéndose un abordaje de cirugía progresiva en función del resultado de las muestras intraoperatorias.

Por nuestra parte, intentamos un control estricto de la glucemia con una perfusión continua de insulina intravenosa ya que en la diabetes la corrección de la hiperglucemia y de la acidosis forman la base del tratamiento.

A los 3 días de ingreso, la paciente presenta hipopotasemia de origen multifactorial acabándose ingresada en Unidad de cuidados intensivos con potasio de 1,5 mEq/L a pesar de tratamiento sustitutivo.

Fue valorada por Nefrología por la sospecha de diabetes insípida nefrogénica.

La paciente estuvo al final ingresada 56 días, de los cuales 9 días en UCI para corregir la hipopotasemia.

La paciente se recuperó tras 3 intervenciones quirúrgicas y tratamiento antimicótico parenteral agresivo. Se ha conseguido conservar el globo ocular.

DISCUSIÓN

Esta infección fúngica normalmente ocurre en huéspedes inmunocomprometidos, la condición más común es la diabetes mellitus (60-80%), leucemias (5,5%), enfermedad renal (7%), inmunosupresión o trasplantes (7%), malnutrición, neutropenia y pacientes recibiendo tratamiento con deferoxamina (6,2%).[2]

Es importante el rápido reconocimiento de los signos y síntomas como la fiebre, la disminución en la agudeza visual y el edema facial que son los primeros en instalarse dentro de las primeras 72h de la enfermedad. Por ejemplo, la mucormicosis rinocerebral produce una ptosis paralítica en la cual el párpado puede ser desplazado fácilmente por el examinador, mientras en la ptosis edematosa de la celulitis hay resistencia para abrir el parpado.

El diagnóstico precoz permite un control oportuno de la infección y así mejorar el pronóstico de supervivencia del paciente, un diagnóstico correcto requiere un alto índice de sospecha.[3]

CONCLUSIÓN

Hay factores de riesgo sociales como el mal cumplimiento del tratamiento, faltar a las revisiones, comportamientos de riesgo y nº ingresos por complicaciones que podrían ser más importantes que el control de la hemoglobina glicosida.[4]

Este caso ilustra como la adaptación inadecuada a la DM1 de algunos adolescentes influye en el mal cumplimiento del tratamiento pudiéndose originar complicaciones graves e incluso vitales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2005;41(5):634-653. doi:10.1086/432579
2. Hendrickson RG, Olshaker J, Duckett O. Rhinocerebral mucormycosis: A case of a rare, but deadly disease. *J Emerg Med*. 1999;17(4):641-645. doi:10.1016/S0736-4679(99)00053-0
3. Scheckenbach K, Cornely O, Hoffmann TK, et al. Emerging therapeutic options in fulminant invasive rhinocerebral mucormycosis. *Auris Nasus Larynx*. 2010;37(3):322-328. doi:10.1016/j.anl.2009.09.001
4. Moye J, Rosenbloom AL, Silverstein J. Clinical predictors of mucormycosis in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol* Metab JPEM. 2002;15(7):1001-1004. doi:10.1515/jpem.2002.15.7.1001

Caso 02 ¿EL VIH ME HACE ESTAR ALTO TODO EL DÍA?

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Hernández Reina, C.; Gros Herguido, N.; Rodríguez Taltavull, E.N.; González Gracia, L.; Oulad Ahmed, B.; Amuedo Domínguez, S.; Canelo Moreno, J.M.; González Navarro, I.; Bellido Castañeda, V.; Soto Moreno, A.

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

INTRODUCCIÓN

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) supone un factor de riesgo añadido para la aparición de Diabetes Mellitus (DM), tanto por la exposición a la terapia antirretroviral (TAR) como por el estado de inflamación crónica persistente que supone la infección.

CASO CLÍNICO

Presentamos a un varón de 40 años catalogado de DM tipo 1 a los 23 años con clínica cardinal al debut. Desde el inicio ha estado en tratamiento con multidosis de insulina (20 unidades diarias de insulina glargina y 3 unidades de insulina aspártica antes de las comidas) manteniendo un buen control glucémico con HbA1c en torno a 6%.

A los 33 años, se le detecta positividad para el VIH e inicia TAR con Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina con buena respuesta. La carga viral se mantiene indetectable prácticamente desde el diagnóstico, a excepción de algún periodo por omisión del tratamiento.

Varios años después y tras pérdida de seguimiento por Endocrinología, aparece en Hospital de Día (HD) refiriendo clínica de polidipsia, poluria y pérdida significativa de peso. La HbA1c capilar en ese momento es 13,4%. A la exploración física, pesa 76 kg y mide 1,79 m sin identificarse otros datos de interés. Ante dichos hallazgos, se inicia intensificación del tratamiento aumentando dosis de insulina hasta un total de 200 unidades/día. Se solicita nuevo estudio de autoinmunidad que resulta negativo con péptido C de 3,42 ng/ml con glucemia 252 mg/dL. Con estos resultados, se solicita estudio genético para Diabetes tipo Mody en el que no se hallan mutaciones compatibles.

Dada la ausencia de respuesta a la terapia insulínica, la preservación de la función pancreática y los hallazgos de esteatosis hepática evidenciada en ecografía abdominal, se decide iniciar tratamiento con Metformina, Pioglitazona, Canagliflozina y Semaglutide secuencialmente sin éxito. Además, se implanta sensor de monitorización flash de glucosa (MFG) donde destaca un tiempo por encima de rango (TAR) del 87% sin hipoglucemias (Fig 1). Se contacta adicionalmente con el servicio de Enfermedades Infecciosas para valorar si los antirretrovirales pudiesen ser la causa de su descompensación.

Tras 20 meses en HD con un seguimiento irregular, donde el paciente niega omisión de dosis de insulina y la no mejora del control glucémico, se administra insulina subcutánea en nuestra unidad sin poder realizar control de glucemia capilar posterior, pues el paciente se da a la fuga. A los 5 meses, regresa de nuevo a nuestra unidad demandando mal control con glucemia al azar 359 mg/dl, por lo que se inicia intensificación que es fallida de nuevo por falta a las sucesivas consultas.

DISCUSIÓN

El caso presentado supone un desafío en nuestra práctica clínica y nos planteamos si el VIH o su tratamiento, pudiesen ser la causa de la descompensación hiperglucémica.

La prevalencia de VIH a nivel mundial se estima en 37,7 millones de casos en 2020.[1] Gracias al uso y los avances en la TAR, el pronóstico de los pacientes infectados ha cambiado drásticamente, pasando de ser una enfermedad mortal a una condición crónica que apenas disminuye la esperanza de vida. La preocupación emergente en estos sujetos es la aparición de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) entre los que se incluye indiscutiblemente la DM.[2]

Se ha reportado un aumento de la prevalencia de DM en personas infectadas por VIH, y es que el riesgo puede ser hasta cuatro veces mayor que en no contagiados.[3] De forma similar al resto de la población, la DM está condicionada por la edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal, historia familiar de diabetes, etnia y otras comorbilidades como dislipemia o hipertensión arterial. Sin embargo, existen otros factores relacionados con la propia infección que pueden contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares. Uno de ellos es la exposición a la TAR, ya que se asocia a un incremento del riesgo para sobrepeso y obesidad, esta ganancia ponderal ya se describía con los primeros antirretrovirales y es un fenómeno que se conoce como "return to health". Entre los fármacos más obesogénicos se incluyen los inhibidores de la integrasa (INSTI), destacando el Dolutegravir en combinación con otros inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido (ITINN) como el Tenofovir. Por otra parte, la exposición a análogos de timidina se ha asociado a cambios en la distribución de la grasa corporal; específicamente, se ha constatado que el uso de Estadivudina aumenta la grasa visceral así como el tejido adiposo pericárdico, el cual se asocia a mayores eventos coronarios. Las guías de manejo actual no recomiendan el uso de este fármaco, sin embargo, el riesgo metabólico persiste tras su suspensión.[4]

La DM en personas con VIH está infradiagnosticada. Los criterios para el diagnóstico son los mismos que para la población general, siguiendo las directrices de la Asociación Americana de Diabetes (ADA). No obstante, no podemos olvidar que algunos antirretrovirales pueden subestimar los valores de HbA1c, como los inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores de la transcriptasa inversa. Por esta razón, es preferible emplear métodos con glucemia plasmática para el diagnóstico.

El screening de DM está indicado al diagnóstico de la infección, al inicio o cambio de tratamiento antirretroviral, anualmente o en caso de clínica cardinal. Una peculiaridad en estos sujetos es que la DM suele aparecer a edades más tempranas y con menores índices de IMC. [5]

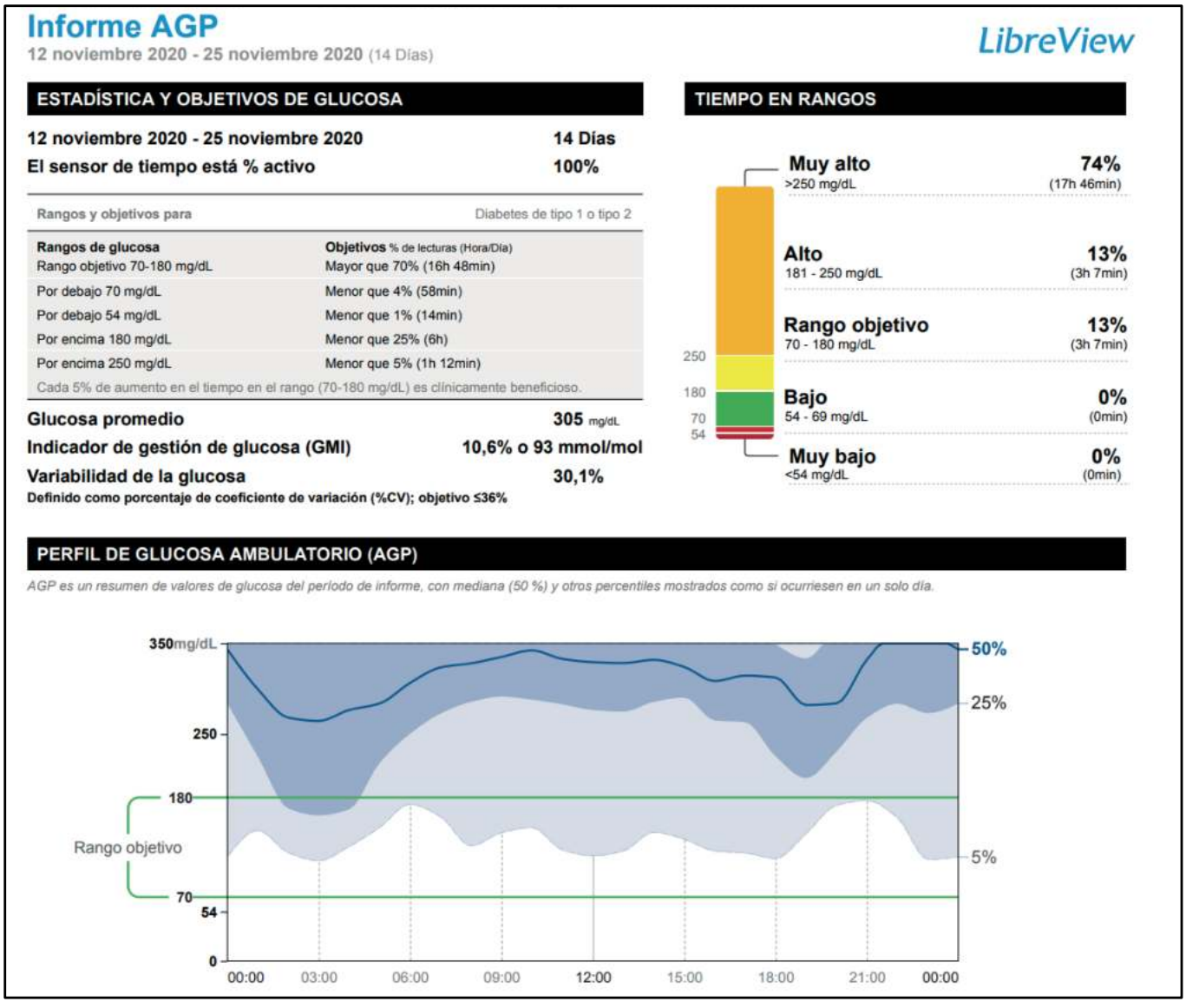
No existen guías específicas de manejo terapéutico para estos pacientes. Las intervenciones en el estilo de vida incluyen el cese del hábito tabáquico, terapia nutricional y promoción de la actividad física. La ADA recomienda evitar el consumo de productos azucarados y ultraprocesados así como reemplazarlos por buenos procesados o alimentos naturales. En cuanto a la actividad física, se aconseja realizar ≥ 150 minutos semanales de actividad aeróbica moderada ≥ 3 días a la semana o bien, 75 minutos de actividad intensa a la semana.[6]

En relación a la terapia farmacológica, la metformina está indicada para el tratamiento de la DM2 en personas con VIH, sin embargo, hay que tener en cuenta las interacciones con la

TAR. No es necesario ajustar la dosis cuando usamos ITINN, IP o ITIAN, pero sí existe interacción entre la Metformina y los INSTI, en concreto con Dolutegravir y Bictegravir. Se recomienda una dosis máxima de 1000 mg de metformina con Dolutegravir así como monitorizar los posibles efectos secundarios. No existe recomendación específica cuando se asocia a Bictegravir. [4]

La pioglitazona y los inhibidores de la DPP4 se consideran fármacos seguros para estos pacientes. En cuanto a los análogos de GLP-1, a pesar de que no hay datos de estudios en pacientes con VIH, parece lógico su uso por su papel ateroprotector, en cuanto que disminuyen los eventos cardiovasculares. Del mismo modo, debe plantearse el uso de iSGLT2 ya que han demostrado disminución de peso, mejoría del control glucémico y reducción de eventos cardiovasculares. Finalmente señalar que los requerimientos de insulina pueden estar aumentados por la resistencia periférica que se ha constatado en estos pacientes.

Figura 1



CONCLUSIÓN

La infección por VIH y su tratamiento son considerados factores de riesgo cardiovascular, por ello es importante el despistaje y seguimiento de enfermedades metabólicas, incluyendo la DM. En ocasiones, el uso de la TAR puede conllevar una mayor resistencia periférica a la insulina y condicionar un descontrol glucémico que puede suponer un reto en nuestra práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. ONUSIDA. Últimas Estadísticas Sobre El Estado De La Epidemia De Sida. Hoja Inf Prensa [Internet]. 2021;7. Available from: https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet
2. Duguma F, Gebisa W, Mamo A, Adugna D, Woyesa S. Diabetes mellitus and associated factors among adult hiv patients on highly active anti-retroviral treatment. HIV/AIDS - Res Palliat Care. 2020;12:657–65.
3. Kousignian I, Sautereau A, Vigouroux C, Cros A, Kretz S, Viard JP, et al. Diagnosis, risk factors and management of diabetes mellitus in HIV-infected persons in France: A real-life setting study. PLoS One. 2021;16(5 May):1–13.
4. Sarkar S, Brown TT. Diabetes in People with HIV. Curr Diab Rep. 2021;21(5):1–13.
5. Tiozzo E, Rodriguez A, Konefal J, Farkas GJ, Maher JL, Lewis JE. The relationship between hiv duration, insulin resistance and diabetes risk. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(8).
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes care January 2022 Volume 45, Supplement 1.
7. Ataro Z, Ashenafi W, Fayera J, Abdosh T. Magnitude and associated factors of diabetes mellitus and hypertension among adult HIV-positive individuals receiving highly active antiretroviral therapy at Jugal Hospital, Harar, Ethiopia. HIV/AIDS - Res Palliat Care. 2018;10:181–92.
8. Coelho AR, Moreira FA, Santos AC, Silva-Pinto A, Sarmento A, Carvalho D, et al. Diabetes mellitus in HIV-infected patients: Fasting glucose, A1c, or oral glucose tolerance test - which method to choose for the diagnosis? BMC Infect Dis. 2018;18(1):1–13.

Caso 03 OBESIDAD, COVID-19, CORTICOIDES Y ECMO: LA TORMENTA PERFECTA PARA LA HIPERGLUCEMIA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Rebollo-Román, Á.; Serrano-Laguna, M.C.; Moyano-Sánchez, A.M.; Padillo-Cuenca, J.C.; Moreno-Moreno, P.

- *Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.*

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un paciente de 25 años ingresado en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por infección pulmonar bilateral por SARS-CoV-2 y necesidad de ventilación mecánica invasiva con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) venovenoso.

Se recibe interconsulta por necesidad de dosis elevadas de insulina intravenosa (i.v.) para corrección de hiperglucemia.

Entre los antecedentes personales del paciente destaca una obesidad mórbida sin complicaciones asociadas. Peso al ingreso: 155 Kg. IMC: 45,1 Kg/m^2

La situación del paciente impidió realizar anamnesis, aunque en analíticas previas al ingreso las glucemias basales eran normales. Destacan en su tratamiento: Metilprednisolona 100 mg/día y fórmula hiperproteica e hipercalórica por SNG. Tras el inicio de la terapia ECMO y el aumento de dosis de corticoides comenzó la hiperglucemia de difícil control.

No existía acidosis en la gasometría. En la analítica destacaba una leucocitosis con desviación izquierda e hipopotasemia leve (K: 3,2 mEq/L)

Pese a perfusión de insulina i.v con insulina humana Actrapid (880 UI; 5,67 UI/Kg/día) los controles glucémicos eran superiores a 300 mg/dL. Decidimos iniciar insulina Degludec 200 subcutánea (s.c) y cambiamos a fórmula enteral específica para diabetes.

Tras iniciar insulinización s.c. y aunque no hubo cambios ni en la clínica ni en el resto del tratamiento, redujimos progresivamente la cantidad de insulina i.v. Se retiró el aporte i.v. quedando el paciente con 116 UI de Degludec más corrección s.c. una semana después (126 UI; 0,82 UI/Kg/día) manteniendo glucemias entre 150-200 mg/dL.

La evolución del paciente permitió retirar la ECMO, utilizar dosis menores de corticoides e iniciar ingesta por vía oral. Un mes después de la interconsulta y 42 días después del ingreso, el paciente sube a planta. Tras alta en UCI: 85 UI de insulina Degludec + corrección s.c con insulina Aspart (Total 97 UI; 0,63 UI/Kg/día)

En planta se retiraron corticoides y redujeron dosis de insulina hasta suspenderla 3 semanas después.

DISCUSIÓN

La aparición de la infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) en diciembre de 2019 hizo tambalear los cimientos de nuestra sociedad y nuestro sistema sanitario. Aunque la evidencia científica en relación a la COVID-19 es escasa, dada su repentina y mortal expansión, se ha

constatado que es frecuente la aparición de una diabetes de novo cuyo mecanismo no se conoce por completo, como es el caso que aquí presentamos.

La fisiopatología parece explicarse por la conjunción de varios mecanismos:

1. **Diabetes previa no diagnosticada**

   La instauración de medidas de confinamiento así como la ansiedad generada por la pandemia han dado lugar a cambios en nuestro estilo de vida. Se redujo la actividad física y empeoró la calidad de la dieta. Estos cambios conducen a una ganancia de peso y resistencia a la insulina que pueden precipitar la aparición de diabetes.

2. **Hiperglucemia de estrés por enfermedad aguda**

   En situaciones agudas de estrés aparece una hiperglucemia que se resuelve cuando desaparece esta situación. Entre los factores implicados destaca el aumento en la producción de hormonas del estrés (adrenalina, noradrenalina, cortisol, glucagón y hormona de crecimiento). Como consecuencia, existe un aumento en la producción hepática de glucosa, una activación de la lipólisis y una reducción en la captación de glucosa en tejidos periféricos. Además, el aumento de los ácidos grasos en sangre ocasionado por la lipólisis aumenta la resistencia a la insulina. La suma de todos estos factores ocasiona una hiperglucemia de estrés. A los efectos hormonales se añaden además los efectos derivados del aumento de reactantes de fase aguda, lo que empeora la resistencia a la insulina.

3. **Infecciones virales**

   Existe un tropismo ya conocido de ciertos virus por el tejido pancreático, como es el caso del coxsackie B. En el caso del SARS-CoV-2 parece que hay una unión del virus a los receptores ACE-2 (enzima convertidora de la angiotensina 2) en los islotes pancreáticos, lo que podría explicar la fisiopatología de esta diabetes de novo, aunque la evidencia es pobre. Además, los reactantes de fase aguda pueden causar daño e inflamación en las células ß-pancreáticas de forma directa.

4. **Hiperglucemia esteroidea**

   Entre los tratamientos recomendados para los casos graves de COVID-19 se encuentra la dexametasona a altas dosis, lo que aumenta el riesgo de desarrollar una diabetes.

5. **Necesidad de alimentación artificial**

   En los pacientes con COVID-19 grave la ingesta por vía oral suele estar comprometida por lo que es necesario recurrir a nutrición parenteral combinada con fórmulas de nutrición enteral que pueden empeorar la hiperglucemia.

Entre los factores que pudieron precipitar la aparición de diabetes en el paciente que presentamos destacamos la obesidad grado III, el síndrome de distrés respiratorio agudo con necesidad de ventilación invasiva producido por la infección por SARS-CoV-2, el tratamiento con dosis elevadas de corticoides y el uso de nutrición enteral.

Lo llamativo del caso no sólo fue esta hiperglucemia sino la inefectividad de dosis elevadas de insulina intravenosa para el control de las glucemias. Como esta falta de efectividad quedó patente tras el inicio de la terapia ECMO nuestra hipótesis fue que esta terapia debería ser responsable, al menos en parte, de que la insulina intravenosa no estuviera consiguiendo el efecto esperado.

La oxigenación con membrana extracorpórea se utiliza en el tratamiento de la insuficiencia cardiopulmonar severa aguda cuando ha fracasado el tratamiento médico. La volemia es drenada mediante un circuito extracorpóreo hacia una bomba centrípeta que la impulsa hacia una membrana de oxigenación, generando un intercambio gaseoso sin necesidad de participación ni del circuito pulmonar ni cardiológico. De este modo, mientras el paciente está con ECMO, se minimiza el daño inducido al sistema respiratorio y cardíaco a la vez que se mantienen sus funciones.

Existen autores que describen la dificultad del control glucémico a pesar de la perfusión continua de insulina, aunque no aparecen datos en la literatura científica que aclaren su causa. Se postula que al igual que sucede con otros fármacos, la adsorción de la insulina en el circuito ECMO pudiera ser la causante de esta inefectividad, aunque tampoco hay evidencia científica al respecto.

Sospechando que esto podría ser lo que estaba sucediendo, decidimos cambiar la administración intravenosa de insulina por la subcutánea.

Tras este cambio observamos una reducción llamativa de las necesidades de insulina a pesar de no existir ninguna otra modificación en el tratamiento ni mejoría en la evolución clínica del paciente. Ya tras la mejoría progresiva del paciente se redujeron las necesidades de insulina hasta poder retirarla.

BIBLIOGRAFÍA

- Khunti K, Del Prato S, Mathieu C, Kahn SE, Gabbay RA, Buse JB. COVID-19, Hyperglycemia, and New-Onset Diabetes. Diabetes Care. 2021;44(12):2645-2655. doi:10.2337/dc21-1318.
- Mirzaei F, Khodadadi I, Vafaei SA, Abbasi-Oshaghi E, Tayebinia H, Farahani F. Importance of hyperglycemia in COVID-19 intensive-care patients: Mechanism and treatment strategy. Prim Care Diabetes. 2021;15(3):409-416. doi:10.1016/j.pcd.2021.01.002.
- Arrieta F, Martinez-Vaello V, Bengoa N, et al. Stress Hyperglycemia and Osteocalcin in COVID-19 Critically Ill Patients on Artificial Nutrition. Nutrients. 2021;13(9):3010. Published 2021 Aug 28. doi:10.3390/nu13093010.
- Zaragozà Biot MC, Navarro Guillén J, Sánchez Miguel R et al. Nursing care in adult patients with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Systematic review. ajph [Internet]. 2019 Dec.9. 1:2. Available from: https://www.atenajournals.com/ajph/article/view/9

Caso 04

LO QUE UNA ODINOFAGIA NOS ENSEÑÓ

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

González Gracia, L.; Acosta Delgado, D.; López Gallardo, G.; Oulad Ahmed, B.; Piñar Gutiérrez, A.; De Lara Rodríguez, I.; Soto Moreno, A.

- *Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.*

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 26 años con diabetes mellitus tipo 1 desde los 4 años de edad, en tratamiento con multidosis de insulina, con mal control crónico por escasa adherencia terapéutica (HbA1c medias de 8-8,5%) y complicaciones asociadas (retinopatía diabética no proliferativa leve y nefropatía diabética estadío G1A2 de la clasificación KDIGO), con gestación gemelar de 26 semanas que acude a Urgencias por disfagia y odinofagia irradiada a oído izquierdo de 3 días de evolución sin fiebre asociada. Por anorexia y disfagia, omitió la dosis prandrial de insulina en algunas comidas, manteniendo la dosis de insulina basal. A la exploración, presenta taquipnea, sequedad de mucosas e hipertrofia amigdalar izquierda. Se realiza una gasometría venosa observándose un pH de 6,9, glucemia de 427 mg/dl y bicarbonato de 7,2 mmol/l, y con el diagnóstico de Cetoacidosis Diabética ingresa en Unidad de Críticos donde se instaura tratamiento para su descompensación metabólica, siendo además valorada por Obstetricia, confirmándose muerte intrauterina de uno de los fetos, y por Otorrinolaringología, detectándose un absceso parafaríngeo izquierdo que se drena de forma urgente en el quirófano.

Posteriormente, empeora su situación clínica, con aparición de un síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto y shock séptico, requiriendo ventilación mecánica invasiva y traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos. Al día siguiente de su ingreso, es valorada nuevamente por Obstetricia, confirmándose la muerte intrauterina del segundo feto.

Posteriormente a esta situación crítica, la evolución de la madre fue progresivamente favorable, con resolución completa del cuadro respiratorio, otorrinolaringológico y metabólico y en la actualidad presenta cierta mejoría del control glucémico (última HbA1c de 7,4%).

DISCUSIÓN

La cetoacidosis diabética (CAD) durante el embarazo es una emergencia que puede comprometer la supervivencia tanto de la madre como del feto, y que por diversas circunstancias puede pasar desapercibida, por lo que su detección y diagnóstico pueden ser tardíos. Se estima que la incidencia global se sitúa entre el 0,5 y el 10% de todas las gestantes con diabetes y la muerte fetal intrauterina entre el 15% y el 60%.

Respecto a la fisiopatología de la CAD, concurren algunas características propias en las mujeres gestantes. Por un lado, existe un aumento paulatino de la resistencia a la insulina en el embarazo, especialmente durante el segundo y tercer trimestres, debido a la secreción de hormona del crecimiento por la placenta. Esta hormona actúa como antagonista de la insu-

lina, deteriorando el uso de la glucosa y estimulando la lipolisis en la madre. Por otro lado, se observa una caída fisiológica de la glucemia materna en ayunas por el incremento progresivo de los requerimientos energéticos fetales y placentarios (situación conocida como "inanición acelerada"). Por último, el aumento de la ventilación alveolar por minuto en el embarazo conduce a la alcalosis respiratoria, que se compensa aumentando la excreción renal de bicarbonato, resultando en una disminución de la capacidad tampón cuando la madre se expone a una carga ácida como las cetonas. Todo esto, da lugar a un incremento de la cetogénesis materna, creando así un estado propenso a la cetosis que puede desencadenar una CAD con niveles inferiores de hiperglucemia, incluso en euglucemia, lo que puede repercutir en un retraso en su diagnóstico y tratamiento.

Las cetonas pasan la placenta por difusión pasiva, pudiendo ser usadas por el feto como sustrato energético. Durante la CAD, se ha observado distress fetal. Sin embargo, no está claro si son las propias cetonas elevadas las que causan daño al feto o si se debe a otros factores concomitantes como la acidosis, la deshidratación o la causa subyacente del evento de CAD.

Los síntomas de CAD en el embarazo no difieren de los observados en mujeres no gestantes, excepto que tienden a desarrollarse más rápido y pueden confundirse con síntomas del propio embarazo, como las náuseas, los vómitos o el dolor abdominal, por lo que pueden no llamar la atención en sus momentos iniciales.

Además del tratamiento de la CAD con suero-terapia intensiva, insulinoterapia y reposición electrolítica, se debe realizar una monitorización fetal continua para asegurar su bienestar. Un trazado cardíaco fetal no reactivo o desaceleraciones tardías repetitivas pueden indicar algún grado de compromiso fetal. Y es necesario tener en cuenta que, sea cual sea la situación fetal, no se debe retrasar el tratamiento de la situación metabólica materna.

En conclusión, con este caso clínico un tanto dramático, queremos resaltar la importancia del óptimo control metabólico antes y durante el embarazo, la necesidad de una buena educación en la prevención y detección precoz de CAD en mujeres gestantes y la rápida actuación ante la sospecha de CAD, dado que, como se ha explicado, existen factores intrínsecos al propio embarazo que pueden producir descompensaciones severas con potencial desenlace fatal tanto para la madre como para el feto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eshkoli T, Barski L, Faingelernt Y, Jotkowitz A, Finkel-Oron A, Schwarzfuchs D. Diabetic ketoacidosis in pregnancy - Case series, pathophysiology, and review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2022;269:41-46.
2. Kamalakannan D, Baskar V, Barton DM, Abdu TAM. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. Postgrad Med J. 2003;79(934):454–7.
3. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, et al. Management of Diabetes in Pregnancy. Diabetes Care. 2022;45(Suppl. 1):S232–S243.
4. Tanner HL, Dekker Nitert M, Callaway LK, Barrett HL. Ketones in pregnancy: Why is it considered necessary to avoid them and what is the evidence behind their perceived risk? Diabetes Care. 2021;44(1):280–9.

Caso 05

RECALIFICACIÓN DE UNA SUPUESTA DIABETES MELLITUS TIPO 1. EL ESTUDIO GENÉTICO PUEDE CAMBIARTE LA VIDA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

De Damas Medina, M.; Moreno Martínez, M., Prior Sánchez, I., Sánchez-Prieto, M.

- *Hospital Universitario de Jaén.*

Paciente de 37 años remitido a nuestras consultas por Diabetes Mellitus con mal control metabólico, diagnosticada el año 2009.

Como Antecedentes personales destaca discapacidad intelectual, vive bajo tutela tras el fallecimiento de sus padres. Antecedente de Diabetes Mellitus al menos en su padre que él sepa.

En tratamiento con: Vildagliptina/Metformina e insulina Glargina. Constatamos nefasto control metabólico con Hba1c > 12% desde al menos el año 2018 que tenemos registro. Niega clínica cardinal de diabetes, en este momento pesa 56,5 Kg (IMC 21,52 Kg/m2).

Ante la sospecha de Diabetes Tipo 1, pedimos estudio de diabetes, se añade análogo de insulina rápida en cada comida y se remite a Hospital de Día para seguimiento intensivo y educación diabetológica.

A pesar de ello en los meses siguientes el control sigue siendo francamente malo (Figura 1).

Recibimos los resultados de la analítica: Ac anti GAD65 (cuantificación) 0,01 U/mL (negativos) y Péptido C 1,62 ng/mL para una glucemia de 328 mg/dl.

Pedimos estudio genético con el siguiente resultado: "El gen HNF1A se ha asociado a Diabetes Mody3 La variante c.1541A>G (p.Hi-

Figura 1

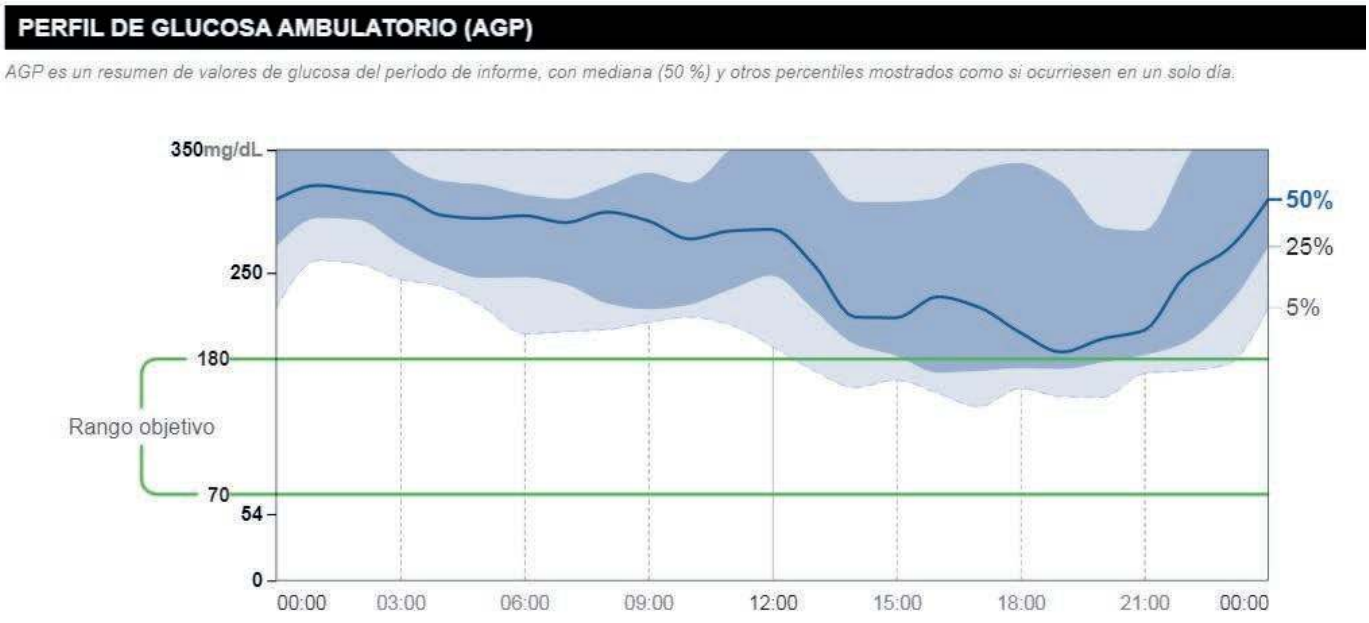
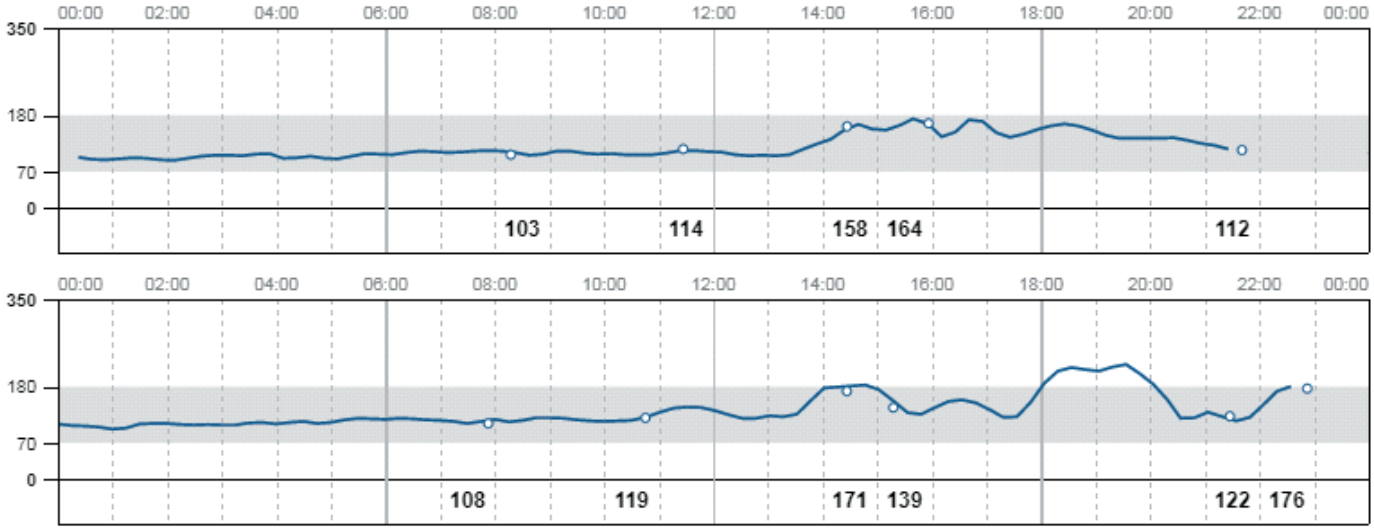


Figura 2



s514Arg) en el transcrito NM_000545.5 detectada en este gen se ha clasificado como Significado incierto"

Ante estos resultados decidimos iniciar tratamiento con Glimepiride 2 mg/día añadido en princpio a su tratamiento habitual. La respuesta inicial fue prácticamente nula aunque sospechamos falta de adherencia. Tras varios contactos con su cuidadora habitual se decide cambiar insulina por Gliclazida 30 mg/día y Repaglinida 1 mg en cada comida principal.

Se instruye además en ajuste de medicación en función de los controles de glucemia.

En la siguiente revisión la descarga del sensor muestra franca mejoría del control glucémico, prácticamente con todos los controles en rango (Figura 2) y la siguiente AGP: Hba1c estimada 6.9%; TIR 79%; CV 26.1% . No obstante, a pesar de que se ha evidenciado una clara respuesta positiva al cambio de tratamiento, en las siguientes revisiones vuelve a deteriorarse llegando a alcanzar Hba1c de 9,8%. Nuestra sospecha principal es la falta de adherencia a tratamiento instaurado, siendo muy difícil superar las barreras psico-sociales que presenta el paciente.

DISCUSIÓN

La Diabetes monogénica o MODY (Maturity onset diabetes of the young) es una entidad clínica muy heterogénea que se caracteriza por el diagnóstico de Diabetes Mellitus en la juventud (por debajo de los 25 años) que se transmite con una herencia autosómica dominante y con autoinmunidad negativa. El perfil de paciente es muy heterógeneo y las características clínicas pueden no corresponderse con la patogénesis de la enfermedad. Muchos de ellos son erróneamente clasificados como tipo 1 o tipo 2. Se han indentificado numerosas alteraciones genéticas, cada una de ellas dando lugar a diferentes tipos de enfermedad. La nomenclatura original (MODY 1, MODY2, MODY3) ha sido sustituida por el término Diabetes Monogénica con el nombre del gen asociado con el rasgo.

Se conoce como MODY3 a una de las múltiples mutaciones el gen HNF1A del cromosoma 12. Esta forma de diabetes es más frecuente entre Europeos. HNF1A es un gen transactivador leve del gen de la insulina en la célula beta. Las mutaciones en este gen pueden conllevar una secreción anormal de insulina así como un umbral renal más bajo para la glucosa. Por eso,

antes del inicio de la diabetes, los portadores de la mutación pueden tener glucosuria detectable.

Estos pacientes muestran una sensibilidad a la insulina aumentada así como al efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas en comparación con la metformina y en comparación con los pacientes con Diabetes Tipo 2. Por tanto, pueden responder correctamente al tratamiento con sulfonilureas en monoterapia incluso hasta un 70% de los que estaban previamente tratados con insulina (40). Los pacientes que tienen diabetes a causa de una mutación en el HNF1A tienen mayor riesgo de mortalidad cardiovascular en comparación con los familiares no afectos.

Es importante realizar una historia detallada de la Diabetes al diagnóstico, incluyendo IMC, edad, presencia de síntomas, dependencia de la insulina y antecedentes familiares de diabetes para poder determinar en qué casos solicitar estudio genético. Este estará indicado en los siguientes casos:

– Historia familiar multigeneracional de Diabetes mellitus (3 generaciones o más) con autoinmunidad negativa (Anti GAD65, Anti IA2 y Anti ZnT8) en pacientes con menos de 25 años y peso normal.

– Alta probabilidad de MODY (más del 25%) utilizando una calculadora de riesgo

– Presencia de péptido C >0,6 ng/mL con glucemia >72 mg/dL de tres a cinco años después del diagnóstico.

En caso de sospecha de Diabetes Tipo 1 deben determinarse primero los marcadores de autoinmunidad pancreática ya que en caso de ser positivos es muy poco probable que nos encontremos ante una MODY. Puede resultar más difícil discriminarla de otras formas atípicas de DM o de la DM2. En este último caso, la presencia de múltiples antecedentes familiares de DM, la ausencia de obesidad y de marcadores subrogados de resistencia a la insulina no son completamente fiables para distinguir entre MODY y DM2.

Si bien en todos los casos es fundamental hacer un correcto diagnóstico para optimizar el tratamiento y seguimiento de los pacietnes con DM en algunos de ellos resulta especialmente relevante. Es el caso de nuestro paciente en el que la adherencia a un régimen complejo, tedioso y no exento de riesgos como es la insulina en pauta bolo basal resultaba especialmente difícil.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. Diabetes 1975; 24:44.
2. Gat-Yablonski G, Shalitin S, Phillip M. Maturity onset diabetes of the young--review. Pediatr Endocrinol Rev 2006; 3 Suppl 3:514.
3. McDonald TJ, Colclough K, Brown R, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. Diabet Med 2011; 28:1028.
4. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). BMJ 2011; 343:d6044.
5. Dussoix P, Vaxillaire M, Iynedjian PB, et al. Diagnostic heterogeneity of diabetes in lean young adults: classification based on immunological and genetic parameters. Diabetes 1997; 46:622.
6. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. N Engl J Med 2001; 345:971.
7. Shepherd M, Shields B, Ellard S, et al. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment

and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. Diabet Med 2009; 26:437.

8. Bellanné-Chantelot C, Lévy DJ, Carette C, et al. Clinical characteristics and diagnostic criteria of maturity-onset diabetes of the young (MODY) due to molecular anomalies of the HNF1A gene. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:E1346.
9. Naylor R, Philipson LH. Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? Clin Endocrinol (Oxf) 2011; 75:422.
10. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT, European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. Diabetologia 2008; 51:546.
11. Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106:237.

Caso 06 ICTERICIA Y DIABETES EN PACIENTE JOVEN: RELEVANCIA DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Damas Fuentes, M.; Martínez Montoro, J.I.; Simón Frapolli, V.; Maraver Selfa, S.; Tinahones Madueño, F.J.

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

INTRODUCCIÓN

La ictericia y la hiperbilirrubinemia asintomática son problemas clínicos frecuentes que pueden ser causados por una amplia variedad de trastornos, que incluyen la producción excesiva de bilirrubina, la conjugación alterada de la bilirrubina, la obstrucción biliar y la inflamación hepática.

La bilirrubina se divide para clasificar la hiperbilirrubinemia en dos categorías principales:

– Bilirrubina no conjugada (indirecta). Esto puede deberse a la sobreproducción de bilirrubina, la absorción defectuosa de bilirrubina por parte del hígado o anomalías en la conjugación de bilirrubina.

– Bilirrubina conjugada (directa). Esto puede deberse a enfermedad hepatocelular, alteración de la excreción canalicular de bilirrubina u obstrucción biliar.

La hiperbilirrubinemia conjugada puede ser causada por obstrucción biliar (cálculos biliares, tumoración pancreática o biliar, colangiopatía por SIDA, parásitos), hepatitis aguda, esteatohepatitis, colangitis biliar, infiltración hepática, trastornos hereditarios, nutrición parenteral y colestasis del embarazo.

CASO CLÍNICO

Varón de 34 años sin antecedentes de interés en estudio por Digestivo por ictericia. En la anamnesis destaca prurito y pérdida ponderal junto a coluria y acolia; en la analítica una marcada hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina directa con FA y GGT ligeramente elevadas. Se realizan ecografía normal excepto microlitiasis en vesícula biliar, colangiorresonancia con marcada atrofia del cuerpo pancreático y biopsia hepática en la que se evidenciaron signos de colestasis sin inflamación ni fibrosis. En analíticas de rutina glucemias basales con criterio diagnóstico de diabetes, pero con HbA1c 5%.

Dada la discordancia analítica se amplía el estudio con glucemia basal en aumento (214 mg/dl), nueva HbA1c (7,1%), péptido C (conservado), autoinmunidad (Ac antiGAD negativos con Ac antiIA2 14,1 U/ml -rango normal <7,5 U/ml-) y elastasa fecal (disminuida). En este momento se inicia insulinización con pauta basal y se añade tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina con enzimas pancreáticas.

El cuadro clínico plantea descartar casos de colestasis intrahepática familiares, siendo la sospecha inicial la colestasis intrahepática benigna recurrente al asociarse ésta a afectación extrahepática (diabetes y pancreatitis). Sin embargo, la presencia de Ac antiGAD positivos orientaba a un origen autoinmune de la diabetes.

Se solicita como estudio genético un panel de colestasis dando como resultado deleción parcial del brazo largo del cromosoma 17 (17q12) que abarca el gen HNF1B, siendo compatible con el cuadro hepatobiliar y siendo el gen responsable de la diabetes MODY 5.

DISCUSIÓN

Los síndromes de colestasis intrahepática familiar comprenden un grupo de enfermedades clínica y genéticamente heterogéneas causados por un flujo biliar defectuoso sin obstrucción anatómica. El subgrupo de colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC) se caracteriza por una GGT normal (excepto en la tipo 3), aumento de la concentración de sales biliares en plasma, secreción defectuosa de sales biliares y daño hepático progresivo. Los estudios genéticos han identificado tres genes distintos mutados en pacientes con PFIC: PFIC tipo 1 es causado por mutaciones en ATP8B1, que codifica FIC1. PFIC tipo 2 es causada por mutaciones en ABCB11, que codifica bomba exportadora de sales biliares (BSEP). PFIC tipo 3 está causada por mutaciones en MDR3.

Las mutaciones en ATP8B1 y BSEP se asocian con una colestasis intrahepática familiar más leve, colestasis intrahepática recurrente benigna (BRIC). BRIC se define y caracteriza por episodios de colestasis sin progresión a fallo hepático. El inicio de la enfermedad suele ser más tardío que en PFIC, pero en la mayoría de los casos ocurre antes de la segunda década de vida. Los ataques colestásicos varían en severidad y duración y los pacientes son totalmente asintomáticos entre episodios, tanto clínica como bioquímicamente (Imagen 1).

En varias de estas patologías hay manifestaciones extrahepáticas, siendo importante reseñar la afectación en la colestasis intrahepática benigna tipo I ya que puede haber afectación pancreática y diabetes secundaria.

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA FAMILIAR PROGRESIVA (PFIC)

- Enfermedad autosómica recesiva
- Mutaciones en proteínas de secreción biliar.
- Hiperbilirrubinemia.
- Elevación ácidos biliares séricos.

Tipo I. Enfermedad de Byler
- Mutación en FIC1 (gen ATP8B1).
- ↑ FA, ↓GGT.
- Colestasis recurrente -> Permanente -> **Fallo hepático**.
- Afectación extrahepática (pancreatitis, diarrea...)

Tipo II. Síndrome de Byler
- Mutación en BSEP (gen ABCB11).
- ↑ FA, ↓GGT.
- **Cirrosis** en la 1ª década.

Tipo III.
- Mutación en MDR3 (gen ABCB4).
- ↑ FA, ↑ GGT.
- Evolución a **cirrosis** con **HTP** (característico).

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA BENIGNA RECURRENTE (BRIC)

- Enfermedad autosómica recesiva
- Mutaciones en proteínas de secreción biliar.
- Hiperbilirrubinemia.
- Elevación ácidos biliares séricos.

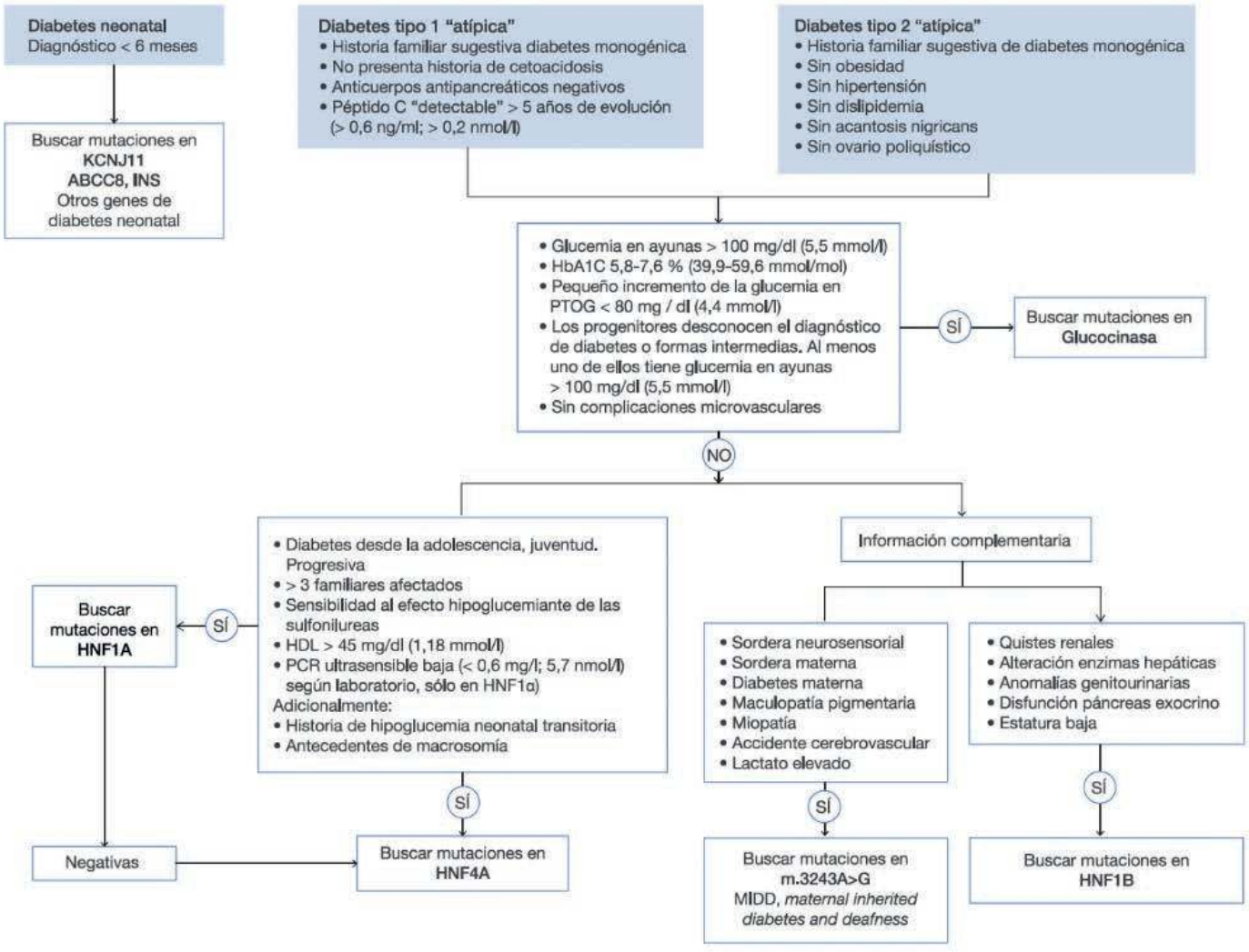
Tipo I.
- Mutación en proteína FIC1 (gen ATP8B1, crom 18q21-22).
- ↑ FA, ↓GGT.
- Colestasis recurrente leve.
- **No progresión a cirrosis.**
- **Afectación extrahepática** (DM, pancreatitis, litiasis renal...).

Tipo II.
- Mutación en proteína BSEP (gen ABCB11, crom 2q24).
- ↑ FA, ↓GGT.
- Colestasis recurrente leve. Asociado a colelitiasis.
- **No progresión a cirrosis.**
- **Sin afectación extrahepática.**

En nuestro caso se realizó un panel genético de colestasis intrahepáticas genéticas incluyendo 75 genes relacionados con colestasis y síndromes asociados. El resultado fue una deleción parcial del brazo largo del cromosoma 17 (17q12) con un déficit de expresión de 19 genes, siendo el gen HNF1B el responsable del cuadro hepatobiliar y metabólico.

La diabetes monogénica o diabetes MODY es un trastorno clínicamente heterogéneo caracterizado por diabetes diagnosticada a una edad temprana (<30 años) con transmisión autosómica dominante y autoinmunidad negativa. MODY es la forma más común de diabetes monogénica y representa del 2 al 5 por ciento de la diabetes. Los genes implicados controlan el desarrollo, la función y la regulación de las células beta del páncreas, y las mutaciones en estos genes provocan un deterioro de la detección de glucosa y la secreción de insulina con un defecto mínimo o nulo en la acción de la insulina. El diagnóstico de diabetes sin características claras de diabetes tipo 1 o tipo 2 debe hacernos recabar antecedentes familiares y características clínicas que nos orienten a un tipo específico de diabetes MODY.

Figura 1: *Propuesta de algoritmo diagnóstico ante la sospecha de una diabetes monogénica*



Tomado de manual de Endocrinología y Nutrición de la SEEN. Edición 2022

El síndrome de microdeleción 17q12 es un síndrome poco frecuente de anomalías cromosómicas resultante de la deleción parcial del brazo largo del cromosoma 17 caracterizado por enfermedad quística renal, diabetes MODY tipo 5, trastornos del neurodesarrollo, retraso del desarrollo (particularmente del habla) y trastornos del espectro autista. También se ha descrito aplasia de Müller en mujeres, macrocefalia, rasgos faciales dismórficos leves (frente alta, ojos hundidos y mejillas llenas) e hipercalcemia transitoria.

CONCLUSIONES

- La diabetes monogénica supone un reto diagnóstico en nuestra práctica clínica habitual. La sospecha clínica es fundamental para indicar el estudio genético.

- El estudio genético es clave para establecer un diagnóstico preciso, un tratamiento personalizado y un consejo genético adecuado para los familiares.

- El estudio de posibles manifestaciones extrapancreáticas es importante en casos de sospecha de diabetes monogénica. La colestasis constituye una manifestación infrecuente, pero a tener en cuenta en el estudio de la diabetes MODY 5.

- La etiopatogenia de la diabetes puede ser múltiple, en un mismo paciente. El diagnóstico del mecanismo patogénico predominante debe ser dinámico a lo largo de la evolución de la enfermedad, en función de datos clínicos y analíticos.

- En estos pacientes, el seguimiento con vigilancia clínica y de la reserva pancreática es vital para guiar el manejo terapéutico.

Caso 07

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EN EL SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA TIPO A O CÓMO UTILIZAR A LA FISIOPATOLOGÍA COMO ALIADA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Martínez Montoro, J.I.; Generoso Piñar, M.; Fernández Valero, A.; Pinzón Martín, J.L.; Tinahones, F.J.

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

PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 22 años diagnosticado previamente, a la edad de 15 años, de síndrome de resistencia a la insulina grave tipo A (insulinemias tras sobrecarga de glucosa >1000 µU/ml y presencia de mutación en el exón 20 del gen INSR) con diabetes asociada a esta patología, con mal control metabólico. Debut de diabetes a los 8 años de edad, con autoinmunidad pancreática negativa y péptido C normal, iniciándose tratamiento con terapia insulínica, que se suspendió al año, tras pérdida de seguimiento). Tras retomar el seguimiento a los 15 años de edad, el paciente presenta una hemoglobina glicosilada (HbA1c) de 7.7% y un índice de masa corporal (IMC) de 21.2 kg/m2, junto con acantosis nigricans, estableciéndose durante este período el diagnóstico de síndrome de resistencia a la insulina tipo A, e iniciándose tratamiento con metformina 850 mg diarios, consiguiéndose un control metabólico adecuado, estable durante dos años (HbA1c alrededor de 6.5%, con un descenso significativo de la insulinemia).

Posteriormente, el paciente presenta un discreto empeoramiento de su control metabólico (HbA1c en torno a 7%), por lo que se aumentó la dosis de metformina (850 mg/12h) y se añadió sitagliptina 50 mg, sin conseguir los objetivos de control glucémico esperados. De hecho, el paciente, desde la edad de 19 años, comienza con un deterioro progresivo del control glucémico (con HbA1c entre 8.5% y 10%), que nos lleva a incrementar la dosis de metformina (1000 mg/12 h), de sitagliptina (100 mg), y a añadir glimepiride 4 mg y pioglitazona 15 mg (aunque este último fármaco se suspendió por edemas en miembros inferiores). Además, se inició insulinoterapia en pauta basal-bolo (llegándose a alcanzar requerimientos insulínicos muy elevados, un total de 156 UI día, principalmente a expensas de la insulina prandial, por glucemias post-prandiales elevadas), sin conseguir, pese a todos estos cambios, un adecuado control metabólico.

De esta forma, se decidió realizar nuevamente una modificación del tratamiento. A los 22 años de edad, en la consulta en la que se llevaron a cabo los nuevos cambios terapéuticos, el paciente presentaba una HbA1c de 9.9% y seguía presentando un IMC en rango de normalidad. Se decidió suspender sitagliptina y glimepiride, añadiéndose dapagliflozina 10 mg diarios y semaglutide (0.25 mg/semana durante el primer mes y posteriormente 0.5 mg/semana). Se recomendó también disminuir la dosis de insulina para evitar hipoglucemias. 1 mes tras el inicio del tratamiento, el paciente había perdido 4 kg de peso y presentaba una HbA1c de 8.6%, habiendo suspendido insulina rápida. 6 meses después del inicio del tratamiento, el paciente había perdido un total de 10 kg de peso, presentando una HbA1c de 6.7%, suspendiendo la administración de insulina.

DISCUSIÓN

El síndrome de resistencia a la insulina tipo A es una enfermedad rara ocasionada por mutaciones en el gen INSR que se caracteriza por la presencia de insulinorresistencia grave en ausencia de obesidad o lipodistrofia, con establecimiento progresivo de diabetes. Además, puede acompañarse de acantosis nigricans e hiperandrogenismo. El tratamiento de primera línea lo constituyen los agentes sensibilizadores a la insulina (metformina, pioglitazona), aunque en ocasiones es precisa la terapia insulínica, presentando los pacientes afectos, con frecuencia, elevados requerimientos de insulina.

En los últimos años, la aparición de nuevas clases terapéuticas de antidiabéticos, como los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) han supuesto una revolución en el tratamiento de la diabetes tipo 2, dado el beneficio demostrado en el control glucémico, la pérdida de peso y la disminución de eventos cardiovasculares. El uso de iSGLT2 en el tratamiento de distintos síndromes de resistencia a la insulina ha demostrado efectos positivos en el control glucémico, aunque solo hay descrito un caso en la literatura en relación al uso de estos agentes (en concreto, ipragliflozina) en el síndrome de resistencia a la insulina tipo A. Sin embargo, no hay datos en cuanto al uso de arGLP-1 ni la combinación de éstos con iSGLT2 en el síndrome de resistencia a la insulina tipo A. Dado el mal control metabólico que presentaba nuestro paciente pese a la multiterapia con distintos agentes antidiabéticos orales y al tratamiento con insulina (bolo-basal) a elevadas dosis, decidimos utilizar esta combinación farmacológica, obteniendo unos resultados excelentes. Entre los mecanismos de acción de los iSGLT2, algunos trabajos describen que éstos pueden llegar a producir una mejora de la sensibilidad a la insulina. En nuestro paciente, la respuesta al tratamiento fue adecuada, por lo que en estados de insulin-resistencia grave, como el síndrome de resistencia a la insulina tipo A, podría ser útil. Por otra parte, se ha visto que los arGLP-1 producen una mejora significativa de la glucemia post-prandial (en nuestro paciente, la hiperglucemia postprandial era un problema importante), y presentan numerosas vías de acción para la mejora del control metabólico, incluida la mejora de la sensibilidad a la insulina. Estos efectos, además, parecen ser independientes de la presencia de obesidad asociada a la diabetes (en nuestro caso, el paciente presentaba normopeso).

CONCLUSIONES

El síndrome de resistencia a la insulina tipo A tiene una expresión variable, asociándose, en ocasiones, a diabetes con empeoramiento progresivo del control metabólico. Pese a que el tratamiento de primera línea de esta enfermedad lo constituyen agentes insulin-sensibilizantes clásicos (metformina, pioglitazona), el uso de otros fármacos (iSGLT2, arGLP-1), podría ser útil en el tratamiento del síndrome de resistencia a la insulina tipo A, especialmente en los casos más graves.

BIBLIOGRAFÍA

1. Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O'Rahilly S. Genetic Syndromes of Severe Insulin Resistance. Endocr Rev (2011) 32(4):498–514.

2. Takasawa K, Tsuji-Hosokawa A, Takishima S, Wada Y, Nagasaki K, Dateki S, et al. Clinical characteristics of adolescent cases with Type A insulin resistance syndrome caused by heterozygous mutations in the β-subunit of the insulin receptor (INSR) gene. J Diabetes. 2019 Jan;11(1):46-54.

3. Fineman MS, Cirincione BB, Maggs D, Diamant M. GLP-1 based therapies: differential effects on fasting and postprandial glucose. Diabetes Obes Metab. 2012 Aug;14(8):675-88.

4. Nagashima S, Wakabayashi T, Saito N, Takahashi M, Okada K, Ebihara K, et al. Long-Term Efficacy of the Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Ipragliflozin, in a Case of Type A Insulin Resistance Syndrome. J Diabetes Investig (2020) 11(5):1363–5.

5. DeFronzo RA. Combination Therapy With GLP-1 Receptor Agonist and SGLT2 Inhibitor. Diabetes Obes Metab (2017) 19(10):1353–62.

Caso 08

RECLASIFICACIÓN DE UNA DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN DIABETES MONOGÉNICA DE PRESENTACIÓN ATÍPICA. HACIA UNA MEDICINA DE PRECISIÓN EN DIABETES

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Simón Frapolli, V.J.; Damas Fuentes, M.; Martínez Montoro, J.I., Picón César, M.J.

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

CASO CLÍNICO

Mujer de 28 años en seguimiento en nuestro servicio por diabetes mellitus (DM) no claramente filiada. Abuelos paternos con DM en edad adulta, padre fallecido, madre y hermanos sin DM. Intolerancia a metformina. No hábitos tóxicos. Antecedente de tuberculosis tratada con 15 meses de edad, COVID19 en enero 2021.

Historia diabetológica: DM conocida desde los 12 años de edad, diagnosticada mediante sobrecarga oral de glucosa (glucosa basal 140 mg/dL y a las 2 horas 258 mg/dL). No complicaciones crónicas micro ni macrovasculares. Insulinizada desde el diagnóstico, con escasos-nulos requerimientos insulínicos durante los primeros 4 años, estudio de autoinmunidad negativo y péptido C conservado. Estos tres factores motivaron la suspensión de insulinoterapia y la realización de estudio genético para MODY 2 y 3, con resultado negativo. Desde entonces tratada solo con antidiabéticos orales (metformina y sitagliptina) durante 10 años, con aceptable control metabólico (HbA1c en torno a 7%, VN < 6.5%) y péptido C progresivamente en descenso, estabilizándose en torno a 0.50 ng/mL (0.81-3.85).

Gestación no programada en 2021 (HbA1c periconcepcional de 8,4%), momento desde el cual se reintroduce insulinoterapia. Empeoramiento progresivo del control glucémico desde el postparto (glucosa 173 mg/dL, HbA1c 9.3%, péptido C 0.40) pese a tratamiento con Levemir 13 UI/día, por lo que se intensifica a pauta bolo-basal con requerimientos de hasta 0.5 UI/kg, y se implanta Monitorización Flash de Glucosa (MFG) ante la sospecha de insulinopenia.

Descarga de MFG en la siguiente visita: Indicador de Gestión de Glucosa (GMI) 6.6%, tiempo en rango (TIR) 84%, tiempo bajo rango (TBR) 1%, tiempo por encima de rango (TAR) 15%, glucosa promedio 139 mg/dL, coeficiente de variabilidad (cv) 28%, con un 85 % de datos captado. Ante la evidente mejoría y la escasa variabilidad glucémica solicitamos panel genético completo de diabetes monogénica, hallándose una mutación en heterocigosis en el exón 1 del gen KCNJ11 (Glu229Lys), patogénica para el subtipo más frecuente de diabetes monogénica neonatal permanente, con herencia autosómica dominante.

Tras esta reclasificación genotípica, comenzamos la transferencia de insulinoterapia a sulfonilureas, controlada mediante MFG. Iniciamos glimepirida 1 mg/día manteniendo insulina lenta Levemir 16 UI/día y suspendiendo insulina rápida, con controles cada 2 semanas de forma telefónica. En la siguiente revisión presenta mejor control glucémico (GMI 5.7%, TIR 83%, cv 24%), ha ido reduciendo insulina por tendencia a la hipoglucemia, por tanto cambiamos glimepirida por gliclazida 15 mg/día. En la siguiente visita, ha aumentado gliclazida a 30 mg/día, y ya no tiene hipoglucemias (Figura 1).

Figura 1: *Informe AGP del sistema MFG que evidencia un buen control glucémico (cv 23.0%, TIR 95%), en tratamiento con gliclazida 30 mg/día*

DISCUSIÓN

La paciente que presentamos padece una diabetes monogénica por mutación en el gen KCNJ11 que previamente no había sido identificada al no haber sido incluido dicho gen en el primer estudio genético realizado. Una vez clasificada de forma correcta, describimos cómo se realizó la transferencia de insulina a sulfonilureas de forma ambulatoria, de una manera más conservadora que la indicada en (1).

La diabetes neonatal (DN) es un subtipo de DM que se presenta generalmente en los 6 primeros meses de vida, originada por un defecto monogénico. Existen dos formas clínicas, una DN transitoria y otra DN permanente (DNP). En el caso de la DNP, las mutaciones más frecuentes son las que afectan a los genes KCNJ11 y ABCC8, que codifican respectivamente las subunidades Kir6.2 y SUR1 de los canales de potasio sensibles al ATP (K-ATP) de la célula beta-pancreática, particularmente las mutaciones activadoras del gen KCNJ11. En condiciones normales, el aumento de glucosa produce el cierre de los canales K-ATP, y esto desencadena la liberación de insulina de las células beta-pancreáticas al torrente sanguí-

neo. En cambio, mutaciones activadoras como las descritas mantienen el canal K-ATP abierto permanentemente, dificultando la despolarización de la membrana celular, y por tanto la excreción de insulina por exocitosis. (1,2)

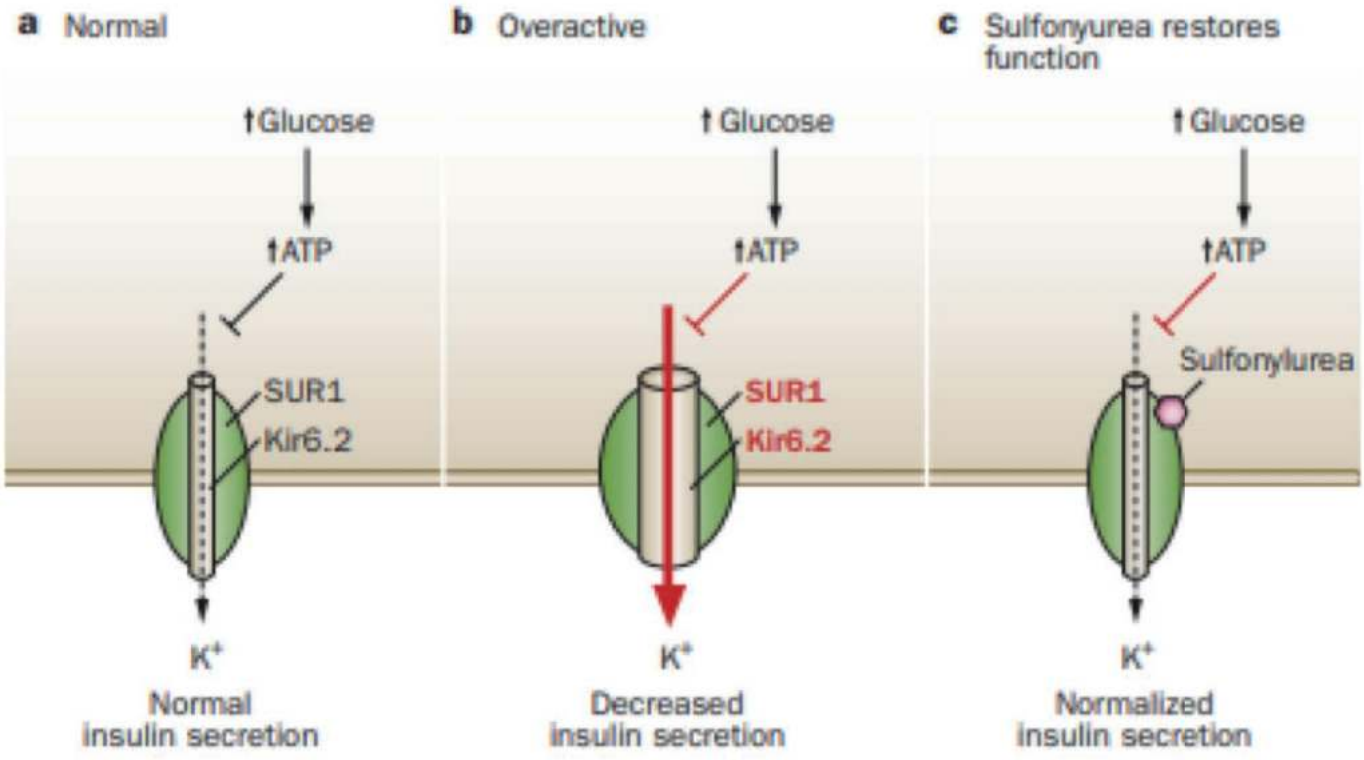
El tratamiento de la DNP por mutaciones de los genes KCNJ11 y ABCC8 se basa en las sulfonilureas, que se unen a la subunidad SUR1 y cierran el canal K-ATP (Figura 2), consiguiendo la retirada con éxito de la insulinoterapia en aproximadamente un 90% de los casos. El tratamiento con gibenclamida es el que más experiencia acumula, y las dosis descritas en la literatura suelen ser más elevadas que en pacientes con DM2 (media de 0.45 mg/kg/día frente a 0.25 mg/kg/día en DM2). (1)

Los factores relacionados con el fracaso en la suspensión de insulina (aproximadamente un 10% de los pacientes) son el tipo y la severidad de la mutación (especialmente aquellas que causan el síndrome de retraso en el desarrollo, epilepsia y diabetes neonatal, también conocido como síndrome DEND), la mayor edad del paciente, los años de evolución de la diabetes y el mal control glucémico asociado, pues conllevan una disminución de la reserva pancreática.

La transferencia a sulfonilureas se recomienda realizar lo antes posible, incluso en el periodo neonatal. El tiempo requerido para completar la transferencia es variable dependiendo del protocolo seguido así como de la susceptibilidad del paciente, si bien en la mayoría de los casos se completa en los primeros 15 días. (3,4)

En cuanto a la duración de la mejoría del control glucémico mediante el tratamiento con sulfonilureas en pacientes con DNP, diferentes series sugieren que en estos pacientes no existe un deterioro o desensibilización de la célula

Figura 2: *Canal K-ATP de la célula beta-pancreática y mecanismo de acción de las sulfonilureas. a) Canal K-ATP normal. b) Canal K-ATP mutado. c) Canal K-ATP mutado expuesto a tratamiento con sulfonilureas*



beta-pancréatica, a diferencia de lo que ocurre en la DM2. (2,5)

En la actualidad, debido a las implicaciones que representa la transferencia a sulfonilureas en relación al control glucémico y a la calidad de vida, se recomienda realizar un estudio genético a todos los pacientes que debutan con DM antes de los 6 meses de edad, así como a aquellos con debut en edad pediátrica si los tres autoanticuerpos de los islotes pancreáticos son negativos, si historia familiar atípica o si existen malformaciones congénitas sugerentes de ciertos subtipos de diabetes monogénica. También se recomienda cribado en pacientes con diabetes sindrómica asociada a anomalías extrapancreáticas, en pacientes con hiperglucemia leve y estable desde el nacimiento, y en pacientes con características clínicas atípicas de diabetes tipo 1 y tipo 2.

Aunque no se encuentra financiada para pacientes con DM monogénica, es interesante el potencial papel de la MFG como herramienta de cribado para seleccionar pacientes clasificados como DM autoinmune con una descarga glucémica que podría corresponder a pacientes con DM monogénica, pues estos últimos presentan generalmente menor cv, mayor TIR, y menor GMI. De esta manera, estos pacientes podrían beneficiarse de un estudio genético con panel completo de MODY.

CONCLUSIONES

Este caso pone de manifiesto la importancia de clasificar adecuadamente el tipo de DM dadas las implicaciones pronósticas y terapéuticas de un mal diagnóstico cuando existe un tratamiento específico. La transferencia exitosa de insulina a sulfonilureas proporciona una mejoría sustancial del control glucémico así como de la calidad de vida percibida por los pacientes.

El caso que presentamos es atípico pues pese a que la DM desencadenada por esta mutación se diagnostica frecuentemente en los primeros meses de vida, en nuestra paciente no se manifiesta hasta la adolescencia. Esta heterogeneidad pone de manifiesto la importancia de los nuevos avances en el diagnóstico genético, que permiten la realización de paneles de múltiples genes para analizar gran cantidad de mutaciones en un mismo tiempo, con gran relevancia clínica en enfermedades no solo genéticamente heterogéneas sino con características clínicas solapantes, como ocurre con la DM monogénica. Los avances en este campo nos permitirán acercarnos cada vez más a la medicina de precisión en DM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. N Engl J Med. 2006;355:467-77.
2. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. N Engl J Med. 2004;350:1838-49.
3. Klupa T, Skupien J, Mirkiewicz-Sieradzka B, Gach A, Noczynska A, Zubkiewicz-Kucharska A, et al. Efficacy and safety of sulfonylurea use in permanent neonatal diabetes due to KCNJ11 gene mutations: 34-month median follow-up. Diabetes Technol Ther. 2010;12:387-91.
4. Jesic MD, Maglajlic S, Sajic S, Necic S. Successful sulfonylurea treatment of a neonate with neonatal diabetes mellitus due to a new KCNJ11 mutation. Diabetes Res Clin Pract. 2011;91:1-3.
5. Iafusco D, Bizzarri C, Cadario F, Pesavento R, Tonini G, Tumini S, et al. No beta cell desensitisation after a median of 68 months on glibenclamide therapy in patients with KCNJ11-associated permanent neonatal diabetes. Diabetologia. 2011;54:2736-8.

Caso 09 AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP-1 COMO HERRAMIENTA TERAPÉUTICA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Rodríguez Taltavull, E.N.; Bellido Castañeda, V.; Hernández Reina, C.; González Gracia, L.; Oulad Ahmed, B.; Amuedo Domínguez, S.; Canelo Moreno, J.M.; De Lara Rodríguez, I.; Piñar Gutierrez, A.; Soto Moreno, A.

- *Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.*

En los últimos 20 años, la prevalencia de la obesidad se ha triplicado en todo el mundo. Las personas con DM1 y obesidad se caracterizan por la presencia de resistencia a la insulina, con altos requerimientos de la misma, y mayor riesgo cardiovascular, que constituye la principal causa de mortalidad asociada a la diabetes, así como mayor riesgo de desarrollar complicaciones crónicas en comparación con las personas con DM1 con normopeso.

En este escenario, presentamos el caso de un varón de 54 años, con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) de 26 años de evolución. Como otros factores de riesgo cardiovascular presenta dislipemia e hipertensión arterial, en tratamiento, y es exfumador desde hace 6 años. Entre sus antecedentes familiares destaca historia de DM2 en rama materna.

Sigue tratamiento con insulina en múltiples dosis desde el diagnóstico. Mantiene un mal control metabólico crónico, a causa de una mala adherencia, tanto al tratamiento como al seguimiento en consultas, con HbA1c entre 8,5 y 10,7% e hipoglucemias severas. Como consecuencia, presenta complicaciones microangiopáticas, en forma de retinopatía diabética no proliferativa bilateral fotocoagulada y polineuropatía, y macroangiopáticas, en forma de cardiopatía isquémica multivaso revascularizada con un triple bypass hace 6 años.

En 2019 inicia tratamiento con un sistema de asa cerrada híbrido, Minimed 670G, como parte de un ensayo clínico. A raíz de esto, mejora su control metabólico, manteniendo HbA1c en torno al 7%. Tras la retirada del sistema en noviembre de 2020 reinicia el tratamiento con multidosis de insulina, en este caso asociado a monitorización flash, objetivándose de nuevo un empeoramiento del control reflejado en una HbA1c del 8% y parámetros de glucometría por debajo de objetivo: indicador de gestión de glucosa (GMI) del 9%, tiempo en rango (TIR) del 40%, tiempo en hiperglucemia (TAR) del 60%, sin hipoglucemias.

En marzo de 2021 reinicia el tratamiento con un sistema de asa cerrada híbrida, en este caso Minimed 780G. De nuevo con el uso del sistema integrado se produce una mejoría del control con HbA1c de 7,7%, TIR del 85%, TAR del 11% (por encima de 250 mg/dL 4%), y TBR del 4% (por debajo de 54 mg/dL 0%) (imagen 1).

En los últimos años había presentado una ganancia ponderal progresiva, más manifiesta a raíz de la mejoría del control metabólico, pasando de un peso previo en 2012 de 82,4 kg (IMC 25,7 kg/m2), a un peso de 119 kg (IMC 37,1 kg/m2) en 2021. Como consecuencia, presentaba altos requerimientos de insulina, de 110-120 U/día (1,02 U/kg peso).

Llegados a este punto, se plantea añadir como tratamiento adyuvante un arGLP-1, para lo cual se obtiene el consentimiento informado. Se inicia semaglutida subcutánea (Ozempic) a dosis de 0,25 mg/semana, incrementando progresivamente la dosis cada 4 semanas hasta llegar a 1 mg/semana.

A las 24 semanas tras el inicio del tratamiento se objetiva mejoría en distintos aspectos *(tabla 1):*

- Reducción en la HbA1c, de 7,7 a 7,5%.
- Mejoría de algunos parámetros de glucometría, a destacar un aumento del tiempo en rango del 85 al 86% y una reducción del tiempo en hipoglucemia del 4 al 1% y de la variabilidad glucémica medida por el coeficiente de variación (CV) del 44,5 al 28,3%.
- Mejoría de los parámetros antropométricos expresada en la pérdida de 14 kg de peso, pasando de 119 kg (IMC 37,1 kg/m2) a 105 kg (IMC 33,4 kg/m2).
- Reducción de los requerimientos de insulina, pasando de 121,6 U/día (1 U/kg peso) a 71,7 U/día a los 6 meses (0,7 U/kg peso), tanto en basal como en bolus.

Todo ello se ha conseguido sin eventos adversos reseñables. Como es conocido, los principales efectos secundarios de los ArGLP-1 son molestias gastrointestinales, en este caso bien toleradas y sin necesidad de discontinuación del tratamiento. Tampoco se han observado episodios de cetosis o cetoacidosis diabético hasta el momento en la evolución.

DISCUSIÓN

La evidencia disponible sobre el tratamiento adyuvante con arGLP-1 en la DM1 se basa en estudios de reducido tamaño que comparan exenatida o liraglutida con placebo, siempre asociados al régimen insulínico como denominador común.

Hasta la fecha, el programa ADJUNCT comprende los dos mayores estudios multicéntricos aleatorizados doble ciego en los que se ha investigado el uso de arGLP-1 (liraglutida) en personas con DM1. Ambos estudios demostraron disminuciones de la HbA1c a dosis diaria de 1,8 mg (0,2-0,4%), disminuciones de peso (alrededor de 5 kg) y reducciones de la dosis de insulina. Sin embargo, se describieron mayores tasas de hipoglucemia y cetosis en el grupo de liraglutida. En otros estudios, el análisis de subgrupos en personas con producción residual de péptido C sugiere una mayor reducción de la HbA1c y una mayor seguridad, con un menor riesgo de cetosis. Hasta la fecha, se desconoce si los beneficios cardiovasculares demostrados con los arGLP-1 en DM2 serían trasladables a la población con DM1.

Por todo ello, y a pesar de que los arGLP-1 no están aprobados en ficha técnica para el tratamiento de la DM1, en las guías de práctica clínica, como es el caso de los estándares anuales de atención médica de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), se recoge la posibilidad de plantear este tratamiento en determinados pacientes. El perfil de paciente que podría beneficiarse sería aquel con un índice de masa corporal (IMC) elevado, altos requerimientos insulínicos y elevado riesgo cardiovascular y/o renal, características que se ajustan a la situación clínica del paciente presentado en el caso y que motivaron la decisión de iniciar esta estrategia terapéutica, con buenos resultados hasta la fecha.

ANEXO

Tabla 1: *Evolución de parámetros antropométricos, requerimientos insulínicos y glucometría tras el inicio de arGLP-1*

	Basal	10 semanas	24 semanas
Peso (kg)	119	111	107 - 105
IMC (kg/m²)	37,1	34,6	33,4
HbA1c (%)	7,7%		7,5%
DTD insulina (U/día)	121,6 (1,02 U/kg peso)	62,7 (0,56 U/Kg peso)	71,7 (0,70 U/kg peso)
- Basal – U (%)	58,5 U (48%)	36,2 (58%)	38,5 (51%)
- Bolus – U(%)	63,1 (52%)	26,5 (42%)	37,2 (49%)
- Autocorrección – U(%)	15 (24%)	6 (23%)	10 (29%)
TIR (%)	85	88	86
TAR (%)	11	11	13
TBR (%)	4	1	1
CV (%)	44,5	28,3	31,8

Ilustración 1: *Descarga del sistema integrado Minime 780Gantes del inicio del tratamiento con semaglutida*

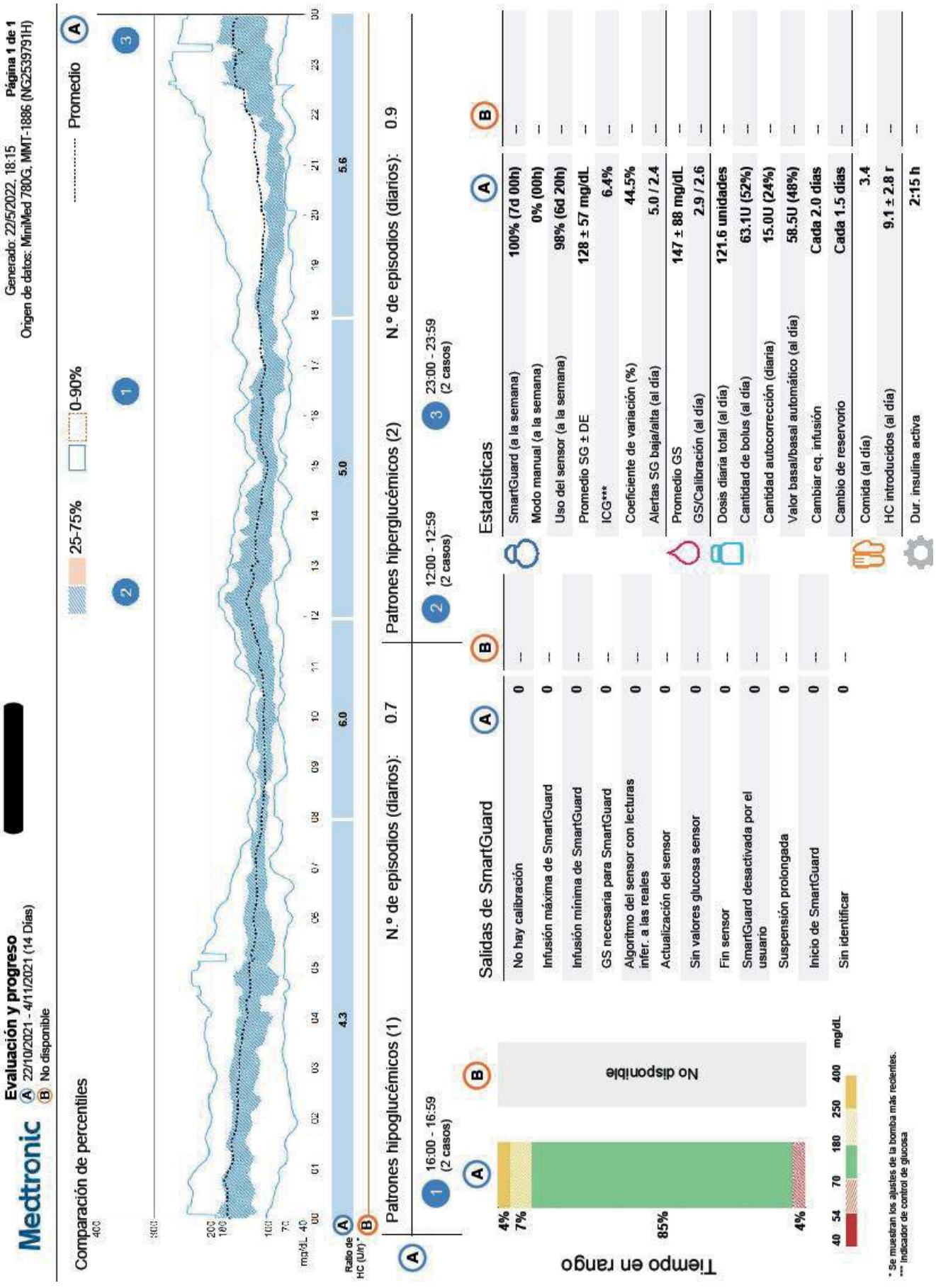
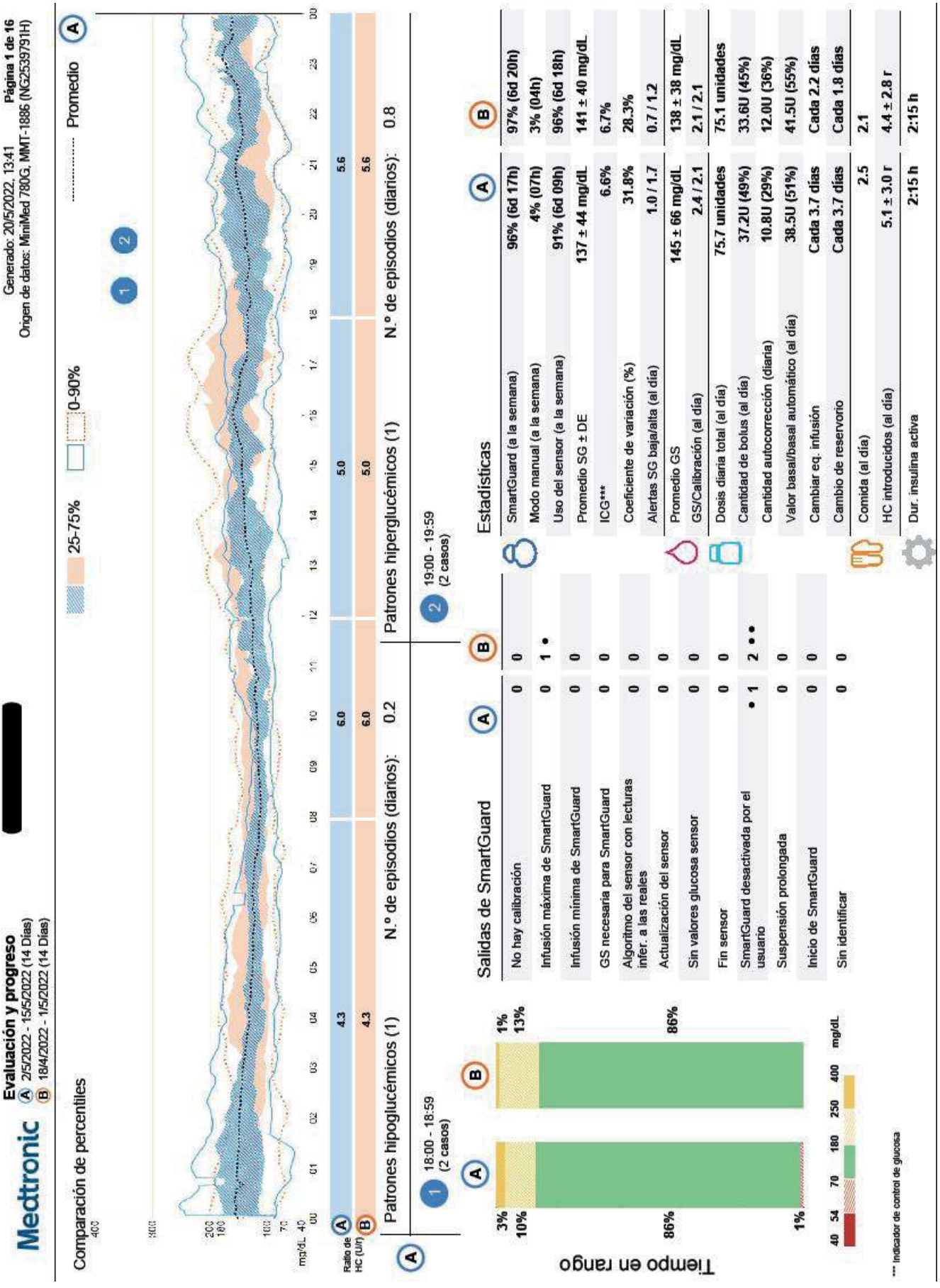


Ilustración 2: *Descarga del sistema integrado Minimed 780G a las 24 semanas del inicio del tratamiento con semaglutida*



BIBLIOGRAFÍA

- Holt, R. I. G., DeVries, J. H., Hess-Fischl, A., Hirsch, I. B., Kirkman, M. S., Klupa, T., Ludwig, B., Nørgaard, K., Pettus, J., Renard, E., Skyler, J. S., Snoek, F. J., Weinstock, R. S., & Peters, A. L. (2021). The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of diabetes (EASD). Diabetes Care, 44(11), 2589–2625.

- American Diabetes Association; Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care 1 January 2022; 45

- Mathieu, C., Zinman, B., Hemmingsson, J. U., Woo, V., Colman, P., Christiansen, E., Linder, M., Bode, B., & ADJUNCT ONE Investigators. (2016). Efficacy and safety of liraglutide added to insulin treatment in type 1 diabetes: The ADJUNCT ONE treat-to-target randomized trial. Diabetes Care, 39(10), 1702–1710.

- Ahrén, B., Hirsch, I. B., Pieber, T. R., Mathieu, C., Gómez-Peralta, F., Hansen, T. K., Philotheou, A., Birch, S., Christiansen, E., Jensen, T. J., Buse, J. B., & ADJUNCT TWO Investigators. (2016). Efficacy and safety of liraglutide added to capped insulin treatment in subjects with type 1 diabetes: The ADJUNCT TWO randomized trial. Diabetes Care, 39(10), 1693–1701.

- Johansen, N. J., Dejgaard, T. F., Lund, A., Schlüntz, C., Frandsen, C. S., Forman, J. L., Wewer Albrechtsen, N. J., Holst, J. J., Pedersen-Bjergaard, U., Madsbad, S., Vilsbøll, T., Andersen, H. U., & Knop, F. K. (2020). Efficacy and safety of meal-time administration of short-acting exenatide for glycaemic control in type 1 diabetes (MAG1C): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. Diabetes & Endocrinology, 8(4), 313–324. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30030-9

- Dejgaard, Thomas Fremming, Frandsen, C. S., Hansen, T. S., Almdal, T., Urhammer, S., Pedersen-Bjergaard, U., Jensen, T., Jensen, A. K., Holst, J. J., Tarnow, L., Knop, F. K., Madsbad, S., & Andersen, H. U. (2016). Efficacy and safety of liraglutide for overweight adult patients with type 1 diabetes and insufficient glycaemic control (Lira-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. Diabetes & Endocrinology, 4(3), 221–232. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00436-2

- Wang W, Liu H, Xiao S, Liu S, Li X, Yu P. Effects of Insulin Plus Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) in Treating Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. Diabetes Ther. 2017 Aug;8(4):727-738.

Caso 10 DIABETES MELLITUS ASOCIADA A PARAGANGLIOMA MALIGNO: A PROPÓSITO DE UN CASO

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Torrecillas del Castillo, E.; Tous Romero, M.; Rodríguez de Vera Gómez, P.; García González, J.J.; Morales Portillo, C.; Martínez Brocca, M.A.

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

Los paragangliomas (PGLs) son tumores neuroendocrinos que se originan en el tejido de cromafín derivado de la cresta neural. Se denominan feocromocitomas a los localizados en la médula adrenal y paragangliomas, a los extradrenales (1). La incidencia puede variar de 0,6 a 2 casos por millón de habitantes/año, siendo más frecuentes entre la cuarta y quinta década de la vida y presentando una similar incidencia entre ambos sexos (2).

Los PGLs se caracteriza por la secreción de catecolaminas la cual condiciona una clínica típica, siendo lo más habitual es la hipertensión arterial (HTA), presente hasta en el 50% de los pacientes. Es posible, aunque no frecuente, encontrar la triada típica de crisis paroxísticas de diaforesis, palpitaciones y cefalea (3). La clínica va a depender del perfil de producción de catecolaminas: adrenérgico o noroadrenérgico.

Además, las catecolaminas pueden condicionar alteraciones cardiacas como miocardiopatía dilatada o hipertrófica y alteración del metabolismo hidrocarbonado, las cuales pueden llegar a ser reversibles tras el tratamiento definitivo (4, 5). El tratamiento de elección es la cirugía previa preparación del paciente con bloqueantes de los receptores alfa adrenérgicos como la doxazosina o la fenoxibenzamina (6).

A continuación, presentamos el caso de una paciente mujer de 56 años que se derivó a nuestra unidad para intensificación del control metabólico.

Entre sus antecedentes destacaba HTA diagnosticada a raíz de emergencia hipertensiva (240/130mmHg) 4 años atrás. Miocardiopatía hipertrófica con fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) conservada e Insuficiencia cardiaca congestiva clase II- III NYHA.

Su tratamiento inicial era metformina 850 ½-0 ½, insulina glargina 10 Ui, bisoprolol 10 mg, olmesartan 40 mg / amlodipino 10 mg / hidroclorotiazida (HTZ) 12,5, omeprazol 40 mg, rosuvastatina 20 mg.

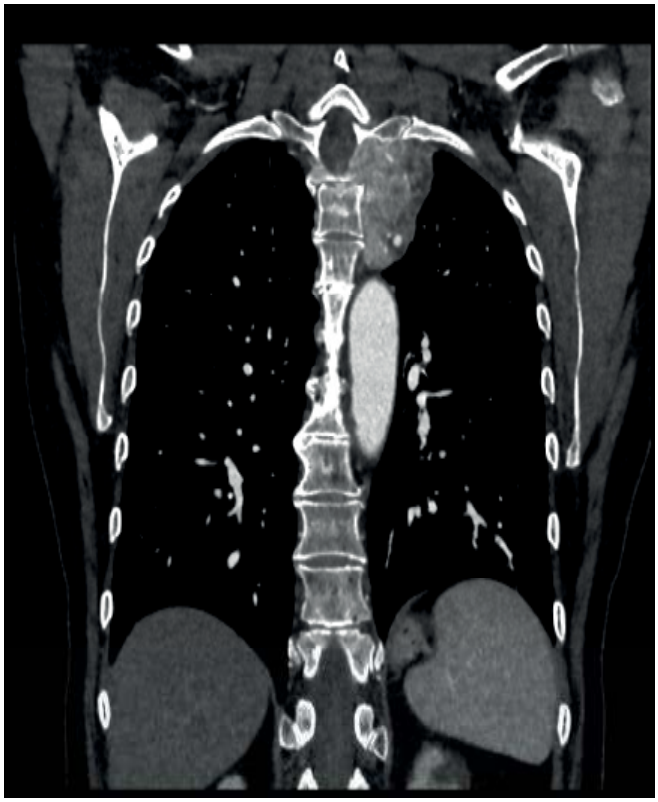
En la exploración destacaba un peso en límite del sobrepeso grado 1(Talla 162, Peso 68 kilos, índice de masa corporal (IMC) 25,9 Kg/m2) y cifras de tensión arterial elevada.

Durante su seguimiento en consultas requirió retirada de metformina por progresión de la enfermedad renal crónica (ERC), se pautó canaglifozina 100 mg y requirió ajuste de la dosis de insulina por control subóptimo (HbA1c 7,7 %) llegando a 28 UI de insulina.

En octubre de 2021, requirió ingreso en cardiología por emergencia hipertensiva con elevación de en-zimas cardiacas. Se realizó coronariografía, con resultado normal. Durante el ingreso requirió 5 fárma-cos para el control de la TA: bisoprolol 10 mg, losartán/HTZ 100/25

mg, doxazosina 8 mg y amlodi-pino 10 mg. Por hipertrofia de VI llamativa en ecocardiografía, se completó estudio con RMN, detec-tándose masa paravertebral izquierda en cuerpos vertebrales dorsales (figura 1).

Figura 1: ***Imagen de RMN donde se objetiva masa paravertebral izquierda***



Se realizó estudio de catecolaminas destacando un aumento de Noradrenalina (NA) y Normetanefrina (NM) con valores que multiplicaban por 30 el valor de referencia junto a Adrenalina (A) y Metanefrina (MF) en rango de normalidad y Metoxitiramina (MT) de 520 ug/24 (normalidad: 100-300).

Tras valoración en comité de tumores se decidió intervención quirúrgica conjunta por cirugía de tórax y neurocirugía, previa embolización de arterias tumorales nutricias y preparación con doxazosina.

El resultado de la pieza confirmó el diagnóstico paraganglioma. (figura 2).

Tras la intervención, se retiró completamente el tratamiento insulínico y solo se mantuvo canaglifozina por las comorbilidades de la paciente.

En posterior revisión, fue necesario disminuir la intensidad del tratamiento antihipertensivo: se retiró amlodipino e HTZ y se disminuyó dosis de doxazosina a 4mg, bisoprolol a 5mg y losartan a 25mg. En analítica de control, las catecolaminas presentaron valores de NA 286,8ug/24h, NM 2.040ug/24g. El control metabólico mejoró notablemente, objetivándose un descenso de HbA1C de 5,7% (figura 3)

La diabetes mellitus (DM) asociada a paraganglioma está relacionada con la producción de catecolaminas. Las catecolaminas son hormonas contrarreguladoras las cuales en condiciones normales tienen la función de aumentar la concentración de glucosa para contrarrestar situaciones en la que esta se encuentra baja (7).

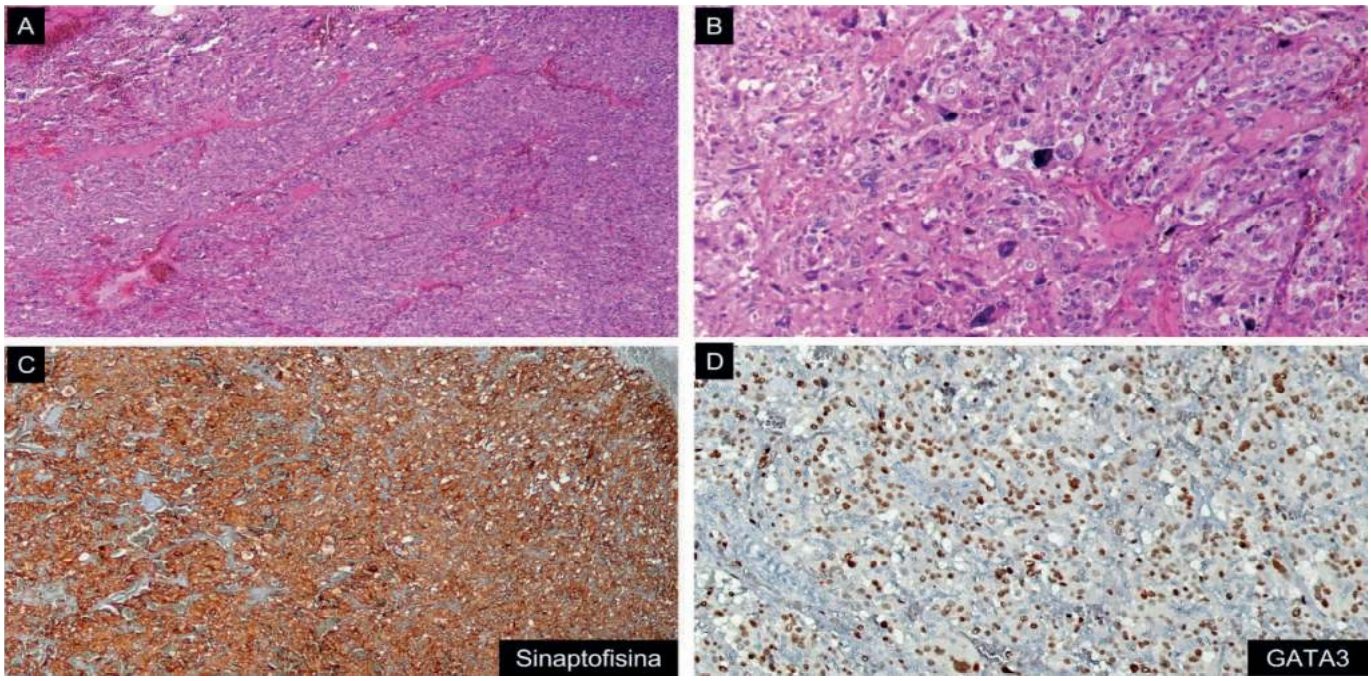
Dicha función la realizan principalmente a través de receptores alfa2 adrenérgicos disminuyendo la liberación de insulina y a través de receptores beta adrenérgicos promoviendo la gluconeogénesis y glucogenolisis (7-9).

Además, las catecolaminas favorecen la lipolisis, lo cual aumenta los ácidos grasos libres en sangre favoreciendo la resistencia insulínica (10).

Se ha descrito hasta un 30-50% de casos, dependiendo de las series, de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con diagnóstico de PGLs (11), identificándose como factores de riesgo la edad avanzada, una mayor duración de la hipertensión, la presencia de enfermedad cardiovascular y niveles altos de catecolaminas (5).

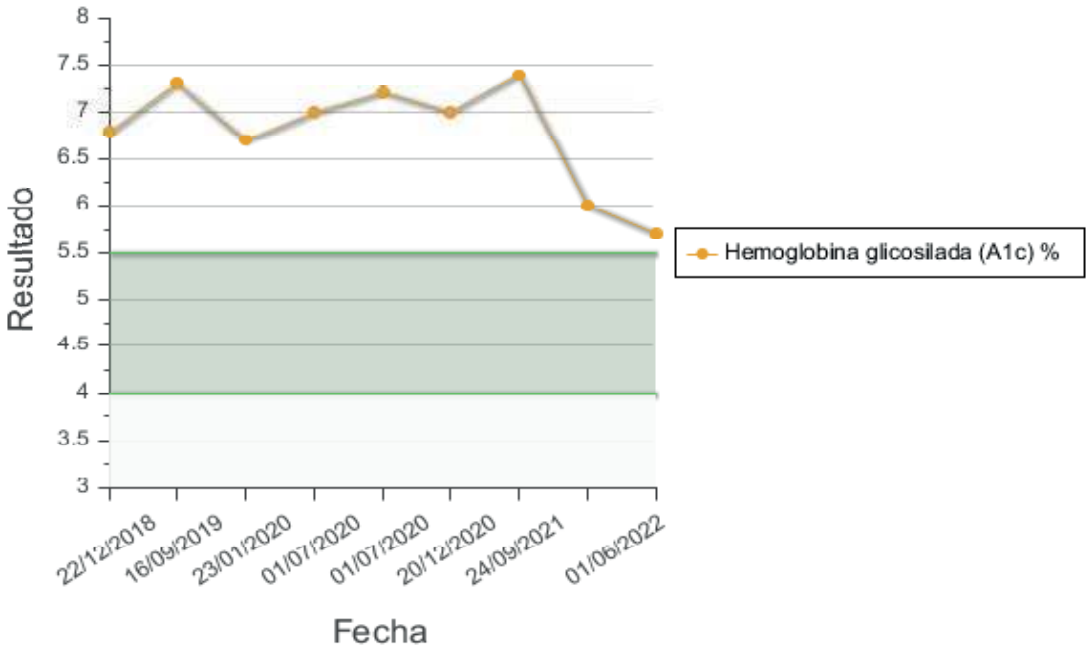
A su vez, se ha descrito la resolución de la diabetes tras la extirpación de la lesión tumoral hasta en un 50% según las series (3).

Figura 2



A) Proliferación de células epitelioides dispuestas en nidos (patrón de Zellabellen), separadas por un estroma fibrovascular prominente (HE;20x); B) Se observan células principales redondas con un citoplasma amplio eosinófilo, con la presencia de células con un pleomorfismo marcado (HE;100x); C) Las células neoplásicas presentan inmunorreacción citoplásmica positiva para Sinaptofisina (Sinaptofisina; 40x); D) Hay inmunorreacción nuclear positiva para GATA3 en las células principales (GATA3; 100x).

Figura 3: ***Gráfica de la evolución de HbA1C desde 2018 a 2022***



Recientemente, se ha publicado una serie española con 229 feocromocitomas y paragangliomas, de ellos el 35,4 % tenían alteraciones del metabolisbo hidrocarbondo (diabetes o prediabetes). Mas del 50% de estas alteraciones remitieron tras la cirugía. El IMC bajo, los niveles bajos de glucemia y el menor tiempo de duración de las diabetes antes de la cirugía, se relacionó con la remisión de la diabetes (11).

La presencia de un IMC elevado se ha catalogado como factor de riesgo para la persistencia de DM tras dicha intervención (12).

Tras la extirpación hay que prevenir el riesgo de hipoglucemia postquirúrgica debida a la disminución de la resistencia insulínica tras dicha intervención, sobre todo en los pacientes con niveles de noradrenalina más alto (13).

Como conclusiones podríamos destacar que:

- la DM puede ser una patología clave para el diagnóstico del paraganglioma, sobre todo en pacientes jóvenes hipertensos con IMC normal,

- sería conveniente el cribado de DM en pacientes con PGL, sobre todo aquellos con catecolaminas elevadas

- en aquellos que existiera una alteración del metabolismo hidrocarbonado, hace falta control estrecho tras la cirugía para evitar hipoglucemias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lloyd RV, Osamura YR, Kloppel G, Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs. Geneva: WHO Press; 2017.
2. Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma. N Engl J Med. 2019;381:552–65.
3. Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. Lancet. 2005; 366: 665–75. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67139-5.
4. Tako-Tsubo cardiomyopathy induced by pheochromocytoma. Hernández-Montoliu L, Simó-Servat A, Villabona C.Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2018 Nov;65(9):549-551. doi: 10.1016/j.endinu.2018.06.001. Epub 2018 Aug 3.
5. Wiesner TD, Blüher M, Windgassen M, Paschke R. Improvement of insulin sensitivity after adrenalectomy in patients with pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:3632–6. https://doi.org/10.1210/jc.2003-030000.
6. Garcia-Carbonero, R., Matute Teresa, F., Mercader-Cidoncha, E. et al. Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. Clin Transl Oncol 23, 1995–2019 (2021). https://doi.org/10.1007/s12094-021-02622-9
7. Rizza RA, Cryer PE, Gerich JE. Role of glucagon, catecholamines, and growth hormone in human glucose counterregulation. Effects of somatostatin and combined alpha- and beta-adrenergic blockade on plasma glucose recovery and glucose flux rates after insulin-induced hypoglycemia. J Clin Invest. 1979 Jul;64(1):62-71. doi: 10.1172/JCI109464. PMID: 36413; PMCID: PMC372091.
8. Ronen JA, Gavin M, Ruppert MD, Peiris AN. Glycemic Disturbances in Pheochromocytoma and Paraganglioma. Cureus. 2019 Apr 27;11(4):e4551. doi: 10.7759/cureus.4551. PMID: 31275775; PMCID: PMC6592834.
9. La Batide-Alanore A, Chatellier G, Plouin PF. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. J Hypertens. 2003 Sep;21(9):1703-7. doi: 10.1097/00004872-200309000-00020. PMID: 12923403.
10. Wilber JF, Turtle JR, Crane NA. Inhibition of insulin secretion by a phaeochromocytoma. Lancet. 1966 Oct 1;2(7466):733. doi: 10.1016/s0140-6736(66)92986-2. PMID: 4162063.
11. Araujo-Castro M, Mínguez Ojeda C, Garcia Centeno R, López-García MC, Lamas C, Hanzu FA, Mora M, Del Castillo Tous M, Rodríguez de

Vera Gómez P, Parra Ramírez P, Alvarez-Escola C, Blanco Carrera C, Barahona San Millán R, Recasens M, Valdés N, Gracia Gimeno P, de Miguel Novoa P, Vicente A, Manjón L, García Sanz I, Michalopoulou T, Calatayud M. Glycemic disorders in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas. Endocr Relat Cancer. 2022 Sep 1:ERC-22-0218. doi: 10.1530/ERC-22-0218. Epub ahead of print. PMID: 36069783.

12. Zhou J, Xuan H, Miao Y, Hu J, Dai Y. Acute cardiac complications and subclinical myocardial injuries associated with pheochromocytoma and paraganglioma. BMC Cardiovasc Disord. 2021;21. https://doi.org/10.1186/s12872-021-02013-6.

13. Hamaji M. Pancreatic alpha- and beta-cell function in pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab. 1979;49:322–5. https://doi.org/10.1210/JCEM-49-3-322.

Caso 11 LO QUE LA DIABETES ESCONDE

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Cózar Dueñas, M.; Martín López, M.; Rebollo Pérez, M.I.
- *Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva.*

Presentamos el caso de un varón de 64 años remitido a nuestras consultas para seguimiento de diabetes mellitus (DM) catalogada como DM tipo 2, diagnosticada a los 17 años de edad, con un mal control glucémico crónico (hemoglobina glicosilada 10.7% en su último control analítico) y en el contexto de un síndrome metabólico, asociando obesidad grado II, hipertensión arterial y múltiples complicaciones microvasculares (retinopatía proliferativa tratada con láser e inyecciones intravítreas, nefropatía incipiente) y macrovasculares (arteriopatía iliofemoral revascularizada). A la anamnesis dirigida, destacan múltiples antecedentes familiares de DM catalogada como DM tipo 1 y DM tipo 2, destacando en todos ellos una edad de inicio temprano, una insulinización precoz y un índice de masa corporal de normopeso o sobrepeso. Además, un hermano había presentado un episodio de ictus hemorrágico a los 49 años y otro hermano había fallecido a los 54 años por un síndrome coronario agudo.

Ante los datos clínicos y familiares comentados y la sospecha de DM monogénica, se solicita estudio genético, resultando portadores tanto el paciente como su hermana de la mutación en el gen HNF4A (variante c.116-26C>A), catalogada como de significado clínico incierto ante la ausencia de casos previos descritos, pero la cual resulta muy sugestiva de DM tipo MODY 1. Queda pendiente de completar el estudio genético del resto de familiares vivos.

La actitud terapéutica consistió en la sustitución de su insulina basal previa por una insulina ultralenta para disminuir los requerimientos y el riesgo de hipoglucemias, así como el mantenimiento de la metformina y la asociación de un glucosúrico y un análogo del receptor de GLP1 (aGLP1) dada la obesidad y el alto riesgo cardiovascular asociados. En las visitas sucesivas, se produjo una mejoría progresiva del control metabólico con hemoglobina glicosilada actual de 6.1%.

El caso actual llama a la reflexión sobre la importancia de una buena historia clínica, así como de la necesidad de reevaluar el diagnóstico de nuestros pacientes con DM ante una presentación clínica atípica y/o unos antecedentes familiares sospechosos, así como la relevancia de adaptar el tratamiento para su adecuación a la etiología de la DM.

Caso 12 INSULINA, ¿AMIGA O ENEMIGA?

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Martínez Silla, E.; García Sánchez, J.; Redondo Torres, E.; León Utrero, S.; López-Mezquita Torres, E.

- *Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada.*

CASO CLÍNICO

Paciente de 18 años. Entre sus antecedentes personales destacan: hipopituitarismo congénito por hipoplasia hipofisaria anterior con neurohipófisis ectópica (talla baja por déficit de hormona de crecimiento (GH), hipogonadismo hipogonadotropo e insuficiencia suprarrenal secundaria) hipotiroidismo primario, y diabetes mellitus tipo 1 con pésimo control metabólico crónico con debut a los 12 años. Última hemoglobina glicosilada de 15.2%.

En tratamiento domiciliario con Degludec 14UI cada 24h, Aspart 5UI en cada comida, hidrocortisona 20mg en desayuno y levotiroxina 75mcg cada 24 horas con mala adherencia. Ha ingresado en 3 ocasiones por cetoacidosis diabética (CAD) en el último año.

3 días después del alta hospitalaria tras ingreso por descompensación hiperglucémica junto con insuficiencia suprarrenal crónica descompensada acude a Urgencias por edematización brusca generalizada (fundamentalmente, en miembros inferiores, escroto y región palpebral) y dolor subjetivamente intenso en miembros inferiores. Refiere cierta sensación disneica. No otra sintomatología por órganos y aparatos. Refiere buen cumplimiento de la medicación en esas 72h, exceptuando la hidrocortisona. No reacciones alérgicas a comidas ni toma de medicación adicional. No lesiones cutáneas coincidentes.

A la exploración, consciente, orientada con lenguaje fluido, tensiones sistólicas en torno a 90-95 mmHg y diastólicas de 50-60 mmHg con diuresis conservada. Auscultación cardiorrespiratoria rítmica, sin soplos y sin ruidos. Abdomen doloroso generalizado y edemas con fóvea en miembros inferiores (+/++++) y en escroto. Miembros inferiores sin signos de insuficiencia venosa crónica y pulsos distales bilaterales presentes. En la radiografía de tórax no se aprecian derrame pleural, líneas de neumotórax o condensaciones pulmonares. Electrocardiograma con voltajes bajos. Se realiza ecocardioscopia: FEVI preservada. Se aprecia derrame pericárdico leve sin compromiso de cavidades derechas.

En la analítica se observa: glucemia 158 (VN 75-115), Cr 0.77 (0.6-1.1), Na 137 (VN 135-145), K 4.3 (VN 3.5-5.1), calcio corregido 8.32 (VN 8.8-10.6), fósforo 2.6 (VN 2.9-5), magnesio 1.1 (VN 2-2.37), GOT 800 (VN 15-28), GPT 192 (VN 7-45), TSH 16, NT-proBNP 501. Coagulación normal. Se solicita TC abdominal que informe: leve derrame pleural bilateral y pericárdico, líquido libre en pelvis y moderado edema generalizado del tejido celular subcutáneo.

Durante el ingreso se inicia tratamiento con dosis altas de hidroaltesona así como tratamiento depletivo con diuréticos del asa intravenosos (furosemida 40mg i.v. cada 24h) con resolución progresiva de los edemas.

Se realiza estudio completo para filiar causa de la edematización: a nivel cardiaco, ecocardiografía transtorácica con ventrículo izquierdo no dilatado y fracción de eyección normal. Se descarta causa renal al mantener función renal normal, iones en rango y no observarse pérdida de proteínas en orina 24h (cociente proteína/creatinina 137.8 para una diuresis de 3800mL (VN <200). A nivel hepático, descenso progresivo de las transaminasas en analíticas de control, con serología de virus, entre ellos virus hepatotropos, y autoinmunidad para celiaquía y hepatitis autoinmune negativa. Niveles séricos de ceruloplasmina y cobre en valores normales.

Tras la realización de pruebas complementarias y la normalidad de sus resultados, y teniendo en cuenta la adherencia reciente a la terapia con insulina desde el último ingreso y el mal control metabólico crónico previo, se plantea la posibilidad de que el cumplimiento de la insulinoterapia haya desencadenado el cuadro de edematización.

DISCUSIÓN

El edema insulínico es una complicación poco frecuente de la insulinoterapia que se caracteriza por la aparición brusca de edemas en pacientes que reciben tratamiento intensivo con insulina en el contexto de una diabetes recién diagnosticada o con mal control. Suele aparecer en los primeros días o semanas después de iniciar la terapia con insulina. [1]

Su forma de presentación puede variar, desde la aparición de edema periférico leve hasta casos de edema generalizado asociados a ascitis y derrames serosos masivos. [2]

Es una condición transitoria y benigna, y frecuentemente autolimitada, que resuelve, según los casos publicados, entre 4-10 días tras la aparición. Se ha visto que entre los factores de riesgo para su aparición se encuentran las mujeres con bajo peso, así como personas con bajo nivel sérico de albúmina o función hepática alterada. [1]

La fisiopatología del edema inducido por insulina parece ser el resultado de la interacción de diversos factores y, aunque fue descrita por primera vez en 1928 y se han publicado numerosos casos al respecto, todavía no se ha entendido por completo. [2]

Se han propuesto varias hipótesis: entre ellas, la disminución de la excreción renal de sodio por la insulina, que promueve la aparición de retención de líquidos. Además, la diuresis osmótica que produce la hiperglucemia aumenta los niveles de aldosterona al disminuir la llegada de sodio al túbulo contorneado distal. Por otra parte, los pacientes con una hiperglucemia mantenida presentan un aumento de la permeabilidad capilar, con pérdida de agua y albúmina a los tejidos, que se mostraría con una albúmina sérica baja, como es en nuestro caso. También se propone que el descenso de la glucemia tras el inicio de la insulinoterapia estimule la producción de hormonas contrarreguladoras (glucagón, cortisol, catecolaminas), que produzcan una disminución de la excreción renal de sodio y agua. [1, 2, 3]

Otra teoría es la participación de trastornos genéticos mitocondriales, como la mutación del ARNt mitocondrial en la posición 3243. No obstante, los trabajos al respecto son escasos y se necesitan más estudios para confirmar estas asociaciones. [1, 4]

Para llegar al diagnóstico de edema inducido por insulina es necesario descartar otras causas conocidas de edema previamente, ya sea insuficiencia cardiaca o renal, proteinuria, hipotiroidismo o hipoalbuminemia.

El tratamiento del edema insulínico varía desde el uso de medidas conservadoras (medias compresivas, restricción de líquidos o sal o la reducción de las dosis de insulina), hasta la administración de diuréticos del asa, espironolactona o efedrina, esta última para casos refractarios a diuréticos. [2, 4]

CONCLUSIONES

El edema insulínico tiene que entrar en el diagnostico diferencial de aquellos pacientes que presentan una diabetes con mal control crónico o recién diagnosticada e inicien insulinoterapia intensiva con mejora rápida del control glucémico. En estos pacientes, usar una estrategia más conservadora en la insulinoterapia, con una disminución gradual de los niveles de glucosa en la sangre, podría evitar la aparición del cuadro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elmahal ME, Ramadan MM. Insulin-induced edema in a patient with type 2 diabetes mellitus. Am J Case Rep. 2021;22:e931960.
2. Greco D. Severe weight gain and generalized insulin edema after the starting of an insulin pump. Can J Diabetes. 2015;39(1):21–3.
3. Sendarrubias-Alonso M, Haro Díaz A, González Ruiz De León E, Rivas Mercado CM, Sanz Fernández M. Edemas en paciente con diabetes mellitus tipo 1. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2015;6(2):80-82
4. Wong M, Balakrishnan T. Anasarca in newly diagnosed type 1 diabetes: Review of the pathophysiology of insulin edema. Cureus. 2020;12(3):e7234.

ENDOCRINOLOGÍA

Caso 13 HEPATOTOXICIDAD POR ANTITIROIDEOS: A PROPÓSITO DE UN CASO

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Moyano Sánchez, A.M.; León Idougourram, S.; Alzás Teomiro, C.; Garcí -Ramírez, M.; Silva Fernández, J.; Gálvez Moreno, M.A.

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

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 24 años, remitida desde atención primaria por hipertiroidismo. Sin antecedentes personales ni familiares de interés. Refería temblor distal, más apetito y palpitaciones de meses de evolución, junto con pérdida de peso. A la valoración, presentaba un IMC 19kg/m2. Mínimo exoftalmos. En analítica TSH persistentemente suprimida y T4 9.23-7.1 ng/dL. En ecografía cervical se evidencia tiroides aumentado de tamaño con presencia de tractos fibrosos, sin nódulos. Con estos datos se diagnostica de **Hipertiroidismo primario por Enfermedad de Graves.** Comienza tratamiento con *Tiamazol* 30mg/día durante 3 semanas, disminuyendo progresivamente dosis.

Regresa a nuestra consulta a las 3 semanas de inicio de tratamiento por ictericia, astenia y coluria, junto con prurito generalizado que no cede con antihistamínicos y aumento en la coloración de la piel. Afebril. En analítica de control presenta signos de citolisis y colestasis: niveles de bilirrubina total nueve veces el límite alto de la normalidad (LAN), bilirrubina directa x25 LAN, FA x10 LAN, AST y ALT x2 LAN. Se decide retirar antitiroideos. Se inicia tratamiento con corticoides y betabloqueantes.

Se contacta con Aparato Digestivo, donde se diagnostica de **Hepatitis aguda colestásica** tóxica y se plantea el diagnostico diferencial de la causa: toxicidad por fármacos versus hipertiroidismo versus hepatitis autoinmune. Se realiza una biopsia hepática, que arroja el siguiente resultado:

> *"los hallazgos histológicos son inespecíficos y no son congruentes con una hepatitis autoinmune establecida. Es necesario correlacionarlo con los datos clínicos y excluir, entre otras posibles etiologías, hepatotoxicidad."*

Tras suspender *Tiamazol*, se realizan controles estrechos de función hepática, presentando un pico máximo de toxicidad a las 5 semanas del comienzo con antitiroideos, que llega a alcanzar cifras de bilirrubina total de 35mg/dL. Tras biopsia hepática, se inicia tratamiento con *Dexametasona* 2mg/8h, con normalización de las cifras y mejoría de la sintomatología progresiva. Evolución de las cifras de perfil hepático en Figura 1.

En cuanto al abordaje del hipertiroidismo, se explica la necesidad de tratamiento definitivo a corto plazo, planteándose terapia de yodo radioactivo (I131) versus cirugía. Tras consensuarlo con la paciente, se decide cirugía. Es programada para tiroidectomía total previa preparación con Lugol. La cirugía transcurre sin incidencias. Durante el postoperatorio comienza con *Lexotiroxina* 25mcg. En la actualidad la paciente presenta buen control de la función tiroidea con *Levotiroxina* 75mcg. El perfil he-

Figura 1

Técnicas	Unidades	12949911 24.02.2022 09:21	12949912 24.02.2022 09:20	51027631 17.02.2022 10:40	13185966 14.02.2022 09:57	13070754 09.02.2022 19:03	12718330 08.02.2022 08:43	12718314 02.02.2022 12:32	51026964 28.01.2022 10:36	10321428 26.01.2022 16:22	10321427 26.01.2022 14:59
Bilirrubina total	mg/dL	16.10	16.30	Valor crítico previo	34.40	32.40	33.10	23.50	12.96		10.90
Bilirrubina directa	mg/dL	12.40	13.00	23.06	30.00	29.59	29.20	17.70	9.74		7.73
Bilirrubina indirecta	mg/dL	3.70	3.30		4.40	2.81	3.90	5.80			3.17
Gamma glutamiltransferasa	U/L	88	89	46	23	28	34	58	166		157
Aspartato transaminasa	U/L	57	58	52	85	106	204	119	126		87
Alanina transaminasa	U/L	180	181	124	111	149	221	156	149		102
Tirotropina	µUI/mL		0.000		0.010		0.000				
Tiroxina (libre)	ng/dL		8.23	5.90	6.02		4.28		0.94		
Triyodotironina (libre)	pg/mL		17.85	21.19			>20.00		5.94		
Ac anti receptor de TSH (cuantificación)	U/L		37.03	4.17					3.71		

pático continúa normalizado y se encuentra asintomática.

DISCUSIÓN

La hepatopatía en Enfermedad de Graves, ha sido habitualmente atribuida a tratamiento con antitiroideos. Sin embargo, existen otras causas que pueden producirla, por ejemplo puede ser secundaria al hipertiroidismo, una hepatitis de origen autoinmune, colangitis biliar primaria o causa viral. (1)

La hepatotoxicidad por antitiroideos clásicamente ha sido descrita con carbimazol, tiamazol y propiltiouracilo (PTU), siendo en el caso de la PTU más frecuente la hepatitis tóxica, aunque también se han reportado casos de colestasis. En el caso de metimazol y carbimazol lo más frecuente es que aparezca un componente de colestasis, habiéndose descrito también casos de hepatitis granulomatosa, hepatitis tóxica y esteatosis. Ambas clases de fármacos poseen un metabolismo fundamentalmente hepático. En pacientes susceptibles se produce un metabolismo aberrante generando metabolitos tóxicos a este nivel. Además, se ha observado una diferencia de afectación en función de la edad del paciente, siendo la hepatitis aguda más frecuente en personas más jóvenes y colestasis en mayores de 65 años. (2, 3, 4)

La prevalencia de lesión hepática grave inducida por fármacos (en inglés, DILI) relacionada con PTU se ha descrito significativamente mayor que la de DILI grave relacionada con tiamazol, mostrando en este último caso una dependencia con la edad. (5)

Algunos estudios realizados, con pacientes que reciben radioyodo tras haber presentado reacción de toxicidad hepática con antitiroideos, definen tres tipos de presentación, siendo el caso de nuestra paciente una forma mixta: (6)

- La forma hepatocelular con aumento de ALT mayor de cinco veces el límite de la normalidad.
- La forma mixta con aumento de ALT que triplique las cifras de normalidad y aumento de bilirrubina total 1.5 veces las cifras de normalidad.
- La forma colestásica con elevación de la bilirrubina total más de tres veces el límite superior de la normalidad.

Otro estudio en el que se siguen más de 18000 paciente entre 2000 y 2013, y se recogen datos de daño grave hepático, entendidos como ALT > 20 veces el LAN o Bilirrubina Total > 10 veces el LAN, obtiene como conclusión, que aparece de forma más frecuente en mujeres, y en torno a los 30 días de inicio de tratamiento a dosis plenas. (7)

En cuanto al descenso de parámetros analíticos de daño hepático, se describen periodos

de hasta un año, pero la mayoría de los casos tienen descenso de los parámetros coincidiendo con la retirada del fármaco, hecho que no sucede en nuestra paciente. (8, 9)

Existen pocos estudios publicados acerca del manejo del hipertiroidismo en pacientes que presentan toxicidad tras tratamiento con antitiroideos, sin embargo las series publicadas hablan de mayor aceptación del radioyodo respecto a otras terapias. (1) Tabla 1.

Antitiroideos	RAI	Cirugía	Yodo	Mismo tto.
35.1%	39.6%	6.2%	11.7%	7.4%

En cuanto al screening de hepatotoxicidad en pacientes en tratamiento con antitiroideos, cabe añadir que aunque no se recomienda claramente el screening de alteración de función hepática, en una encuesta a endocrinólogos de la ATA realizada en 2012 y en otra del 2013 realizada en Europa, se concluye que casi la mitad de los endocrinólogos la hacen. (10)

CONCLUSIONES

La Hepatitis aguda es la forma de hepatopatía más frecuentemente producida por PTU, carbimazol y tiamazol. Sin embargo, cabe destacar una diferencia de afectación en función de la edad del paciente, siendo la hepatitis aguda más frecuente en personas más jóvenes y colestasis en mayores de 65 años. Antes de llegar a este diagnóstico, es necesario excluir otras posibles causas. La hepatitis aguda suele aparecer al mes de iniciar tratamiento a dosis plenas, y característicamente es una afectación dosis dependiente. La recuperación, aunque variable, suele iniciarse al mes de cese de tratamiento. La opción de tratamiento del hipertiroidismo más frecuentemente utilizada tras el evento de hepatotoxicidad es la terapia con radioyodo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. European Thyroid Journal. 2018;7(4):167-86.
2. Burch HB, Cooper DS. Antithyroid drug therapy: 70 years later. European Journal of Endocrinology. Noviembre de 2018;179(5):R261—R274.
3. Campos-Martín C, Serrano-Olmedo I, Martín-Hernández T, Fernández-Argüelles A, Morales-Portillo C, Jiménez-Sáez M, Herrera-Justiniano E. Hepatitis tóxica por carbimazol. Endocrinología y Nutrición. Abril de 2006;53(4):267-9.
4. Solá Izquierdo E, Morillas Ariño C, Peña Guillermo H, Muñoz Ferrer ML, Morillas Ariño J, Hernández Mijares A. Hepatitis colestásica por metimazol. Endocrinología y Nutrición. Enero de 2002;49(4):127-9.
5. Suzuki N, Noh JY, Hiruma M, Kawaguchi A, Morisaki M, Ohye H, Suzuki M, Matsumoto M, Kunii Y, Iwaku K, Yoshihara A, Watanabe N, Sugino K, Ito K. Analysis of Antithyroid Drug-Induced Severe Liver Injury in 18,558 Newly Diagnosed Patients with Graves' Disease in Japan. Thyroid ;29(10):1390-8
6. Yang J, Li LF, Xu Q, Zhang J, Weng WW, Zhu YJ, Dong MJ. Analysis of 90 Cases of Antithyroid Drug-Induced Severe Hepatotoxicity Over 13 Years in China. Thyroid. Marzo de 2015;25(3):278-83.
7. Wang MT, Lee WJ, Huang TY, Chu CL, Hsieh CH. Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study. British Journal of Clinical Pharmacology. 21 de agosto de 2014;78(3):619-29.
8. Zou H, Jin L, Wang LR, Braddock M, Cai WW, Zheng MH. Methimazole-induced cholestatic hepatitis: two cases report and literature review. Oncotarget. 19 de octubre de 2015;7(4):5088-91.

9. Haddaden M, Hanna A, Odish F, Husami S, Imam Z, Tahhan M. Cholestatic Hepatitis in Graves' Disease: A Diagnostic Challenge. ACG Case Reports Journal. Enero de 2021;8(1):e00526.

10. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. Octubre de 2016;26(10):1343-421.

Caso 14 PAPEL DE LA INSULINOTERAPIA EN LA PANCREATITIS AGUDA ASOCIADA A HIPERTRIGLICERIDEMIA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Sánchez Toscano, E.; Medina Rivero, D.; Cornejo Domínguez, J.M.; Roca Rodríguez, M.M.; Aguilar Diosdado, M.

- *Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*

La pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio de aparición repentina del páncreas desencadenado por la activación inapropiada de las enzimas pancreáticas cuya gravedad viene definida por su repercusión sistémica y las complicaciones locales que puedan desarrollarse (desde formación de colecciones líquidas hasta necrosis de la glándula pancreática). Se trata de una de las enfermedades gastrointestinales que con más frecuencia requiere hospitalización.

La etiología más frecuente es la formación de cálculos biliares que obstruyen la vía biliar, seguida de la ingesta excesiva de alcohol por su efecto tóxico directo sobre el páncreas. La pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia (PATG) representa el 10% de los casos, afectando generalmente a hombres en la quinta década de la vida. Dicha incidencia es mayor en mujeres gestantes debido a la elevación gradual de los triglicéridos durante el embarazo, cuyos niveles basales pueden llegar a duplicarse e incluso cuatriplicarse en el segundo y tercer trimestre.

Las formas de dislipemias asociadas a PATG son la tipo I, IV y V de la clasificación de Frederickson, es decir, aquellas en las que hay un exceso principalmente de quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Habitualmente, la PATG afecta a pacientes con obesidad, diabetes mal controlada (o no diagnosticada), enolismo crónico y/o consumo de fármacos que alteran el metabolismo lipídico, aunque también hay casos descritos en pacientes con dislipemia tipo I como único antecedente de interés.

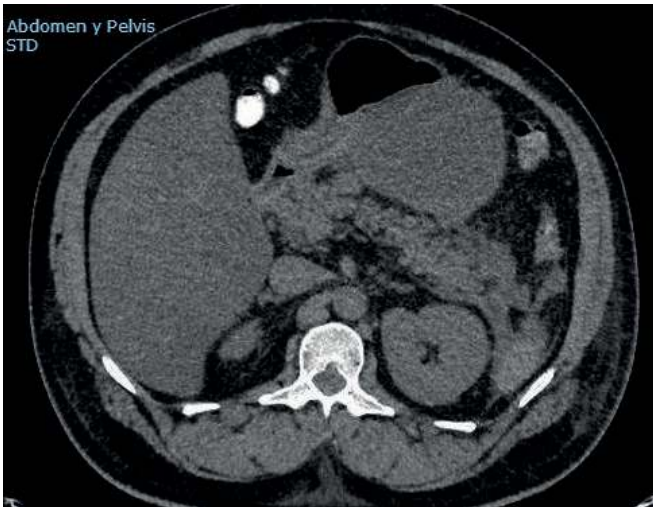
Se presenta el caso de un varón de un varón de 41 años con antecedentes destacables de obesidad grado II (IMC 37.2 kg/m2), hipertensión arterial de 4 años de evolución bien controlada con enalapril y dislipemia sin tratamiento farmacológico. Fumador de dos paquetes de tabaco diarios desde los 20 años y bebedor de tres o cuatro cervezas a la semana. Consulta por un cuadro de dolor abdominal continuo e intensidad creciente de dos días de evolución, localizado en hipocondrio izquierdo e irradiado a fosa ilíaca izquierda que no cede con analgesia habitual (paracetamol y metamizol). Niega fiebre, episodios eméticos y alteración del ritmo intestinal. Relaciona la aparición del episodio con transgresiones dietéticas y consumo importante de alcohol en la última semana. En la exploración física llama la atención un empastamiento del hemiabdomen izquierdo, doloroso a la palpación superficial y profunda de forma generalizada pero mayor en dicha región. No presentaba signos clínicos de hipertrigliceridemia tales como xantomas y xantelasmas.

Se realiza una primera analítica donde destaca: glucosa 365 mg/dL, sodio 118 mEq/L, amilasa 146 U/L, lipasa 580 U/L, colesterol total >705 mg/dL, triglicéridos 8700 mg/dL, HbA1c 7.3% y leucocitosis de 13230/µL con neutrofilia del

78.7%. Sin embargo, al tratarse de un suero hiperlipémico hay que tener en cuenta una series de consideraciones a la hora de interpretar estos resultados ya que tanto el sodio como la amilasa pueden mostrar valores falsamente bajos, mientras que la triacilglicerol lipasa no suele verse afectada por el aumento de lípidos séricos. La pseudohiponatremia se debe al desplazamiento del sodio plasmático por el exceso de triglicéridos.

En el TAC de abdomino-pélvico (imagen 1) se describen hallazgos radiológicos compatibles de pancreatitis aguda con afectación predominante en cola, presencia de focos hipodensos sugestivos de edema intersticial versus necrosis y colecciones adyacentes a la cola pancreática y en curvatura mayor gástrica, además de hepatomegalia asociada a esteatosis hepática.

Imagen 1: ***TAC abdomino-pélvico. Hallazgos sugestivos pancreatitis aguda con afectación predominante en cola pancreática***



En base a la historia clínica y los resultados obtenidos en las pruebas complementarias se diagnosticó de PATG BISAP 1. La fisiopatología implicada en esta enfermedad aún permanece en discusión aunque la teoría más aceptada es el daño en la microvasculatura y acinos pancreáticos producido por los radicales libres resultantes de la degradación enzimática de los quilomicrones y VLDL por la lipoproteína lipasa. Asimismo, algunos autores sugieren una contribución de la isquemia pancreática secundaria al éxtasis capilar condicionado por el exceso en sangre de grandes lipoproteínas que impiden un flujo circulatorio normal. Se han descrito mutaciones en el gen de la lipoproteína lipasa en pacientes con PATG, especialmente en mujeres embarazadas.

El tratamiento de la fase aguda es clave en el manejo de la PATG ya que el 50% de la mortalidad ocurre en las dos primeras semanas secundaria a la respuesta inflamatoria sistémica, con o sin fallo multiorgánico asociado. El tratamiento se sustenta en reposo intestinal, hidratación intravenosa y analgesia. El ayuno consigue un descenso considerable de los niveles de triglicéridos en las primeras 24 - 48 horas al quedar anulada la absorción intestinal de quilomicrones. Sin embargo, el ayuno no es suficiente para normalizar situaciones de hiperlipidemia tan grave como la del caso presentado y es necesario recurrir a otras alternativas terapéuticas para alcanzar niveles de triglicéridos inferiores a 500 mg/dl.

El paciente presentado precisó insulina intravenosa, plasmaféresis, fibratos y ácidos grasos omega 3. La heparina también se ha descrito como un fármaco capaz de disminuir los niveles de triglicéridos al liberar al plasma la lipoproteína lipasa endotelial, aunque no fue empleada en este caso por su efecto temporal, el riesgo de hipertrigliceridemia de rebote y la buena respuesta al resto de tratamientos. En la tabla 1 se recoge la evolución de los parámetros analíticos durante el mes de ingreso hospitalario.

La insulina actúa estimulando la síntesis y activación de la lipoproteína lipasa y aumentando la expresión genética de dicha enzima, con el

Tabla 1: ***Evolución de los parámetros analíticos durante el ingreso. Insulinoterapia endovenosa del segundo al quinto día de ingreso. Aféresis el tercer día de ingreso***

Parámetros Analíticos	Al ingreso	1er día	2° día	5° día	14° día	21° día	Al mes
Glucemia (mg/dL)	365	224	102	184	148	94	95
Colesterol total (mg/dL)	>705	-	639	196	211	210	228
Triglicéridos (mg/dL)	8700	5051	3617	569	483	413	269
Sodio (meq/L)	118	131	138	134	131	141	142
Potasio (meq/L)	5.0	4.5	4.0	4.2	4.3	4.7	4.4
Leucocitos (células/µL)	13230	12040	9940	7520	9310	4130	4420

consiguiente incremento en la degradación de quilomicrones que suele objetivarse a las 72 - 96 horas del inicio de la infusión. Aunque la insulina se puede administrar por vía subcutánea es preferible utilizar la vía parenteral por su facilidad para la titulación. Se emplean esquemas de infusión individualizados para cada paciente, teniendo en cuenta el peso y la presencia de antecedentes de diabetes o resistencia insulínica. El paciente descrito precisó perfusión de insulina durante tres días para lograr alcanzar unos niveles lipídicos aceptables. Es necesario un control glucémico capilar estricto cada 1-2 horas mientras se emplee la insulinoterapia intravenosa.

Por su parte, la plasmaféresis no sólo contribuye a depurar los niveles de triglicéridos sino que permite realizar un barrido de las citoquinas proinflamatorias circulantes, disminuir la viscosidad plasmática e incluso suplementar con lipoproteína lipasa y apoproteína CII si fuese preciso. Pueden programarse hasta tres sesiones aunque con una suele ser suficiente, como el caso del paciente presentado, que se sometió a una única sesión de aféresis no selectiva de suero hiperlipémico en el tercer día de ingreso.

Existen controversias entre distintos autores en cuanto al pronóstico de la PATG aunque parece asociarse a mayor tasa de recurrencia, complicaciones y mortalidad. Nuestro paciente presentó como complicación reseñable una colección necrótica retrogástrica infectada que precisó drenaje y antibioterapia.

Tras el alta hospitalaria, se realizó seguimiento estrecho en consultas externas de Endocrinología. Se llevó a cabo un estudio genético de dislipemia que resultó negativo. Tras el refuerzo de las medidas higiénico-dietéticas, el inicio de tratamiento hipoglucemiante con metformina y la intensificación del tratamiento hipolipemiante con fenofibrato, simvastatina y ésteres de omega 3, se logró una reducción del IMC a 33.6 kg/m2 (obesidad grado I) y un control óptimo del metabolismo lipídico e hidrocarbonado al cabo de ocho meses.

BIBLIOGRAFÍA

- Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Gaduputi V. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: updated review of current treatment and preventive strategies. Clin J Gastroenterol. 2018;11:441-8.

- Mao EQ, Tang YQ, Zhang SD. Formalized therapeutic guideline for hyperlipidemic severe acute pancreatitis. World J Gastroenterol. 2003;9(11):2622-26.

- Senosiain Lalastra C, Tavío Hernández E, Moreira Vicente V, Maroto Castel¬lanos M, García Sánchez MC, Aicart Ramos M, et al. Pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia. Gastroenterol Hepatol. 2013;36(4):274-9.
- Camargo Mendoza JP, Rodríguez Ariza DE, Bustos Calvo JS. 2020. Heparina insulina en el manejo de pancreatitis aguda asociada a hipertrigliceridemia. Acta Médica Colombiana. 2020;45(1):1-4.
- Díaz L, Brito S, Huérfano T, Lares M, Bolívar Y, Carvajal A, et al. Uso de insulina en bomba de infusión para el manejo de la hipertrigliceridemia severa en pancreatitis aguda. Diabetes Internacional. 2012;4(2):36-39.
- Zaragoza JJ, Villa G, Borbolla-Arizti JP, Salgado-Hernández T, Cerón-Díaz U. Aféresis en el tratamiento de pancreatitis aguda hipertrigliceridémica. Reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int. 2015;29(3):179-88.
- Fortson MR, Freedman SN, Webster PD. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. Am J Gastroenterol. 1995;90(12):2134-9.
- Thuzar M, Shenoy VV, Malabu UH, Schrale R, Sangla KS. Extreme hypertriglyceridemia managed with insulin. J Clin Lipidol. 2014;8(6):630-34.

Caso 15

PRESENTE Y FUTURO DEL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Vallejo Herrera, M.J. (1); Navas Vela, L.I. (1); Gómez Pino, J. (1); González Romero, S. (1); Vallejo Herrera, V. (2)

- (1) *Servicio Endocrinología y Nutrición*
  (2) *Servicio de Radiodiagnóstico*
  Hospital Regional Universitario de Málaga.

Mujer de 50 años, enfermera de profesión

Antecedentes Familiares: madre Cáncer colon

Antecedentes Personales: Gastritis crónica en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP).

Ingresa en Medicina Interna en agosto de 2021 para estudio de lesiones ocupantes de espacio (LOEs) a nivel hepático descubiertas en eco abdomen por molestias abdominales. Se realiza Tc abdomen (IMAGEN 1) y biopsia hepática con resultado anatomopatológico de Tumor Neuroendocrino (TNE) bien diferenciado G2. KI 67: 15%. Índice de mitosis: 1/10.

Es dada de alta, en espera de valoración en consulta de Oncología, pero presenta cuadro de astenia, sed/aumento de ingesta hídrica y mareo. Edemas en miembros inferiores de 1 mes de evolución. Se realiza una glucemia capilar con resultado de hiperglucemia de hasta 200 mg/dl. Además, presenta hipertensión arterial de novo e hipopotasemia marcada en analítica.

Ingresa nuevamente a cargo de Oncología Médica en septiembre de 2021 por edemas e hipopotasemia crónica moderada-grave (cifras de potasio 2.6 meq/L) resistente a tratamiento médico con espironolactona y suplementos orales de potasio.

Imagen 1: ***TC Abdomen con constraste en fase arterial y portal con múltiples nódulos hepáticos y masa adyacente a cola de páncreas 33x22 mm con trombosis de rama esplénica***

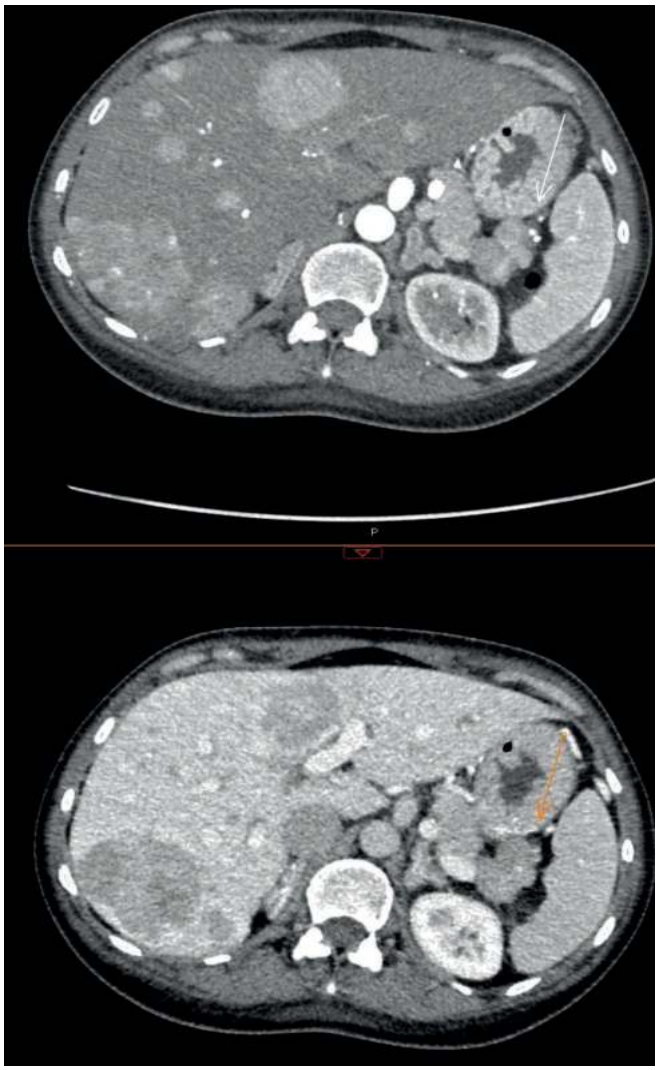
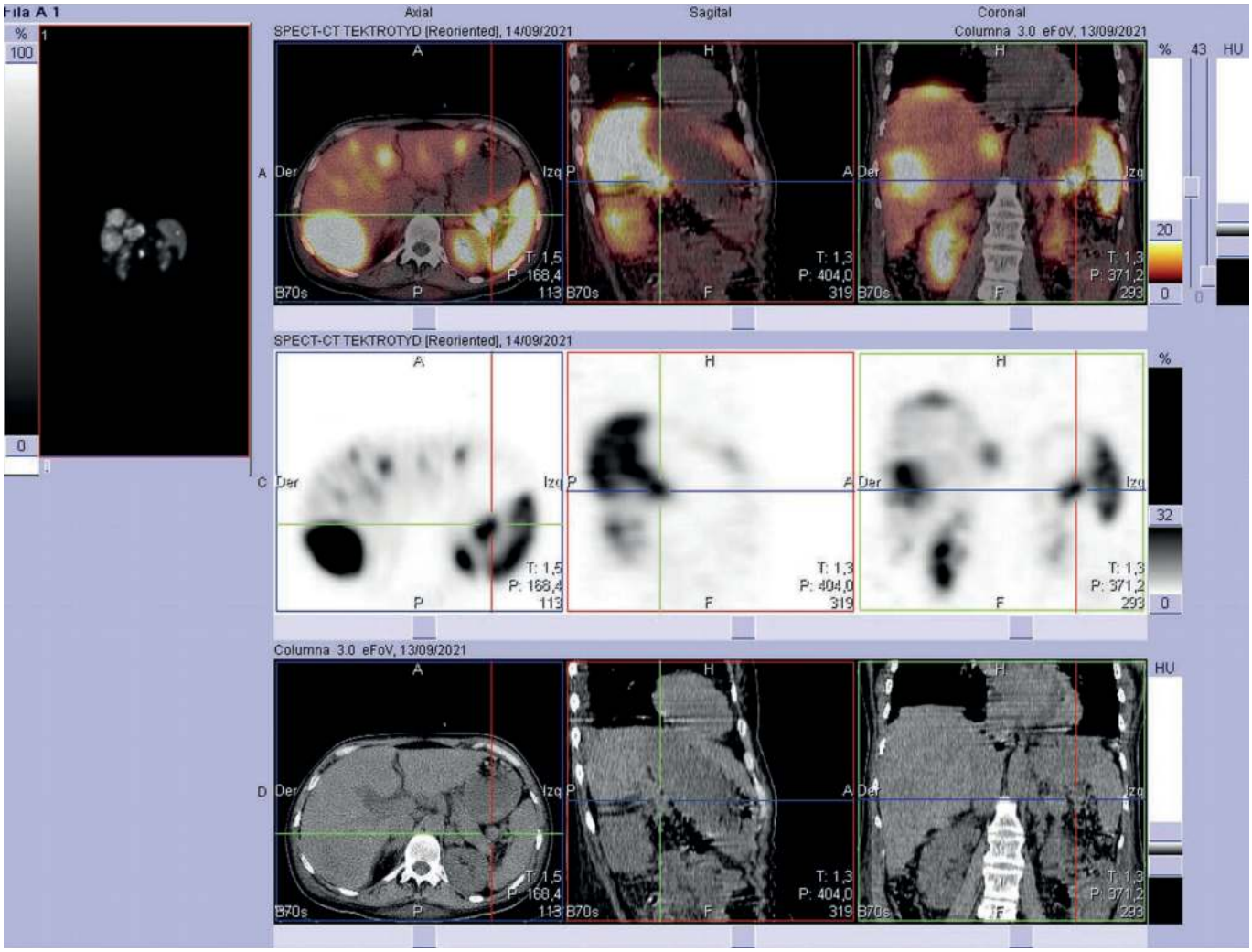


Imagen 2: *Octreoscan con captación intensa a nivel de cola páncreas e hígado esplénica*



Contactan con Endocrinología para estudio de funcionalidad (no realizado previamente). El tratamiento en planta, incluía aportes de potasio intravenoso 120 meq + potasio oral, espironolactona 200/12h, furosemida. Se completa estudio con una prueba de imagen funcional (octreoscan) (IMAGEN 2), con captación intensa en cola páncreas e hígado.

Avisan de laboratorio de hormonas por hallazgo en analítica de hipercortisolismo/Tumor productor de ACTH con Cushing ectópico por lo que iniciamos tratamiento con Ketoconazol 200 mg/8h y por parte de Oncología con Everolimus 10 mg/dia. Este fármaco presenta interacción con Ketoconazol por lo que modificamos a metirapona 250 mg/8h.

Mejoría notable de edemas, pero la paciente empieza a referir clínica respiratoria, con disnea y tos, con empeoramiento progresivo a pesar de aportes de oxigenoterapia en planta. Ingresa en UCI con necesidad de intubación y diagnóstico de distrés respiratorio (IMAGEN 3) falleciendo a los pocos días tras ausencia de respuesta a tratamiento.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Analítica al ingreso: hipopotasemia.
- TC Abdominal: Múltiples nódulos hepáticos y masa adyacente a cola de páncreas 33x22

Imagen 3: ***Radiografía de tórax con aumento de dendidad en ambos campos pulmonares sugestivo de sindrome de distres respiratorio***

mm con trombosis de rama esplénica. (IMAGEN 1)

- Biopsia hepática 28/08/21: TNE de bajo grado de probable origen pancreático/intestinal, estadio IV por enfermedad hepática.
- Estudio de funcionalidad TNE en ingreso Oncología: Negativo excepto Cortisol >75, Cortisol libre urinario 9300 y Nugent 107.
- Octreoscan: compatible con el diagnostico previo de TNE pancreatico con MTX hepaticas multiples. (IMAGEN 2)

Juicio Clínico:
TNE productor de ACTH con Cushing ectópico

Síndrome de distres respiratorio por Everolimus?

DISCUSIÓN:

El Tumor Neuroendocrino (TNE) es el gran desconocido para la mayoría de especialistas con un aumento de incidencia en las últimas décadas debido al uso de técnicas de imagen. Pueden ser hereditarios (MEN-1, VHL, NF-1, esclerosis tuberosa) o esporádicos. Al diagnóstico, presentan metástasis >50% de los pacientes. El Galio 68 tiene alta sensibilidad en TNE bien diferenciados mientras que el 18F-FDG presenta alta sensibilidad en TNE de alto grado. El índice Ki-67 y el índice mitótico clasifican a estos tumores en G1,2 (bien diferenciados) y G3 (pobremente diferenciados con Ki-67 >20).

Precisan de un enfoque multidisciplinar (endocrinología, cirugía, oncología médica, laboratorio, radiología, medicina nuclear, anatomía patológica y genética entre otros). Existen distintas guías clínicas en Endocrinología (GETNE. ENETS) y Oncología (SEOM, ESMO) sobre el manejo de los TNE.

La cirugía continúa siendo el único tratamiento curativo en los casos de enfermedad localizada (G1, G2) >2 cm. Es importante realizar tratamiento médico previo a cirugía en caso de tumor funcionante. En el postoperatorio, se recomienda realizar analítica y una técnica de imagen a los 3-12 meses.

En el caso de tumores G1 y G2 con metástasis hepáticas, muy pocos casos son candidatos a resección (<20%). La citorreducción en tumores funcionantes con síntomas incontrolables con-

sigue reducir síntomas y el trasplante hepático puede realizarse en casos muy seleccionados.

En la enfermedad hepática irresecable, es posible realizar tratamiento locorregional con radiofrecuencia, quimioembolización o radioembolización con microesferas entre otros.

En TNE avanzados, la elevada expresión de receptores de somatostatina, alta vascularización y alteración en diferentes rutas de señalización facilitan el empleo de terapia sistémica. Disponemos de cuatro grandes grupos de tratamiento médico:

- Análogos de somatostatina (octeótrido y lanreótido): tratamiento de primera línea en TNE bien diferenciados G1-G2, con Ki67<10%. Doble acción: disminución secreción hormonal (control síntomas) y antiproliferativa (antitumoral)

- Terapia con radionúclidos (Lu-DOTA-TATE): En nuestro país autorizada desde enero 2018 por la AEMPS. Indicado en TNE gastroenteropancreáticos metastásicos o inoperables, bien diferenciados (G1,G2) en progresión con análogos de somatostatina con sobreexpresión de receptores de somatostatina. Su administración es intravenosa, 4 ciclos separados 8-10 sem (dosis recomendada 200 mCi). Su eliminación es por vía urinaria. Incrementa la supervivencia y mejora la calidad de vida.

- Quimioterapia (platinos): tratamiento de primera línea en TNE pobremente diferenciados G3, con mayor índice proliferativo Ki67>20%.

- Terapias dirigidas: contra la angiogénesis (bevacizumab y sunitinib) e inhibidores de la vía mTOR (everolimus oral, temsirolimus intravenoso). Sunitinib (37,5 mg/vo/día) ha demostrado su eficacia en TNE pancreáticos, bien diferenciados, no resecables o metastáticos, con progresión de la enfermedad y everolimus (10 mg/día) en TNE pancreáticos, localmente avanzados o metastásicos progresivos bien o moderadamente diferenciados.

También es muy importante realizar un cribado/evaluación nutricional en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento ya que estos pacientes presentan alto riesgo de desnutrición y de sarcopenia.

CONCLUSIÓN

Es fundamental el grado ki 67 porque marca mucho la actitud a seguir.

Estamos en la era de las terapias dirigidas y cada vez disponemos de un mayor abanico y posibilidades de tratamiento sistémico en tumores avanzados, a la hora de la práctica clínica lo que más se utiliza es el everolimus oral en el TNE pancreáticos y la quimioterapia basada en platinos para los tumores más desdiferenciados (G3).

Entre los efectos secundarios de everolimus podemos encontrar infecciones o toxicidad pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

- Manual de diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos de origen digestivo. GETNE 2ª Edición.

- SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine neoplasms (NENs) (2018).

- Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.

- Updated Principles of Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumours (pNETs): What Every Surgeon Needs to Know.
- Chemotherapy in NEN: still has a role?
- Terapia con péptidos radiomarcados con [177Lu] Lu-DOTA-TATE.
- Sarcopenia and Ghrelin System in the Clinical Outcome and Prognosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms.
- Nutrition and neuroendocrine tumors: An update of the literature.

Caso 16 LO QUE ESCONDE UNA FRACTURA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Serrano Laguna, M.C.; Rebollo Román, Á.; Barrera Martín, A.; Gálvez Moreno, M.A.

- *UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cushing endógeno resulta de la exposición crónica y mantenida a niveles elevados de cortisol. La mayoría de los casos (80-85%) está producida por una hiperproducción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) ya sea por un adenoma hipofisario o bien ectópicamente (1). En el 15-20% de los casos está ocasionado por una hiperproducción primaria de cortisol, mayoritariamente por adenomas, aunque también existen carcinomas y enfermedad nodular adrenal.

La presentación clínica del síndrome de Cushing puede variar y ser sutil en caso de que el hipercortisolismo sea leve. Además de la clínica clásica que nos hará sospechar un síndrome de Cushing, la fragilidad ósea es una complicación temprana y frecuente del hipercortisolismo (2).

A continuación, presentamos el caso de un paciente en donde el diagnóstico diferencial de causas secundarias de osteoporosis del varón fue fundamental para un adecuado abordaje diagnóstico-terapéutico.

CASO CLÍNICO

Varón de 36 años derivado desde Rehabilitación para valoración de fracturas vertebrales múltiples. Entre sus antecedentes personales destacan:

- Hipertensión arterial esencial diagnosticada en 2019 y tratada mediante olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida40/10/25mg/24 horas.
- Hipovitaminosis D en tratamiento con calcifediol 0.266mg/15 días.
- Hábitos tóxicos: fumador de 5cigarros/día, bebedor de 3cervezas/día, exfumador ocasional de hachís.
- No presencia de alergias medicamentosas conocidas.
- No intervenciones quirúrgicas.

A la anamnesis dirigida, el paciente presentaba una dorsolumbalgia de 10 meses de evolución sin antecedente de traumatismo de alto impacto. Antecedente de fractura en el quinto metatarsiano de la mano derecha, radio proximal derecho y tercio proximal del esternón. No había presentado cólicos renoureterales ni confirmaba la presencia de clínica digestiva. No había estado en tratamiento con corticoides, heparina ni fármacos que alterasen el metabolismo mineral. Reconocía la presencia de impotencia y pérdida de la lívido de meses de evolución. Pérdida de altura histórica de 4 cm en año y medio. No datos de disfunción tiroidea.

En la exploración física destacaba presencia de fascies de luna llena, sin otros datos de hipercortisolismo. Pérdida de fuerza a nivel proximal. Normopeso.

Establecimos el diagnóstico de:

– Fracturas vertebrales por fragilidad.
– Riesgo inminente de fractura.
– Abuso de tabaco y alcohol.

Realizamos diagnóstico diferencial entre las principales causas de osteoporosis del varón. En la analítica de cribado inicial destacaba:

Hemograma: Leucocitos 14070 con desviación a la izquierda, coagulación y bioquímica sin alteraciones.

Perfil hormonal: TSH 1.09 µUI/mL, PTHi 29.1 pg/mL, IGF1 124 ng/mL (109-236), GH < 0.05 ng/mL, PRL 11.1 ng/mL, FSH 3.4 mUI/mL, LH 2.9 mUI/mL, testosterona 284 ng/dL (165-753), testosterona libre 4.51 pg/mL (1-28.8)

Test de Nugent 43.2–13,2 µg/dL.

25-OH-vitamina D 28.4 ng/mL, Anticuerpos antitransglutaminasa negativos, Ferritina 322.6 ng/ml (20-250).

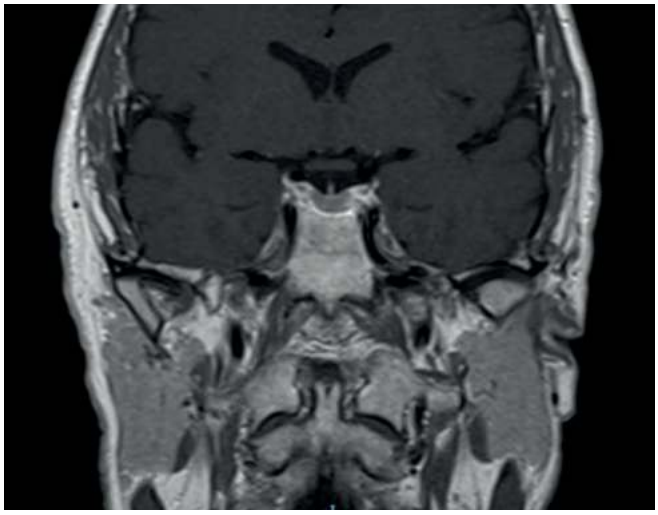
TAC columna dorsolumbar: Fractura aplastamiento en D9, bicóncava en D8 y D11, hundimiento de las plataformas superiores en D10, D12 y L2, líneas de fracturas de las apófisis espinosas de D1, D8, D9 y L2 y presencia de callos de fractura a nivel costal y condroesternal.

DEXA: Z-score CL -2,8 DE, CF-0,7 DE, CT -0,5 Desviaciones Estándar.

Con los resultados obtenidos, realizamos el despistaje de hipercortisolismo, obteniendo:

– Cortisol salival nocturno de dos noches diferentes: 3.6 – 1.44 µg/dL (<0,21µg/dL)
– Cortisoluria en orina de 24 horas: 280µg/24horas (21-290).
– Corticotropina 50pg/mL.

Al existir datos concordantes con un síndrome de Cushing ACTH dependiente, se solicita resonancia de silla turca, sin objetivarse imagen sugerente de adenoma.



Solicitamos sampling de senos petrosos obteniéndose un gradiente central/periférico y lateralización a la izquierda, indicando cirugía a ese nivel.

Dado la demora en la cirugía, se decidió realizar un abordaje múltiple tanto desde la causa como hacia la consecuencia. De este modo, se inició tratamiento con ketoconazol 200mg cada 12 horas junto a teriparatida 20 mcg 1 inyección subcutánea diaria.

Tras inicio del tratamiento, el paciente presentó una mejora de la dorsolumbalgia por la que inició el estudio de osteoporosis, sin presentar efectos secundarios asociados al tratamiento.

En la actualidad, el paciente se encuentra en espera de cirugía con adecuado control del hipercortisolismo con ketaconazol al normalizar ritmo circadiano del cortisol y sin presentar efectos secundarios.

DISCUSIÓN

La osteoporosis del varón presenta una alta prevalencia de causa secundaria en menores de 70 años. En España, la prevalencia de osteoporosis en el varón es del 8,1% en mayores de 50 años y del 11,3% en mayores de 70 años (3). Las fracturas osteoporóticas del varón se caracterizan por una mayor morbimortalidad con respecto a la mujer. En este contexto, es prioritario el despistaje de causas secundarias, siendo las causas endocrino-metabólicas un grupo importante de a tener en cuenta.

La fragilidad ósea en una complicación temprana y frecuente del hipercortisolismo siendo, en algunas ocasiones, la primera manifestación de la enfermedad. La prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes con síndrome de Cushing varía entre el 30-50% y depende de la severidad del hipercortisolismo (4). El exceso de producción de cortisol afecta en mayor medida al hueso trabecular de ahí que, en estos pacientes, sea más frecuente la presencia de fracturas vertebrales, costales y pélvicas.

Entre los factores relacionados para el desarrollo de enfermedad ósea en el síndrome de Cushing se encuentran:

- Supresión del eje somatotropina (GH) – IGF-1.
- Supresión del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal.
- Alteración de la secreción pulsátil de la parathormona.

Estas alteraciones dan lugar a una disminución del número y de la función de los osteoblastos, disminuyendo la osteocalcina y la fosfatasa alcalina. Por otro lado, se produce una activación del osteoclasto, aumentando la resorción ósea, acelera la degradación del colágeno preexistente e inhibe la formación de nuevo colágeno.

Por todo esto, la realización de densitometría (DEXA) está indicado en todo paciente con síndrome de Cushing, aunque en ocasiones, pueden llevarse a cabo fracturas en estos pacientes con una densidad mineral ósea normal o en rango de osteopenia en la DEXA.

La densidad mineral ósea mejora con la resolución del hipercortisolismo aunque estos pacientes presentan un alto riesgo de fractura de forma persistente, más frecuente en hombre que en mujeres. De este modo, parece que no cabe duda, que el tratamiento antiosteoporótico estaría indicado en pacientes con persistencia de hipercortisolismo tras tratamiento, aunque disponemos de escasos datos de qué hacer en pacientes en remisión de hipercortisolismo tras tratamiento y persisten criterios densitométricos de osteopenia.

En nuestro caso, iniciamos tratamiento antiosteoporótico en el paciente basándonos en las principales recomendaciones nacionales sobre osteoporosis (3). Existen escasos estudios con datos específicos para varones, aunque ninguna evidencia indica que los resultados asociados difieran entre sexos si se basan en valoración de densidad mineral ósea similares. En cuanto a la elección del agente farmacológico, nos basamos en las características clínicas del paciente, la gravedad de la osteoporosis y las preferencias del paciente. De este modo, el paciente de nuestro caso presentaba una osteoporosis grave por el grado de densidad mineral ósea y la presencia de fracturas por fragilidad junto a un riesgo inminente de frac-

tura, concepto que nos indica a qué pacientes debemos de priorizar el inicio de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Loriaux DL (2017) Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. N Engl J Med 376(15):1451–1459.
2. Hatipoglu BA. Cushing's síndrome. J Surg Oncol. 2021 Oct 1;106(5):565-71. doi: 10.1002/jso.23197. Epub 2012 Jun 27. PMID: 22740318.
3. Varsavsky, Mariela; Romero Muñoz, Manuel; Ávila Rubio, Verónica; Becerra, Antonio; García Martín, Antonia; Martínez Díaz-Guerra, Guillermo; Rozas Moreno, Pedro; Jódar Gimeno, Esteban; Muñoz Torres, Manuel (2108). Documento de consenso de osteoporosis del varón. Endocrinología, Diabetes y Nutrición, 65(), 9–16.
4. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 Jul;4(7):611-29.

Caso 17 EL DESAFÍO DE DIAGNOSTICAR UNA MICROMEGALIA ECTÓPICA Y BATALLAR CONTRA SUS COMORBILIDADES

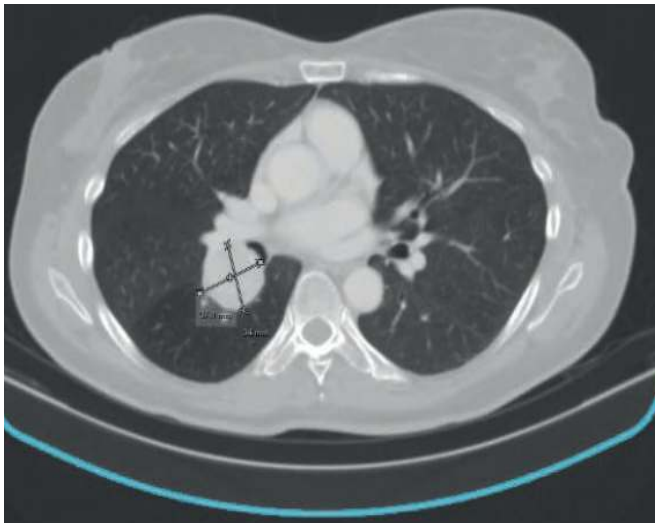
AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Gomes Porras, M. (1); Morillas Jiménez, V. (1); Soria Utrilla, V. (1); Alonso Gallardo, S. (1); Álvarez Escolá, C. (2)

- *(1) Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Regional Universitario de Málaga.*
  (1) Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Paz de Madrid.

Mujer de 52 años remitida a la consulta de Endocrinología desde el servicio de Neurocirugía por sospecha clínica de acromegalia. Sin antecedentes familiares relevantes y entre sus antecedentes personales destacaban: fumadora activa con índice tabáquico de 25, sobrepeso grado I (IMC 26.2), HTA, HVI, prediabetes, enfermedad nodular tiroidea benigna, adenocarcinoma de colon derecho intervenido y en tratamiento actual con QT, hernia discal manejada conservadoramente y hallazgo incidental, durante estudio de EPOC, de masa parahiliar derecha de 34x38x40mm (Figura 1), hipercaptante en PET-TC con 18F-FDG y que en la biopsia expresaba citoqueratinas (AE1/AE3), cromogranina y sinaptofisina, con Ki67 no valorable debido a la escasez de celularidad tumoral tras la seriación. compatible con tumor carcinoide.

Figura 1: ***TC de tórax y abdomen superior tras la administración de agua como contraste oral y contraste intravenoso en fase venosa portal***

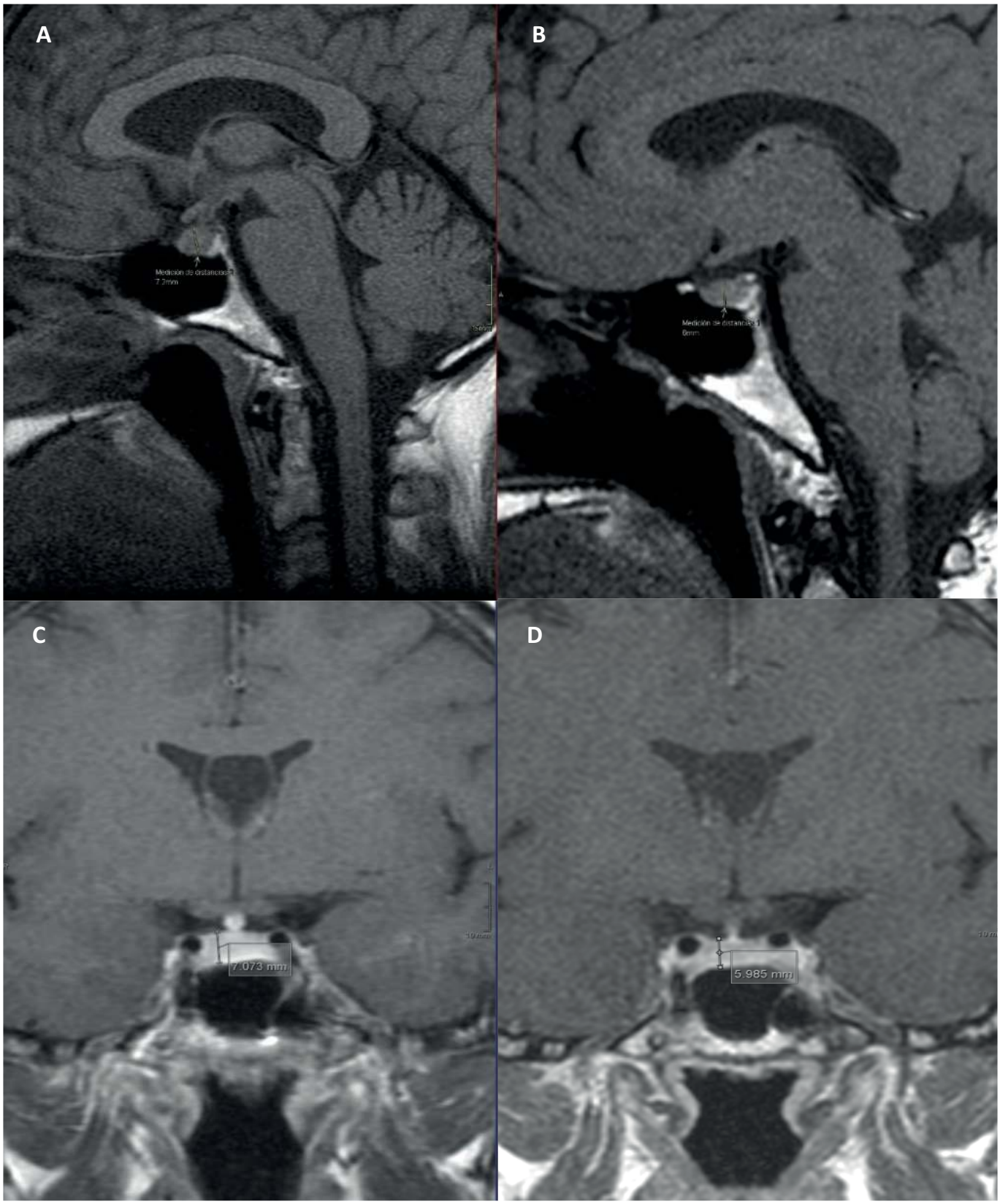


Comentario: *Masa parahiliar derecha de 34x38x40mm con componente de neumonitis obstructiva en LID.*

En la consulta la paciente refirió crecimiento de partes acras, hiperhidrosis y poliartralgias de 6 años de evolución y en la exploración física destacaba facies acromegaloidea, voz ronca, piel gruesa, manos toscas con circunferencia anular de 21.5mm y nódulo localizado en el lóbulo tiroideo derecho > 1cm, blando, móvil e indoloro.

La analítica reportó glucemia 113mg/dL (70-10), HbA1c 5.9% (<5.7), colesterol total 183mg/dL (<200), triglicéridos 144mg/dL (<150), GH 4.2ng/mL (0-8) y tras SOG 75gr 2.14µg/l e IGF1 309ng/mL (87-238), sugestivas de micromegalia ya que la paciente presentaba niveles de GH basal <4,7ng/mL[1]. La RMN hipofisaria fue desconcertante al describir microadenomas quísticos bilaterales (Figura 2). Durante el diagnóstico y filiación de la micromegalia, se le practicó la bilobectomía de LM y LID y linfadenectomía hiliomediastínica con diagnóstico anatomopatológico de tumor carcinoide bronquial típico de 3,7 cm de dimensión máxima (media macroscópica), que respetaba la pleura visceral, con bordes quirúrgicos (parenquimatoso, vas-

Figura 2: *Comparativa de RMN hipofisaria preoperatoria y postoperatoria*



Comentario: *A y B) RMN hipofisaria en plano sagital, A) Altura hipofisaria prequirúrgica de 7.2 mm y B) Altura hipofisaria postquirúrgica de 6 mm. C y D) RMN hipofisaria en plano coronal, C) Altura hipofisaria prequirúrgica de 7.073 mm y D) Altura hipofisaria postquirúrgica de 5.985 mm.*

cular y bronquial) libres de afectación tumoral (R0) y sin invasión linfovascular ni afectación perineural, con Ki67 1-2% e inmunohistoquímica positiva para GH, confirmando el origen bronquial de la micromegalia. Tras lo cual, presentó criterios bioquímicos de curación y disminución de la altura hipofisaria tanto en el plano sagital como coronal, reportando prequirúrgicamente 7.2 mm y 7.073 mm vs postquirúrgicamente 6 mm y 5.985 mm, respectivamente (Figura 2).

Las múltiples comorbilidades asociadas con la micromegalia impactaron negativamente en su calidad de vida valorada con ACROQOL[2] y precisaron un seguimiento multidisciplinar (Endocrinología y Nutrición, Cardiología, Aparato Digestivo, Cirugía General y Digestiva y Oncología médica), destacando: HTA, HVI, prediabetes, enfermedad nodular tiroidea con nódulo dominante Bethesda categoría II y adenocarcinoma de colon derecho, G2, con áreas pobremente diferenciadas, que infiltraba hasta la grasa alcanzando puntualmente la superficie peritoneal y focalmente el íleon terminal, con afectación de la válvula e invasión linfovascular, perineural y venosa extramural de pequeño/mediano vaso, mutación BRAF V600E y metástasis en 19 de los 35 ganglios (pT4a N2b) con metástasis hepáticas y carcinomatosis peritoneal intervenido mediante hemicolectomía derecha, pero con progresión a pesar de varios esquemas de QT, falleciendo por insuficiencia respiratoria secundaria a TEP.

La acromegalia es una enfermedad neuroendocrina bastante infrecuente, originada en el 95% de los casos por un tumor benigno de células somatotropas hipofisarias[2], mientras que, los casos restantes pueden ser debidos a la secreción ectópica de GH o GHRH[2] por tumores localizados mayoritariamente a nivel bronquial o gastrointestinal[2]; otros orígenes pueden ser el feocromocitona y el cáncer medular de tiroides. En presencia de un tumor neuroendocrino extrahipofisario, especialmente si se asocia a microquistes hipofisarios bilaterales, se debe realizar un diagnóstico diferencial con la acromegalia ectópica; pudiendo confirmarse mediante un cateterismo de senos petrosos inferiores o al conseguir criterios bioquímicos de curación tras su resección quirúrgica.

Para contrarrestar el infradiagnóstico de la acromegalia, se debe tener un amplio índice de sospecha clínica y determinar tanto GH como IGF1, ya que una GH aislada normal podría estar enmascararando una micromegalia; con una prevalencia reportada del 25%[1]. Además, niveles de GH basal o al azar aislados no resultan útiles ya que ésta presenta una corta vida media y alta variabilidad y pulsatilidad3. Por el contrario, la determinación de IGF1 es fundamental tanto para el cribado como para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. Independientemente de la etiología de la acromegalía, el tratamiento de elección es la resección quirúrgica[3].

Así mismo, la acromegalia es un trastorno complejo con afectación multisistémica que condiciona alta morbimortalidad[2,4], mayoritariamente por enfermedad cardiovascular (HTA, miocardiopatía hipertrófica, disfunción valvular, alteraciones del ritmo cardíaco, mayor riesgo de infarto de miocardio y de enfermedad cerebrovascular) y oncológica[2,4,5]. Diversos estudios reportan una mayor incidencia de neoplasias en los pacientes con acromegalia, especialmente de cáncer colorrectal[3,4,5] y, en menor medida, de cáncer de tiroides4. Aunque también son frecuentes las complicaciones endocrino-metabólicas (hiperglucemia, dislipemia, sobrepeso/obesidad, enfermedad nodular tiroidea), respiratorias (SAHOS, insuficiencia respiratoria crónica restrictiva) y osteoarticulares (artrosis, osteopenia/osteoporosis, fracturas vertebrales)[2,4].

Por lo tanto, la valoración de los pacientes con acromegalia debe ser integral[4], abarcando más allá de la endocrinopatía. Sin embargo, el manejo óptimo de todas las comorbilidades constituye un reto para los endocrinólogos debido a los bajos niveles de evidencia científica disponibles, a la disparidad de recomendaciones, incluso contradicciones, y a que por lo general éstas no se adaptan a nuestra realidad asistencial.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Butz, L.B., Sullivan, S.E., Chandler, W.F. et al. "Micromegaly": an update on the prevalence of acromegaly with apparently normal GH secretion in the modern era. Pituitary. 2016; 19:547–551.
2. Arroyo MC, Mestrón A. Concepto, epidemiología, morbilidad y mortalidad de la acromegalia. La epidemiología de la acromegalia en España. Endocrinol Nutr. 2005;52(3):2-6.
3. 5. Luque-Ramírez M, Carreño A, Álvarez Escolá C, Pozo Picó C, Varela da Costa C, Fajardo Montañana C, Grupo Español del estudio OASIS, et al. The OASIS study: therapeutic management of acromegaly in standard clinical practice. Assessment of the efficacy of various treatment strategies. Endocrinol Nutr. 2011; 58:478-486.
4. Bernabeu I, Aller J, Álvarez C, Fajardo C. Criterios para el diagnóstico y el control poscirugía de la acromegalia, y el cribado y el manejo de sus comorbilidades: recomendaciones de expertos. Endocrinol Diabetes Nutr. 2018;65(5):297-305.
5. Patel GS, Grossmann I, Rodriguez K, et al. Acromegaly and the Colon: Scoping Beyond the Pituitary. Cureus. 2021;13(11):e20018.

Caso 18 SÍNDROME DE ANEURISMA AÓRTICO Y OSTEOPOROSIS, ¿QUÉ TIENEN EN COMÚN?

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Ávila Rubio, V.; López-Ibarra Lozano, P.J.

- *UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario San Cecilio de Granada.*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Loeys-Dietz (LDS) o síndrome de aneurisma aórtico es una enfermedad autosómica dominante del tejido conectivo causada por mutaciones en genes que codifican el receptor del Factor de Crecimiento Transformante-Beta (TGF-ß): TGFBR1, TGFBR2, SMAD3 y TGFB2 (1,2). Aunque su presentación clínica es muy heterogénea y no existe una clara correlación genotipo-fenotipo, se caracteriza por aneurismas, tortuosidad arterial, hipertelorismo, úvula bífida o paladar hendido y hábito marfanoide. También puede presentar manifestaciones esqueléticas, como escoliosis, osteoartritis, pectus carinatum o excavatum y laxitud articular (2). Algunas mutaciones asocian baja densidad mineral ósea con fragilidad ósea y mayor riesgo de fracturas (2,3). El caso que se presenta pone de manifiesto el riesgo de fractura asociado al LDS.

CASO CLÍNICO

Mujer de 52 años remitida a nuestra Unidad de Metabolismo Óseo desde Traumatología para estudio de osteoporosis tras detectar fractura-aplastamiento de L4 en estudio de imagen por lumbalgia.

Antecedentes: LDS diagnosticado en 2013 (estudio genético familiar por varios casos de muerte súbita y disección aórtica) con dilatación moderada de aorta e insuficiencia aórtica; cefaleas mixtas, bucle vascular en arteria vertebral izquierda y basilar; disfonía crónica por parálisis de cuerda vocal izquierda; artrosis primaria generalizada nodular, espondiloartrosis; fractura-aplastamiento crónica de D11 (2012, con 42 años). Menopausia a los 45 años. No hábitos tóxicos. Tratamiento habitual: condroitín sulfato cíclico.

Se solicita estudio de metabolismo mineral:

- Densitometría (DXA): T-score columna lumbar -3.9 DE, cuello femoral y cadera -2.5 DE.
- Analítica: Ca 10.2 mg/dl, P 3.5 mg/dl, Mg 2.34 mg/dl, PTHi 59.6 pg/ml, marcadores de remodelado óseo en rango alto, 25OHD 19.3 ng/ml. Calciuria normal.

Con el diagnóstico de osteoporosis secundaria y alto riesgo de re-fractura, se inicia tratamiento osteoformador (teriparatida) en esquema de terapia secuencial (cambio a antirresortivo tras dos años) como mejor secuencia de tratamiento (4), junto con suplementos de calcio y colecalciferol.

DISCUSIÓN

El síndrome de Loeys-Dietz (LDS) es una enfermedad rara autosómica dominante del tejido conjuntivo que se caracteriza principalmente por afectación vascular y esquelética, incluyendo aneurismas o disecciones arteriales, anomalías del pectus, escoliosis, osteoartritis, laxitud

articular y aracnodactilia. Se trata de un trastorno genéticamente heterogéneo y se delimitan varios subtipos en base a los genes causantes (Tabla 1) (2). La causa más común la constituyen mutaciones heterocigóticas de TGFBR1 o TGFBR2, que codifican el receptor del TGF-ß TßRI y TßRII, respectivamente, seguido de SMAD3, así como del ligando TßR codificado por los genes TGFB2 y TGFB3. Todos los genes mutados en LDS estimulan la actividad quinasa de la vía del TGF-ß (3).

En hueso y cartílago existen grandes cantidades de TGF-ß que modulan la actividad de los osteoblastos y los osteoclastos. TGF-ß1 actúa en el acoplamiento entre la resorción y la formación ósea. En pacientes con LDS se ha observado un recambio óseo elevado y una masa ósea baja, tal y como presenta nuestra paciente, lo que sugiere un aumento de la señalización de TGF-ß; esta misma alteración ha sido descrita en ratones que portaban una mutación similar. Por lo tanto, el recambio óseo en estos pacientes se asocia con un aumento de la señalización de TGF-ß (5,6).

El fenotipo esquelético relacionado con baja densidad mineral ósea y fragilidad esquelética (fracturas) en individuos jóvenes ha sido reportado en pacientes con LDS 2 y LSD 4 (2,3). Los estudios histomorfométricos de hueso ilíaco y la DXA han confirmado una masa ósea baja y una disminución de la densidad ósea en columna lumbar, respectivamente. Los pacientes con LDS tienen una mayor incidencia de fracturas. Un estudio realizado en pacientes con LDS 1/2 reveló un 50% de riesgo de fractura a los 14 años de edad. Los datos densitométricos respaldaron los hallazgos y revelaron que al menos el 60 % de los pacientes tenían una densidad mineral ósea baja o muy baja en la columna, cadera o cuello femoral (2). Hoy en día, con la detección temprana y la mejora en el tratamiento de las complicaciones vasculares del LDS, la esperanza de vida de estos pacientes es comparable a la del resto de la población en la mayoría de los casos. Por lo tanto, la fragilidad ósea y la osteoporosis cobran una mayor relevancia a medida que esta población envejece (2,5). Es necesario asesorar a los pacientes y se recomienda realizar cribado de osteoporosis en adultos mediante DXA (2).

En el caso que presentamos, dado que está descrita y documentada la fragilidad esquelética asociada al LDS, se debería de haber realizado estudio de osteoporosis en el momento del diagnóstico de la enfermedad, más aún teniendo en cuenta el antecedente de fractura vertebral que la paciente había presentado previamente. Lamentablemente esto no fue así y años después volvió a sufrir una nueva fractura osteoporótica. No hemos podido tener acceso a los datos del estudio genético para conocer la mutación exacta que presenta nuestra paciente.

Actualmente, se desconoce la efectividad y el resultado de los tratamientos antiosteoporóticos convencionales en pacientes con LDS (2,5). Las medidas de primera línea para optimizar la salud ósea tanto en niños como en adultos se dividen en tres categorías principales: nutrición, actividad física y tratamiento de la afección subyacente y las comorbilidades asociadas (5). En términos de nutrición, la vitamina D y el calcio son algunos de los factores nutricionales mejor descritos para mejorar la salud ósea. El calcio es un nutriente clave para la adecuada mineralización esquelética y las ingestas recomendadas se logran mejor a través de una dieta saludable. Debe calcularse la ingesta de calcio y complementarse si se encuentra por debajo de las recomendaciones generales para edad y sexo (2). También deben de monitorizarse periódicamente los niveles séricos de vitamina D y suplementarse según las guías generales (2). Aunque se ha demos-

trado que la actividad de alto impacto tiene un efecto anabólico sobre el esqueleto en crecimiento y aumenta la masa ósea, los pacientes con alto riesgo de fracturas por fragilidad deberán realizar algunas modificaciones en su estilo de vida, lo cual requiere un abordaje multidisciplinario (5).

En la actualidad no hay datos suficientes para recomendar un tratamiento farmacológico específico para la prevención primaria de fracturas osteoporóticas en niños y jóvenes con LDS. Los bifosfonatos son los agentes más empleados, y se reservan para casos con antecedentes de fracturas por traumatismos de baja energía, con un potencial limitado de recuperación espontánea debido a factores de riesgo de osteoporosis permanentes o persistentes. Las fracturas de huesos largos de baja energía y las fracturas vertebrales sintomáticas son las indicaciones más frecuentes (5). En adultos con LDS no existen indicaciones de tratamiento farmacológico específicas (2), por lo que se siguen las recomendaciones generales de tratamiento de la osteoporosis, tal y como se ha realizado en el caso que presentamos (4). Una alternativa terapéutica futura es la posibilidad de inhibición farmacológica de TGFBR1, que en modelos animales ha demostrado tener un efecto anabólico y anticatabólico combinado en el hueso. Tal terapia podría convertirse en un tratamiento etiopatogénico lógico en pacientes con LDS (6).

CONCLUSIÓN

Mutaciones en genes relacionados con el receptor del TGF-ß condicionan fragilidad ósea e incremento del riesgo de fracturas. El TGF-ß es un factor regulador de los osteoblastos e interviene en su diferenciación, así como en la actividad de los osteoblastos y los osteoclastos y en el acoplamiento entre la resorción y la formación ósea. En pacientes con LDS debe realizarse cribado de fragilidad ósea y osteoporosis, para un diagnóstico precoz. Se desconoce si existe algún tratamiento específico que altere el curso de la osteoporosis en esta población. Los pilares claves del tratamiento son la nutrición, la adecuación de la actividad física y la terapia antiosteoporótica habitual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ayerza-Casas A, López-Ramón M, Palanca-Arias D, Jiménez-Montañés L. Cardiovascular involvement in Loeys-Dietz syndrome. An Pediatr (Barc). 2017;86(1):54-55.
2. MacCarrick G, Black JH 3rd, Bowdin S, et al. Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. Genet Med. 2014;16(8):576-587. doi:10.1038/gim.2014.11.
3. Harald G, Bernd L, Reicherter K, et al. 4.7 Mb deletion encompassing TGFB2 associated with features of Loeys–Dietz syndrome and osteoporosis in adulthood. Am J Med Genet. 2017;173A:2289–2292.
4. Casado E, Neyro JL. Tratamiento secuencial en osteoporosis. Nuevas tendencias. Rev Osteoporos Metab Miner. 2021;13 (4): 107-116.
5. Heng C. Stress Fractures in Loeys-Dietz Syndrome. Int Arch Orthop Surg. 2019; 2:008. doi.org/10.23937/2643-4016/1710008
6. Ben Amor, et al. Low Bone Mass and High Material Bone Density in Two Patients With Loeys-Dietz Syndrome Caused by Transforming Growth Factor Beta Receptor 2 Mutations. Journal of Bone and Mineral Research. 2012; 27(3):713–718. DOI: 10.1002/jbmr.1470.

ANEXO

Tabla 1: *Subtipos de Síndrome de Loeys-Dietz*

LDS type (proposed)	Gene symbol	Other disorders reported
LDS 1	*TGFBR1*	TAAD (previously, LDS 1a, 1b, 2a, 2b)
LDS 2	*TGFBR2*	TAAD, MFS2 (previously LDS 1a, 1b, 2a, 2b)
LDS 3	*SMAD3*	Aneurysms-osteoarthritis syndrome
LDS 4	*TGFB2*	Aneurysm, aortic and cerebral, with arterial tortuosity and skeletal manifestations

LDS, Loeys–Dietz syndrome; MFS2, Marfan syndrome type 2; TAAD, thoracic aortic aneurysm and dissection; TGFBR, transforming growth factor-β receptor.

Source: http://www.omim.org.

Caso 19 HEMORRAGIA INTRAABDOMINAL ESPONTÁNEA TRAS LENVATINIB. REACCIÓN ADVERSA POCO CONOCIDA PERO GRAVE

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Adarve Castro, A. (1); Soria Utrilla, V. (2); Diaz Antonio, T. (1); Bermá Gascón, M.L.

- *(1) Hospital Universitario Virgen de la Victoria.*
  (2) Hospital Regional Universitario de Málaga.

Presentamos el caso de un varón de 46 años sin antecedentes de interés que es remitido a consulta de endocrinología por abultamiento anterocervical izquierdo de reciente aparición. A la exploración, se constata bocio a expensas del lóbulo tiroideo izquierdo. Ese mismo día se realiza ecografía cervical, que visualiza una masa en tercio superior y medio del lóbulo tiroideo izquierdo, de 46 x 33 x 50mm (L x AP x CC), hipoecogénica, de contornos lobulados y marcadamente vascularizada, así como adenopatías en los niveles II, III, V y VI izquierdos. En el mismo acto se realiza PAAF, que muestra gran atipia celular, y se cataloga como Bethesda V, por lo que se deriva a cirugía endocrinológica.

Dos meses después es intervenido mediante tiroidectomía total y vaciamiento de los compartimentos central y laterocervical izquierdo. El análisis histológico de la pieza quirúrgica informa de carcinoma folicular de células de Hürthle con áreas de carcinoma pobremente diferenciado y varias adenopatías metastásicas.

Un mes después de la cirugía, se realiza analítica que muestra tiroglobulina (Tg) 244,9 ng/mL y anticuerpos antitiroglobulina (AcTg) 37 UI/mL [VN: <80]. Se realiza un rastreo corporal total que pone de manifiesto incremento metabólico de características malignas a nivel paratraqueal izquierdo, mediastínico superior y pulmonar bilateral, compatibles con diseminación tumoral (pT3bN1M1). Por tanto, se decide completar tratamiento con dosis ablativa de 150mCi de I-131. Sin embargo, posteriormente se constata refractariedad a I-131, con ascenso marcado de Tg (592,4 ng/mL a los 3 meses y 1071 ng/mL a los 6 meses).

Por este motivo, el paciente es remitido a oncología médica, pero antes de la primera consulta ingresa por síndrome de cava superior en relación con progresión de la enfermedad, decidiéndose iniciar lenvatinib. Sin embargo, dos semanas después se constata elevación de transaminasas de novo (AST 44 U/L [VN: 13-40] y ALT 172 U/L [VN: 7-40]; siendo la cifra previa al inicio de lenvatinib de 36 U/L), por lo que se suspende el tratamiento.

Dos semanas después, el paciente reingresa por dolor epigástrico que describe como ''puñalada'', con irradiación en cinturón, de 24 horas de evolución, con amilasa 96U/L y lipasa 472 U/L. En un principio, se sospechó pancreatitis aguda en relación con lenvatinib. Sin embargo, en la TC realizada ese día se visualiza un hematoma agudo en la cola pancreática, por lo que se cataloga como pancreatitis aguda secundaria a hemorragia pancreática (Fig 1).

Al día siguiente, presenta inestabilidad hemodinámica, y se realiza nueva TC que muestra estallido esplénico atraumático con hemoperitoneo (Fig 2). Ante la situación de shock hipovolémico, se decide esplenectomía y resección de la cola pancreática, descartándose

Fig 1: ***Imagen axial de TC de abdomen con contraste iv donde se visualiza un hematoma agudo en la cola pancreática (flecha rosa)***

infiltración tumoral en estos órganos tras su análisis histopatológico. Posteriormente, presentó shock hipovolémico de nuevo, en este caso por sangrado de arterias gástricas breves, que precisó embolización urgente por radiología intervencionista (Fig 3). También presentó un tromboembolismo pulmonar, pero dado el contexto clínico de sangrados recientes, se decidió no iniciar anticoagulación. Más adelante, comenzó con deposiciones melénicas y anemización progresiva, con necesidad de varias transfusiones y de gastrectomía vertical urgente por episodio de inestabilidad hemodinámica asociada al cuadro. Finalmente, a pesar de las citadas complicaciones, se consiguió controlar el estado prohemorrágico del paciente y pudo recibir el alta hospitalaria tras 6 semanas de ingreso.

DISCUSIÓN

Lenvatinib es un inhibidor oral de tirosina quinasa que inhibe los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) 1-3, los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) 1-4, el receptor α del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRα), RET y KIT (1–3). Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma diferenciado de tiroides en progresión, localmente avanzado o metastásico, refractario al tratamiento con yodo radioactivo (1).

Lenvatinib ha demostrado su eficacia clínica en el estudio SELECT, un estudio multicéntrico,

Fig 2: ***a). Imagen axial de TC de abdomen con contraste iv donde se observa estallido esplénico atraumático (flecha rosa) con hemoperitoneo (flecha azul). b) Estudio previo normal***

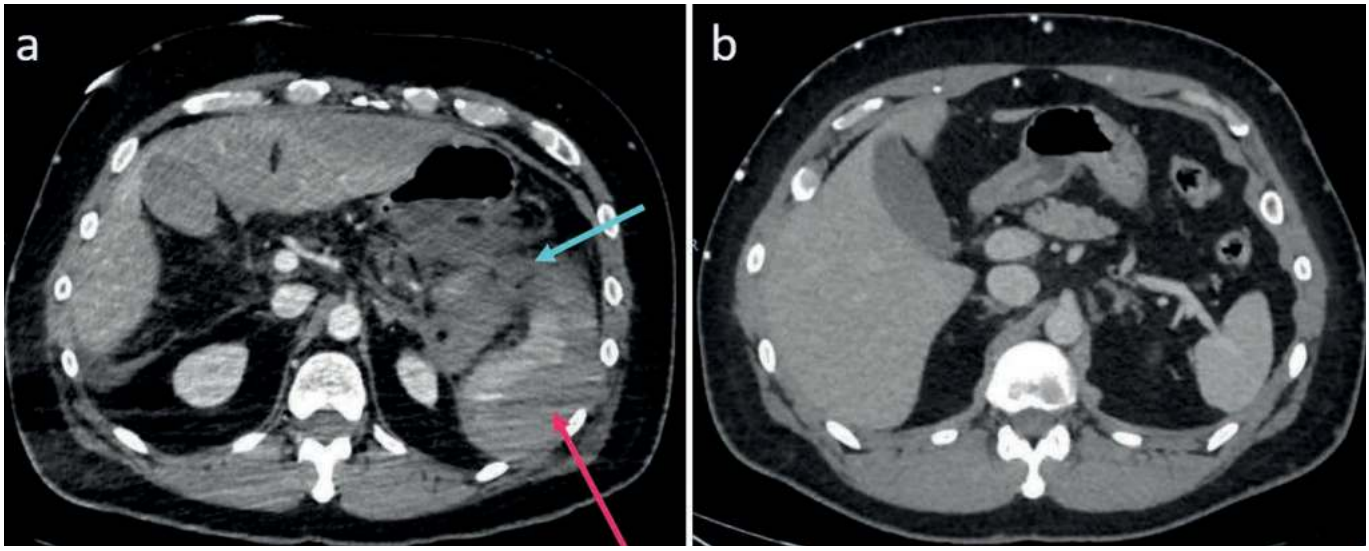
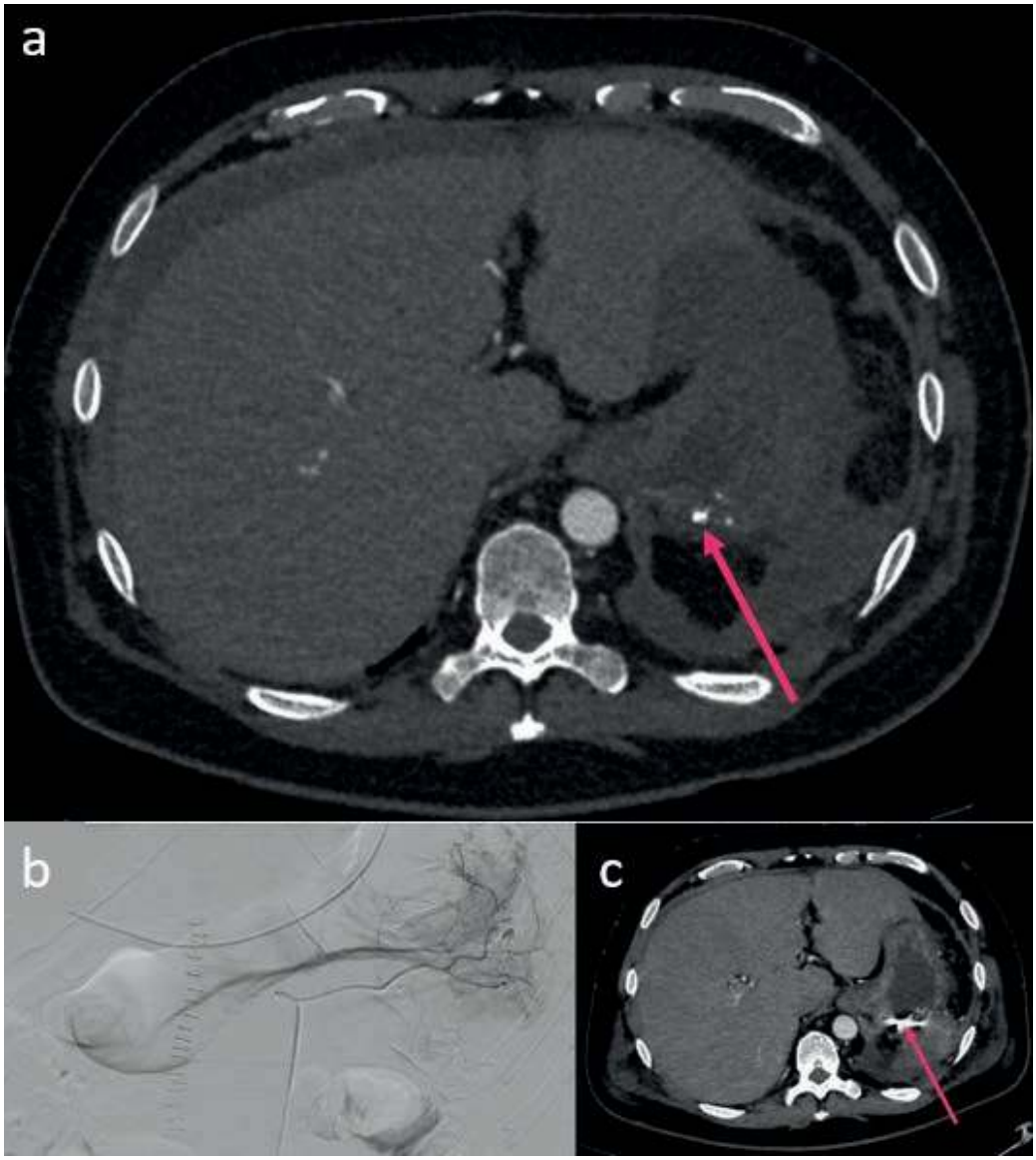


Fig 3: *a) Imagen axial de TC de abdomen donde se visualiza hemorragia aguda gástrica. b) Embolización de arterias gástricas breves. c) Imagen axial de TC de abdomen con contraste postembolización (flecha)*



aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que se llevó a cabo en 392 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides refractario a yodo radioactivo. Este estudio ha observado un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia libre de progresión (SLP) en los pacientes tratados con lenvatinib frente a aquellos tratados con placebo (mediana de SLP de 18,3 meses con lenvatinib frente a 3,6 meses con placebo). Asimismo, se ha demostrado un aumento estadísticamente significativo de la tasa de respuesta (64,8% en el grupo de lenvatinib frente a 1,5% en el grupo de placebo) (1,2).

Sin embargo, lenvatinib no está exento de efectos adversos. Entre las reacciones adversas atribuibles a este tratamiento que, potencialmente, podrían haber ocurrido en este paciente, se encuentra la insuficiencia hepática, catalogada como poco frecuente (entre 1/100 y 1/1000 casos) (1). Sin embargo, dada la elevación de ALT en el control analítico de nuestro paciente a las dos semanas de iniciarse el trata-

miento, de hasta 4 veces por encima del límite superior de la normalidad, parecía prudente la suspensión del mismo.

Asimismo, entre las reacciones adversas asociadas a este tratamiento, encontramos la pancreatitis aguda, catalogada como poco frecuente (entre 1/100 y 1/1000 casos), aunque en nuestro paciente la inflamación del páncreas fue en el contexto de una hemorragia local. La hemorragia como efecto adverso de lenvatinib está catalogada como muy frecuente (más de 1/10 casos), incluyendo epistaxis, sangrado gingival, hemoptisis, petequias, hematuria, hemorragia rectal y hemorragia vaginal (1). Sin embargo, no hemos encontrado en la literatura casos de hemorragia pancreática no tumoral asociada a lenvatinib.

Por otro lado, entre las causas de rotura atraumática de bazo, encontramos principalmente enfermedades infecciosas (como mononucleosis o malaria) y neoplasias hematológicas hasta en la mitad de los casos, siendo poco frecuente por tumores del bazo (4). Tampoco hemos encontrado en la literatura casos de rotura espontánea de bazo no tumoral asociada a este fármaco.

En caso de aparición de efectos adversos graves, y aunque la dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 24 mg/día, la ficha técnica contempla reducciones progresivas de dosis hasta 10mg/día (1). Además, algunos autores proponen individualizar más aún la dosis de lenvatinib en casos de hemorragia grave, con el fin de evitar la suspensión del tratamiento, llegando incluso a informarse una importante respuesta clínica y radiológica con una dosis de lenvatinib de 14 mg cada 3 días (5). Por todo ello, pese a las graves reacciones adversas que ha presentado nuestro paciente, se está valorando reintroducir lenvatinib para intentar conseguir una dosis efectiva sin efectos adversos.

CONCLUSIÓN

Lenvatinib ha demostrado ser una herramienta terapéutica útil en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides refractario al tratamiento con yodo radioactivo. Sin embargo, no está exento de efectos adversos. Además de tener en cuenta los ya descritos en ficha técnica, nos gustaría remarcar que pueden ocurrir otras reacciones adversas graves, como la hemorragia pancreática o la rotura espontánea de bazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lenvima®. Ficha Técnica del medicamento. The European Medicines Agency (EMA). European Public Assesment Report (EPAR).
2. De la Fouchardiere C, Alghuzlan A, Bardet S, Borget I, Borson Chazot F, Do Cao C, et al. The medical treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancers in 2019. A TUTHYREF® network review. Bull Cancer (Paris). 2019 Sep;106(9):812–9.
3. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med. 2015 Feb 12;372(7):621–30.
4. Abbadi SE, Rhouni FZ, Jroundi L. Rupture spontané de la rate: à propos d'un cas et revue de la littérature. Pan Afr Med J. 2017 May 29;27:62.
5. Resteghini C, Locati LD, Bossi P, Bergamini C, Guzzo M, Licitra L. Do not throw the baby out with the bathwater: SELECT a personalized, de-escalated lenvatinib schedule allows response in locally advanced DTC while controlling major drug-related bleeding. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2017 Sep 1;28(9):2321–2.

Caso 20 HIPOGLUCEMIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: LA CULPA NO SIEMPRE ES DE LA INSULINA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Manzanares Córdova, R.; Domínguez Rabadán, R.; López Valverde, M.

- *UCG Endocrinología y Nutrición, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.*

INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia es una emergencia médica común, principalmente como resultado de una complicación de la terapia con insulina y/o hipoglucemiantes orales en diabetes mellitus. En casos raros, la hipoglucemia puede ser una manifestación de enfermedad neoplásica (1).

La hipoglucemia por tumor no de células de los islotes (NICTH, por sus siglas en inglés) es un raro síndrome paraneoplásico encontrado en el entorno de una amplia variedad de tumores benignos y malignos, en el que un tumor secreta factor de crecimiento similar a la insulina II (IGF-II) causando hipoglucemia.

CASO CLÍNICO

Mujer de 74 años con antecedente personal (AP) de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de cinco años de evolución, sin otros AP de interés, en seguimiento habitual por parte de su médico de atención primaria (MAP) y en tratamiento con insulina glargina 40ui cada 24hr y empagliflozina 10mg cada 24hrs, con historia de hipoglucemias severas de 3 meses de evolución precisando por parte de su MAP reducción progresiva de la dosis de insulina basal hasta suspender. A pesar de estar sin insulina desde hace un mes la paciente continuaba con hipoglucemias severas con pérdida del conocimiento por lo que acude a urgencias, a su llegada tras corregir la hipoglucemia ante la necesidad de mantener suero glucosado para evitar hipoglucemias ingresa en medicina interna para estudio. Al interrogatorio dirigido la paciente niega uso de sulfonilurea, disminución de la ingesta oral, perdida de peso o abuso de alcohol. En dicho ingreso se suspende el iSGLT2 a pesar de lo cual la paciente mantiene hipoglucemias por lo que se decide completar estudio con test de ayuno (tabla 1) en el que destaca insulina, glucosa y péptido C bajos. En analítica especifica IGF1 23ng/ml (valor normal 100-310ng/ml), IGFII 375ng/ml (valor normal 350-1000), con una ratio IGF1/IGF2 16:1 (normal <3:1) y cromogranina A de 1021.7ng/ml, los niveles de cortisol y ACTH eran normales, así como los niveles de somatostatina y los Anticuerpos Anti-insulina, también se solicitó el nivel de sulfonilureas que fue negativo. Ante estos resultados nos planteamos la posibilidad de un tumor no insular mediado por IGF-II (NITCH).

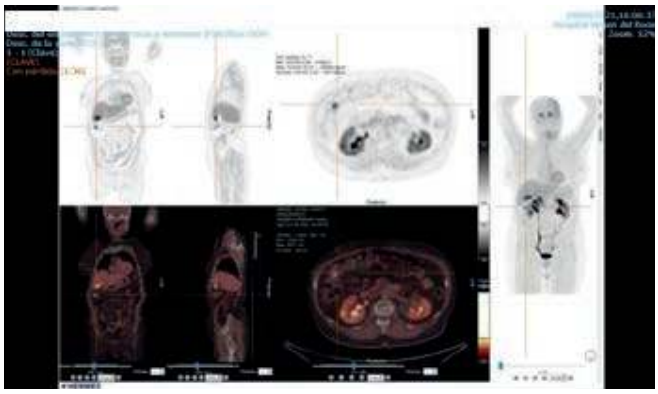
Tabla 1: ***Resultados de test de ayuno***

Glucemia (82-110 mg/dL)	Insulina (2.6-24.9mUI/ml)	Péptido C (1.1 -4.4ng/mL)	Proinsulina (0.00-5.1pmol/L)
45	0.25	0.45	<0.6
49	1.01	0.47	<0.6

Ante la sospecha de un NITCH se realizan pruebas de imagen de localización, en primer lugar se realiza un Tc de abdomen que muestra una área pseudonodular de 9mm en la unión del cuerpo y cola pancreática ligeramente hiperdensa en fase arterial que posteriormente

no se comprueba en resonancia magnética de páncreas ni en ecoendoscopia, siendo ambas negativas, sin embargo en el PET-Tc aparece una lesión hipermetabólica en colón transverso sugestiva de tumor neuroendocrino (TNE) que se reseca vía endoscópica (imagen 1)

Imagen 1: ***PET-Tc F18 Flúor-DOPA***



La anatomía patología se realiza en un centro externo que solo informa de adenoma túbulo-velloso. Una vez resecada la lesión la paciente no vuelve a presentar hipoglucemias por lo que se procede al alta médica. Al mes del alta se valora en consulta externa de Endocrinología y Nutrición, refiriendo resolución de las hipoglucemias, aporta controles con valores ligeramente elevados por lo que se reintroduce tratamiento para la diabetes en este caso un iDPP4, a los 3 meses acude nuevamente a revisión continua sin hipoglucemias, mantiene glucemias basales entre 81-127mg/dl con sitagliptina 100mg c/24 horas y el PET-Tc control es negativo.

DISCUSIÓN

NICTH es un síndrome paraneoplásico raro pero grave que involucra hipoglucemias progresivas en el contexto de una amplia variedad de tumores benignos y malignos, debido a una producción de IGF-II de alto peso molecular (2). Datos sobre la incidencia y prevalencia exactas de NICTH no están disponibles (1).

En los tumores NICTH, es probable que las células tumorales no sean capaces del procesamiento enzimático normal de pro IGF-II al IGF-II maduro que consta de 67 aminoácidos. Como resultado, los tumores secretan pro procesados de forma incompleta de IGF-II como IGF-II grande que consta de 87 amino con actividad potente de insulina como principal causante de hipoglucemia (1,3) a su vez las hormonas contra reguladores como el glucagón y la hormona de crecimiento son inhibidas por el IGFII lo que aumenta el riesgo de hipoglucemia.

Los tumores de origen mesenquimatoso o hepático son los más comúnmente descritos con NICTH (1) pero hay una gran variedad de tumores benignos y malignos asociados, entre ellos el tumor fibroso solitario (SFT) y/o mesotelioma, adenocarcinomas, tumores del estroma intestinal y carcinoma de células claras entre otros.

Fukuda et al (4) en su base de datos publicada encontraron que solo el 48% de los 65 casos recogidos presentó hipoglucemia como manifestación inicial del tumor, mientras que tres casos documentados en la literatura demostraron una mejora dramática o resolución completa de diabetes mellitus preexistente.

El patrón típico de NICTH incluye glucosa baja (<55mg/dL) con niveles bajo simultáneos de insulina/péptido C/proinsulina, los niveles de GH son típicamente bajos y dependiendo de lo específico del ensayo de IGF-II utilizado, los niveles de IGF-II pueden estar elevados o ser normales, incluso si los niveles de IGF-II son normales, los niveles de IGF-I se suprimen por debajo de 100 ng/mL (4), y por lo tanto la proporción de IGF-I está elevada (2) por encima de la proporción molar normal de 3: 1 y a menudo, se acerca o supera 10: 1 (Tabla 2)

Tabla 2: *Diagnostico diferencial de hipoglucemia*

Table 1. Comparison of Laboratory Test Results for Various Etiologies of Hypoglycemia

Diagnosis	Insulin	Proinsulin	C-Peptide	IGF-I	IGF-II	IGF-II:IGF-I Ratio	Pro-IGF-II	OHA Screen	Insulin Antibody
Exogenous insulin	High	Low	Low	Normal	Normal	Normal	Normal	–	–
Insulinoma, post-gastric bypass	High	High	High	Normal	Normal	Normal	Normal	–	–
OHA	High	High	High	Normal	Normal	Normal	Normal	+	–
Insulin autoimmune syndrome	High	High	High	Normal	Normal	Normal	Normal	–	+
IGF-mediated[a]	Low or low-normal	Low or low-normal	Low or low-normal	Low	High or normal	High	High	–	–

Abbreviation: OHA, Oral hypoglycemic agent.

La resección completa del tumor productor de IGFII es el tratamiento más efectivo para NICTH. Sin embargo, si la cirugía no se puede realizar fácilmente, el manejo de la hipoglucemia puede incluir el aumento de la ingesta calórica, infusión de glucosa intravenosa y administración de glucocorticoides.

Las alteraciones metabólicas provocadas por NICTH son completamente reversibles después del éxito extirpación quirúrgica del tumor productor de IGF-II (2).

CONCLUSIÓN

Si bien la evidencia publicada, aunque escasa habla de tumores benignos y malignos asociados al NITCH; no hay nada en la literatura revisada acerca de cuáles tumores benignos muestran asociación con los NITCH. En nuestro caso la clínica y analítica compatible, así como la resolución del cuadro tras la extirpación de la lesión orientan como primera posibilidad a este diagnóstico, será necesario continuar con revisiones y futuros estudios en caso de reaparición de los síntomas

BIBLIOGRAFÍA

1. Jan Willem B de Groot, Bart Rikhof, Jaap van Doorn, Henk J G Bilo, Maarten A Alleman, Aafke H Honkoo and Winette T A van der Graaf. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. Endocrine-Related Cancer (2007) 14; 979–993
2. Timothy W. Bodnar, Maria J. Acevedo, and Massimo Pietropaolo. Management of Non-Islet-Cell Tumor Hypoglycemia: A Clinical Review: J Clin Endocrinol Metab 99: 713–722, 2014
3. Izumi Fukuda, Akira Asai, Tomoko Nagamine, Taro Harada, Kyoko Tanimura-Inagaki, Naomi Hizuka and Hitoshi Sugihara. Levels of glucose-regulatory hormones in patients with non-islet cell tumor hypoglycemia: including a review of the literature: Endocrine Journal 2017, 64 (7), 719-726
4. Fukuda I, Hizuka N, Ishikawa Y, et al. Clinical features of insulinlike growth factor-II producing non-islet-cell tumor hypoglycemia. Growth Hormone & IGF Research 16 (2006) 211–216

Caso 21 SD CUSHING ACTH DEPENDIENTE ECTÓPICO CON TUMOR CARCINOIDE PULMONAR TÍPICO

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Jiménez Jiménez, M.J.; Manzanares Córdova, R.S.

- *Hospital Serranía de Ronda, Ronda, Málaga. UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Juan Ramón Jimenez, Huelva.*

INTRODUCCIÓN

La secreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) por tumores extrahipofisarios es la causa del 15% de los casos de síndrome de Cushing endógeno. En el 60% de los casos el tumor responsable de la secreción ectópica de ACTH es intratorácico. Aquí describimos un caso con un síndrome de Cushing secundario a la secreción ectópica ACTH dependiente con carcinoide pulmonar típico.

CASO CLÍNICO

Mujer de 43 años, remitida desde Atención Primaria (AP) a consulta de Endocrinología por clínica compatible con síndrome de Cushing.

Presentaba hipertensión arterial (HTA) de reciente diagnóstico y era fumadora de 1 paquete/día desde hace más de 20 años.

Recibimos a la paciente en marzo 2021. Refería una historia de 4-5 meses de evolución, de astenia, edemas en manos y pies, trastornos menstruales, hirsutismo y ganancia ponderal involuntaria de 10 kg en los 2 últimos meses. Comentaba a su vez, cefalea que coincidía con picos de HTA de hasta 170/99 mmHg. No diplopía. Su médico inició tratamiento antihipertensivo con amlodipino 5 mg y doxazosina 4 mg.

A la exploración física, presentaba un peso de 76.6 kg y un IMC de 27.7 Kg/m2. Destacaba un fenotipo cushingoide, con plétora facial, aumento grasa retrocervical, obesidad centrípeta y estrías en abdomen.

Se solicitó analítica hormonal completa, cortisol libre urinario de 24h (CLU) y test de Nuggent con los siguientes resultados:

GB 91mg/dl, creat 0.68mg/dl, FG 94, **Na 143 mEq/L, K 2.5* mEq/L** Fe 49*mg/dl, CT 163mg/dl, HDL 64 mg/dl, LDL 88 mg/dl, TG 54 mg/dl, HbA1C 6%, ALB 3.2* g/dl, PCR 4 mg/dl, PL 8.57ng/ml, **TSH 0.294* µUI/mL , FT4 0.58* ng/dL , FT3 2.32pg/ml, ACTH 186* pg/ml, Cortisol basal 60.1* µg/dl, DHEAS 4293*ng/ml, Androstendiona 8.07*ng/ml, FSH 5.7 mUI/mL , LH 0.56 mUI/mL, E2 34pg/ml, testosterona 0.55 ng/ml, ORINA 24 H:** Diuresis 2700ml/24h, **CLU 4209.3 µg/24h**

HG: Hb 11.7*g/dl, VCM 92.8, Leuc 14050* (N 81.6%), plaq 224.000

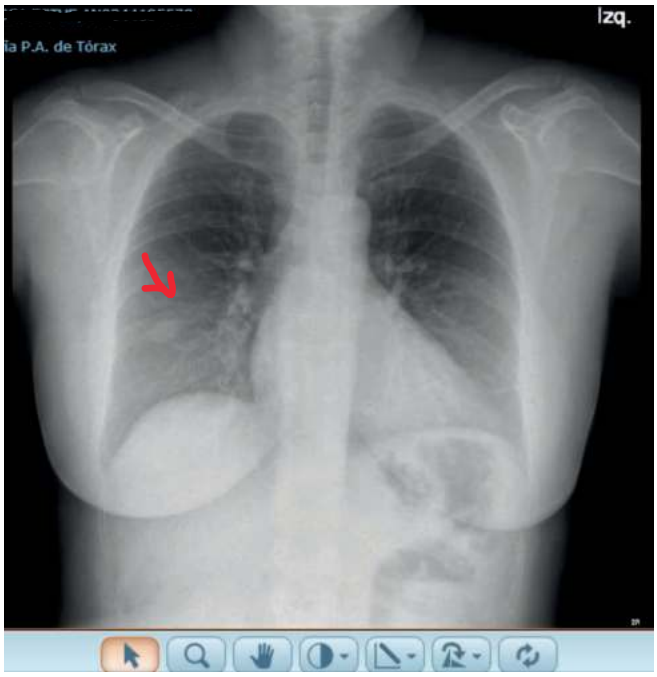
TEST DE NUGGENT: Cortisol 38.5* µg/dl

Con estos resultados se confirmó **la sospecha de hipercortisolismo ACTH dependiente.**

Se añadió al tratamiento espironolactona 25 mg:1-0-0, potasión 600mg: 2-1-2, Eutirox 50 mg: 1-0-0 y Mastical D 500mg/1000 UI: 1-0-1.

Se realizó **una RMN con contraste de silla turca, sin observarse alteraciones radiológicas** significativas. En ese tiempo, la paciente requirió asistencia a Urgencias por clínica de infección respiratoria y disnea, por lo que tenía solicitada una radiografía **(Rx) de Tórax.**

En nuestra consulta de revisión para recogida de resultados, se informó de una imagen nodular **en lóbulo medio (LM) derecho** en la Rx de tórax y en consonancia con la ausencia de hallazgos patológicos en la RMN hipofisaria, se solicitó **TC con contraste de tórax, confirmándose la presencia de un nódulo ovoideo bien definido de 18 x 8,6 mm LM derecho que pudiera corresponder a tumor carcinoide.** Se realizó una Fibrobroncoscopia sin hallazgos endoscópicos y resultados citológicos con ausencia de células neoplásicas. En Gammagrafía con octeótride se confirmó expresión de receptores de somatostatina compatible con dicha sospecha. **Se realizaron pruebas funcionales con resultados compatibles con origen ectópico:**



***Test de supresión fuerte con 8 mg dexametasona en dosis única: (**supresión menor al 50 %)

--> Cortisol basal: 40.8 µg/dl

--->Cortisol tras supresión: 34.9 µg/dl

*** Test de CRH**

--a los 0 min: ACTH 86pg/ml y cortisol 42.1µg/dl

--a los 15 min: ACTH 94.8 pg/ml y cortisol 42.5 µg/dl

--a los 30 min: ACTH 91.3 pg/ml y cortisol 42.5 µg/dl

--a los 60 min: ACTH 74.3 pg/ml y cortisol 44.5 µg/dl

JUICIO CLINICO

*Sd de Cushing ACTH dependiente con muy alta sospecha de origen ectópico:
→Nódulo pulmonar en LM de 18 x 8.6 mm ovoideo, que pudiera corresponder a tumor NE carcinoide.
*Hipopotasemia ya corregida.
*Hipotiroidismo secundario

TRATAMIENTO

Se inició tratamiento preoperatorio con Ketokonazol 200 mg: 1-1-1, aumentándose posteriormente a 2-2-1. Se modificó posteriormente a Metirapona por elevación de transaminasas tres veces el límite superior de la normalidad y se añadió Sandostatin Lar 20 mg: 1 inyección intramuscular cada 4 semanas.

Se presentó el caso en comité multidisciplinar de pulmón y se derivó cirugía torácica una vez realizada el estudio funcional respiratorio.

EVOLUCIÓN

Se realizó lobectomía media y linfadenectomía de grupos 7 y 4 VATS.

ANATOMÍA PATOLÓGICA: TUMOR CARCINOIDE TÍPICO/TUMOR NEUROENDOCRINO GRADO 1 (DIMENSIÓN MÁXIMA: 2,2 C), pT1c. CK AE1/AE3 (+), Cromogranina (+), Sinaptofisina (+), CK20 (-), CK7 (-), ACTH (-), KI 67: 2%.

Tras la intervención, desarrolló una insuficiencia suprarrenal secundaria transitoria, con un cortisol basal de 6. 1 µg/dl a los 3 días del postoperatorio, que se resolvió a los 8 meses tras cirugía (Test de Synacthen con cortisol a los 30 y 60 min 22,2 y 28,11 µg/dl respectivamente). Las alteraciones bioquímicas se resolvieron y se logró una mejoría clínica significativa. En TC de tórax de control a los 3 y 7 meses, sin evidencia de recidiva de enfermedad.

DISCUSIÓN

La mayoría de los tumores endocrinos ectópicos se localizan en el tórax, entre todos los tumores torácicos secretores de ACTH, los más comunes, son los NET bien diferenciados ubicados en los bronquios (anteriormente llamados 'carcinoides') y representan del 20% al 40% de todos los casos de tumores ectópicos (1)

La presentación clínica depende de las características del tumor (diferenciación y diseminación), la edad del paciente y la intensidad y duración del hipercortisolismo. Debe enfatizarse que el fenotipo clínico es muy variable y que la enfermedad de Cushing a veces se asocia con hipercortisolismo intenso y fenotipo clínico severo (2).

El diagnóstico de síndrome de Cushing ACTH-dependiente no suele plantear mayores dificultades dada la gravedad del hipercortisolismo. Se basa en medir los niveles de cortisol libre en orina de 24 h y/o la medición de las concentraciones de cortisol y ACTH basal y/o tras test de supresión con dexametasona (1,3)

Clásicamente, los estudios de imagen se dirigen principalmente a la glándula pituitaria debido a la prevalencia de la enfermedad de Cushing mientras que se realizan varias pruebas bioquímicas, como la CRH y la prueba de dexametasona en dosis altas, cuando los resultados de sugieren una fuente ectópica de ACTH, se realizan estudios de imagen complementarios en busca de un tumor secretor de ACTH ectópica (4). La TC espiral de corte fino de las regiones cérvico-torácica-abdominal y pélvica es fundamental junto con la RM

hipofisaria en el síndrome de Cushing grave dependiente de ACTH (5)

Debido a la expresión frecuente de SSTR tipo 2 en los TNE, se han utilizado durante casi 3 décadas imágenes gammagráficas con pentetreotida de indio 111 como ligando del receptor SSTR (octreoscan) para visualizar tumores endocrinos ectópicos, en estos tumores el octreoscan también puede ser útil para reforzar la hipótesis de la naturaleza neuroendocrina de un tumor identificado en la TC (5), situación que es de especial importancia para el tórax, dada la alta prevalencia de nódulos pulmonares incidentales no endocrinos.

Los inhibidores de la esteroidogénesis, usados solos o combinados, son la primera línea de tratamiento para el hipercortisolismo intenso secundario debido a su eficacia y rapidez de acción. La metirapona es un inhibidor específico del 11-hidroxilas. Dada su corta vida media y farmacocinética, la metirapona debe administrarse en tres de cuatro fracciones diarias, la terapia combinada de metirapona y ketoconazol reduce la producción de cortisol de forma sinérgica y puede usarse para frenar el hipercortisolismo intenso y/o reducir los efectos secundarios inducidos por dosis altas de un fármaco sin disminuir la eficacia reductora de cortisol (6).

Finalmente, la escisión quirúrgica es el tratamiento curativo ideal (1,2,3), si tiene éxito, la cirugía tiene la gran ventaja de detener el hipercortisolismo mientras mantiene la función suprarrenal a largo plazo a pesar de la insuficiencia corticotrópica posoperatoria transitoria.

BIBILIOGRAFÍA:

1. Jacques Young, Magalie Haissaguerre, Oceana Viera-Pinto, Olivier Chabre, Eric Baudin and Antoine Tabarin. Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion, European Journal of Endocrinology (2020) 18, 29-58
2. Tsirona S, Tzanela M, Botoula E, Belenis I, Rondogianni D & Tsagarakis S. Clinical presentation and long-term outcome of patients WITH ectopic ACTH syndrome DUE to bronchial carcinoid tumors:a one-center experience. Endocrine Practice 2015; 21, 1104–1110
3. Aniszewski JP, Young WF, Thompson GB, Grant CS & van Heerden JA. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotropic hormone secretion. World Journal of Surgery 2001; 25, 934–940.
4. Valassi E, Swearingen B, Lee H, Nachtigall LB, Donoho DA, Klibanski A & Biller BMK. Concomitant medication use can confound interpretation of the combined dexamethasone corticotropin releasing hormone test in Cushing's syndrome. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009; 94, 4851–4859
5. Sookur PA, Sahdev A, Rockall AG, Isidori AM, Monson JP, Grossman AB & Reznek RH. Imaging in covert ectopic ACTH secretion: a CT pictorial review. European Radiology 2009
6. Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, Ball S, Munir A, Boelaert K, Chortis V, Cuthbertson DJ, Daousi C, Rajeev SP et al. Effectiveness of metyrapone in treating Cushing's syndrome: a retrospective multicenter study in 195 patients. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2015;100, 4146–4154.

Caso 22 HIPERANDROGENISMO EN MUJER POSTMENOPÁUSICA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Navas Vela, L.I.; Gómez Pino, J.; Vallejo Herrera, M.J.; Ruiz García, I.; Gomes Porras, M.; Bautista Recio, C.

- *Hospital Regional Universitario de Málaga.*

Mujer de 64 años que es derivada a Endocrinología desde Ginecología por alopecia de perfil androgénico y aumento del vello terminal de 2 años de evolución. A ello se unen valores aumentados de estradiol (53 pg/ml) y testosterona (2.23 ng/ml) en sangre. Niega aumento de la masa muscular, agravamiento de la voz o acné.

Como antecedentes de interés, la paciente es obesa, con un IMC de 30.1 y padece de hipertensión arterial y diabetes mellitus diagnosticadas 4 años antes de su primera visita, para las que sigue tratamiento con enalapril y metformina respectivamente. Ha tenido 2 embarazos, con sendos partos por vía vaginal; y tuvo la menopausia a los 52 años. Su madre ha tenido cáncer de mama y de piel y tiene una hermana operada de cáncer de colon a los 52 años.

A la exploración física, se confirma los signos referidos por la paciente. Se localiza el vello terminal en mentón, labio superior, región infraumbilical y muslos; alcanzando un total de 10 puntos en la escala de hirsutismo de Ferriman-Gallwey. No se objetiva otros hallazgos de interés en la exploración y se descartan otras alteraciones hormonales en la analítica sanguínea salvo un incremento de androstendiona en una analítica posterior.

Sospechando un origen ovárico de la clínica y las alteraciones hormonales, se solicita una ecografía transvaginal para valorar los ovarios y una TC de abdomen para valorar las glándulas adrenales. Ante la normalidad de ambas pruebas, y manteniendo la sospecha de patología ovárica, se decide ampliar el estudio con una resonancia magnética. En ella se objetiva un aumento de tamaño de ambos ovarios, así como una disminución de su intensidad, compatible con el diagnóstico de hipertecosis ovárica.

Actualmente, la paciente mantiene un buen control de la tensión arterial y la diabetes con enalapril y metformina; y se ha derivado a Ginecología para valorar ooforectomía bilateral como tratamiento definitivo. En caso de que esta no sea posible o la paciente lo rechace, se planteará tratamiento médico con análogos de GnRH. Mientras tanto, la paciente sigue tratamiento sintomático del hirsutismo con eflornitina.

DISCUSIÓN

El hiperandrogenismo es un cuadro clínico secundario al aumento de las concentraciones de andrógenos circulantes o a la hipersensibilidad de los receptores de estos. Se caracteriza por la presencia de hirsutismo, alopecia androgénica, acné posteriormente a la segunda década de vida y, en los casos más graves, signos de virilización (clitoromegalia, ambigüedad genital, aumento de la masa muscular o agravamiento de la voz) e incluso desfeminización (regresión

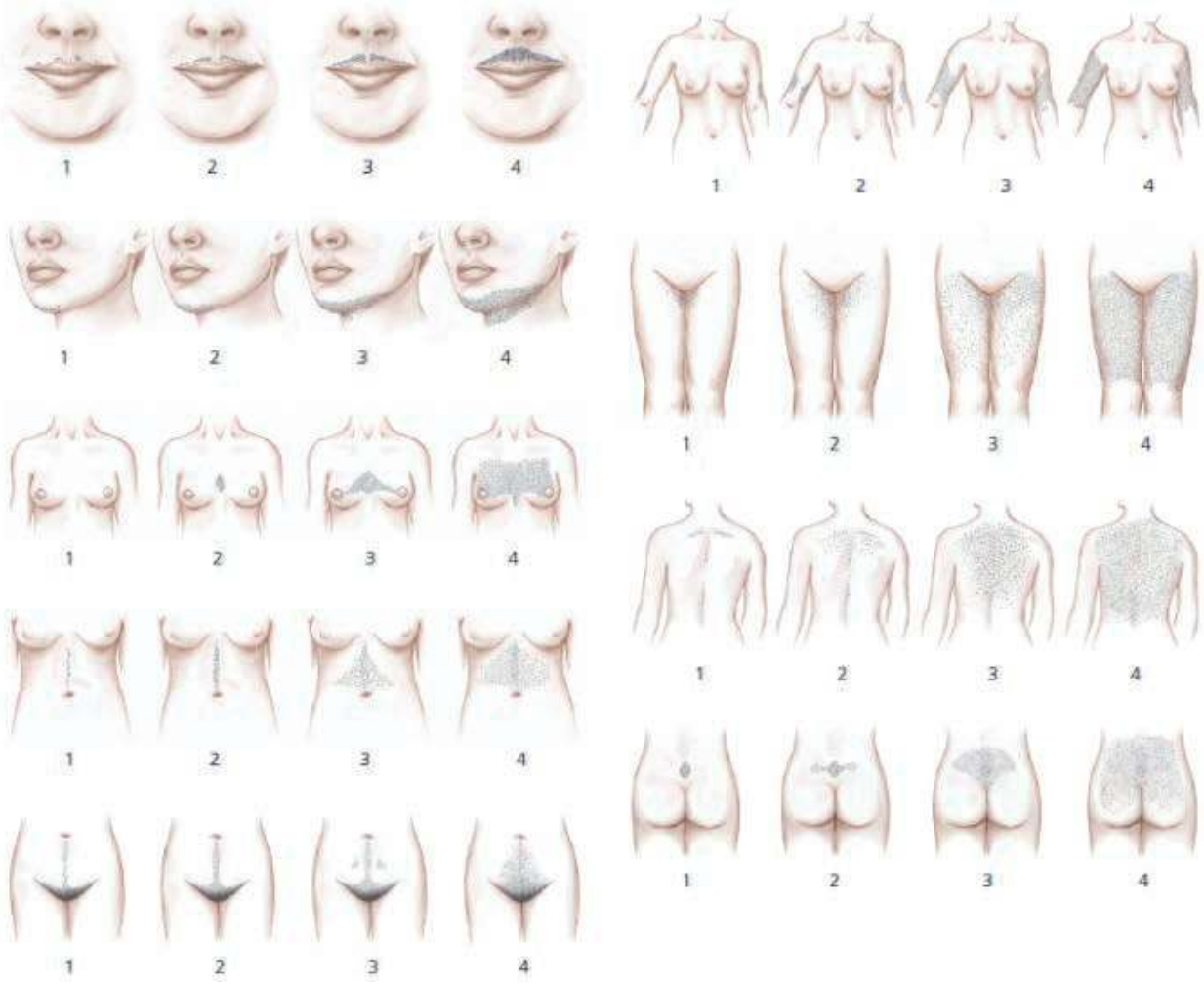
de los caracteres sexuales secundarios femeninos).

El exceso androgénico interfiere con los procesos de reclutamiento y maduración folicular, por lo que también son frecuentes los ciclos anovulatorios y las alteraciones menstruales en forma de oligomenorrea y baches amenorreicos, pudiendo llegar incluso a la infertilidad.

Los niveles aumentados de testosterona también alteran el perfil lipídico, con una reducción del colesterol-HDL y un aumento del colesterol-LDL y los triglicéridos; y favorecen la resistencia insulínica y la hipertensión arterial. Por tanto, aumenta el riesgo de padecer síndrome metabólico, diabetes, obesidad y enfermedades cardiovasculares.

Siempre que se sospeche un posible hiperandrogenismo, se debe comprobar la existencia de signos clínicos y determinar su gravedad por medio de la anamnesis y la exploración física. Para cuantificar la gravedad del hirsutismo es posible usar la escala de Ferriman-Gallwey. Aunque no ha sido validada en mujeres posmenopáusicas, se acepta como patológica una puntuación mayor o igual a 10 en población mediterránea. Asimismo, es conveniente realizar una historia menstrual en la que se recojan menarquia, menopausia, las características de las menstruaciones habituales y las irregularidades que se hayan podido experimentar; así como determinar cambios bruscos de peso que hayan podido ocurrir en algún momento.

Escala de Ferriman-Gallwey. Obtenida de referencia nº 3

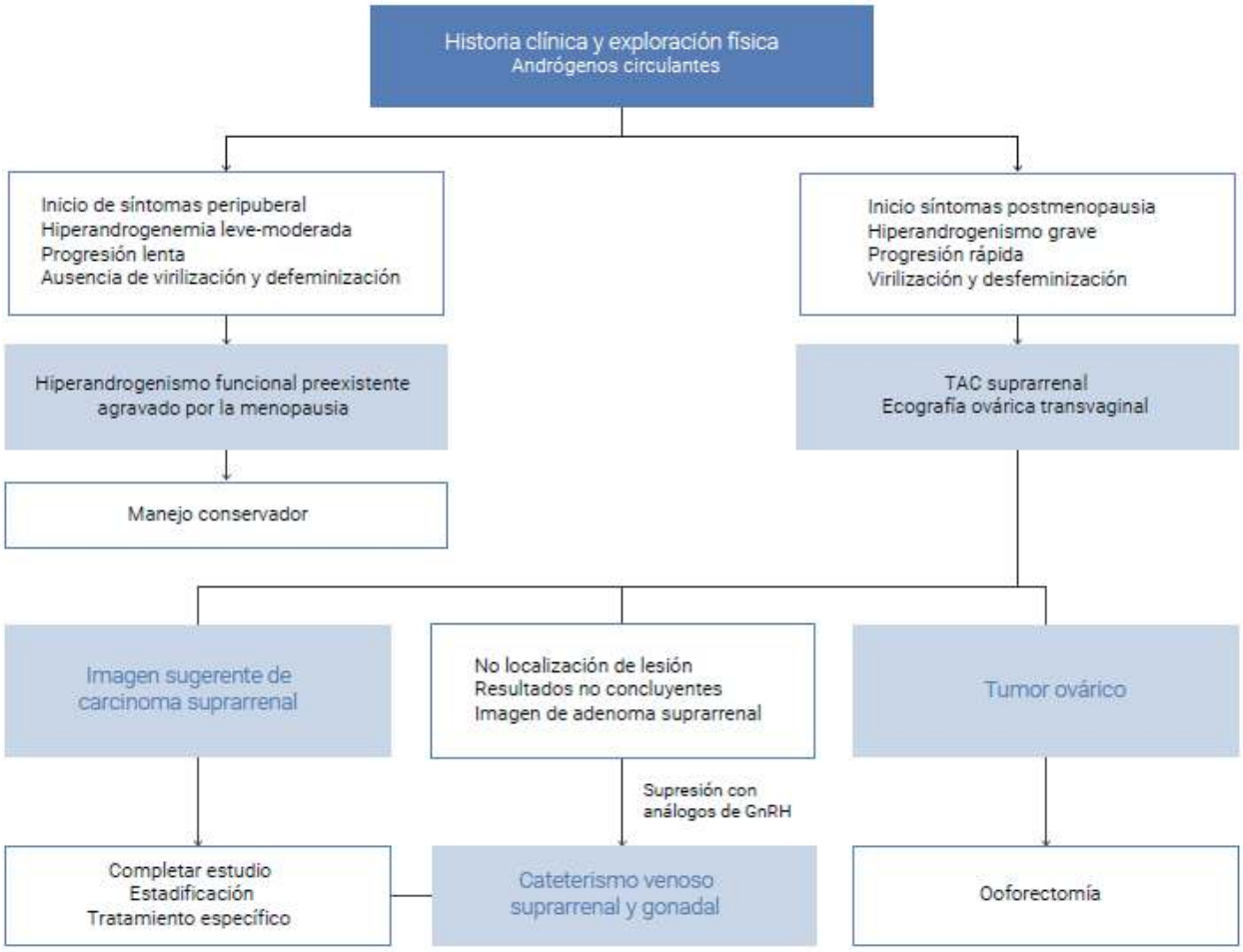


Una vez se ha comprobado la existencia de un verdadero hiperandrogenismo, hay que valorar sus posibles etiologías. Se tendrá en cuenta la etapa de la vida en que los signos han aparecido y la velocidad con que estos se han instaurado y progresado. En el caso de la mujer posmenopáusica, la mayor parte de las veces se corresponden con casos de hiperandrogenismo funcional en los que previamente ya ha habido una excesiva secreción androgénica. Esta se manifiesta o agrava en el climaterio debido a los nuevos desequilibrios en la secreción hormonal propios de esta etapa de la vida, en la que acontece un aumento relativo de los niveles de andrógenos frente a los de estrógenos. Otras causas son la hipertecosis ovárica, que cursa con hiperandrogenismo grave y resistencia insulínica; y los tumores productores de andrógenos, poco frecuentes pero que siempre deben ser sospechados en aquellos casos en los que los signos de hiperandrogenismo aparezcan de forma repentina, especialmente si van acompañados de virilización.

La medición de los niveles de testosterona total y DHEAS en sangre es útil para valorar la posibilidad de un origen tumoral de la hiperproducción androgénica. Unos valores de testosterona total superiores a 150-200 ng/dl y/o una DHEAS superior a unos 700 µg/dl orientan a esta procedencia. La prueba de supresión con GnRH puede utilizarse para determinar un origen ovárico del exceso de testosterona, aunque su uso es limitado a la hora de distinguir entre hipertecosis y tumores ováricos.

En nuestro caso, el debut de la clínica con posterioridad a la menopausia y unos niveles de testosterona total de 2.23 ng/ml (223 ng/dl) nos llevan a descartar enfermedad tumoral, aunque estos niveles también son compatibles con la hipertecosis ovárica. Para ello, se realizan pruebas de imagen: una TC de glándulas suprarrenales para descartar un carcinoma adrenal, y una ecografía transvaginal para descartar un tumor ovárico. Con resultados negativos de ambas pruebas, se opta por recurrir a una tercera prueba, la RMN abdominal, con mayores sensibilidad y especificidad que la ecografía en la detección de patología ovárica. La imagen que esta prueba arroja es de unos ovarios aumentados de tamaño con una reducción de la intensidad en T1 y T2 y ausencia de realce con contraste, resultado compatible con el diagnóstico de hipertecosis ovárica.

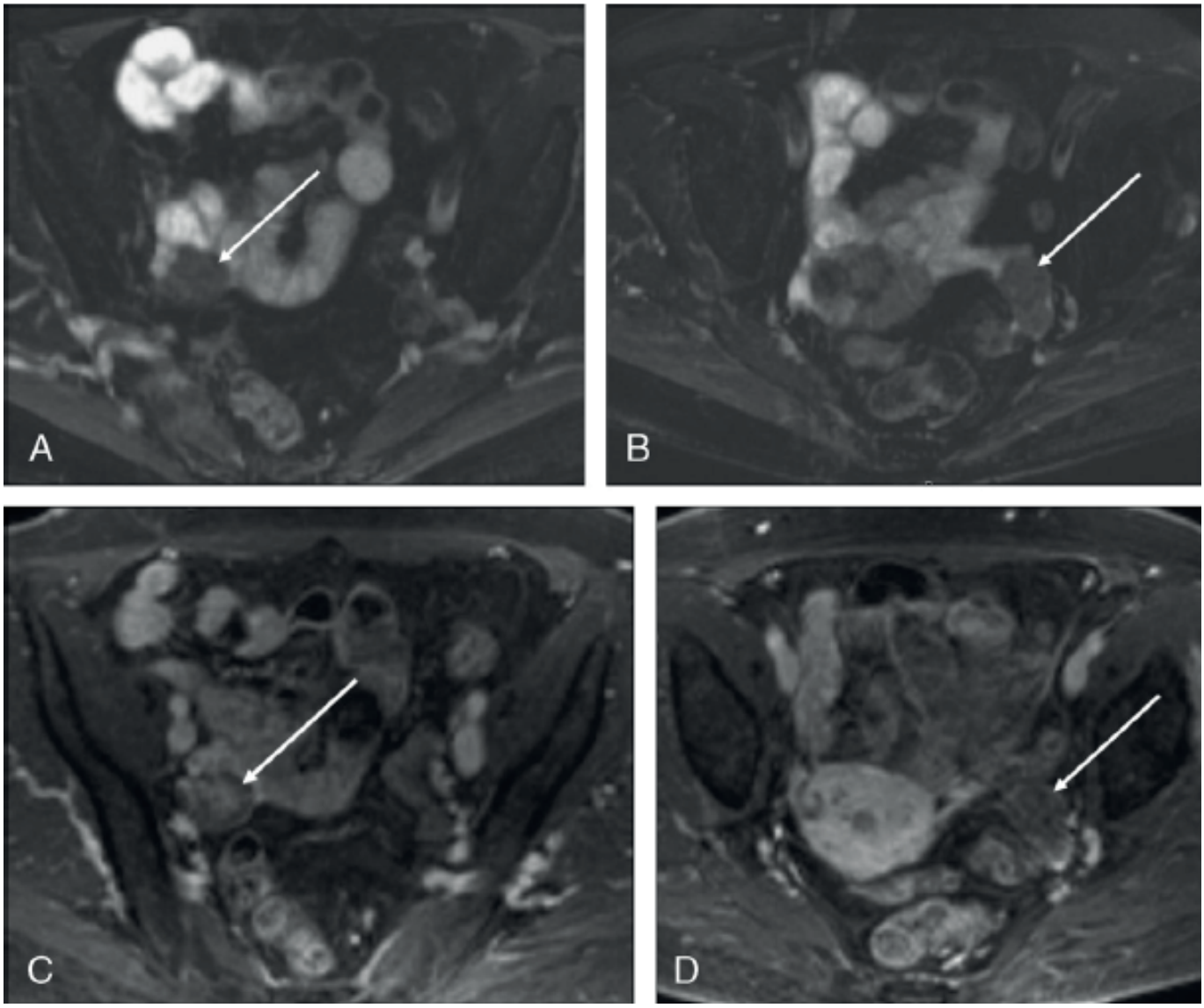
Algoritmo diagnóstico del hiperandrogenismo en la mujer posmenopáusica. Obtenido de la referencia nº 1



La hipertecosis ovárica es responsable del 9.3% de los casos de hiperandogenismo en mujeres posmenopáusicas. En esta entidad, el hiperandrogenismo es una consecuencia de una producción aumentada de andrógenos en las células del estroma ovárico, favorecida por los niveles aumentados de gonadotropinas propios del climaterio y que también es promovida por la hiperinsulinemia secundaria a la resistencia insulínica que suele coexistir en esta patología y que también favorece el síndrome metabólico. Su presentación clínica puede solaparse con la del síndrome de ovario poliquístico, hasta el punto de que se puede considerar a la hipertecosis una forma grave de este. La sintomatología también puede asemejar la de un tumor productor de andrógenos, pero su presentación suele ser más larga y progresiva, empezando con frecuencia en el periodo premenopáusico.

Es habitual que los ovarios superen los 10 cm3, un tamaño excesivo en las mujeres posmenopáusicas, en las que se considera elevado un volumen superior a 4 cm3. Suelen estar aumentados los niveles de estrógenos y de testosterona (mayor a 150 ng/dl) en ausencia de elevación de otros andrógenos. Estos niveles aumentan el riesgo de sufrir hiperplasia y carcinoma endometrial.

Hipertecosis ovárica en una imagen de resonancia magnética nuclear. Obtenida de referencia nº 2



El tratamiento definitivo de la hipertecosis ovárica es la ooforectomía bilateral. Cuando esta no es posible, o si la paciente lo prefiere, puede tratarse médicamente por medio de análogos de GnRH. Es destacable el papel de la resistencia insulínica en la fisiopatología de la hipertecosis ovárica y las complicaciones metabólicas que pueden derivar de ella. Por tanto, especialmente en aquellas pacientes en que no se lleve a cabo un tratamiento definitivo, es capital la importancia de adoptar un estilo de vida saludable, reducir el peso e incluso utilizar fármacos antidiabéticos, lo que no solo reducirá las complicaciones metabólicas, sino que contribuirá a reducir los niveles de testosterona.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de hiperandrogenismo debe ir siempre precedido de una adecuada historia clínica y exploración que verifique la presencia de síntomas y signos clínicos compatibles y que determine la gravedad de estos. La edad de aparición de la clínica, su ritmo de progresión y los valores analíticos de las hormonas androgénicas orientarán el diagnóstico y la

elección de las pruebas complementarias necesarias para llegar a él.

BIBLIOGRAFÍA

1. Luque Ramírez M, Escobar-Morreale HF. Hiperandrogenismo. En: Manual de Endocrinología y Nutrición de la SEEN [Internet]. SEEN, 2015 [citado 2022 Jul 09]. Disponible en: https://manual.seen.es/article?id=55114ced-8cb0-4c4f-936c-44fe-ac18103c.
2. Rosenkrantz, A. B., Popiolek, D., Bennett, G. L., & Hecht, E. M. Magnetic Resonance Imaging Appearance of Ovarian Stromal Hyperplasia and Ovarian Hyperthecosis. Journal of Computer Assisted Tomography. 2009; 33(6), 912–916.
3. Yoldemir T. Postmenopausal hyperandrogenism, Climacteric. 2021; 25:2, 109-117.
4. Zaman A, Rothman MS. Postmenopausal hyperandrogenism: evaluation and treatment strategies. Endocrinol Metab Clin North Am. 2021 Marzo; 50(1): 97–111.

Caso 23

STRUMA OVARII MALIGNO. CUANDO EL I131 Y LA CIRUGÍA YA NO SON UNA OPCIÓN

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

De Lara Rodríguez, I; Dueñas Disotuar, S; Romero Lluch, A; Navarro González, E.

- *Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. UGEN Endocrinología y Nutrición.*

INTRODUCCIÓN

El struma ovarii (SO) es un tumor de células germinales donde al menos el 50% es tejido tiroideo y representa entre el 2-3% de todos los teratomas de ovario.(1,2) La mayoría son benignos, sin embargo, se ha descrito una prevalencia del 5% de Struma Ovarii malignos.(1)

Se diagnostican entono a la cuarta y sexta década de la vida y debido a su rareza, el diagnóstico es complejo(3) La cirugía es la primera opción de tratamiento, pero aún se debate el tratamiento adyuvante.(4)

Presentamos el caso de un Struma Ovarii maligno con el objetivo de discutir las opciones de tratamiento.

CASO CLÍNICO

Mujer de 64 años con antecedentes de obesidad, DM2 y cirrosis hepática por VHC secundaria a trasfusión tras histerectomía y anexectomía derecha a los 29 años por restos placentarios.

En 2013, se detecta incidentalmente en TC una masa ovárica izquierda, solido-quística de 10x13 cm. Es intervenida realizándose una anexectomía izquierda. Se halló una neoplasia teratomatosa en la que un 95% era tejido tiroideo con datos de malignidad, infiltración vascular y rotura de la cápsula ovárica. Dados los hallazgos, se realizó tiroidectomía total sin datos de neoplasia en el estudio anatomopatológico.

Se administraron 100mCi de I131 encontrándose solo captación a nivel cervical, compatible con restos postquirúrgicos, presentó tiroglobulina estimulada de 6,37ng/ml.

Al año de esta dosis y por tiroglobulina basal elevada (Tg 5,47ng/ml), se realiza un segundo rastreo objetivándose un aumento marcado de Tg estimulada (TgE 114 ng/ml) y captación a nivel cervical paramedial derecha, por lo que se administran 140mCi de I131 [IMAGEN 1]. Los niveles de Tg permanecieron detectables tras esta dosis (Tg 3,95ng/ml), por lo que se realizaron dos nuevos rastreos con I131, gammagrafía ósea y TC de cuello, tórax y abdomen, todos negativos. Finalmente, en 2016 se realiza PET/TC 18FDG en el que no se encontraros captaciones patológicas.

En 2018, tras nuevo ascenso de Tg (6,85ng/mL) se solicita nuevo PET-18FDG donde se objetiva captación patológica a nivel de la arteria ilíaca interna izquierda de 1,4x1,3 cm y un SUVmáximo de 10,8 que se acompaña de otros depósitos patológicos subcentimétricos en planos inmediatamente superiores. Teniendo en cuenta la sospecha de recidiva, se realiza linfadenectomía pélvica izquierda mediante laparotomía. En la anatomía patológica se objetivan dos ganglios linfáticos sin datos de neoplasia.

Imagen 1: ***Rastreo con I131. Captación en lecho tiroideo y a nivel cervical paramedial derecha***

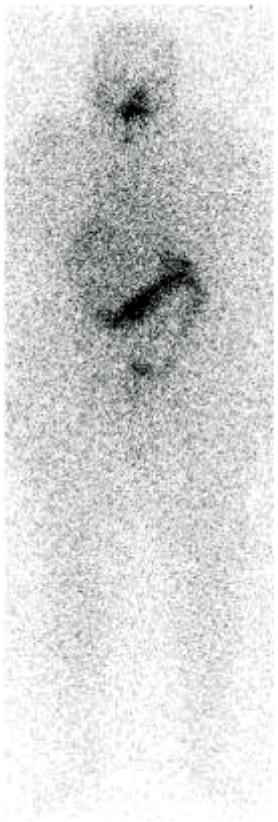


Imagen 2: ***PET-18FDG captación patológica a nivel de la arteria ilíaca interna izquierda (2,6x3,4cm, SUVmax de 18,26)***

En 2019 con Tg 51,4 ng/mL se realiza PET-18FDG constatandose aumento del tamaño de la lesión captante (2,6x3,4cm, SUVmax de 18,26). [IMAGEN 2] Se revisó el caso en comité de tumores ginecológicos diciéndose reintervención, sin embargo, la lesión fue inextirpable. Se realizó biopsia intraoperatoria confirmándose recidiva de carcinoma papilar.

Tras 3 años estable, actualmente, la paciente presenta Tg 242ng/mL que se acompaña de crecimiento en último TC (5cm) sin metástasis a distancia. Además, en el último año, ha presentado un síndrome coronario agudo que ha precisado la colocación de un Stent.

Teniendo en cuenta la situación clínica actual, volvió a comentarse en comité conjunto de tumores ginecológicos y tiroideos en el que se descartó el inicio de inhibidores de la tirosin quinasa debido a las comorbilidades de la paciente y se optó por tratamiento radioterápico local con intención de estabilización de la enfermedad.

DISCUSIÓN

Los struma ovarii malignos presentan características histológicas similares a los cánceres de tiroides; *Ayhan et al*(5) revisaron 178 pacientes donde 16 presentaban malignidad; la mayoría (72,5%) eran carcinomas papilares como en el caso expuesto. Las metástasis a distancia son poco comunes (5%) y asientan en pulmón, hueso e hígado(4,6)

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son el dolor abdominal y la masa pélvica que puede acompañarse de ascitis. Similar al caso,

la mayoría de las pacientes se diagnostican de forma incidental por otra prueba de imagen(7) .

Se ha propuesto una clasificación del riesgo de recurrencia en los SO malignos. Los factores asociados a una supervivencia libre de progresión disminuida fueron la menor edad, el diámetro tumoral > 95 mm, patrones histológicos distintos al carcinoma papilar e invasión vasculolinfática(5). Otros estudios proponen que la presencia de BRAF mutado es factor de mal pronóstico(8)

Así, *Hinshaw et al (*9) sugirió que aquellas pacientes de bajo riesgo (tumores de menos de 2 cm, confinados y sin características histológicas de escasa diferenciación) fueran tratadas solo con supresión de TSH mientras que aquellas de alto riesgo precisarían tiroidectomía total y tratamiento ablativo con I131.

No hay consenso sobre el tratamiento óptimo, aunque está establecido que la primera opción de tratamiento debe ser quirúrgica mediante la extirpación de la lesión.(10)

Las metástasis ováricas de un carcinoma de tiroides son extremadamente raras (0,06%) por lo que la tiroidectomía total se plantea para poder tratar con I131 y monitorizar los niveles de tiroglobulina como en el caso.(11) Es controvertida la tiroidectomía total y el tratamiento con I131 en pacientes de bajo riesgo; en una revisión de 57 casos de SO sin signos de invasión, en el 87,7% solo se extirpó la lesión y presentaron una tasa de recurrencia combinada del 7,5 % a los 25 años.(12)

En caso de enfermedad metastásica resistente a I131 o recurrencias sin posibilidad de abordaje quirúrgico, es necesario valorar otras opciones terapéuticas. Los inhibidores de la tirosin-quinasa como Sorafenib o Lenvatinib impiden la proliferación e invasión tumoral. Han demostrado mejorar la supervivencia general en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides avanzado. (13)Sin embargo, solo hay un caso publicado de una niña de 14 años con SO maligno refractario a I131 con enfermedad ósea metastásica en la que tras el inicio de Lenvatinib, se consigue estabilidad de la enfermedad.(14) Los principales efectos secundarios de estos fármacos, la comorbilidad de la paciente y la ausencia de metástasis a distancia se desestimaron su uso.

Hay escasa evidencia del tratamiento con radioterapia externa sobre los SO malignos, sin embargo, se han descrito casos en los que la radioterapia sobre las metástasis de SO ha conseguido una inhibición del crecimiento tumoral(15). La paciente recibió 50Gy sin toxicidad ni incidencias. Aun no se ha evaluado la respuesta bioquímica ni radiológica.

Concluimos que aquellas pacientes de alto riesgo con tumores grandes, con características histológicas de riesgo e invasión capsular deberían someterse a tratamiento agresivo para prolongar el tiempo libre de progresión.

BIBILIOGRAFÍA

1. Kondi-Pafiti A, Mavrigiannaki P, Grigoriadis C, Kontogianni-Katsarou K, Mellou A, Kleanthis CK, et al. Monodermal teratomas (struma ovarii). Clinicopathological characteristics of 11 cases and literature review. Eur J Gynaecol Oncol. 2011;32(6):657–9.
2. Dunzendorfer T, deLas Morenas A, Kalir T, Levin RM. Struma ovarii and hyperthyroidism. Thyroid. 1999 May;9(5):499–502.
3. Ayhan A, Yanik F, Tuncer R, Tuncer ZS, Ruacan S. Struma ovarii. Int J Gynaecol Obstet. 1993 Aug;42(2):143–6.
4. DeSimone CP, Lele SM, Modesitt SC. Malignant struma ovarii: a case report and analysis of cases reported in the literature with focus on

survival and I131 therapy. Gynecol Oncol. 2003 Jun;89(3):543–8.

5. Ayhan S, Kilic F, Ersak B, Aytekin O, Akar S, Turkmen O, et al. Malignant struma ovarii: From case to analysis. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2021 Sep 1;47(9):3339–51.
6. Makani S, Kim W, Gaba AR. Struma Ovarii with a focus of papillary thyroid cancer: a case report and review of the literature. Gynecol Oncol. 2004 Sep;94(3):835–9.
7. Yoo SC, Chang KH, Lyu MO, Chang SJ, Ryu HS, Kim HS. Clinical characteristics of struma ovarii. J Gynecol Oncol. 2008 Jun;19(2):135–8.
8. Wolff EF, Hughes M, Merino MJ, Reynolds JC, Davis JL, Cochran CS, et al. Expression of benign and malignant thyroid tissue in ovarian teratomas and the importance of multimodal management as illustrated by a BRAF-positive follicular variant of papillary thyroid cancer. Thyroid. 2010 Sep;20(9):981–7.
9. Hinshaw HD, Smith AL, Desouki MM, Olawaiye AB. Malignant transformation of a mature cystic ovarian teratoma into thyroid carcinoma, mucinous adenocarcinoma, and strumal carcinoid: a case report and literature review. Case Rep Obstet Gynecol. 2012;2012:269489.
10. Shrimali RK, Shaikh G, Reed NS. Malignant struma ovarii: the west of Scotland experience and review of literature with focus on postoperative management. J Med Imaging Radiat Oncol. 2012 Aug;56(4):478–82.
11. Logani S, Baloch ZW, Snyder PJ, Weinstein R, LiVolsi VA. Cystic ovarian metastasis from papillary thyroid carcinoma: a case report. Thyroid. 2001 Nov;11(11):1073–5.
12. Marti JL, Clark VE, Harper H, Chhieng DC, Sosa JA, Roman SA. Optimal surgical management of well-differentiated thyroid cancer arising in struma ovarii: a series of 4 patients and a review of 53 reported cases. Thyroid. 2012 Apr;22(4):400–6.
13. Brose MS, Worden FP, Newbold KL, Guo M, Hurria A. Effect of Age on the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in the Phase III SELECT Trial. J Clin Oncol. 2017 Aug 10;35(23):2692–9.
14. Taha T, Abu-Sini H, Billan S. Tyrosine kinase inhibitor treatment and long-term follow-up for metastatic malignant struma ovarii. Pediatr Hematol Oncol. 2022 May 3;1–7.
15. Kobayashi K, Imagama S, Tsunekawa S, Hosokawa K, Watanabe M, Ito Z, et al. Spinal metastasis from struma ovarii: case report and review of the literature. Asian Spine J. 2015 Apr;9(2):281–5.

Caso 24 ESTUDIO GENÉTICO EN HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Alhambra Expósito, M.R.; Barrera Martín, A.; Muñoz Jiménez, C.; Gálvez Moreno, M.A.

- *UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba*

CASO CLÍNICO

Paciente de 57 años que es derivada a consulta de endocrino en 2017 por hipercalcemia. Entre sus antecedentes destaca un hiperparatiroidismo primario (HPP) por adenomas paratiroideos inferiores intervenido hace años; y una nefrectomía izquierda en 2005 por litiasis. Sin otros antecedentes de interés. En ese momento sin tratamiento.

Se solicita analítica, en la que se observa: calcio corregido 10,9 mg/dl, función renal conservada, paratohormona (PTH) 134 pg/ml, calcidiol 52 ng/ml, resto normal; calcio en orina de 24 horas normal. Ante los hallazgos compatibles con HPP, se pide estudio de localización. En la ecografía se describen ambos lóbulos tiroideos de tamaño normal. El lóbulo tiroideo derecho presenta en su mitad caudal un nódulo de 25mm, sólido isoecógeno, bien definido. No se aprecian nódulos ni crecimiento de glándulas en área teórica de glándulas paratiroides. En la gammagrafía de paratiroides no se aprecian alteraciones. Con las pruebas de localización negativas se plantea seguimiento médico.

En 2019, dado que los niveles de calcio comienzan a subir (11,9 mg/dl) se inicia tratamiento con cinacalcet 30 mg/día y se repiten pruebas de localización. En esta ocasión en la ecografía se describe que ambos lóbulos tiroideos presentan tamaño normal con varios nódulos espongiformes o sólidos isoecógenos (TI-RADS 1/3), siendo los nódulos mayores de alrededor de 15mm en ambos lados. Posterior al polo caudal del lóbulo tiroideo derecho se visualiza un nódulo sólido de 8x6x4 mm, compatible con adenoma de glándula paratiroides inferior derecha. Y en las imágenes planares precoces y estudio SPECT-TC se observa una captación homogénea del radiotrazador el parénquima tiroideo. En las imágenes planares tardías se produce el lavado completo del radiotrazador en el parénquima tiroideo con persistencia de depósito focal de MIBI que sugiere la presencia de tejido paratiroideo hiperfuncionante. En el SPECT-TAC se confirma dicho hallazgo y se localiza anatómicamente en situación caudal y posterior al polo inferior del LTD. Se decide intervención quirúrgica, con extirpación de paratiroides inferior derecha, que se confirma en anatomía patológica.

En la reevaluación al mes de la cirugía se mantiene PTH alta con niveles de calcio corregido por proteínas en torno a 10,9 mg/dl.

En este contexto, se solicita estudio genético y nuevo estudio de imagen. En la ecografía, se describe el tiroides sin cambios, no se observa glándula paratiroidea descrita en ecografía previa. El SPECT-TC es negativo. Dado que los estudios de localización son negativos, se plantea estudio con PET – colina, pues los niveles de calcio están en aumento (última revisión 11,9 mg/dl), precisa de nuevo tratamiento con cinacalcet y hay una hipercalciuria franca. En el PET- colina se describe una captación de tres glándulas: inferior izquierda y ambas supe-

riores. En el estudio genético se describe una mutación c.1546 del C en el gen MEN 1 localizado en la región 11q13, variante patogénica compatible con neoplasia endocrina múltiple tipo 1.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

El HPP es una enfermedad endocrinológica relativamente frecuente, con una incidencia de 1/500-1000. La incidencia es mayor en mujeres, con una ratio de 3:1. El perfil típico es una mujer postmenopáusica. Si aparece en la edad temprana, es importante considerar la posibilidad de una endocrinopatía genética, como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) o tipo 2 (MEN2).

En el 80% de los casos, el HPP se debe a un adenoma benigno de paratiroides. Con menor frecuencia, aproximadamente del 10-15% de los casos, el HPP se debe a una hiperplasia de las cuatro glándulas. Esta hiperplasia puede ser esporádica o asociada a una enfermedad genética.

La mayoría de las guías aconseja realizar estudio genético si:

- Edad joven.
- Enfermedad multiglandular.
- Carcinoma de paratiroides.
- Adenoma atípico.
- Familiares de primer grado con HPP o hipercalcemia.

El estudio genético se puede hacer en sangre periférica, generalmente no se recomienda en células del tumor paratiroideo, ya que hasta en un 50% de dichos tumores se puede encontrar mutaciones somáticas en el gen MEN1 en pacientes con HPP no familiar o esporádico.

Alrededor del 10% de los pacientes con HPP presentan una mutación en uno de los 11 siguientes genes: MEN1, MEN2 y MEN3, MEN4, HPT-JT, HPP familiar aislado, Hipercalcemia hipocalciúrica familiar tipo 1, 2 o 3 o hiperparatiroidismo primario neonatal severo.

En cuando al diagnóstico de localización, sólo deben usarse para guiar al cirujano una vez que se ha realizado el diagnóstico de HPP. Las que usan habitualmente con la gammagrafía con tecnecio s-99m-sestamibi (con o sin SPECT) y la ecografía. La primera es especialmente útil si hay sólo una glándula afectada, pero es menos exacta si hay afectación multiglandular. La negatividad y/o discordancia en dos de estas pruebas de primera línea exige imágenes de mayor precisión, para reducir la probabilidad de exploración cervical bilateral o reintervención. El PET con 18F-Fluorometilcolina tiene indicación para la localización de las glándulas paratiroides en HPP persistente o recurrente, así como en la localización de paratiroides ectópicas no visualizadas mediante ecografía y/o gammagrafía.

En el caso de nuestra paciente, los padres habían fallecido y no tenia hermanos por lo que solicitamos estudio genético a sus hijos. Solo uno de ellos tenía la misma mutación que la madre, e iniciamos estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manual del residente de la SEEN. 150. Hiperparatiroidismo primario, asintomático y normocalcémico.

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

3. Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. Endocr Pract. 2012;15(5):781-790.

4. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99.

5. El-Hajj Fuleihan G, Arnold A. Parathyroid carcinoma. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.

6. Isidro ML, Ruano B. Biochemical effects of calcifediol supplementation in mild, asymptomatic, hyperparathyroidism with concomitant vitamin D deficiency. Endocrine. 2009;36:305-310.

7. Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. In: Rosen CJ, editor. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Eight Edition. John Wiley & Sons; 2013;543-551.

8. Tucci JR. Vitamin D therapy in patients with primary hyperparathyroidism and hypovitaminosis D. Eur J Endocrinol. 2009;161:189-193.

Caso 25 PRESENTACIÓN INFRECUENTE DE NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

López Valverde, M.E. (1); Domínguez Rabadán, R. (1); Manzanares Córdova, R. (1); Rodríguez Ortega, P. (1); Serrano Mira, A. (2); Carrasco Salas, P. (2)

- *(1) Servicio de Endocrinología y Nutrición, hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva.*
  (2) Servicio de Genética, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva.

INTRODUCCIÓN

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM2) es un síndrome de herencia autosómica dominante causada por una mutación activadora del protooncogén RET. Se clasifica en NEM2A, NEM2B y carcinoma medular de tiroides familiar. La prevalencia total de las variantes de NEM2 es de aproximadamente 1/35.000 habitantes, siendo el subtipo NEM2A el 95% de los casos. NEM2A se manifiesta principalmente con carcinoma medular de tiroides (CMT), que suele preceder al feocromocitoma y al hiperparatiroidismo en varios años. El estudio genético es necesario para diagnosticar al caso índice y familiares, además de permitir relacionar el genotipo y fenotipo, de cara al manejo terapéutico. La variante p.V804M es la más frecuentemente asociada con CMT.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 32 años, natural de Marruecos, sin alergias conocidas ni consumo de tóxicos, que acude a consultas por antecedente de suprarrenalectomía bilateral. Aunque no aporta informes, refiere que la intervención tuvo lugar en 2007 en su país y que desde entonces está con tratamiento corticoideo (30 mg de prednisona repartida en 3 tomas y fludrocortisona 1 comprimido cada 48 horas). A la anamnesis, la paciente refiere pérdida de peso sin especificar en los últimos meses, no se toma la tensión arterial (TA) en domicilio y no refiere otra clínica asociada.

La analítica general aportada desde Atención Primaria era anodina, con glucemia, función renal e iones sin alteraciones. A la exploración física, la TA era 93/52 mmHg y el IMC 23.1 kg/m2. En esta primera consulta se sustituye prednisona por hidroaltesona 20 mg por la mañana y 10 mg a media tarde, y se pauta fludrocortisona 1 comprimido al día. Así mismo, ante la sospecha de trasfondo genético, se solicita un análisis en dicha unidad así como una extracción de sangre y orina de 24 horas.

El hemograma y la bioquímica general con iones, calcemia y paratohormona eran normales, sólo destacando HbA1c 6.1% (en probable relación con sobredosificación corticoidea). El estudio hipofisario era normal salvo ACTH 216.1 pg/ml (valores normalidad 4.7-48.8). La orina de 24 horas mostraba un incremento en normetanefrinas (822 µg/24h, valores de normalidad: 0-444 µg/24h) así como un leve aumento en dopamina (510 µg/24h, valores de normalidad: 0-390 µg/24h). Los demás valores de catecolaminas y metanefrinas estaban en rango normal.

El estudio genético detectó una variante patogénica en el gen RET: c.2410G>4 (p.V804M) (NM_020975.69). Por tanto, la paciente fue

diagnosticada de MEN2. Al no encontrar características marfanoides a la exploración física, se descartó la variante MEN2B.

Con el diagnóstico de MEN2A y la analítica de orina, se solicitó una gammagrafía con I-123 MIBG de cuerpo completo y abdomen (sin hallazgos relevantes), así como una ecografía tiroidea con nódulo de 4 mm y categoría TI-RADS4.

La analítica a posteriori con calcitonina, renina, cromogranina A y antígeno carcinoembrionario era normal.

Actualmente la paciente está pendiente de valoración en cirugía así como del estudio genético de sus progenitores. Se recomendó el estudio de esta variante para evaluar si se trataba de una variante heredada o una mutación de novo.

DISCUSIÓN

La NEM2 está causada por una mutación en heterocigosis activadora del protooncogén RET (10q11.2) en la línea germinal que codifica el receptor de membrana RET de tirosina quinasa. Las manifestaciones clínicas están relacionadas con los subtipos del síndrome (NEM2A y NEM2B) y dependen de la mutación específica en el gen RET.

Aunque el CMT afecta a todas las formas de NEM2 y suele ser la primera manifestación de la enfermedad, la presentación inicial con feocromocitoma aparece en el 12-25% casos[1]. De hecho, en una serie de pacientes con MEN2 publicada, este porcentaje fue aún menor (6% pacientes[2]).

Los feocromocitomas y paragangliomas son los tumores más frecuentemente asociados con un trasfondo genético, encontrándose una mutación germinal en el 30% de los pacientes[3]. En el caso de NEM2, los paragangliomas son infrecuentes y los feocromocitomas suelen ser benignos, multifocales y bilaterales.

Debido a que en NEM2 existe una fuerte correlación genotipo-fenotipo entre mutaciones del gen RET y la clínica del paciente, es posible la estratificación del riesgo del paciente y la actuación terapéutica a seguir. Las guías de la American Thyroid Association (ATA) dividen las mutaciones RET en distintos niveles de riesgo para CMT[4]. La variante p.V804M de nuestro caso es la variante patogénica más común en RET asociada con CMT. Las Directrices ATA colocan a esta variante en la categoría de riesgo moderado, con la recomendación de tiroidectomía en portadores heterocigotos en la infancia, siempre que se cumplan ciertos criterios clínicos y bioquímicos[5]. A pesar de ello, las estimaciones de la penetrancia del CMT específica por edad varían ampliamente y la recomendación de tiroidectomía es cada vez más controvertida debido a la baja penetrancia de CMT (4%), recientemente evaluada la variante RET p.V804M en una cohorte[6]. Estos autores indican que la tiroidectomía profiláctica puede ser inapropiada para individuos en los que se detecta la variante p.V804M y no presenta antecedentes familiares de CMT, ya que indican que esta variante implica un riesgo de por vida de CMT del 4%. No obstante, aunque más estudios parecen indicar que el riesgo de CMT es bajo en la mencionada mutación[7], sigue siendo imprescindible el seguimiento y la intervención oportuna en función de la calcitonina.

Con respecto al feocromocitoma, aunque el riesgo de malignidad es bajo en aquellos casos asociados a mutación RET, pueden recurrir hasta el 17% de los casos, por lo que el seguimiento es de por vida[8].

CONCLUSIONES

Hasta en el 94% de los casos, el feocromocitoma aparece de manera simultánea o después del CMT (manifestación más frecuente y precoz en NEM2).

Debe realizarse un estudio genético en pacientes con antecedentes familiares o personales de feocromocitoma/paraganglioma (tumores multifocales/bilaterales, menores de 45 años o sospecha de síndrome hereditario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Welander J, Soderkvist P, Gimm O (2011) Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. Endocr Relat Cancer 18:R253–R276.
2. Thosani S, Ayala-Ramirez M, Palmer L, Hu MI, Rich T, Gagel RF, Cote G, Waguespack SG, Habra MA, Jimenez C (2013) The characterization of pheochromocytoma and its impact on overall survival in multiple endocrine neoplasia type 2. J Clin Endocrinol Metab 98:E1813–E1819.
3. Dahia PL (2014) Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. Nat Rev Cancer 14:108–119.
4. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee NY, Machens A, Moley JF, Pacini F et al (2015) Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma.
5. Ghazani AA, Breen KM, Dwan M, et al. Unexpected Pathogenic RET p.V804M Variant Leads to the Clinical Diagnosis and Management of Medullary Thyroid Carcinoma. Am J Case Rep. 2020;21:e927415.
6. Loveday C, Josephs K, Chubb D, Gunning A, Izatt L, Tischkowitz M, Ellard S, Turnbull C. p.Val804Met, the Most Frequent Pathogenic Mutation in RET, Confers a Very Low Lifetime Risk of Medullary Thyroid Cancer. J Clin Endocrinol Metab, November 2018, 103(11):4275–4282.
7. Alzahrani AS, Alswailem M, Alghamdi B, Rafiullah R, Aldawish M, Al-Hindi H. Controversy on the management of patients carrying RET p.V804M mutation. Endocrine. 2022;75(2):478-486.
8. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin PF (2005) Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab 90:2110–2116.

Caso 26

SIEMPRE DEBEMOS PENSAR QUE PUEDE HABER ALGO MÁS". ENFERMEDAD DE CUSHING Y UNA RARA LIPODISTROFIA HEREDITARIA PARCIAL TIPO 6 ASOCIADA A RETINOSIS PIGMENTARIA, COEXISTENCIA DE AMBAS ENFERMEDADES EN UNA SOLA PACIENTE

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Rodriguez Ortega, P.; López Valverde, M.E.; Carrasco Salas, P. (*) Rebollo Pérez, I.

- *(*) U.G.C. Servicio de Endocrinología y Nutrición. U.G.C. Laboratorio Análisis clínicos. Departamento Genética.**

Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes lipodistróficos son un conjunto heterogéneo de trastornos habitualmente raros, que tienen en común la deficiencia selectiva e irreversible del tejido adiposo en ausencia de deprivacion nutricional o estado catabólico.

Etimológicamente, la palabra Lipodistrofia procede del griego Lipo (que significa grasa), Dis (que significa mala) y –trofo (que significa alimentación), es decir "mala alimentación de la grasa". De una forma más adecuada, podría decirse que Lipodistrofia hace referencia a aquellos trastornos en los que el tejido adiposo, la grasa, tiene una estructura y/o función defectuosa o alterada.

Las lipodistrofias constituyen entidades nosológicas que son, exceptuando la asociada al VIH, extremadamente infrecuentes, pero que, en general, tiene graves consecuencias para las personas que las padecen, tanto porque pueden reducir de forma significativa su esperanza de vida, como porque a menudo se asocian a complicaciones en diferentes órganos y sistemas, y porque siempre conducen a alteraciones en el aspecto físico. De hecho, estos trastornos están asociados en muchos casos a formas graves de síndrome metabólico, síndromes de resistencia a la insulina, en relación a un estado de hipoleptinemia, con manifestaciones clínicas como un síndrome de ovario poliquistico, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia severa y esteatohepatitis entre sus complicaciones metabólicas más frecuentes.

El mecanismo patogénico está causado por un depósito anormal de grasa que no se puede almacenar en los depósitos subcutáneos y la perdida de tejido adiposo con frecuencia resulta en una disminución de leptina, lo que interfiere con las señales de hambre-saciedad y a menudo conduce a hiperfagia. El exceso de calorías se almacena como grasa en el hígado y en el tejido muscular, Lo cual, resulta en las complicaciones ya mencionadas, como resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y esteatosis hepática.

La extremada rareza de estos síndromes, hacen que sean mal conocidos, su diagnóstico sea tardío y que no se hayan desarrollado tratamientos curativos.

Desde el punto de vista de su clasificación, se clasifican de acuerdo a la extensión de la perdida de grasa en generalizadas (LG), parciales (LP) y localizadas; y, de acuerdo a si etiología, en congénitas y adquiridas. Tabla 1.

Recientemente, se ha estimado a partir de búsquedas en grandes bases de datos de registros médicos electrónicos que, excluyendo la lipodistrofia relacionada con el VIH, la prevalencia mundial de lipodistrofia en 3,07 casos por

Tabla 1: *Clasificación de las Lipodistrofias*

Congénitas	Tipo de herencia
Generalizadas (Síndrome de Berardinelli-Seip)	
Tipo 1 (*AGPAT2*)	AR
Tipo 2 (*BSCL2*)	AR
Tipo 3 (*CAV1*)	AR
Tipo 4 (*PTRF*)	AR
Asociada a *PPARG*	AR
Parcial Familiar	
Tipo 1 o Síndrome de Köbberling	AD/Poligénica
Tipo 2 o Enfermedad de Dunnigan (*LMNA*)	AD
Tipo 3 (*PPARG*)	AD
Tipo 4 (*PLIN1*)	AD
Tipo 5 (*CIDEC*)	AR
Tipo 6 (*LIPE*)	AR
Asociada a *AKT2*	AD
Asociada a *PCYT1A*	AR
Asociada a *ADRA2A*	AD
Asociada a *MFN2*	AD

millón de habitantes (0,23 casos/ millón para la lipodistrofia generalizada [LG] y 2,84 casos/ millón para la lipodistrofia parcial [LP]). A través de búsquedas bibliográficas, se estimó que la prevalencia de LG y LP era de 0,96 y 1,67 casos por millón de habitantes, respectivamente [Chiquette 2017].

La LDPF tipo 6 [Farhan 2014, Carboni 2014, Zolotov 2017] es una lipodistrofia parcial muy infrecuente de aparición tardía (2ª-3ª década) debido a variantes bialélicas en el gen LIPE que se asocia con lipomatosis múltiple o con acúmulos anormales de grasa en el cuello, el área supraclavicular, las axilas, el área debajo del tríceps, espalda, abdomen y labios mayores. La lipoatrofia afecta principalmente a las nalgas, caderas y extremidades inferiores. Llamativamente, estos pacientes pueden presentar una distrofia muscular progresiva que se manifiesta como debilidad proximal en las extremidades inferiores, aunque también puede afectar a la cintura escapular, aumento de la creatin quinasa y cambios distróficos en la biopsia muscular. Como en el resto de las LDPF no es infrecuente la diabetes mellitus, la hipertrigliceridemia y la esteatosis hepática de aparición en la madurez.

En el caso de las lipodistrofias parciales, particularmente la lipodistrofia parcial familiar, debido al acúmulo de grasa en cara y cuello, puede llevar a confundirla con el síndrome de Cushing. No obstante, en el síndrome de Cushing no hay lipoatrofia en las extremidades sino una distribución anormal de la grasa corporal [Rockall 2003], como tampoco hipertrofia muscular o musculatura bien definida ni flebomegalia. En todo caso, tanto en la sospecha de hipercortisolismo crónico como de acromegalia, las

Imagen 1

pruebas bioquímicas correspondientes permiten descartarlas con seguridad.

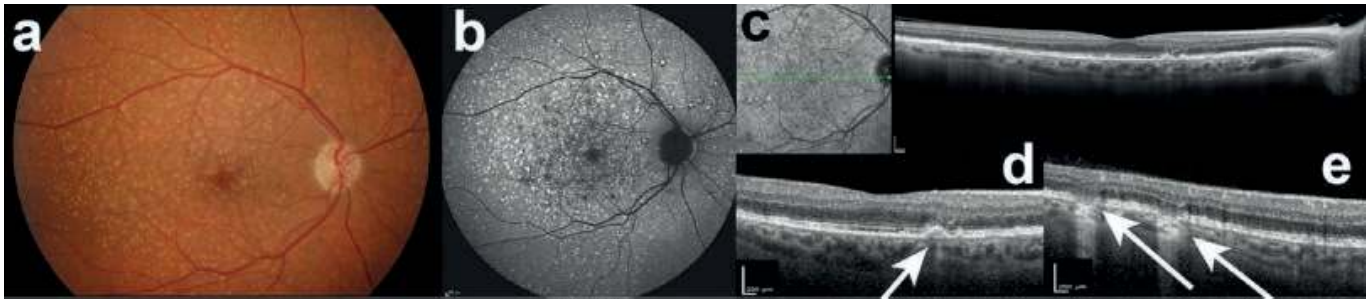
Presentamos un caso clínico con la coexistencia de los dos síndromes clínicos, Lipodistrofia y Enfermedad de Cushing, en asociación con Retinosis pigmentaria.

Presentamos el caso de una paciente, con Fenotipo cushingoide, distribución asimétrica de la grasa con áreas de lipomatosis, ver flechas,

Imagen 1. Clínicamente presenta diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia severa y alteraciones visuales con diagnóstico de retinosis pigmentaria (Imagen 2) , en el diagnóstico diferencial por su fenotipo, se evidencian datos de hipercortisolismo bioquímico ACTH dependiente, confirmado un Macroadenoma hipofisario en la RNM, la paciente es sometida a una resección Trasesfenoidal del adenoma , confirmándose la presencia de un Adenoma hipofisario productor de ACTH en la Inmunohistoquimica con receptores ACTH + en el tumor.

En un principio, nos parecía raro asociar la retinosis pigmentaria a la Enfermedad de Cushing, además cuando la paciente había sido sometida a múltiples estudios campimetricos, por pensar que se pudieran relacionar las alteraciones oftalmológicas con alteraciones por su macroadenoma o restos, hechos estos descartados. No encontramos reportes entre asociación de retinosis pigmentaria y Síndrome de Cushing ACTH dependiente. Solicitamos estudio genético de retinosis pigmentaria en nuestro centro. De ello, se nos informa que se han detectado dos cambios genéticos importantes en otros genes: Un cambio en homocigosis en el gen LIPE (c.551C>A (p.S184*). Este gen se ha relacionado con lipodistrofia parcial tipo 6, de herencia autosómica recesiva. Es por ello que concluimos el caso como una paciente portadora de una mutación en el gen LIPE asociada a Lipodistrofia parcial y a su vez a retinosis

Imagen 2



pigmentaria en una paciente con Adenoma de Cushing intervenido.

Imagen de fondo de ojo multimodal oftalmológica de la paciente C. Imagen de fondo de ojo (a) que muestra múltiples manchas amarillas con bordes irregulares diseminadas en la mácula y retina periférica media. El disco óptico y la vasculatura retiniana tienen un aspecto normal. Autofluorescencia de fondo de onda corta (b). La mayoría de las manchas son intensamente autofluorescentes. Las manchas más grandes están rodeadas por un halo hipofluorescente. Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (c, d, e). Las manchas corresponden a elevaciones en forma de montículo del epitelio pigmentario de la retina llenas de contenido iso-hiperreflectante. La interrupción de la zona elipsoide y la membrana limitante interna se observan en el vértice de la mancha (d, flecha). Hay interrupciones focales de las capas exteriores de la retina (e, flechas)

BIBLIOGRAFÍA

- Chiquette E, Oral EA, Garg A, Araújo-Vilar D, Dhankhar P (2017) Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. Diabetes Metab Syndr Obes 10:375–383
- Farhan SM, Robinson JF, McIntyre AD, Marrosu MG, Ticca AF, Loddo S, Carboni N, Brancati F, Hegele RA (2014) A novel LIPE nonsense mutation found using exome sequencing in sib- lings with late-onset familial partial lipodystrophy. Can J Cardiol 30:1649–1654.
- Carboni N, Brancati F, Cocco E, Solla E, D'Apice MR, Mateddu A, McIntyre A, Fadda E, Mura M, Lattanzi G, Piras R, Maioli MA, Marrosu G, Novelli G, Marrosu MG, Hegele R (2014) A partial lipodystrophy associated with muscular dystrophy of unknown genetic origin. Muscle Nerve 49: 928-930.
- Zolotov S, Xing C, Mahamid R, Shalata A, Sheikh-Ahmad M, Garg A (2017) Homozygous LIPE mutation in siblings with multiple symmetric lipomatosis, partial lipodystrophy, and myopathy. Am J Med Genet A 173:190–194.
- Rockall AG, Sohaib SA, Evans D, Kaltsas G, Isidori AM, Monson JP, Besser GM, Grossman AB, Reznek RH (2003) Computed tomography assessment of fat distribution in male and female patients with Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol 149:561-567.
- Guia practica para el diagnóstico y tratamiento de las Lipodistrofias infrecuentes. David Araujo-vilar, Sofia Sanchez Iglesias, Cristina Guillin-Amarelle. AELIP 2018.ISBN: 978-84-09-06483-0

Caso 27 EN EL OJO DE LA TORMENTA TIROIDEA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Alonso Gallardo, S.P.; Gomes Porras, M.; Soria Utrilla, V.; Morillas Jiménez, V., Millán García, G.

- *Hospital Regional Universitario de Málaga.*

INTRODUCCIÓN

La crisis tirotóxica es una complicación aguda y potencialmente mortal, en la que se produce una expresión exagerada de los síntomas de tirotoxicosis pudiendo llegar a desencadenar un fallo multiorgánico [1]. Se estima que la mortalidad asociada a esta entidad es del 8 al 25% a pesar del tratamiento [2]. La insuficiencia hepática grave es una forma infrecuente de presentación, por ello en el diagnóstico será clave tener un alto grado de sospecha y determinar la función tiroidea, ya que no siempre el paciente tendrá un diagnóstico previo que nos oriente, pudiendo ser incluso su forma de debut [3].

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 40 años, sin antecedentes personales de interés, que consultó por ictericia, malestar general, dolor en hipocondrio derecho, edematización de miembros inferiores, ascitis y pérdida de peso. Negaba consumo de tóxicos, productos de herboristería o uso de contrastes yodados. A la exploración destacaba ictericia franca, flapping tremor, febrícula, exoftalmos bilateral, bocio grado 3 y taquicardia con latido hiperdinámico; alcanzando 50 puntos en la escala de Burch y Wartofsky.

En la analítica destacaba patrón de colestasis con hiperbilirrubinemia franca a expensas de

Figura 1: ***Paciente con bocio grado 3 e ictericia***

bilirrubina directa (bilirrubina total 34,70mg/dL y directa 26,93mg/dL), alanina transaminasa 91 U/L (7-40), aspartato transaminasa 104 U/L (13-40), gamma glutamiltransferasa 305 U/L (15-85), fosfatasa alcalina 534 U/L (45-117), proteínas totales 4.26 g/dL (5.7-8.2), albúmina 2.08 g/dL (3.4-4.8), tiempo de tromboplastina parcial activada de 35,7 segundos (20.6-31) y tiempo de protrombina normalizado (INR) de 3.04 (0.8-1.2). Los estudios serológicos para virus, bacterias, parásitos hepatotropos y de autoinmunidad hepática fueron negativos. Se realizó una ecografía abdominal en la que se visualizó un hígado ligeramente aumentado de tamaño con venas suprahepáticas ingurgitadas sin evidencia de lesiones ocupantes de espacio y con presencia de ascitis. El estudio de la función tiroidea mostró: tiroxina libre (T4L) 137,92pmol/L (11.00-22.00), triyodotiro-

nina libre (T3L) 21,60pmol/L (3.10-6.80), hormona estimulante del tiroides (TSH) 0,010µUI/mL (0.400-5.000) y anticuerpos anti-receptor de TSH (TSI) 38,25UI/mL (<2). En la ecografía tiroidea se evidenció tiroiditis con elevada vascularización de la glándula y el ecocardiograma reportó insuficiencia mitral moderada con prolapso mitral, insuficiencia tricúspidea leve y dilatación biauricular y del ventrículo derecho, lo que contribuía a la sobrecarga hídrica; sin dilatación del ventrículo izquierdo y con fracción de eyección conservada.

Tras estos resultados, fue diagnosticado de crisis tirotóxica en paciente con enfermedad de Graves no conocida y oftalmopatía grave asociada, por lo que ingresó en la unidad de cuidados intensivos. Allí se inició tratamiento con hidrocortisona, carbimazol, Lugol® y propranolol, con el objetivo de conseguir una normalización del perfil tiroideo previo a la realización de una tiroidectomía total. El tratamiento con radioyodo, además de estar contraindicado por la oftalmopatía severa, no hubiese sido efectivo debido al bloqueo tiroideo conseguido con la disolución de Lugol®.

Tras la intervención, donde fue necesario realizar una traqueostomía profiláctica, el paciente permaneció en la Unidad de Cuidados Intensivos hasta que se logró normalizar el perfil tiroideo y la función hepática, así como el cierre de la traqueostomía. Finalmente fue dado de alta con función hepática normalizada y tratamiento sustitutivo con levotiroxina. Además, se derivó a consultas externas de cardiología para evaluación y seguimiento de la función cardiaca tras la normalización del perfil tiroideo, pero no se realizó un ecocardiograma de control previo al alta hospitalaria.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El caso clínico expuesto muestra una forma de presentación de crisis tirotóxica muy infrecuente: el fallo hepático agudo grave con colestasis sintomática. La disfunción hepática asociada a la enfermedad tiroidea puede variar desde una pequeña elevación asintomática de las enzimas hepáticas hasta la presencia de una disfunción grave asociada a una marcada elevación de los niveles de bilirrubina [4], sobre todo de la forma conjugada.

El mecanismo exacto por el cual se produce el daño hepático en pacientes con tirotoxicosis no está claro. La hiperbilirrubinemia podría deberse a la acción directa de las hormonas tiroideas en el metabolismo de la bilirrubina (donde se elevaría sobre todo la forma indirecta). Sin embargo, si lo que se produce es una elevación a expensas de bilirrubina directa, puede estar en relación con la existencia de insuficiencia cardiaca concomitante, que conlleva un deterioro de la oxigenación hepática por disminución del flujo arterial y congestión venosa, produciéndose así colestasis con acúmulo de bilirrubina directa [5]. Finalmente, si este deterioro en la oxigenación se mantiene en el tiempo, provocaría la necrosis del área centrolobulillar lo que ocasionaría un aumento marcado de los niveles de transaminasas que un inicio puede ser leve-moderado.

En el caso de nuestro paciente, aunque el estado hipercatabólico producido por las hormonas tiroideas pudo ocasionar un aumento de los niveles de bilirrubina y disfunción hepática, el principal factor desencadenante de la hepatopatía colestásica probablemente fue la concomitancia con insuficiencia cardiaca. Sin embargo, la normalización de la función hepática tras la tiroidectomía total apoya la hipótesis de la influencia de la tirotoxicosis en la patogénesis de la colestasis del paciente.

El fallo hepático agudo asociado a la crisis tirotóxica constituye un auténtico desafío, en el que hay que tener un alto grado de sospecha para poder instaurar el tratamiento de forma precoz y así poder evitar un desenlace fatal. Por lo que es de vital importancia incluir a la crisis tirotóxica dentro del diagnóstico diferencial de las causas de insuficiencia hepática aguda. Algo especialmente importante ante antecedentes conocidos de disfunción tiroidea, aunque también en aquellos sin antecedentes, pero con signos y síntomas compatibles con el exceso de hormona tiroidea, como era el caso de nuestro paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sarlis NJ, Gourgiotis L. Thyroid emergencies. Rev Endocr Metab Disord. 2003 May;4(2):129–36.
2. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2016 Oct 1;26(10):1343–421.
3. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. Endocrinol Metab Clin North Am. 2006 Dec;35(4):663–86.
4. Hayat MH, Moazzam Z, Ziogas IA, Yousaf A, Hayat M. Thyroid Storm Presenting as Acute Liver Failure in a Patient with Graves' Disease. Cureus. 2020 Sep 9;12(9):e10333.
5. Parodi R, Montero J, Ferretti MV, Chiganer G, Lema S, Ferrado M, et al. Asociación entre hipertiroidismo y patología hepática. Presentación de dos casos y revisión de la literatura. Gländ Tir Paratir. 2008;(17):28–33.

Caso 28 PRESENTACIÓN INFRECUENTE DE CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Oliva Fernández, L. (1); Vázquez Rojas, P. (1); Damas Fuentes, M. (2), 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

El cáncer medular de tiroides surge a partir de las células parafoliculares o C de la glándula tiroides y representa entre el 1-2% de los cánceres de tiroides. Su baja prevalencia conlleva una baja sospecha diagnóstica, lo que se ve acentuado cuando la presentación clínica no es la habitual. Es por ello que la mayoría de los casos son diagnosticados en un estadio avanzado comprometiendo la supervivencia de los pacientes.

CASO CLÍNICO

Varón de 79 años sin antecedentes familiares antecedentes destacables de cardiopatía valvular tipo regurgitación mitral grave por mecanismo restrictivo con disfución sistólica moderada que consulta en urgencias en marzo/22 por disnea y edemas en miembros inferiores de 1 mes de evolución, síndrome constitucional, cuadro de deposiciones líquidas y dolor lumbar con limitación para la movilidad sin respuesta a analgesia de primer y segundo escalón.

Se cursa ingreso para estudio en Medicina Interna donde se realiza TC dorso-lumbar en el que se objetivan fracturas osteoporóticas como causa del dolor lumbar y TC de tórax y abdomen objetivando masa hepática de 10cm y adenopatías cervicales, mediastínicas y abdominales en rango de malignidad que sugiere como primera posibilidad un hepatocarcinoma multicéntrico vs colangiocarcinoma metastásico. Se completa estudio de extensión con TC cervical en el que se describe un conglomerado adenopático en espacio cervical VI izquierdo que alcazan los 7cm y lesión hipodensa de 11mm en lóbulo tiroideo izquierdo. Tras dichos hallazgos se solicita BAG de conglomerado adenopático guiada por ecografía cervical y se revisa la glándula tiroidea en la que se observan microcalcificaciones dispersas en ambos lóbulos y nódulo sólido hipoecogénico con microcalcificaciones en el lóbulo tiroideo izquierdo clasificado como TIRADS 5. Ante mejoría clínica, el paciente es dado de alta en espera de resultados de biopsia.

A la semana del alta el paciente acude a urgencias por deterioro del estado general y aumento de disnea por nueva descompensación cardiaca precisando nuevo ingreso. Durante el mismo es diagnosticado finalmente de carcinoma medular de tiroides tras el resultado de anatomía-patológica. Es valorado entonces por Endocrinología y Cirugía General siendo candidato a tiroidectomía y vaciamiento cervical, recomendando previamente la realización de una biopsia hepática ante dudas de carcinoma medular de tiroides metastásico vs tumor secundario. Finalmente, el paciente presenta deterioro clínico progresivo hasta su exitus que imposibilita continuar con el estudio.

DISCUSIÓN

Los tumores tiroideos son las neoplasias endocrinas más frecuentes, pero el diagnóstico del carcinoma medular suele ser poco frecuente. La mayoría de ellos son casos esporádicos, pero aproximadamente el 25% son familiares como parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2) con mutación en el protooncogén RET.

La presentación clínica más frecuente del cáncer medular de tiroides esporádico es la aparición de un nódulo tiroideo solitario, lo cual ocurre entre el 75-95% de los pacientes. Las células C se localizan principalmente en la porción superior de cada lóbulo tiroideo, por lo que la mayoría se localizan en esta región. En la mayoría de los pacientes, nos encontramos con una enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico; el 70% con enfermedad ganglionar y entre el 5-10% con metástasis a distancias siendo las más frecuentes a nivel hepático, pulmonar u óseo.

La producción de calcitonina es un rasgo característico del cáncer medular de tiroides y la mayoría también pueden elevar el antígeno carcinoembrionario (CEA), siendo ambos marcadores tumorales. No obstante, el diagnóstico definitivo se suele alcanzar con una punción aspiración de aguja fina del nódulo tiroideo palpable.

Respecto al tratamiento local del tumor primario para el cáncer medular de tiroides es la resección quirúrgica extensa. Dado que no responde la supresión de TSH y a yodo, estas opciones no son apropiadas como tratamiento para la enfermedad avanzada. Para la enfermedad avanzada, se disponen de nuevas opciones con el avance de los fármacos que actúan inhibiendo la vía de tirosín-quinasas y los inhidiores de RET en los pacientes cuyo estudio molecular detecte la presencia de mutación en dicho gen. No obstante, el pronóstico de estos pacientes sigue siendo pobre y se necesita ampliar su investigación y ensayos clínicos con nuevas terapias.

En resumen, el cáncer medular de tiroides es diagnosticado en la mayoría de los casos como enfermedad avanzada por ser un tumor de baja sospecha diagnóstica. Es importante incluirlo como diagnostico diferencial y llegar a un diagnóstico rápido porque su detección en estadios localizados supone un beneficio en la supervivencia de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cabal López PD. Carcinoma medular de tiroides metastásico a hígado y pulmón paciente asintomática con enfermedad activa. Rev repert med cir. 2011;20(2):124–7.
2. Gorospe EC, Badamas J. Acute Liver Failure Secondary to Metastatic Medullary Thyroid Cancer. Case Reports in Hepatology. 2011;Volumen 2011.
3. García-Martín A, López-Ibarra Lozano PJ, Triviño-Ibáñez EM, Escobar-Jiménez F. Manejo terapéutico del carcinoma medular de tiroides metastásico: papel de los nuevos inhibidores de la tirosincinasa. Endocrinol Nutr. 2013;60(3):152–3.

Caso 29

PANCREATITIS AGUDA COMO TOXICIDAD A LENAVAINIB EN EL CARCINOMA TIROIDEO DE CÉLULAS DE HÜRTHLE

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Vázquez Rojas, P. (1);, Oliva Fernández, L. (2); Damas Fuentes, M. (3)

- *(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*

CASO CLÍNICO

Paciente de 47 años, hipertenso y dislipémico que es diagnosticado en noviembre de 2020 de un carcinoma tiroideo de células de Hürthle pT3bN1M1 (micronódulos pulmonares bilaterales), intervenido mediante tiroidectomía total y vaciamiento central y laterocervical izquierdo. En febrero de 2021 recibe tratamiento con 150m Ci de I131 por persistencia de enfermedad local y pulmonar. En TC de abril de 2021 persiste enfermedad pulmonar sin clara refractariedad a I131 por lo que se decide seguimiento. En noviembre de 2021 ingresa por síndrome de vena cava superior. Se confirma recidiva con nódulo paralaríngeo de partes blandas e inicia tratamiento con lenvatinib 24 mg/día el 10/11/21 con posterior reducción de dosis por hipertransaminasemia grado 2. El 25/11/21 se suspende lenvatinib ante hipertransaminasemia grado 3 y mucositis grado 1.

El 9/12/21 se realiza TC con aparición de nueva lesión en cola de páncreas con infiltración gástrica, esplénica y colección subcapsular con sospecha de afectación metastásica sin poder descartar pancreatitis. Se contacta con el paciente para valoración siendo ingresado con diagnóstico de pancreatitis aguda necrotizante, Ranson1. A las 24 horas, presenta deterioro con inestabilidad hemodinámica y anemización brusca realizándose angioTC que confirma hemoperitoneo debido a estallido esplénico. Se realiza esplenectomía urgente con postoperatorio tórpido con complicaciones hemorrágicas requiriendo embolización arterial y posteriormente gastrectomía vertical. Pese a las múltiples complicaciones el paciente evolucionó favorablemente y fue dado de alta el 25/1/22 con ECOG 2.

En marzo de 2022 se realizó reevaluación de la enfermedad con progresión local a nivel de lecho quirúrgico condicionando invasión de la cuerda vocal verdadera izquierda, por lo que recibe radioterapia a dicho nivel.

Ante buena evolución clínica, se realizó secuenciación molecular detectándose alteraciones de RAD50Q479Rfs*6 y ATRQ1422*, por lo que actualmente está pendiente de valoración para inclusión en ensayo clínico fase 1.

DISCUSIÓN

El carcinoma de células de Hürthle (HCC) representa el 4% de los casos de carcinoma de tiroides.Presenta menor avidez por I131 y un curso clínico más agresivo, con mayor incidencia de metástasis a distancia y progresión más rápida de la enfermedad metastásica (1,2).

En los pacientes con enfermedad avanzada yodo refractaria las opciones terapéuticas son limitadas. Lenvatinib es un inhibidor oral de los

receptores tirosina-kinasa (TKI) de VEGF, FGFR y PDGFR. El estudio SELECT demostró que lenvatinib mejora la supervivencia libre de progresión sin demostrar mejora en supervivencia global (3).

En cuanto a su perfil de toxicidad destaca la hipertensión, toxicidad gastrointestinal y cutánea (4). La pancreatitis se encuentra recogida en ficha técnica como efecto secundario poco frecuente. Su diagnóstico requiere la presencia de al menos dos de los tres criterios clásicos. En nuestro caso el paciente presentaba dolor abdominal típico con mínima elevación de enzimas pancreáticas así como hallazgos sugestivos en TC. Las imágenes fueron revisadas y comparadas con TC realizado un mes antes en el que no se objetivaba lesión pancreática, apoyando así el diagnóstico. Además el estudio anatomopatológico del bazo tras esplenectomía descartó infiltración tumoral.

Es importante realizar un despistaje de las principales causas de pancreatitis, siendo de exclusión el diagnóstico la pancreatitis por TKI. La revisión sistemática realizada por Ghatalia P et al. evidenció la asociación entre la pancreatitis y los TKI multidiana (5). La patogenia no está clara pero entre las principales hipótesis se encuentra que la inhibición de VEGF conduce a la apoptosis de las células acinares por isquemia con liberación de las enzimas pancreáticas. Esto junto a la disminución de la motilidad gastrointestinal que provoca reflujo del contenido duodenal del conducto pancreático terminaría activando las enzimas pancreáticas (5,6).

Precisamente por la infrecuencia de esta entidad, la bibliografía que podemos encontrar sobre ello es escasa: Kim HJ et al (6) describen un caso de pancreatitis leve tras 34 días de lenvatinib mientras que Kawakami H et al.(7) describen otro caso de pancreatitis leve tras meses de tratamiento con desarrollo de pseudoquiste pancreático y pseudoaneurismas esplénicos.En nuestro caso el paciente realizó 15 días de lenvatinib. La pancreatitis se produjo tras su suspensión y su evolución fue más tórpida debido al desarrollo de graves complicaciones hemorrágicas. El paciente se encontraba anticoagulado a dosis terapéuticas por SVCS lo cual pudo facilitar el desarrollo de hemoperitoneo sumado además al riesgo hemorrágico que de por sí presentan los TKI. Hubo que valorar el riesgo-beneficio de la anticoagulación pudiendo reintroducirse hasta dosis óptimas al alta.

Dado el curso de la enfermedad se planteó nueva biopsia que fue descartada en comité pero sí se revisó la anatomía patológica que evidenció un componente de desdiferenciación que justificaría la evolución.

CONCLUSIÓN

El lenvatinib está indicado en el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides yodo refractario. Con este caso queremos resaltar la importancia de considerar la pancreatitis aguda dentro del diagnóstico diferencial en pacientes que refieran dolor abdominal y estén o hayan estado en curso de tratamiento con lenvatinib. Se trata de una complicación infrecuente pero grave por ello es necesario el reporte de casos para poder tener un mayor conocimiento y experiencia en su manejo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kure S, Ohashi R. Thyroid Hürthle cell carcinoma: Clinical, pathological, and molecular features. Cancers (Basel) [Internet]. 2020.
2. McFadden DG, Sadow PM. Genetics, diagnosis, and management of Hürthle cell thyroid neoplasms. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2021.

3. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodinerefractory thyroid cancer. The New England journal of medicine. 2015;372(7):621-30

4. Krajewska J, Kukulska A, Jarzab B. Drug safety evaluation of lenvatinib for thyroid cancer. Expert opinion on drug safety. 2015:1-9.

5. Ghatalia P, Morgan CJ, Choueiri TK, Rocha P, Naik G, Sonpavde G. Pancreatitis with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. Crit Rev Oncol Hematol [Internet]. 2015.

6. Kim HJ, Han JJ, Maeng CH, Baek SK. Lenvatinib-induced acute pancreatitis in a patient with metastatic thyroid cancer: A case report. Int J Gen Med [Internet]. 2020

7. Kawakami H, Kubota Y, Ban T, Shibata N, Hosokawa A. Lenvatinib-Induced Acute Pancreatitis Associated With a Pancreatic Pseudocyst and Splenic Pseudoaneurysms. Pancreas [Internet]. 2018

IMÁGENES

Figura 1: ***TC 29/10/2021: Trombosis de vena cava superior con ocupación completa de la luz***

Figura 2: ***TC 09/12/21: masa sólida irregular de 9 cm en cola de páncreas***

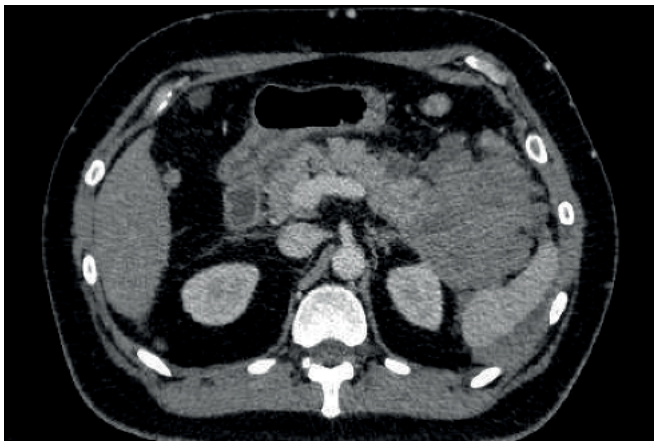
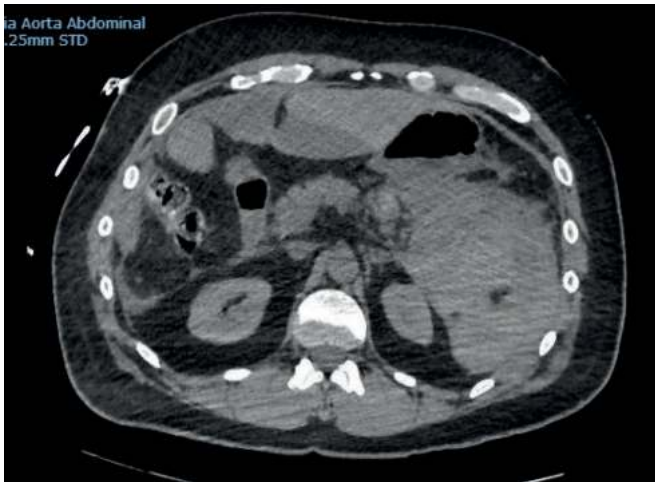


Figura 3: ***angioTC 10/12/21: hemoperitoneo con hematoma esplénico***



Caso 30 CUANDO EL HUESO Y LOS FLUIDOS SE UNEN

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

León Utrero, S,; Contreras Bolívar, V,; García Sánchez, J,; López-Ibarra Lozano, P.J.

- *Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada.*

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 61 años con los siguientes antecedentes:

- No alergias medicamentosas conocidas.
- Seguimiento por parte de Neurocirugía por dos lesiones osteolíticas en calota con características de benignidad y toma de biopsias compatibles con osteoma.
- Histerectomía por miomas y anexectomía derecha por teratoma.
- Ex-Fumadora desde hace 2 años.
- Tratamiento domiciliario: Esomeprazol 40 mg/día.

Derivada desde Atención Primaria porque tras proceso de gastroenteritis aguda comienza a precisar ingesta de líquidos por la noche (aproximadamente 1,5-2 litros) y diuresis cada hora. Indica que siempre ha presentado poliuria, pero se ha acentuado recientemente. En total presenta necesidad de acudir al baño para diuresis hasta 20 veces en un día. No cefalea. Dolores óseos generalizados. No otra sintomatología por órganos y aparatos.

Se inicia de forma empírica tratamiento con Desmopresina y tras la misma experimente mejoría significativa de la clínica inicial. Diuresis antes de Desmopresina: 7 litros al día. Ingesta hídrica aproximadamente similar. Diuresis tras inicio de Desmopresina: 1.7 litros al día. Ingesta hídrica de 1.5-2 litros diarios.

Se solicita *analítica basal (con suspensión de desmopresina el día previo)* con los siguientes datos: Glucosa 100 mg/dl, HbA1C 5.8%, Na 147 mEq/L, K 4.22 mEq/L, Osmolaridad plasmática 297 mOsmol/kg. Diuresis: 9700 ml/24 horas. Urea 256, Sodio 13, Osmolaridad urinaria 67 mOsmol/kg, densidad urinaria <1.005.

Ante la sospecha clínica de diabetes insípida se decide ingreso en Endocrinología para realización de *Test de deshidratación.* Se inicia restricción hídrica y se comienza el test a las 8:00 am. Durante la realización del mismo no se objetiva aumento de la osmolaridad urinaria ni recorte del ritmo de diuresis. Tras la finalización del test de deshidratación, se administra desmopresina objetivándose un aumento de la concentración de la orina >50% (Osm urinaria 82 >> 184 mOsmol/kg) con disminución drástica del ritmo de diuresis (450 ml/h >>80 ml/h) confirmándose por tanto el **diagnóstico de Diabetes Insípida Central.**

Tras dicho diagnóstico se solicita RM de hipófisis y analítica con perfil hipofisario.

- *RM con Contraste I.V. de Silla Turca (Hipófisis) y Cráneo: RM craneal:* Leucoaraiosis supratentorial Fazekas 2. No se aprecian otras alteraciones de la morfología, de la señal de resonancia ni de la difusión del parénquima cerebral. Las estructuras de la fosa craneal posterior, el tronco encefálico, los pares craneales y los núcleos del sistema extrapiramidal son normales. El sistema ventricular

está centrado en la línea media. El espacio subaracnoideo y los grandes vasos intracraneales no presentan alteraciones. Acusado engrosamiento inflamatorio de la mucosa de la mayoría de las cavidades huecas paranasales, de predominio esfenoidal. Adelgazamiento de la bóveda craneal occipital parasagital derecha. No se demuestran imágenes concluyentes de lesiones líticas craneales, aunque la TC sería la exploración más adecuada en este caso. El resto de la anatomía auditiva, orbitaria y facial está dentro de los límites normales.

- *RM hipofisaria:* Notable engrosamiento del tallo hipofisario (5,7 mm), que se realza intensamente tras la administración de contraste. Esta alteración se asocia a una ausencia de la hiperseñal habitual del lóbulo hipofisario posterior en SPT1 y/o notable engrosamiento de la mucosa del seno esfenoidal. Semiológicamente compatible con hipofisitis linfocitaria. Incompetencia del diafragma selar y herniación de la cisterna supraselar en el interior de la silla turca, con disminución compresiva del volumen global de la adenohipófisis.

  Conclusión: **Imágenes compatibles con hipofisitis linfocitaria.**

- *Analítica con perfil hipofisario basal:* Tirotropina (TSH): 1.84 µUI/mL Tiroxina (libre): 0.92 ng/dL. Somatotropina: 0.71 ng/mL. Factor de crecimiento insulinoide I: 91.4 ng/mL Corticotropina: 16.8 pg/mL. Cortisol: 15.8 µg/dL. Prolactina: 16.9 ng/mL. Folitropina: 0.9 mUI/m; Post-menopaúsica (16,74 - 113,59). Lutropina 0.3 mUI/mL; Post-menopaúsica (10,87 - 58,64). Estradiol 15 pg/mL. Testosterona 31 ng/dL

  A la misma vez que las pruebas anteriores se solicita también PET-TAC dado el antecedente de lesiones óseas en clavícula y calota y sospecha de Histiocitosis de Células de Langerhans.

- *PET-TC de Cuerpo Entero (F18.FDG):* Se realiza estudio morfofuncional mediante exploración combinada de Tomografía por Emisión de Positrones (P.E.T.), y Tomografía Computarizada (TC),con rastreo corporal desde cabeza hasta región inguinal y obtención de imágenes de superposición, en la que **no se aprecian lesiones hipermetabólicas que sugieran la presencia de actividad tumoral macroscópica y/o inflamatoria activa en la actualidad.**

Además, durante la realización de todas las pruebas anteriormente descritas es estudiada por parte de Hematología para descartar histiocitosis. Durante dicha valoración recomiendan RM de cráneo para valorar las lesiones óseas por si fuera necesaria nueva biopsia ya que el diagnóstico de la Histiocitosis de Células de Langerhans es histológico. Tras valoración de la RM por su parte, no se hallan datos sugerentes de hemopatía.

Juicio Clínico:

– Hipofisitis linfocitaria
– Diabetes Insípida Central.
– Déficit gonadotropinas.

Tratamiento:

– Desmopresina 200 mcg 1-1-1

DISCUSIÓN

Diabetes Insípida Central (DIC)(1)

La diabetes insípida (DI) es el síndrome resultante de la alteración corporal del agua debido a una deficiencia en la secreción de vasopresina (DI central o neurogénica) o por falta de acción de la misma en el túbulo colector del riñón (DI nefrogénica). Se caracteriza por poliuria con eliminación de grandes volúmenes de orina (> 3.5 L/día) y polidipsia.

Las formas más frecuentes son adquiridas, entre las que se incluyen: tumores, tras cirugía hipotálamo-hipofisaria o traumatismos craneoencefálicos, enfermedades infiltrativas y granulomatosas como la histiocitosis de células de Langerhans o la neurosarcoidosis.

El diagnóstico en los estados poliúricos debe incluir un estudio basal con osmolaridad plasmática y urinaria, y si estas no son concluyentes debe completarse el estudio con la prueba de deprivación del agua o prueba de la sed. Dicha prueba permite distinguir entre cuadro de potomanía y DI (central o nefrogénica). El diagnóstico de DIC obliga a la realización de una resonancia magnética hipotálamo-hipofisaria y estudio hormonal hipofisario.

En cuanto al tratamiento de la forma central se realiza con un análogo sintético de la vasopresina como la desmopresina (1).

Hipofisitis linfocitaria (2)

Se conoce como hipofisitis linfocitaria a la inflamación de causa autoinmunitaria de la glándula hipofisaria. Es la causa más frecuente de las inflamaciones crónicas que afectan primariamente a la hipófisis.

Macroscópicamente, la glándula hipofisaria puede visualizarse normal, aumentada de tamaño o atrófica. Microscópicamente, se caracteriza por un infiltrado linfocítico policlonal difuso y células plasmáticas que modifican la estructura de la hipófisis. Esta infiltración está constituida por células T y B, con predominio de las T (similar al observado en otras enfermedades autoinmunes).

Los síntomas principales son: aquellos producidos por compresión selar (trastornos visuales y cefalea), el hipopituitarismo, la diabetes insípida (por inflamación de la neurohipófisis) y la hiperprolactinemia.

La RM de hipófisis es la técnica de imagen de elección. En el 75-90% de los casos de hipofisitis autoinmune se observa crecimiento hipofisario y suele ser simétrico y de densidad homogénea antes del contraste. Tras la administración de contraste se observa realce la lesión hasta en el 70% de los casos. El diagnóstico definitivo siempre será histológico.

El tratamiento de la hipofisitis consiste en la sustitución de los déficits hormonales asociados.

El pronóstico de la hipofisitis es variable, y depende fundamentalmente del grado de infiltración, la duración, fibrosis residual y respuesta al tratamiento. Se debe vigilar, mediante RM y exámenes oftalmológicos, la evolución de la alteración morfológica (2).

Histiocitosis de Células de Langerhans

La histiocitosis de células de Langerhans es un trastorno caracterizado por la proliferación clonal de células de Langerhans patológicas. La proliferación y acumulación anormal puede

ocurrir en cualquier órgano, por lo que la forma de presentación es muy variada (3).

La prevalencia es de 3-4 casos por millón en niños y significativamente menor en adultos. En los adultos, la infiltración afecta frecuentemente a hueso, pulmón y piel, y presenta especial predilección por el eje hipotálamo-hipofisario con diabetes insípida hasta en el 50% de los casos (4).

Los hallazgos en la RM (engrosamiento del tallo hipofisario con ausencia de la mancha blanca neurohipofisaria) hacen difícil el diagnóstico diferencial entre germinoma, neurosarcoidosis, hipofisitis, tuberculosis e incluso diabetes insípida idiopática. El diagnóstico requiere la demostración de gránulos de Birbeck mediante microscopia electrónica y la presencia de CD1o langerina en la superficie celular (4)

La diabetes insípida es la manifestación endocrina más frecuente. Aunque se suele desarrollar durante el primer año del diagnóstico puede preceder a este o bien desarrollarse a lo largo del curso de la enfermedad y en la mayoría de los casos es irreversible. (4).

BIBLIOGRAFÍA:

1. Català Bauset M, et al. Diagnóstico y tratamiento de trastornos de la neurohipófisis. Endocrinol Nutr. 2007;54:23-33.
2. Catalá, M.I.; Gilsanz, A.; Girbés, J. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de las hipofisitis. Endocrinol. Nutr., 2008, Vol. 55, págs. 44-53.
3. Morán E, Duran C et al. Histiocitosis de células de Langerhans: nuevos conceptos moleculares y clínicos. Dermatología CMQ 2017;16(1):36-44
4. Egaña Zunzunegui N, Olaizola Iregui, I et al. Diabetes insípida central como manifestación inicial de histiocitosis de células de Langerhans en paciente adulto. Rev. Argentina de Endocrinología y Metabolismo. 2017; 54 (1): 47-49

Caso 31

AUNQUE PAREZCA MENTIRA ME PONGO COLORADA. UN INFRECUENTE TUMOR NEUROENDOCRINO

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Ariza Jiménez, J.A. (1); Fernández Peña, J.I. (1); Puzigaca, P. (1); Reyes Domínguez, M.J. (2); Cózar León, M.V. (1)

- *(1) Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla.*
  (2) Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla.

CASO CLÍNICO

Mujer de 52 años con antecedentes de colelitiasis e intervenida de quiste cervical tímico y quiste sacular de laringe. En tratamiento con escitalopram 20mg/24h y lorazepam 1mg/24h.

Desde hacía 4 meses presentaba episodios transitorios de rubor facial, en tronco y en miembros superiores después de las comidas; sin sudoración ni sensación de prurito. Sin dolor abdominal ni diarreas. En ocasiones acompañados de opresión cefálica.

Aportaba analítica con hemograma y bioquímica normales. Se ampliaron estudios diagnósticos: Catecolaminas en orina de 24h, cromogranina A y 5-HIAA (Ácido 5-Hidroxiindolacético) en orina de 24h que fueron normales; sin embargo, los niveles de serotonina en plasma fueron elevados 1570 ng/ml (70-270 ng/mL). Para la extracción sanguínea cumplía indicaciones dietéticas y no tomaba escitalopram desde hacía mes y medio. En TC (Tomografía Computarizada) abdominal se describieron dos adenopatías mesentéricas con realce de contraste y tamaño patológico (Imagen 1). Se solicitó un PET-TC F18.FDG (Tomografía por Emisión de Positrones con 18F fluorodeoxiglucosa) que insistía en adenopatías mesentéricas con moderada tasa de proliferación celular sin poder descartar malignidad (Imagen 2); y se repitieron analíticas en las que serotonina se mantuvo elevada con 5-HIAA en orina de 24h normal.

Imagen 1

Por los datos poco concluyentes en pruebas de imagen y la discordancia en los resultados analíticos, se decidió realizar gammagrafía con 99mTc.Octreótido que describió adenopatías mesentéricas con moderada-alta densidad de receptores de somatostatina, una de ellas retroperitoneal; así como una lesión hipercaptante localizada en intestino delgado (Probable lesión primaria) (Imagen 3).

Se llevó el caso a comité multidisciplinar de endocrinología, medicina interna, cirugía general y oncología, donde se decidió intervenir a la paciente.

Imagen 2

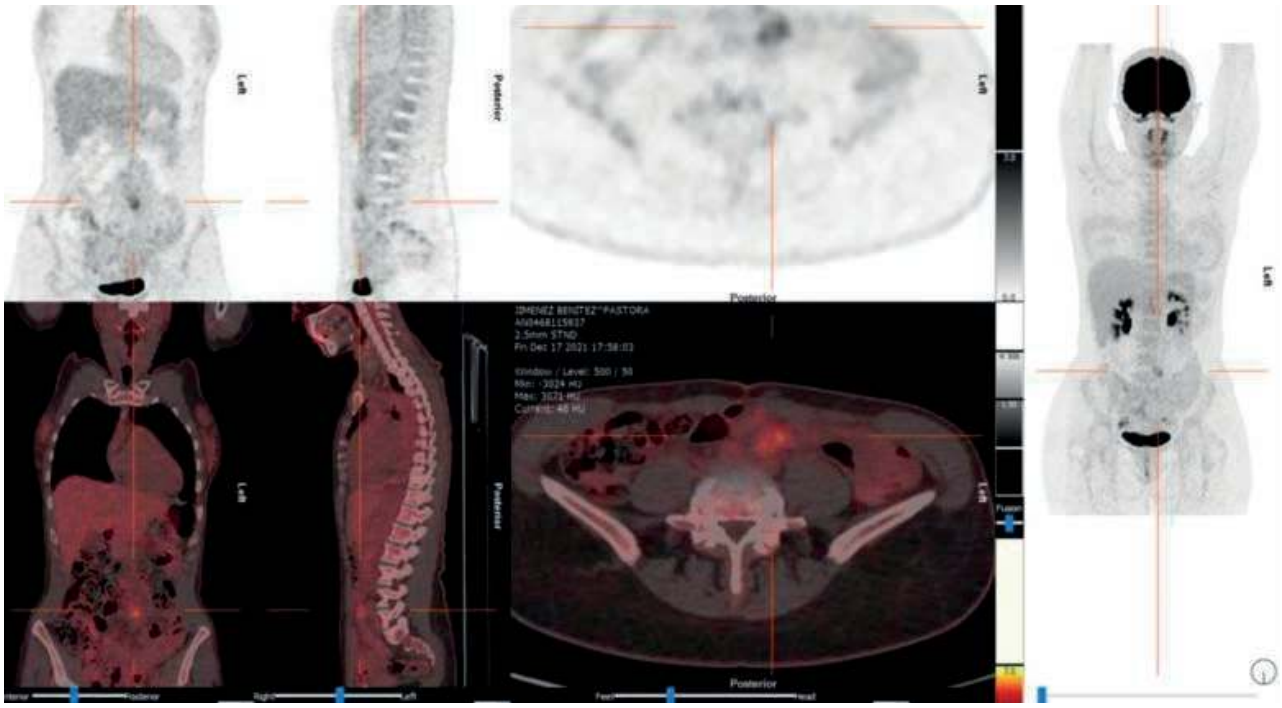
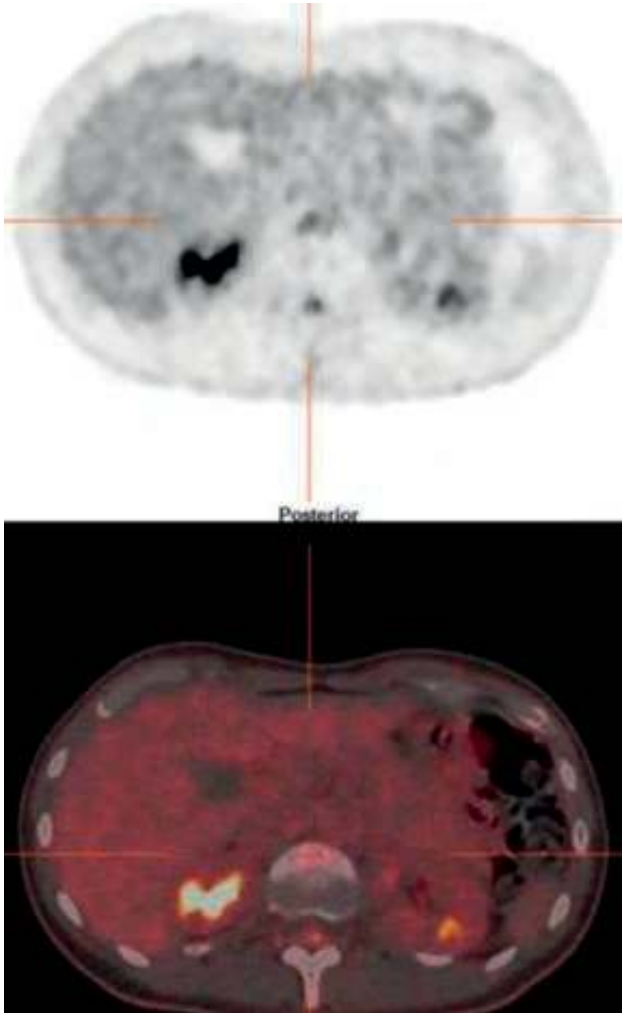


Imagen 3



Se realizó una cirugía coasistida por medicina nuclear en la que se administró radiofármaco 99mTc-Octreótido para localización intraoperatoria de las pequeñas lesiones a través de gammacámara con colimador LEHR y sistema de cuerpo entero.

Gracias a este procedimiento se pudo realizar una resección completa y dirigida de las lesiones con un rastreo intraoperatorio posterior sin evidencia de captación de radiofármaco. El análisis anatomopatológico confirmó un tumor neuroendocrino en íleon distal de 1,5cm G2pT3pN2 bien diferenciado (NET G2) y dos ganglios metastásicos.

Gracias al trabajo en equipo multidisciplinar se pudo concluir que la paciente estaba sufriendo un síndrome carcinoide secundario a un tumor neuroendocrino, con mejoría franca de la clínica tras la intervención y sin datos de recidiva tumoral en estudios realizados hasta el momento.

DISCUSIÓN

Los tumores neuroendocrinos son un grupo de neoplasias poco frecuentes (3-7 casos/100.000 habitantes) que se originan en las células neuroendocrinas distribuidas de forma heterogénea a lo largo de todo el organismo, con origen en las células ectodérmicas de la cresta neuronal; en el endodermo distribuido en el tubo gastrointestinal, timo, pulmón, islotes pancreáticos; y en las glándulas endocrinas. Representan un grupo de tumores con distinta funcionalidad y características biológicas y clínicas según su localización, morfología, edad e incluso raza de los pacientes. (1)

Existen numerosas clasificaciones de este tipo de tumores en base a su origen embrionario, sus características histológicas, su funcionalidad, el grado de diferenciación y la extensión tumoral. (2)

En el caso que nos ocupa, debemos focalizarnos en los tumores neuroendocrinos productores de serotonina. La serotonina se almacena en las plaquetas; y en exceso es inactivada por el hígado y pulmón, transformándola en 5-HIAA. Cuando la serotonina escapa a esta inactivación y alcanza la sangre es la responsable del síndrome carcinoide. (3)

Clínicamente se manifiesta como rubefacción en el 90% de las ocasiones, diarrea secretora en el 70% y también, pero en menor proporción, como cardiopatía restrictiva, telangiectasias o pelagra. (4)

En su diagnóstico diferencial se debe incluir aquellas entidades que puedan ocasionar flushing como feocromocitoma, síndrome de Cushing, rosácea, policitemia, alcoholismo o fármacos como vasodilatadores, opiáceos, antagonistas del calcio… (5)

Para alcanzar el diagnóstico, ante la sospecha, se recomienda como primer paso, solicitar valores de serotonina en sangre, 5-HIAA en orina de 24h o 5-HIAA plasmático.6 Puesto que el exceso de serotonina se degrada en el hígado, la presencia de síndrome carcinoide implica la presencia de tumor o metástasis fuera del drenaje venoso portal. Tan solo una cantidad escasa de casos (5-13%) podrían presentar síndrome carcinoide en ausencia de metástasis hepática si el tumor primario está en ovario, testículo, pulmón o retroperitoneo. (1)

En este último detalle reside la peculiaridad de nuestro caso clínico; la presencia de un ganglio metastásico retroperitoneal productor de serotonina que escapa al sistema portal hepático, provocando una elevación de serotonina en plasma y, por tanto, clínica de síndrome carcinoide en la paciente; con unos valores de 5-HIAA en orina normales y todo ello sin la presencia de metástasis hepáticas.

Si este ganglio se hubiera situado en el peritoneo como el otro detectado, la serotonina secretada por el tumor primario (en intestino delgado) o los ganglios peritoneales; hubiera sido metabolizada vía hepática, elevando los valores de 5-HIAA en orina y no causando síndrome carcinoide.

Para completar el manejo, una vez confirmada la sospecha bioquímica de tumor productor de serotonina, se debe completar el estudio con pruebas de imagen como tomografía computarizada, resonancia magnética, ecoendoscopia, gammagrafía de receptores de somatostatina (99-Tc, 68-Ga, I-In), PET-TC o PET-RM. (7)

Si se alcanza a localizar el tumor en pruebas de imagen, se debe optar por la cirugía para los tumores neuroendocrinos de intestino delgado asociados a síndrome carcinoide. (8) Otras alternativas pueden ser la ablación por radio-

frecuencia; o tratamiento médico con análogos de somatostatina, interferón, quimioterapia, terapias moleculares para vías de señalización o terapia con radionúclidos péptido receptor. (9)

CONCLUSIÓN

- Los tumores neuroendocrinos son una entidad poco prevalente. A pesar de ello, es necesario incluirlos en el diagnóstico diferencial cuando existan síntomas compatibles.
- Dada su variedad, tanto su abordaje, como su pronóstico es muy variable debiendo individualizar en función de cada caso.
- Es fundamental la colaboración multidisciplinar y el trabajo en equipo en este tipo de patologías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hanzu FA, Mora M. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Manual de Endocrinología y Nutrición. 2018; 2: 1-26.
2. Ortiz de Solórzano J, Moreno F, Benavides de la Rosa D, et al. Tumores neuroendocrinos: Análisis de nuestra casuística y presentación de un caso. Anales de la Real Academia Medicina y Cirugía de Valladolid. Valladolid. 2015; 52: 57-70.
3. O'Toole D, Grossman A, Gross D, et al. Directrices de consenso de ENETS para los estándares de atención en tumores neuroendocrinos: marcadores bioquímicos. Neuroendocrinología. 2009; 90:194.
4. Guía práctica de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de tumores neuroendocrinos. 3.ª Edición. Edika Med SL. 2016; 1: 1-35.
5. Batalla Cebey, A. and De la Torre Fraga, C. Rubor facial transitorio. Metodología diagnóstica y tratamiento. Piel. 2012; 27(7): 390-400.
6. García-Carbonero F, Vilardell P, Jiménez-Fonseca R, et al. Guidelines for biomarker testing in gastroenteropancreatic neuroendocrine neo- plasms: a national consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. Clin Transl Oncol. 2014; 16:243–256.
7. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, et al. Directrices de consenso de ENETS para los estándares de atención en tumores neuroendocrinos: exámenes radiológicos. Neuroendocrinología. 2009; 90:167.
8. Fermi F, Andreasi V, Muffatti F, Crippa S, Tamburrino D, Partelli S et al. How to Select Patients Affected by Neuroendocrine Neoplasms for Surgery. Current Oncology Reports. 2022;24(2):227-239.
9. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendrine Tumors. Neuroendocrinology. 2016; 103:153-71.

Caso 32 RARA PRESENTACIÓN DE CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Doulatram Gamgaram, V.K., Hevilla Sánchez, F.; Ruíz García, I.; González Romero, S.; Almaraz Almaraz, M.C., Abuín Fernández, J.

- *Hospital Regional Universitario de Málaga.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer medular de tiroides (CMT) surge de las células C parafoliculares productoras de calcitonina del tiroides, representa el 2-5% de las neoplasias tiroideas malignas. En aproximadamente el 25% de los casos, el CMT ocurre en el contexto de la neoplasia múltiple tipo 2 (MEN 2) causada por mutaciones de la línea germinal RET. Hasta el 65% de los pacientes con la enfermedad esporádica tienen mutaciones somáticas de RET, entre las cuales *RET* M918T es la más común (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, 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 (1)

Además de la calcitonina y el antígeno carcinoembrionario (CEA), las células C también pueden secretar ectópicamente la hormona liberadora de corticotropina (CRH) o la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). El síndrome de Cushing debido a la secreción ectópica de CRH o ACTH inducida por MTC es raro y los datos sobre las características clínicas, el tratamiento y el resultado son limitados y en su mayoría provienen de estudios de casos. El síndrome de Cushing ocurre principalmente en casos metastásicos y empeora significativamente el pronóstico: alrededor del 50% de la mortalidad se ha atribuido a complicaciones del hipercortisolismo. (2)

El diagnóstico del Cushing incluye una combinación de evaluación clínica, pruebas bioquímicas dinámicas (p. ej., cortisol libre en orina de 24 h, cortisol salival a medianoche, prueba de supresión con 1 y 8 mg de dexametasona), RM de hipófisis, TAC toraco-abdominal.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 43 años que como antecedente de interés presenta fractura de cuerpos vertebrales T6-T8 hace 2 años y fractura de cadera derecha hace 1 año. En densitometría ósea presenta osteoporosis. En tratamiento con Teriparatide 20mg diario, calcio carbonato 2.5g/colecalciferol 800UI.

Ingresa en el Hospital por empeoramiento del dolor, a la exploración presenta plétora facial, obesidad abdominal, atrofia muscular. Ante la sospecha de Cushing se realiza estudio analítico, destacando ACTH 114, cortisol 43.2mcg/dl, cortisoluria 24h 516mcg, test de Nugent: 17mcg/dl.

Imagen 1: ***RM de columna cervical***

Se realiza RM de columna y presenta afectación múltiple ósea medular de vertebras y arcos costales posteriores (imagen 1), en TAC de tórax se observan adenopatías patológicas en mediastino superior, aumento del tamaño del tiroides con imagen nodular en lóbulo derecho. En TAC de abdomen destacan ambas suprarrenales aumentadas de tamaño sin observarse nodulaciones.

Se completa estudio con ecografía de tiroides: en LTD se observa nódulo de 4cm con bordes lobulados, ecogenicidad heterogénea (imagen 2), se observan múltiples adenopatías de aspecto patológico (imagen 3). Se realiza PAAF con resultado de sospechosa de carcinoma medular (Bethesda V), en analítica calcitonina: 8202pg/ml, metanefrinas normales.

Se realiza intervención quirúrgica mediante tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar central y lateral, con el resultado en anatomía patológica de carcinoma medular de tiroides con afectación ganglionar, inmunohistoquímica positiva para ACTH.

Llegamos al diagnóstico de carcinoma medular de tiroides con enfermedad avanzada a nivel óseo, Cushing ectópico por producción de ACTH en carcinoma medular de tiroides. Se inicia tratamiento con Levotiroxina 150mcg en ayunas Vandetanib 300mg diarios.

Imagen 2: ***Nódulo en lóbulo tiroideo derecho***

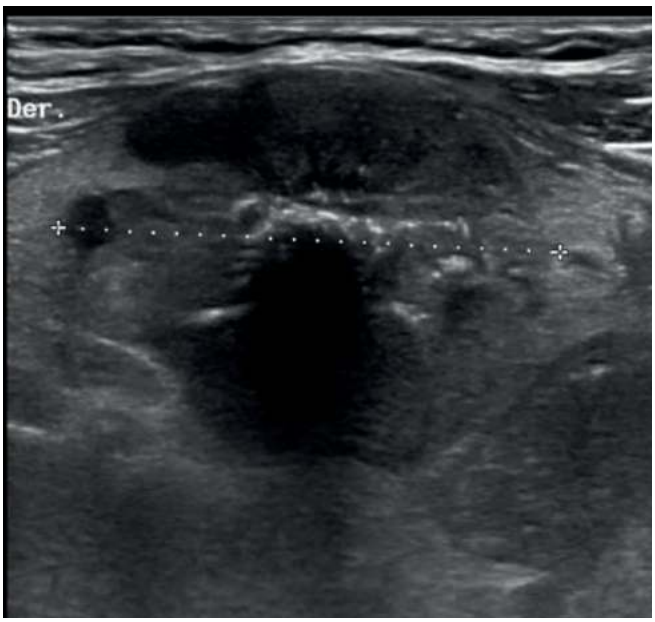
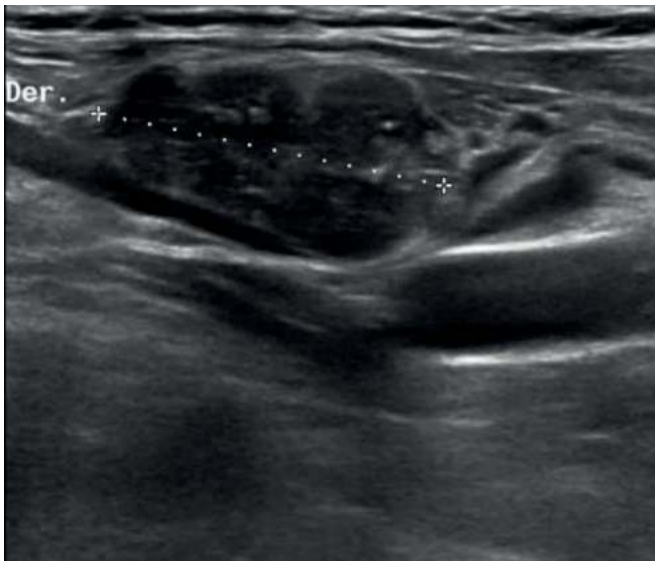


Imagen 3: ***Adenopatía laterocervical de aspecto patológico***



Tas la intervención quirúrgica y el inicio del Vandetanib 300mg, la calcitonina disminuye a valores de 643ng/ml, ACTH 23,8 pg/mL, cortisol 10,7µg/dL, CLU 94 mcg/día (normalización de los valores de ACTH y cortisol).

CONCLUSIONES

El carcinoma medular de tiroides es una causa infrecuente de síndrome de Cushing. Barbosa et al reportan un 0.6% de secreción de ACTH en los más de 1600 pacientes con CMT de su estudio. (3)

El síndrome de Cushing ectópico asociado a CMT presenta una gran morbilidad como se describió en nuestro paciente; por lo general los afectados tienen mal pronóstico debido a la presencia de enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico.

En el momento del diagnóstico, las metástasis en los ganglios linfáticos cervicales están presentes en aproximadamente la mitad de los pacientes y las metástasis a distancia en aproximadamente el 10 % de los pacientes con CMT. Mientras que la enfermedad localizada tiene una supervivencia específica de la enfermedad a los 10 años del 96 %, ésta disminuye al 44 % en los casos con metástasis a distancia.

En general, los casos de SC dependientes de ACTH son debidos a etiología hipofisaria (Enfermedad de Cushing), los ectópicos que son una minoría son debidos en gran parte a un tumor carcinoide bronquial, microcítico de pulmón o TNE pancreático. Los casos descritos por CMT son escasos.

El síndrome de Cushing ectópico en los CMT se asocia con efectos secundarios graves y debilitantes, por lo que el tratamiento debe considerarse 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. Vandetanib inhibe la actividad de la tirosina cinasa del receptor RET, el receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular y el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Los tres receptores están implicados en la génesis de CMT, pero RET es el principal impulsor del crecimiento de células tumorales (4)

La terapia médica (ketoconazol, metirapona, mitotano, mifepristona) es generalmente ineficaz y mal tolerada. Es poco probable que la citorreducción del tumor sea completa, 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. (5)

CONCLUSIONES

El síndrome de Cushing secundario a la secreción ectópica de ACTH es una complicación rara del CMT metastásico. Los inhibidores de tirosin kinasa se han convertido en una opción terapéutica importante para el tratamiento de la ACTH ectópica en el CMT metastásico. No obstante, esta presentación se asocia con una morbimortalidad muy significativa.

BIBLIOGRAFÍA

– Lodish MB, Stratakis CA. RET oncogene in MEN2, MEN2B, MTC and other forms of thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008;8:625–632

– 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

– Barbosa SL, Rodien P, Leboulleux S, Niccoli-Sire P, Kraimps JL, Caron P, Archambeaud-Mouveroux F, Conte-Devolx B, Rohmer V.Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines. Ectopic adrenocorticotropic hormone-syndrome in medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective analysis and review of the literature. *Thyroid 2005*. 15 618–623.

– Baudry C, Paepegaey AC, Groussin L.Reversal of Cushing's syndrome by vandetanib in medullary thyroid carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2013. 369 584–586

– Cipri C, Vescini F, Torresan F, Pennelli G, Pelizzo MR, Triggiani V, Guastamacchia E, Grimaldi F. An unusual case of medullary thyroid carcinoma and a revision of current literature. *Endocrine, Metabolic and Immune Disorders Drug Targets* 2019. 19 226–229

Caso 33 ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL EN UNA CONSULTA DE ATENCIÓN A LAS PERSONAS TRANSEXUALES

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Medina Rivero, D.; Mateo Gavira, I.M.; Sánchez Toscano, E.; Larrán Escandón, L.; Aguilar Diosdado, M.

- *Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*

RESUMEN

Persona de 18 años, con sexo genético varón, atendida inicialmente en la consulta de Atención a las Personas Transexuales de nuestro hospital para valoración de terapia hormonal cruzada. Se solicita en dicha visita protocolo completo incluyendo cariotipo en aquel momento. Posteriormente, en la revisión con los resultados destacan niveles elevados de gonadotropinas con cifras de testosterona normales (04/2017): FSH 14.8 mUI/mL, LH 9.1 mUI/ml, testosterona 337 ng/dl, confirmándose los resultados en una nueva muestra. El cariotipo resultó ser 46XY. Se completa el estudio con perfil hipofisario completo, que resulta dentro de la normalidad y con seminograma compatible con azoospermia. Por otro lado, la RNM hipofisaria resultó ser completamente normal. Se plantea el diagnóstico de probable resistencia a hormonas androgénicas y se cita a la persona para valorar inicio de terapia hormonal cruzada. Tras explicación de los resultados y firma de consentimiento informado, se decide inicio de tratamiento con estradiol y acetato de ciproterona.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una persona de 18 años, sin antecedentes familiares de interés en cuanto a trombopatías o bien tumores hormonodependientes y sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés salvo que es fumadora. Su sexo genético al nacer es catalogado como varón. Acude por primera vez a la consulta de atención a las personas transexuales de nuestro centro por presentar disforia de género y desear tratamiento de reasignación de género, tanto médico como quirúrgico. Refiere incongruencia de género desde la infancia y pubertad, con importante disforia en cuanto a su aspecto corporal y genitales externos. Desarrollo puberal e historia gonadal normal. A la exploración clínica destaca un IMC de 34 kg/m2 por lo que es compatible con obesidad grado 1.

Se solicita protocolo completo para valorar iniciar tratamiento de reasignación de género, que consiste en una analítica completa con perfil gonadal, ecografía de abdomen y pelvis, además de cariotipo. Se indica medidas higiénico-dietéticas en cuanto a recomendaciones de alimentación sana, ejercicio físico y abandono del hábito tabáquico.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Destaca en el estudio solicitado (04/2017) cifras elevadas de FSH y LH (14.8 mUI/mL y 9.1 mUI/mL respectivamente) con valores de testosterona normal 337 ng/dL. No hallazgos de interés en las pruebas de imagen y el cariotipo resulta compatible con XY. Decidimos solicitar nuevo análisis para valorar estos hallazgos, los cuales se confirman en 08/2017: FSH 14 mUI/mL, LH 9.9 mUI/mL, testosterona 337 ng/dL siendo el

resto del estudio hormonal incluido perfil hipofisario es rigurosamente normal. Posteriormente solicitamos estudio de imagen hipofisaria con RNM con y sin contraste, que no objetiva lesiones en glándula hipofisaria y por último un seminograma, cuyo resultado es compatible con azoospermia. Estas dos últimas pruebas se realizan en 09/2017.

DESARROLLO DEL CASO

Se comenta este caso clínico y su valoración de tratamiento de reasignación de género y se concluye un cuadro probable de resistencia a hormonas androgénicas y se decide iniciarlo tras informar a la usuaria/paciente. Se propone tratamiento con acetato de ciproterona 50 mg un comprimido al día y por otro lado estradiol 2 mg un comprimido al día. Se inicia en 10/2017 tras su consentimiento. En la primera y sucesivas revisiones presenta importante satisfacción con los cambios experimentados, destacando inicio de desarrollo mamario y disminución de vello facial y corporal, sobre todo. Destaca en los análisis de su primera revisión (11/2017) disminución tanto de FSH como de LH a 0.1 mUI/mL respectivamente, niveles de estradiol en 36 pg/mL y reducción de los valores de testosterona a 31 ng/dL. Tras completar el primer año de tratamiento se remite para cirugía plástica para genitoplastia feminizante en el área sanitaria de Carlos Haya en Málaga. A día de hoy se encuentra pendiente de intervención quirúrgica.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El síndrome de resistencia a hormonas androgénicas está originado por una mutación del gen del receptor de andrógenos localizado en el cromosoma X. Su prevalencia se encuentra en: 1/20000 – 64000 recién nacidos varones. En cuanto a los tipos, o bien se encuentra la forma parcial o la completa; siendo en nuestro caso una forma parcial debido a que se ha presentado un cierto grado de masculinización (testes de 12 cc). Existen pocos casos clínicos publicados en la literatura de personas con trastornos de identidad de género con este síndrome, unos 3 en principio según el artículo utilizado.

En principio, en el caso actual, la paciente/usuaria se encuentra satisfecha con los cambios experimentados desde el inicio del tratamiento de reasignación de género. No hay indicios actualmente en que esta persona se plantee a largo plazo un proceso de detransición, como si se describe en otros casos de la literatura. Este motivo que a día de hoy se encuentra aumentando en frecuencia y para los profesionales que atienden este proceso asistencial supone quizá un conflicto ético.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gender Incongruity in a Person with 46XY and Complete Androgen Insensivity Syndrome Raised as a Female. Diego Jesús del Can Sánchez et al. 09/2020. Springe Nature 2021.

Caso 34

VARÓN JOVEN CON MASA CERVICAL Y FIEBRE... ¿CÓMO LLEGAR AL DIAGNÓSTICO CUANDO LAS PRUEBAS NO SON CONCLUYENTES?

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Romero Lluch, A.; Oulad Ahmed, B.; Dueñas Disotuar, S.; Gónzalez Gracia, L.; López Gallardo, G.; González Estrada, A.; De Lara Rodríguez, I.; Amuedo Domínguez, S.; Canelo Moreno, J.M.; Rodríguez Taltavull, E.N.; Hernández Reina, C.; Soto Moreno, A.; Navarro Gónzalez, E.

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

CASO CLINICO

Varón de 30 años sin antecedentes médicos que consultó por tumoración cervical de 1 año de evolución con crecimiento acelerado en el último mes, acompañada de sudoración nocturna, pérdida de 12 Kg por reducción de ingesta, fiebre de 38º durante la última semana, disfonía y disfagia. Fue valorado inicialmente en otro centro y es remitido a nuestro centro para continuar estudio. Al realizarse ecografía cervical se encuentra una masa que ocupaba lo que parecía todo el lóbulo tiroideo derecho con ecoestructura muy heterogénea e imágenes hipoecogénicas de bordes mal definidos unto con pequeños ganglios ovalados e hipoecogénicos laterocervicales bilaterales, algo más numerosos en el lado derecho (el mayor es de 12 mm). Al no poder definir si la lesión se limitaba al tiroides o si también existía afectación de partes blandas peritiroideas, se solicitó TAC de cuello con contraste.

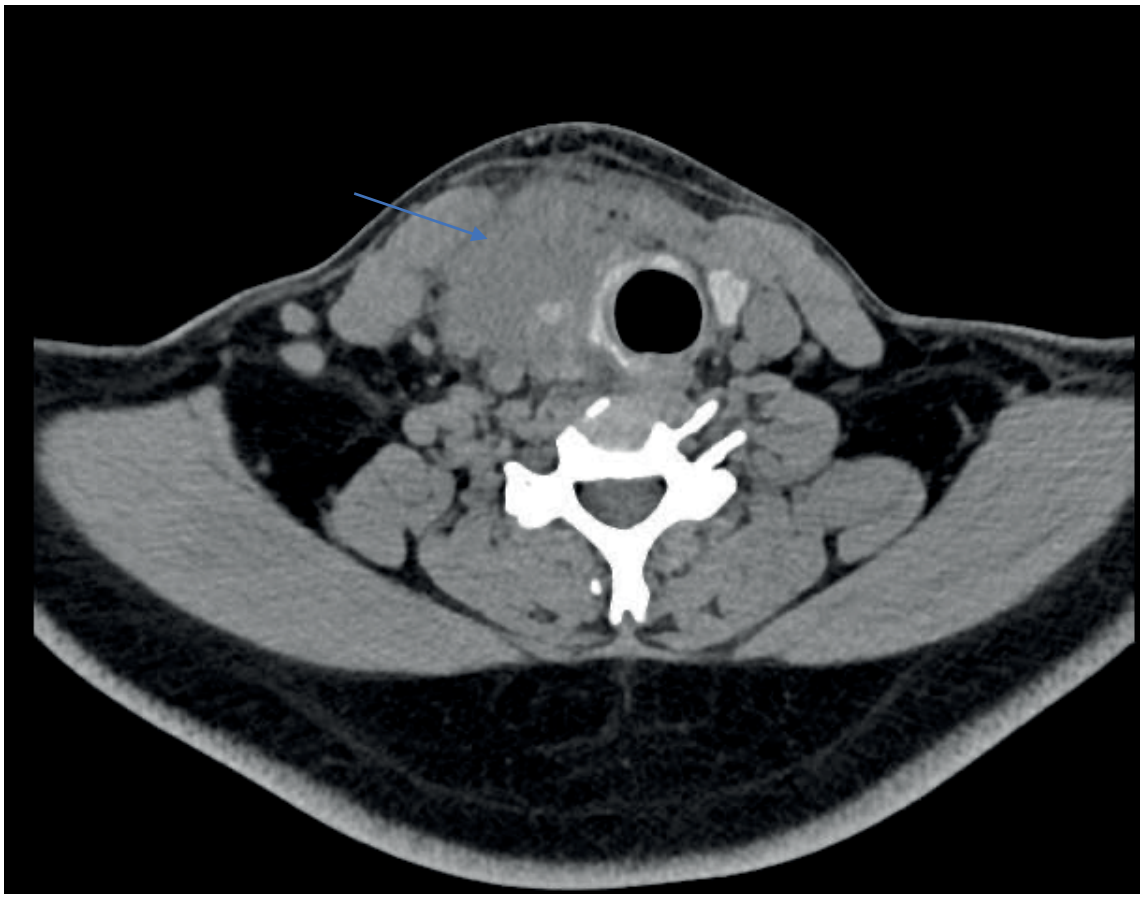
En el TAC se objetivó una tumoración de contornos mal definidos con sustitución de prácticamente todo el tejido glandular tiroideo derecho y con extensa afectación de partes blandas de 37 mm, compatible con proceso infiltrante probablemente de origen tumoral o bien inflamatorio, además de numerosas adenopatías yugulocarotídeas derechas y en espacio cervical posterior derecho, supraclaviculares derechas y caudales al lóbulo tiroideo derecho.

Analíticamente destacaba una situación de hipertiroidismo abierto con TSH de 0,021 uUI/ml (0,4-5), T4L de 3,93 pg/mL (0,9-1,7), T3L de 7,45 pg/mL (2.0-4.4); PCR 24.70 mg/L (0-5), VSG 65 mm/h.Anticuerpos anti receptor TSH negativos, anticuerpos antinucleares negativos, proteinograma sin alteraciones, Beta-2-Microglobulina en rango normal. Serología para citomegalovirus y virus herpes simple negativa.

Con estos hallazgos se planteó como diagnóstico diferencial linfoma con afectación tiroidea, absceso cervical o tumor tiroideo de alto grado. Para esclarecer el diagnóstico se realizó punción aspiración con aguja fina de la tumoración que fue informada como: celularidad inflamatoria de predominio agudo y detritos celulares compatibles con lesión caseificada, presencia de histiocitos espumosos y dispersos linfocitos, junto con escasos fibroblastos reactivos compatibles con cambios inflamatorios estromales asociados y no existía celularidad neoplásica. Esto apoyaba, aunque no confirmaba una etiología inflamatoria/infecciosa del cuadro.

Se inició tratamiento con betabloqueantes, antitiroideos (Tiamazol 5 mg 1 cp cada 12 horas) y corticoides ante la clínica de hipertiroidismo que presentaba el paciente y se trasladó a nuestro centro ante las dudas diagnósticas y evolución estacionaria.

Imagen: ***TAC de cuello con contraste: Tumoración cervical de 37 mm con afectación del lóbulo tiroideo derecho, tejidos blandos blandos peritiroideos y numerosas adenopatías sospechosas***



A la exploración física inicial presentaba una tumoración pétrea y dolorosa en región yugulocarotídea derecha, no caliente ni eritematosa, adherida a planos profundos.

Teniendo en cuenta el resultado de la PAAF inicial, se inició antibioterapia empírica con amoxicilina-clavulánico 2g +200 mg IV cada 8 horas ante la posibilidad de un cuadro infeccioso y se solicitó biopsia con aguja gruesa (BAG) para precisar el diagnóstico anatomopatológico, pero no llegó a realizarse porque parecía identificarse el lóbulo tiroideo derecho a nivel muy posterior desplazado por un gran componente inflamatorio , decidiéndose esperar respuesta de la lesión con el tratamiento antibiótico. Entre las pruebas de laboratorio adicionales solo destacaba un aumento de la proteína C reactiva (PCR) de 65 mg/l (0-5) y hemocultivos negativos.

A la semana de iniciar antibioterapia y manteniéndose los antitiroideos, el paciente presentó una respuesta favorable con mejoría clínica, la PCR había bajado de 65 mg/L a 3.5 mg/L y existía una mejoría en los niveles de hormonas tiroideas: TSH 0,13 uUI/ml (0,4-5), T4L de 1,26 pg/mL (0,9-1,7), T3L de 2,89 pg/mL (2.0-4.4).

Tras 20 días de ingreso se le repitió el TAC de cuello con contraste y se objetivó una mejoría radiológica describiéndose ligera disminución de volumen de lesión de aspecto inflamatorio en región cervical anterolateral derecha con infiltración de tejidos blandos por lo que se decidió el alta con tratamiento antibiótico

(amoxicilina-clavulanico 875/125 mg 1 cp cada 8 horas) y antiinflamatorio, por lo que se decidió alta con seguimiento en consulta, siendo el diagnóstico de presunción de abscesp cervical con afectación tiroidea y de tejidos blandos de origen no filiado. Tras 12 días del alta hospitalaria, consultó en urgencias por fistulización con emisión de líquido claro sin mayor repercusión.

En consulta, un mes después del alta sin tratamiento, tenía ya las hormonas tiroideas en rango: TSH 5 µUI/mL y T4(L) 1.12 ng/dL. En las revisiones ecográficas cervicales post-hospitalización se fue delimitando mejor un área inflamatoria anterior al lóbulo tiroideo derecho y un área hipoecoica de bordes mal definidos y con continuidad con la cápsula tiroidea, que podría corresponderse con un absceso tiroideo posiblemente secundario a afectación por continuidad.

DISCUSIÓN

La presencia en un paciente de una masa en la región cervical es una situación habitual en la práctica diaria. El diagnóstico diferencial incluye patología nodular tiroidea benigna y maligna, anomalías congénitas como los quistes branquiales, presencia de adenopatías inflamatorias o patológicas, procesos linfoproliferativos, entre otros. (1)

En el caso presentado, el paciente era un varón joven sin antecedentes de interés, con una masa cervical de largo tiempo de evolución que asociaba fiebre y síndrome constitucional por lo que había que considerar un proceso linfoproliferativo /neoplásico y en segundo lugar un proceso inflamatorio/infeccioso. Tras los hallazgos en las pruebas morfológicas, la ausencia de celularidad neoplásica en la PAAF y la elevación de marcadores inflamatorios se decidió optar por esta segunda opción iniciando antibioticoterapia empírica con una buena evolución, lo cual apoyaba el diagnóstico.

Si bien la ecografía cervical y la tomografía de cuello con contraste (2) son fundamentales para distinguir lesiones intra y extratiroideas y la localización primaria de la lesión, en este caso fue bastante complejo delimitar si la lesión tenía origen tiroideo con una tiroiditis como etiología complicada con un absceso tiroideo o si el lóbulo tiroideo se había visto afectado por continuidad de un absceso cervical, lo cual dificultó el diagnóstico.

Los abscesos tiroideos son una patología rara, con una incidencia menor al 1% de todas las enfermedades tiroideas. Suelen presentarse en pacientes inmunocomprometidos, con patologías tiroideas preexistentes o anomalías anatómicas de las glándulas.

Ante la sospecha diagnóstica de absceso tiroideo pueden realizarse diferentes tipos de imágenes para el diagnóstico definitivo; la ecografía diferencia entre masas sólidas y quísticas y puede detectar inflamación o gas alrededor de la glándula tiroides. En la TC se pueden identificar cambios inflamatorios y formación de abscesos e igualmente se podría identificar una fístula (tracto con aire). La gammagrafía tiroidea puede ser normal o mostrar un nódulo frío en la zona de formación del absceso.

Houghton et al. recomiendan la aspiración con aguja fina guiada por ecografía, especialmente si la colección es localizada. (3)

El tratamiento incluye hospitalización y antibióticos, el drenaje percutáneo puede estar indicado, así como la resolución (si existe) de la fistula. (4)

Nuestro paciente está pendiente de un nuevo TAC de cuello para ver evolución del compo-

nente inflamatorio y comprobar si existe recuperación morfológica del lóbulo tiroideo. Si bien no se ha podido determinar la puerta de entrada inicial o el origen del absceso, este caso ilustra como, aunque los abscesos tiroideos son raros podrían ser posibles en pacientes jóvenes e inmunocompetentes. Los hallazgos de los estudios de imagen a veces pueden no darnos el diagnóstico y es preciso integrar los datos analíticos y citológicos para realizar un adecuado diagnóstico diferencial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Udredning af knude på halsen hos voksne. Ugeskriftet.dk. Accessed September 26, 2022. https://ugeskriftet.dk/videnskab/udredning-af-knude-paa-halsen-hos-voksne
2. Sharma RK, McManus C, Kuo JH. MON-485 Thyroid Abscess in a Healthy 22-Year Old Female. *J Endocr Soc*. 2020;4(Supplement_1):MON-485. doi:10.1210/jendso/bvaa046.1566
3. The tender neck: thyroiditis or thyroid abscess? - Houghton - 1998 - Clinical Endocrinology - Wiley Online Library. Accessed September 30, 2022. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2265.1998.00378.x?casa_token=Kto8OUq4Kn4AAAAA%3Ao_DDhER1W-wv_yP8eHrDkUxq50a2EzGZ-iPeHZMeGJ-SAk-cBOCgOAwcl5GTk06up5VOBsDL_NztKCx3jj
4. Dominguez LG, Arellano G, Magana J, Marín-Santillán E, Hyo K. Absceso tiroideo. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2018;16.

Caso 35 HIPERCALCEMIA DE DIFÍCIL MANEJO

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Barrera Martín, A.; Serrano Laguna, M.C.; Alhambra Expósito, M.R.; Gálvez Moreno, M.Á.

- *Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.*

-CASO CLÍNICO

Mujer de 64 años derivada por hipercalcemia, cansancio y dolores articulares. Niega litiasis renal y fracturas.

Antecedentes personales relevantes: Hemitiroidectomía derecha. Hiperparatiroidismo primario intervenido, 2016 (adenoma paratiroideo inferior derecho, con movilización dificultosa y fragmentación durante la cirugía, finalmente exitosa).

Exploración física: Fenotipo normal. Peso 85.4 kg. Talla 164 cm. IMC 31.8 Kg/m².

Pruebas complementarias:

– *Analítica:* Calcio corregido 14.4 mg/dl, fósforo 2 mg/dl, creatinina 0.73 mg/dl, FA 647 U/L, PTH 1831 pg/ml, calcidiol 39.8 mg/dl. Calcio/creatinina orina 617 mg/g.

– *Densitometría ósea:*
CL: Tscore -2.1, 0.927 g/cm2. TBS 1.057 (-4.6).
CT: Tscore -1.4, 0.830 g/cm2.
CF: Tscore -1.9, 0.776 g/cm2.

– *Ecografía cervical:* En lecho tiroideo, región yuxta-istmica y en nivel IV derechos se visualizan 4 nódulos hipoecoicos, redondeados, heterogéneos y vascularizados, características compatibles con paratiromatosis.

– *Gammagrafía+SPECT paratiroides:* Captación intensa supraclavicular derecha, en localización medial cervical y en mediastino superior, con características de tejido paratiroideo.

– *TC cuello-tórax:* En región yugular derecha (niveles III-IV) existen 3 nódulos de 22, 14 y 10 mm. Además, nódulo de 20 mm en mediastino superior, retroesofágico. Entre el extremo medial de ambas clavículas, nódulo de 7 mm que también puede corresponder a tejido paratiroideo, al igual que los anteriores.

Juicio clínico:

– Hipercalcemia e hipercalciuria por posible paratiromatosis.

– Osteopenia lumbar y femoral.

Tratamiento y evolución:

Nos planteamos dos objetivos fundamentales hasta el tratamiento quirúrgico definitivo: evitar el deterioro óseo y controlar la calcemia. Para ello, nuestra paciente recibió como tratamientos fundamentales:

– Ácido zoledrónico: Administramos 5 mg iv, tras suspensión de Alendronato semanal (llevaba unos 3 meses con este tratamiento). Posteriormente, desde el servicio de Urgencias, se lo administraron cada 6 meses aproximadamente, pero en este caso de 4 mg con el objetivo de disminuir calcemia.

– Cinacalcet: iniciamos con dosis de 30 mg/24 h y fuimos aumentando dosis hasta 60 mg/12 h, con regular adherencia por intolerancia gastrointestinal. La calcemia no se controló, necesitando seguimiento prácticamente semanal para hidratación iv.

– Otros: furosemida (oral e iv) y prednisona 30 mg/día, en dosis decrecientes. Con este último tratamiento, conseguimos calcemia de 8.8 mg/dl, que progresivamente fue incrementándose tras la disminución de dosis del fármaco.

Además, tuvimos que controlar otras alteraciones bioquímicas que surgieron (hipofosfatemia, hipopotasemia e hipomagnesemia).

Solicitamos estudio genético, que resultó negativo (genes estudiados: MEN1, AIP, AP2S1, CASR, CDC73, CDKN1B, GCM2, GNA11, RET, CDKN1A, CDKN2B y CDKN2C).

Finalmente, se realizó exéresis de tejido paratiroideo mediante abordaje torácico y cervicotomía. Se observó un descenso de PTH intra-operatoria de 5800 a 1100 pg/ml (esta última determinación antes de la exéresis de un nódulo visualizado no captante en pruebas de imagen). Aunque la calcemia resultó de 8.3 mg/dl el quinto día post-operatorio, rápidamente volvió a elevarse a niveles similares a los pre-quirúrgicos. Estuvimos muy pendientes para evitar/tratar un posible síndrome del hueso hambriento, pues nuestra paciente presentaba factores de riesgo para presentarlo.

La anatomía patológica fue: "tejido paratiroideo en forma de nódulos bien delimitados y encapsulados, lo que sugiere la posibilidad de paratiromatosis".

La evolución de la paciente fue tórpida, presentando importantes complicaciones post-cirugía, como fístula pleuro-esofágica recidivante, necesitando varias reintervenciones. Se mantuvo varios días con soporte hemodinámico, ventilatorio, nutricional (NPT y NE) y antibiótico, pero finalmente fue éxitus.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Introducción, fisiopatología y epidemiología

La paratiromatosis es una patología muy infrecuente de hiperparatiroidismo recurrente, que se debe a nódulos múltiples cervicales/mediastínicos de tejido paratiroideo hiperplásico hiperfuncionante[1].

Descrita por primera vez por Palmer et al. en 1975. Se puede clasificar en dos tipos según Reddick et al.:

– Tipo 1 (raro): Restos embrionarios de tejido paratiroideo que sufren hiperplasia bajo ciertos estímulos, como ERC.

– Tipo 2 (más frecuente): Derrame/siembra de tejido paratiroideo durante cirugía de paratiroides previa (descrita desde 5 meses hasta 19 años antes)[2-5].

Puede aparecer a cualquier edad, siendo más común en mujeres entre los 40-50 años[4].

Clínica

La paratiromatosis se manifiesta clínicamente como un hiperparatiroidismo, pero más severo y con mayor refractariedad al tratamiento[6].

Pruebas complementarias para el diagnóstico

El diagnóstico pre-operatorio supone un reto. Resulta fundamental identificar todos los posibles nódulos de tejido paratiroideo hiperfuncionante antes de la cirugía, por lo que el diagnóstico de imagen pre-operatorio debe ser exhaustivo. Normalmente, se recurre a ecografía cervical, gammagrafía+SPECT-TC de paratiroides, TC cervico-torácico e incluso PET-TC[1-3].

Tratamiento y posibles complicaciones del mismo

El tratamiento definitivo es quirúrgico. Normalmente, son nódulos difíciles de extirpar porque están adheridos a tejidos de vecindad debido a la cirugía previa (de ahí la refractariedad al tratamiento). Además, existe elevada morbi-mortalidad; esta última puede llegar hasta el 40%[5,7].

Mientras llega la cirugía, o tras esta si no ha sido efectiva, hemos de recurrir al tratamiento médico, que es complejo, con respuesta errática de los pacientes. Se usan como base calcio-miméticos y bifosfonatos[2,7,8].

Tras la cirugía, el examen minucioso de la anatomía patológica resulta fundamental, siendo el carcinoma de paratiroides la patología principal para el diagnóstico diferencial. Vamos a encontrar múltiples nódulos de células paratiroideas hiperplásicas con ausencia de cápsula real de tejido paratiroideo y sin invasión linfovascular, así como ausencia de las siguientes características que son típicas del carcinoma:

– Patrón de crecimiento trabecular.
– Cápsula gruesa fibrosa.
– Invasión capsular / vascular.
– Mitosis: 1>10 por campo de visión.
– Pérdida de expresión de parafibromina y/o sobreexpresión de galectina-3.
– Metástasis linfáticas o a distancia[2,7,8].

Tras la cirugía, existe alto riesgo de presentar síndrome del hueso hambriento (13% tras paratiroidectomía), una patología que presenta ausencia de criterios diagnósticos bien definidos y diferentes enfoques para su gestión. Normalmente, se define como hipocalcemia (por debajo de 8.4 mg/dl) prolongada (al menos 3 días). Se suele acompañar de hipofosfatemia-hipomagnesemia. La causa fundamental parece ser la perturbación del equilibrio entre "formación / resorción ósea" como resultado de la PTH disminuida tras la intervención, lo que ocasiona un aumento de la formación ósea[9-11].

Se han descrito varios factores de riesgo:

– Edad: resultados contradictorios (parece que predomina la edad avanzada, > 60 años).
- Tiempo prolongado de cirugía.

- Mayor volumen de paratiroides extirpadas.
- Mayor valor de PTH pre-operatoria (>1000 pg/ml) y mayor duración del hiperparatiroidismo.
- Mayor valor de FA (x3) u osteocalcina pre-operatorios.
- Nivel menor de vitamina D, albúmina o magnesio.
- Afectación ósea[9-11].

Las medidas propuestas (no estandarizadas) para adoptar pre-cirugía con el objetivo de minimizar riesgo son:

- Suplementación con vitamina D.
- Bifosfonatos (principalmente, una única inyección de zoledrónico 4 mg iv, 24-48 h antes de la cirugía).
- Denosumab (dosis única, como alternativa a bifosfonatos en pacientes con ERC).
- Cinacalcet[11-13].

Si a pesar de ello, apareciera el síndrome del hueso hambriento, el pilar del tratamiento es la suplementación con:

- Vitamina D activa, calcitriol (en dosis elevadas: 2-4 mg/día).
- Calcio, inicialmente iv (6-12 g/día de calcio elemental).
- Magnesio +/- fósforo[10,12,13].

REFLEXIÓN E INTERÉS DEL CASO

Destacar la importancia de la sospecha clínica en la paratiromatosis, pues se trata de una patología infrecuente con alta mortalidad. Importante revisar los antecedentes de estos pacientes, pues en la mayoría existe una cirugía previa de hiperparatiroidismo. El tratamiento médico es complejo y de eficacia limitada, siendo el definitivo el quirúrgico (no siempre efectivo). Resulta fundamental la localización óptima pre-operatoria para conseguir una cirugía exitosa y lo menos traumática posible, mitigando así las frecuentes complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wei, A.E., M.R. Garrett, and A. Gupta, Parathyromatosis: *A Rare Case of Recurrent Hyperparathyroidism Localized by Four-Dimensional Computed Tomography*. AACE Clin Case Rep,2019. 5(6):p.e384-e387.
2. Jain, M., et al., *Recurrent primary hyperparathyroidism due to Type 1 parathyromatosis*. Endocrine,2017. **55**(2):p.643-650.
3. Cao, H., et al., *Parathyromatosis type 2 detected by (99m)Tc-MIBI SPECT/CT*. Gland Surg,2019. **8**(6):p.806-809.
4. Scorza, A.B., et al., *Secondary parathyromatosis in a patient with normal kidney function: review of diagnostic* modalities and approaches to management. Endocr Pract,2014. **20**(1):p.e4-7.
5. Tublin, M.E., J.H. Yim, and S.E. Carty, *Recurrent hyperparathyroidism secondary to parathyromatosis: clinical and imaging findings*. J Ultrasound Med,2007. **26**(6):p.847-51.
6. Schulte, J.J., et al., *Distinguishing Parathyromatosis, Atypical Parathyroid Adenomas, and Parathyroid Carcinomas Utilizing Histologic and Clinical Features*. Head Neck Pathol,2021. **15**(3):p.727-736.
7. Ilyicheva, E.A. and G.A. Bersenev, *Parathyromatosis as a cause of recurrence primary hyperparathyroidism: A case report*. Int J Surg Case Rep,2021. **80**:p.105689.
8. Aksoy-Altinboga, A., et al., *Parathyromatosis: critical diagnosis regarding surgery and pathologic evaluation*. Korean J Pathol,2012. **46**(2):p.197-200.
9. Ferreira, J.L., et al., *Intensive calcium monitoring improves outcomes on hungry bone syndrome in hyperparathyroidism*. Endocr Regul,2021. **55**(1):p.30-41.
10. Anwar, F., et al., *Treatment of hypocalcemia in hungry bone syndrome: A case report*. Int J Surg Case Rep,2018. **51**:p.335-339.

11. Jakubauskas, M., V. Beisa, and K. Strupas, *Risk factors of developing the hungry bone syndrome after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism*. Acta Med Litu,2018. **25**(1):p.45-51.

12. Salman, M.A., et al., *Role of vitamin D supplements in prevention of hungry bone syndrome after successful parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: A prospective study.* Scand J Surg,2021. **110**(3):p.329-334.

13. Witteveen, J.E., et al., *Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature*. Eur J Endocrinol,2013. **168**(3):p.R45-53.

Caso 36 HIPOCALCEMIA INSIDIOSA - DE SÍNCOPE A DIGEORGE

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Puzigaca, P.; Fernández Peña, J.I.; Caballero Segura, M.J.; Cózar León, M.V.

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

INTRODUCIÓN

Los signos y síntomas de hipocalcemia, dependiendo de los niveles de calcio en la sangre y del tiempo de instauración de hipocalcemia, pueden ser muy latentes o muy llamativos, involucrando distintos sistemas de órganos. El espasmo carpopedal (signo de Trousseau) e irritabilidad del quinto nervio craneal (signo de Chvostek) son los signos clásicos de afectación neuromuscular, pero existen otros signos y síntomas menos específicos como parestesias, hiperreflexia, laringoespasmo, espasmo abdominal, extrapiramidalismo e incluso psicosis, deterioro de la memoria, síncopes o convulsiones. A nivel ocular, una hipocalcemia crónica puede favorecer el desarrollo de cataratas, mientras que a nivel cardiovascular puede precipitar insuficiencia cardiaca por disfunción del ventrículo izquierdo y también puede provocar cambios en el electrocardiograma (ECG) que se caracterizan con prolongación del intervalo QT y cambios inespecíficos de las ondas T.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Describimos el caso de un paciente varón de 55 años que lo derivaron a nuestra consulta de endocrinología por hipocalcemia no estudiada previamente.

Entre sus antecedentes personales destacaban:

- Retraso mental desde la infancia, no estudiado más adelante, dado que en su época fue atribuido al sufrimiento perinatal;

- Coriorretinopatía miópica y operación de cataratas bilaterales en 2016 y 2018;

- Ictus isquémico hemisférico izquierdo en 2017 y 2018, observándose en angio-TC pobreza vascular en el área infartada del territorio superficial posterior de arteria cerebral media izquierda, oclusión completa de arteria carótida interna izquierda, sin datos de arteriosclerosis en grado significativo, pero con moderada calcificación de sifones carotídeos.

- Ausencia de riesgos cardiovasculares, con tensiones arteriales, glucemias y perfil lipídico en rango normal;

- Episodio sincopal en 2017, sin haber buscado asistencia médica, aunque, revisando su historia clínica, tenía registrado en uno de sus ECG previos el intervalo QTc prolongado (493 ms).

En la consulta de endocrinología, a la cual acudió por primera vez en septiembre de 2020, se revisaron sus analíticas previas disponibles desde 2014 y se apreciaba una hipocalcemia crónica con niveles de calcio casi siempre comprendidos entre 7-8 mg/dl. El paciente estaba asintomático desde el punto de vista clínico, sin tener síntomas de irritabilidad neuromuscular. Se descartó hipocalcemia en posible relación con omeprazol, que lo estaba tomando de forma crónica, y tras ampliar el perfil analítico, se demostró hipoparatiroidismo primario no quirúrgico con vitamina D normal. La calcemia

se corrigió con suplementos de carbonato cálcico y calcitriol, manteniéndose normal en las revisiones posteriores. Más adelante, siendo muy llamativo su retraso intelectual y mucha dependencia para las actividades básicas desde la infancia y en el contexto de una hipocalcemia crónica, se decidió realizar estudio genético para descartar mutaciones que cursan con hipocalcemia. Sorprendentemente, se detectó deleción en la región cromosómica 22q11.2, compatible con el síndrome de DiGeorge.

DISCUSIÓN

El síndrome de DiGeorge, también llamado síndrome velocardiofacial se considera como uno de los síndromes con microdeleción más comunes, aunque existe una gran variabilidad fenotípica. Las características del dicho síndrome son muy dispersas, pero las más comunes y las que tienen mucha repercusión clínica son el retraso en el desarrollo, anomalías cardiacas, anomalías palatinas, inmunodeficiencia de diferentes grados, malformaciones renales e hipocalcemia, que se resumen en la tabla 1.

Tabla 1: ***Comorbilidades médicas comunes en pacientes con deleción 22q11.2 en una cohorte de 1421 pacientes del Hospital Infantil de Philadelphia, EE.UU.***

Disfunción inmune
Disfunción de las células T (50%), disfunción humoral (17%)
Cardiacas
Comunicación interventricular (23%), tetralogía de Fallot (18%), anomalías del arco aórtico (14%), comunicación auricular (10%), atresia pulmonar (6%), tronco arterioso (4%); ductus arterioso persistente (6%), válvula aórtica bicúspide (3%), estenosis pulmonar (2%), otros (1%)
Craneofaciales
Disfunción velofaríngea (52%), paladar hendido (27%)
Gastrointestinal
Estreñimiento (35%), disfagia (30%), nutrición por sonda (21%), gastrostomía (16%)
Endocrinológicas
Hipocalcemia (55%)
Musculoesqueléticas
Escoliosis (50%), anomalías de la columna cervical (46%)
Genitourinarias
Anomalías renales (16%), criptorquidia (4%), hipospadias (4%)
Neurológicas/psiquiátricas
Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (52%), trastornos del espectro autista (19%), convulsiones (15%), trastornos psicóticos (15%)
Malignidad (6%)

Aunque no es común detectar el síndrome de DiGeorge en una edad muy tardía como en el caso de nuestro paciente, donde había un retraso diagnóstico de más de 50 años, finalmente conseguimos filiar la hipocalcemia y pudimos explicar sus antecedentes que al parecer no estaban relacionados. El retraso mental y el hipoparatiroidismo son unas de las características principales de la deleción del 22q11.2. La consecuente hipocalcemia podría justificar perfectamente su episodio de síncope a raíz de la prolongación del intervalo QTc, e incluso la aparición de cataratas a edad temprana, que también se correlaciona con el calcio bajo. Aún queda por dilucidar la causa de los ictus de repetición que en un paciente relativamente joven y sin riesgos cardiovasculares quizás podría tener alguna correlación con la dicha deleción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lavin N. Manual of endocrinology and metabolism. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2018.
2. Van L, Heung T, Graffi J, Ng E, Malecki S, Van Mil S, Boot E, Corral M, Chow EWC, Hodgkinson KA, Silversides C, Bassett AS. All-cause mortality and survival in adults with 22q11.2 deletion syndrome. Genet Med. 2019 Oct;21(10):2328-2335. doi: 10.1038/s41436-019-0509-y. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30948858; PMCID: PMC6774995.
3. McDonald-McGinn, Donna M. MS, CGC; Sullivan, Kathleen E. MD, PhD. Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome). Medicine: January 2011 - Volume 90 - Issue 1 - p 1-18 doi: 10.1097/MD.0b013e3182060469
4. Cirillo A, Lioncino M, Maratea A, Passariello A, Fusco A, Fratta F, Monda E, Caiazza M, Signore G, Esposito A, Baban A, Versacci P, Putotto C, Marino B, Pignata C, Cirillo E, Giardino G, Sarubbi B, Limongelli G, Russo MG. Clinical Manifestations of 22q11.2 Deletion Syndrome. Heart Fail Clin. 2022 Jan;18(1):155-164. doi: 10.1016/j.hfc.2021.07.009. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34776076.
5. Campbell IM, Sheppard SE, Crowley TB, McGinn DE, Bailey A, McGinn MJ, et al. What is new with 22q? An update from the 22q and You Center at the Children's Hospital of Philadelphia. Am J Med Genet A [Internet]. 2018;176(10):2058–69: http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.40637

Caso 37 EL SINDROME DE TAKOTSUBO

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Bautista Recio, C.; García Torres, F.; Maldonado Araque, C.

- *Hospital Regional Universitario de Málaga.*

CASO CLÍNICO

Mujer de 53 años sin antecedentes personales ni familiares de interés, traída por el 061 a unidad de críticos tras presentar de forma súbita cuadro de dolor torácico, disnea súbita y episodio convulsivo con disminución del nivel de conciencia. A su llegada los servicios de urgencias se practicó intubación orotraqueal. Se practicaron pruebas urgentes: Electrocardiograma con descenso del segmento ST al menos 3 mm en cara inferior (II, III y aVF), analítica dímero D 46.335, troponinas en 2922 ng/L, leucocitosis y glucemia >500 mg/dl con pH 7.018, PCO2 58.6, Bicarbonato 14.3pH de 7, Creatinina 1.40, filtrado 43 ml/min, sodio 140, potasio 2.98, PCR <2.9, AST 102, ALT 82, GGT 97, Ag covid negativo, orina: drogas de abuso negativas. TAC craneal: sin hallazgos. punción lumbar sin hallazgos. EEG compatible con encefalopatía difusa de etiología inespecífica (hipóxico-isquémica, otros).

Ingresa en UCI con situación Shock cardiogénico y coma. En la radiografía de tórax existían infiltrados algodonosos bilaterales masivos, y en la ecocardioscopia se observó VI no dilatado, función sistólica leve-moderadamente deprimida, hipoquinesia marcada en segmentos septo basal y medio, septo-anterior basal y medio, no valvulopatías significativas, no derrame pericárdico, aorta torácica no visualizable. Dada la segmentariedad en ETT, la elevación enzimática y el EAP severo se realiza coronariografía urgente con patrón compatible con ventrículo izquierdo dilatado con discinesia de segmentos medios y basales, contractilidad a expensas únicamente de territorio apical. FEVI severamente deprimida 20%. PTDVI 18 mmHg. Patrón compatible con miocardiopatía por estrés inversa u otras formas de miocardiopatía/miocarditis. Precisó dosis altas de noradrenalina y dobutamina para mantener tensión arterial, con disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo, con coronarias normales y con imposibilidad de colocar balón de contrapulsación intraaórtico.

En el AngioTAC se objetivó hematoma intramural con extensión desde la aorta abdominal infrarrenal (a unos 4 cm de la bifurcación) hasta el segmento inicial de ambas arterias ilíacas comunes, y hallazgo de masa suprarrenal izquierda de 46 mm de diámetro máximo de alta densidad en fase basal, que en contexto clínico de la paciente (shock) planteó la posibilidad de una hemorragia suprarrenal.

Dado el hallazgo incidental adrenal, nos contactan desde UCI para plantear estudio de masa suprarrenal funcionante, dado que han solicitado cortisoluria de 24 horas con valor muy elevado.

A nuestra llegada, paciente intubada. A la exploración física no presentaba estigmas de Cushing ni fascies característica, no signos de hiperandrogenismo. Fenotipo normopeso, sin signos de edematización ni trombosis venosa profunda. A nivel cervical no se apreciaba nodulaciones.

Analítica en UCI 11/02/2022: Cortisol Libre (24h): 3740.8 µg/24h (0.1 - 180.0); Cortisol Libre: 277.1 µg/dL, TSH Tirotropina: 0.935 µUI/mL (0.400 - 5.000); T4L Tiroxina libre: 16.84 pmol/L (11.00 - 22.00); Diuresis: 1350 mL/24h, Proteínas orina /24h: 359.10 mg/24 h (< 150.00); Sodio, concentración (orina 24h): 99 mEq/L Sodio (orina 24h): 133.65 mEq/24 h Potasio, concentración (orina 24h): 49.0 mEq/L Potasio (orina 24h): 66.15 mEq/24h.

Se plantea estudio funcional de masa suprarrenal y se solicitan hormonas basales suprarrenales e hipofisarias, así como metanefrinas fraccionadas en orina de 24 h, cortisol salivar, CLU, test de nugent, y de imagen TAC suprarrenal.

La paciente fallece a las 48 h de su ingreso en UCI y no pudieron realizarse determinaciones hormonales ni pruebas de imagen adicionales.

Diagnósticos clínicos: FRACASO CARDIACO COMA ESTRUCTURAL. EDEMA AGUDO DE PULMÓN. TAKO TSUBO INVERTIDO. MASA SUPRARENAL IZQUIERDA DE ORIGEN NO ACLARADO. A DESCARTAR Tumoral. HEMATOMA INTRAMURAL DE AORTA ABDOMINAL.

Anatomía patológica. Hallazgos destacables:

En aorta abdominal se identifica un hematoma intramural que tiene una extensión desde aorta abdominal infrarrenal (a unos 3 cm de la bifurcación) hasta el segmento inicial de ambas arterias iliacas comunes, afectándolas con una oclusión completa de la luz, así mismo se observa en la arteria renal izquierda, en un segmento de aproximadamente 1,5 cm, un hematoma intramural que ocluye casi por completo la luz arterial.

Suprarrenal derecha de 4 x 2 x 1 cm, parcialmente hemorrágica.

Suprarrenal izquierda de 31,4 g y 3.5 x 2 cm con presencia de un nódulo quístico de 4,5 cm de diámetro máximo con líquido seroso y áreas hemorrágicas que ocupan gran parte de la misma.

+ Derecha:

- HEMORRAGIA, NO MUY ABUNDANTE.
- ADENOMA CORTICAL SUPRARRENAL (ACTH NEGATIVO).

+Izquierda:

- HEMORRAGIA MASIVA.
- FEOCROMOCITOMA

Médula suprarrenal hemorrágica y desestructurada (autolisada) pero en la que se evidencia un aumento del componente medular, viéndose necrosis tisular, marcado pleomorfismo en algunas zonas, con clara monotonía celular en otras zonas, con celularidad alta e hipercromasia evidente. Otros parámetros como la invasión periadiposa-periadrenal, número de mitosis, formación de nidos o la invasión capsular o vascular no se pueden evaluar debido a la autolisis presente.

PASS SCORE (Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score): +9, como mínimo (si igual o mayor a 4 indica posibilidad de malignización).

NECROSIS HEMORRÁGICA SUPRARRENAL IZQUIERDA, con hemorragia leve en la derecha, lo que puede derivar en una insuficiencia suprarrenal severa, de rápida evolución, asociada a la presencia de Feocromocitoma en suprarrenal izquierda (el estudio histológico revela que se trata de un FEOCROMOCITOMA, con potencial maligno claro, como se pone de manifiesto al tener una valoración de +9 -el potencial de malignidad se entiende que es en neoplasias de médula adrenal con puntuación igual o mayor a 4).

DISCUSIÓN

Se presenta el caso de un tako-tsubo con shock cardiogénico provocado probablemente por una liberación masiva de catecolaminas por un feocromocitoma. En este síndrome, también conocido como "síndrome del corazón roto", "abombamiento apical" o "miocardiopatía de estrés" existe un daño miocárdico por el cual parte del corazón afectado (generalmente ventrículo izquierdo) adquiere una forma similar a una trampa para pulpos. Fue descrito por primera vez en los años 90 en Japón porque así se llama una vasija abombada, usada tradicionalmente por los pescadores nipones para atrapar pulpos. Estaremos probablemente ante un síndrome de Tako-Tsubo si hubo antecedente de un fuerte y repentino evento estresante, ausencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, tabaquismo, etc). El 90% de los casos reportados son mujeres post-menopáusicas, con estrés emocional o físico repentino e inesperado causando una liberación excesiva de catecolaminas. Se caracteriza por tener una presentación similar a un síndrome coronario agudo, pero en el que las arterias coronarias no presentan lesiones. Generalmente es de carácter reversible y benigno en la gran mayoría de los casos, no así en el nuestro. Sigue sin conocerse hoy en día la causa, existen múltiples hipótesis que intentan explicar cómo se produce, aunque la más aceptada es que está ocasionado por la acción de las catecolaminas, principalmente adrenalina y noradrenalina.

El feocromocitoma está descrito como «el gran simulador», ya que puede simular múltiples presentaciones clínicas y de imagen, dificultando su diagnóstico. En ocasiones, su primera manifestación es la afectación miocárdica, pudiendo llegar a requerir trasplante cardíaco o incluso provocar la muerte. Dicha manifestación puede ser debida a múltiples causas, por lo que el despistaje del feocromocitoma suele iniciarse meses después del primer evento. En los casos de miocardiopatía de Tako-Tsubo inducida por feocromocitoma se han descrito mayor tasa de complicaciones respecto a Tako-Tsubo por otras causas: insuficiencia cardíaca, EAP, shock cardiogénico y disociación electromecánica.

El test de cribado inicial para el feocromocitoma es la determinación de metanefrinas en plasma u orina, sin existir consenso sobre cuál es de elección, ya que no existen estudios comparándolas directamente. Algunos autores abogan por la medición inicial de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en orina debido a su elevada sensibilidad y especificidad, pudiendo observarse falsos negativos debido a una recogida incompleta, tumores pequeños o aquellos productores de dopamina (en los que sería de utilidad la determinación de 3-metoxitiramina plasmática).

La escala PASS (Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score) parte de las características histológicas para diferenciar tumores con un potencial de comportamiento biológicamente agresivo (PASS ≥4) de los que se comportan de forma benigna (PASS <4). En nuestro caso confirmó su potencial maligno.

BIBLIOGRAFÍA:

- Hernández-Montoliu L., Andreu Simó-Servat Carles Villabona. Cardiomiopatía de Tako-Tsubo inducida por feocromocitoma. Vol 65, Issue 9, November 2018, Pag 549-551. Endocrinología, Diabetes y Nutrición
- Zhang R, Gupta D, Stewart GA. Pheochromocytoma as a reversible cause of cardiomyophaty: Analysis And review of literature. Int J of Cardiol. 2017;249:319---23

Caso 38 DIME LO QUE COMES Y TE DIRÉ LO QUE TIENES

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Morillas Jiménez, V.; Alonso Gallardo, S.P.; Gomes Porras, M.; Soria Utrilla, V.

- *Hospital Regional Universitario de Málaga.*

CASO CLINICO

Se presenta el caso clínico de un paciente con los siguientes antecedentes personales:

No alergias.

Fumador 1paquete/día .

HTA. No diabetes, ni dislipemia.

Diagnosticado en septiembre 2019 de adenocarcinoma de pulmón cT1cN0M1a en tratamiento con Pembrolizumab.

Intervenciones: Hidrocele.

Tratamiento: perindopril/amlodipino/indapamida 7/5/2.5mg 1-0-0, doxazosina 4mg , atorvastatina 20mg , omeprazol, potasion 1/d desde hace 3 semanas. Novaurce GI control 1/d día hasta hace unas semanas.

Varón de 72 años derivado desde oncología por hipopotasemia. Refiere cansancio muscular, niega clínica cardiológica, no edemas. En el verano 2021 tuvo puntualmente deposiciones diarreicas 2 meses. Actualmente, 1 deposición diaria de características normales. Refiere cifras de tensión arterial elevadas en domicilio en torno a 180- 190/ 90 mmHg. Desde hace 6 meses, consume regaliz negro unos 200gr diarios. Se ha acostrumbrado a consumirlo debido a la disgeusia ocasionada por el tratamiento.

Exploración: 75Kg , Talla:1.75 m, IMC: 24.4. TA 145/90mmHg 89lpm.

En su analítica destaca: Glucosa: 116 mg/dL; Creatinina 0.81 mg/dL ; Sodio: 143 mEq/L; Potasio: 2.40 mEq/L (3.50 - 5.50); Resultado repetido y comprobado; perfil hepático normal; Troponina I (Alta sensibilidad): 15.90 ng/L (< 58.00); TSH Tirotropina: 6.030 µUI/mL ; T4L Tiroxina libre: 14.85 pmol/L ; pH (v): 7.446 ; Presión parcial de CO2 (v): 58.1 mmHg ; Bicarbonato actual (v): 39.3 mmol/L

Por lo tanto se trata de un paciente con Hipopotasemia moderada asociada a alcalosis metabólica parcialmente compensada y crisis hipertensivas en probable relación a pseudohiperaldosteronismo secundario al consumo de regaliz. Además de Hipotiroidismo subclínico probablemente secundario a inmunoterapia y glucemia basal alterada.

Diagnóstico diferencial: Hiperaldosteronismo primario/secundario; tumor secretor de renina; nefropatía pierde sal, síndrome Cushing; adenoma velloso y acidosis tubular renal.

Plan de Actuación: Aumentar ingesta de potasio y consumir sal yodada. Muy importante: no consumir regaliz. Potasion 1 comprimido cada 8 horas durante 10 días y luego mantener 1 comprimido diario.

Dos semanas después tiene revisión con análisis en los que presenta normalización de los

niveles de potasio (4.51 mEq/L) y el siguiente perfil hormonal :ACTH 58.2 pg/mL (5.0 - 50.0); Cortisol: 19.6 µg/dL (5.0 - 25.0);Renina directa (medida): 26.20 µUI/mL (4.40 - 46.10); Actividad Renina plasmática (calculada): 22.35 ng/mL/h Aldosterona CLIA: 11.10 ng/dL (2.52 - 39.20); Cociente Aldosterona / Renina directa: 0.0 (< 2.5); Cociente Aldosterona / ARP (calculado): 0.00 (< 30.00);

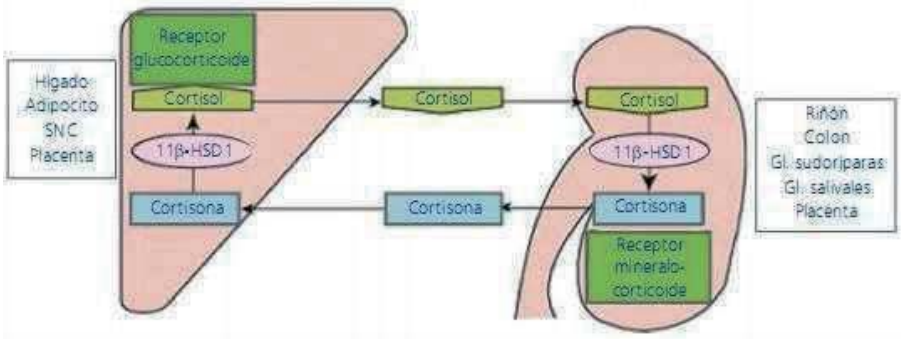
Posteriormente no ha vuelto a acudir a consulta, pero mantiene niveles normales de potasio sin necesidad de suplementación y ha suspendido parte del tratamiento antihipertensivo quedando solo con Doxazosina y Furosemida.

DISCUSIÓN

El regaliz (Glycyrrhiza glabra) es una es una de las hierbas con propiedades medicinales más antiguas que se conocen y consta de hasta 300 compuestos activos. Se utiliza desde hace milenios por su poder endulzante, propiedades digestivas, antiinflamatorias, y antiinfecciosas, pero sus posibles efectos tóxicos fueron descritos hace pocos años y hay creciente interés en los efectos secundarios asociados a su consumo crónico. El principal componente activo del regaliz es el profármaco glicirricina y su metabolito activo, el ácido glicirrético, que es el principal responsable de sus efectos, pero también presenta otros componentes flavonoides, con actividad similar a los estrógenos, que provocan un aumento de la hormona paratiroidea (PTH) y de los niveles de calcio en la orina. Hay algún caso descrito incluso de fracturas óseas relacionadas con el consumo crónico y exagerado de regaliz. Estudios previos han constatado que el máximo aumento de la TA se alcanza después de las primeras 2 semanas de ingesta. Otros estudios demuestran cambios hormonales inducidos a partir de la primera semana, después del inicio del consumo de 100 g diarios de regaliz.[1,3]

El consumo mantenido de regaliz se asocia con la aparición de hipertensión arterial, hipopotasemia y alcalosis metabólica. Es cierto que esto se ve de forma infrecuente, aunque está ampliamente descrito en la literatura. Su componente principal, ácido glicirrínico, inhibe la 11ß-hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 (11ß-HSD2), enzima que metaboliza el cortisol a cortisona, incrementando la vida media del cortisol. Actúa activando los receptores mineralocorticoides renales, lo que ocasiona un síndrome de pseudohiperaldosteronismo, provocando supresión de la actividad de la renina en plasma y elevación de los niveles de aldosterona. Por último, al entrar el potasio en la célula, afecta la bomba Na-K-ATPasa y puede provocar despolarización de la membrana celular y, de hecho, hay casos descritos de arritmias ventriculares secundarias a consumo de regaliz.[2]

Figura 1: ***Mecanismo de acción de mineralocorticoides. El regaliz produce una inhibición 11ß-HSD2***



Nos encontramos ante un paciente con HTA con crisis hipertensiva, hipopotasemia y alcalosis metabólica. Cuando nos encontremos ante una TA elevada, debemos pensar en primer lugar en una situación de hipermineralocorticismo primario y, menos frecuentemente, en el consumo de regaliz y en el síndrome de Liddle por su baja frecuencia.

En relación con el hipermineralocorticismo primario tenemos varias entidades que pueden producir un exceso primario de mineralocorticoides:

En el hiperaldosteronismo primario existe una hipersecreción autónoma de aldosterona como consecuencia de un adenoma, hiperplasia o carcinoma de las glándulas suprarrenales. Cursa con niveles elevados de aldosterona, descartado en este caso.

En la enfermedad de Cushing pueden desarrollarse hipopotasemia y alcalosis metabólica. El hipercortisolismo puede deberse a hipersecreción de ACTH (por un adenoma hipofisiario o un tumor no endocrino productor de ACTH), enfermedades suprarrenales primarias (adenoma o carcinoma) o tratamiento glucocorticoideo exógeno. Se excluyó la de ingesta de corticoides,no presentaba otros signos de esta entidad y los niveles normales de ACTH y cortisol hacen que no nos decantemos por esta sospecha diagnóstica.

La hiperplasia adrenal congénita se produce cuando disminuye la producción de cortisol por un déficit enzimático suprarrenal. Se elevan persistentemente la secreción de ACTH y, por lo tanto, de desoxicorticosterona (DOCA) y corticosterona, a menos que la enzima deficitaria participe en su síntesis. Esto puede observarse en dos formas de hiperplasia adrenal congénita, por déficit de CYP 11B1 (11ß-hidroxilasa) y de CYP17 (17ß-hidroxilasa). Estas entidades cursan con niveles disminuidos de renina y aldosterona, pero también de cortisol, que en el caso de nuestro paciente era normal.

Tambien podría plantearse el diagnóstico diferencial entre el hiporreninismo hipoaldosterónico secundario a síndrome de Liddle o a la ingesta crónica de regaliz. El síndrome de es una rara enfermedad autosómica dominante caracterizada por una mutación del canal del sodio del túbulo colector, lo que provoca un mayor funcionamiento del canal y por tanto aumenta la reabsorción de sodio. Se diferencia del verdadero hiperaldosteronismo primario en que tanto los niveles de renina como de aldosterona están disminuidos. Esta patología se descarta por el consumo de regaliz y por la resolución de la clínica tras interrumpir su consumo.[2,4]

Dados los antecedentes de ingestión crónica de regaliz en nuestro paciente, se sospechó esta entidad como causante del cuadro clínico. Tras el cese del consumo de regaliz, la TA fue disminuyendo y el potasio se normalizó, lo que permitió la retirada progresiva del tratamiento.

Este caso pretende crear conciencia sobre los peligros potenciales del consumo excesivo de regaliz y la importancia de una anamnesis farmacológica detallada y una historia clínica-dietética completa, incluyendo remedios fitoterápicos que contienen numerosos productos de consumo habitual que pueden tener más importancia y repercusión de la que pensamos.

BIBLIOGRAFIA

1. Juan Carlos González Oliva[a], A.. Saurina[a], K.. Salas[a], M.. Pou[a], et al.. Hipertensión arterial maligna secundaria a ingesta crónica de regaliz. NefroPlus. Vol. 2. Núm. 3.Junio 2009, paginas 1-60

2. V.E. Vallejo-Garcia,[a], A. Barrio-Rodriguez,[b] and M. Heras-Benito[c] . Infarto agudo de miocardio

e hipopotasemia severa por consumo de regaliz durante el confinamiento por COVID-19. Hipertens Riesgo Vasc. 2021 July-September; 38(3): e10–e12.

3. P García Llopis[1], M Sempere Manuel[2], P Roth Damas[3], V Palop Larrea[4]. Fracturas múltiples y consumo inusual de pastillas Juanola® de regaliz. Revista de la OFIL versión impresa ISSN 1131-9429. vol.30 no.1 Madrid ene./mar. 2020 Epub 18-Ene-2021
4. Michael R. Lattanzio[1] and Matthew R. Weir[2]. Hyperaldosteronism: How Current Concepts Are Transforming the Diagnostic and Therapeutic Paradigm. Kidney360. 2020 Oct 29; 1(10): 1148–1156. Published online 2020 Jul 23.

Caso 39 CÁNCER FAMILIAR NO MEDULAR DE TIROIDES: ¿REALIDAD O FICCIÓN? IMPLICACIONES DE UNA NUEVA VARIANTE EN EL GEN ATM

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Ravé García, R.; Rodríguez de Vera Gómez, P.; Torrecillas del Castillo, E.; Peinado Ruiz, M.; Martínez-Brocca, M.A.; Martín Hernández, T.

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

MANUSCRITO

El cáncer no medular de tiroides (NMTC) es considerada la neoplasia endocrina más frecuente, contando con una amplia prevalencia a nivel mundial. Se estima que en torno al 90% de los casos de NMTC se presentan de forma esporádica y secundaria a mutaciones somáticas, mientras que el 10% restante corresponde a formas con patrones de herencia familiar (familial non-medullary thyroid carcinoma, FNMTC).

Describimos a continuación la identificación de una nueva variante en ATM asociada a FNMTC con elevada expresión en una familia con 3 generaciones analizadas.

El caso índice corresponde a una mujer de 43 años, caucásica, en seguimiento por bocio nodular y sin otros antecedentes personales de interés **(figura 1, caso III-6).** Durante su seguimiento rutinario en endocrinología se objetivaron características ecográficas sospechosas de malignidad en uno de los nódulos previamente identificados. El estudio citológico mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF) fue informado como sospechoso de malignidad (Bethesda V), realizándose tiroidectomía total. El estudio histológico posterior confirmó el diagnóstico de CPT variante folicular, bilateral y multifocal, sin metástasis ganglionares.

Posteriormente, en una hermana del caso índice también en seguimiento por bocio nodular **(caso III-2)** se detectaron cambios ecográficos sugestivos de malignidad en uno de los nódulos del lóbulo tiroideo izquierdo, así como una adenopatía sospechosa en el nivel cervical III ipsilateral. El estudio citológico de dicha adenopatía fue indicativo de metástasis de CPT, realizándose tiroidectomía total con vaciamiento cervical central y lateral izquierdo. El estudio histológico reveló dos focos de CPT con patrón folicular en el lóbulo tiroideo izquierdo junto con metástasis una única adenopatía laterocervical ipsilateral.

Ante estos hallazgos fueron examinadas la madre **(caso II-4)** y la hermana restante del caso índice **(caso III-4)** por presentar antecedentes personales de bocio. En ambas se detectaron nódulos con signos ecográficos y estudios citológicos con PAAF indicativos de malignidad. Tras indicarse tiroidectomía total, el estudio histológico confirmó en ambos casos la presencia de focos de CPT con patrón folicular **(tabla 1).**

Debido a la agregación de 4 familiares de primer grado afectos de CPT se solicitó en el caso índice un estudio genético mediante secuenciación de nueva generación (NGS) en ADN de sangre periférica. Un total de 63 genes fueron incluidos **(figura 1).**

La variante c.7018G>T (NP_000042.3: p.V2340F) en el exón 11 del gen ATM (NM_00051.3) fue detectada en heterocigosis. Se trata de una

mutación *missense* inductora de una sustitución de G por T en la posición nucleotídica 7018, condicionante de un reemplazo de valina por fenilalanina en el codón 2340 de la proteína final, siendo éste un aminoácido poco conservado, pero resultando en un cambio con propiedades moderadamente diferentes.

Una segunda variante en heterocigosis en el exón 7 del gen APC (NM_000038.5; c.757G>T [NP_000029.2: p.G253C]) fue identificada, siendo descrita como una mutación *missense* inductora de una sustitución de glicina por cisteína en el codón 253 de la proteína final.

Ambas variantes identificadas fueron consideradas finalmente como de significado clínico incierto según las recomendaciones de la American College of Medical Genetics and Genomics.

Ante los resultados observados se solicitó el análisis de segregación de estas variantes mediante secuenciación *Sanger* en la madre (II-4), padre (II-5) y los tres hermanos restantes del caso índice (III-2, III-4, III-6 y III-9). En todos los casos diagnosticados de CPT (II-4, III-2, III-4, III-6) la variante c.7018G>T en ATM fue identificada, mientras que la variante c.757G>T en APC fue observada en la hermana mayor (III-2) y el padre (II-5). El hermano menor (III-9, único no diagnosticado de patología tiroidea) fue negativo para ambas variantes **(figura 1).**

Dado que los casos de la generación posterior (IV, figura 1) se encontraban asintomáticos, tan solo dos sobrinos varones del caso índice (IV-1, IV-2) fueron estudiados mediante ecografía y estudio genético, en atención a los criterios propuestos por *Capezzone et al*. para screening de FNMCT (>20 años o 10 años antes del diagnóstico del caso más joven). En uno de ellos (IV-1) fueron identificadas las variantes en ATM y APC observadas en generaciones anteriores, destacando la presencia de un parénquima tiroideo heterogéneo y desestructurado en la ecografía cervical, con un nódulo con características sospechosas de malignidad, aunque con estudio citológico de benignidad (actualmente en seguimiento). En contraposición no se observó ninguna alteración ecográfica tiroidea en su hermano (IV-2), en el que no se detectaron las variantes genéticas descritas **(figura 1).**

Igualmente, para analizar los patrones de mutación somática se realizó a las piezas quirúrgicas de los casos diagnosticados de PTC (previa macrodisección de la neoplasia) un estudio mediante panel de NGS. No se observaron patrones de mutaciones comunes entre todos los casos analizados, detectándose variantes en genes relacionados con rutas MAP-kinasas **(figura 1)**

En este trabajo reportamos una serie de casos con 4 familiares de primer grado afectos de NMTC a lo largo de tres generaciones, en ausencia de exposición ambiental de riesgo conocida, lo que sugiere la existencia de un patrón clásico de herencia mendeliana dominante relacionado con variantes que podrían ser consideradas de alta penetrancia.

En este sentido la variante en ATM c.7018G>T; [p.V2340F] fue detectada en todos los casos afectos de NMTC, con transmisión en la rama materna del caso índice. Este cambio tan solo cuenta con una entrada como variante de significado clínico incierto en bases de datos genéticas que correlacionan variantes y fenotipo, sin que haya sido asociada previamente con FNMTC.

ATM (cromosoma 11q22.3) es un gen supresor de tumores que juega un papel crucial en la reparación de la rotura de la doble cadena de ADN, a través de la vía ATM-BRCA1-CHECK2.

Fisiopatológicamente, mutaciones en ATM que impliquen cambios conformacionales, inactivación del dominio quinasa o inestabilización de la molécula podrían inducir una pérdida de función con repercusión fenotípica. La expresión en heterocigosis de estas variantes ha sido asociada de forma consistente a la predisposición de cáncer familiar en numerosos órganos, como por ejemplo en cáncer de mama familiar en población europea.

Por otro lado, observamos como en estos casos, la edad al diagnóstico fue progresivamente menor en las sucesivas generaciones. Este hecho, conocido como "fenómeno de anticipación", ha sido asociado a cáncer familiar en general y FNMTC en particular. Se relaciona con la acumulación y transmisión progresiva de defectos génicos, y frecuentemente involucra locis relacionados con el mantenimiento de los telómeros o de los procesos de reparación de ADN. En este sentido, en la generación IV de nuestra serie observamos como en el caso en que se detectó la variante descrita en ATM (IV-1) se observó bocio nodular con características ecográficas patológicas a pesar su corta edad (18 años).

Además, en todos los casos de la serie se observó una histología de CPT con patrón folicular. Esta variante supone aproximadamente un cuarto de los casos de CPT esporádicos en las principales series estudiadas, y presenta características intermedias con las neoplasias foliculares.

La agregación de 4 casos en una misma familia y su cosegregación con la variante c.7018G>T en ATM son hechos que sugieren la existencia de factores comunes en el proceso de carcinogénesis. Además, el probable fenómeno de anticipación observado refuerza la hipótesis de la causalidad de esta variante en la fisiopatología del FNMTC.

Por otro lado, la variante c.757G>T; [p.G253C] en el gen APC también fue descrita en dos casos de NMTC de nuestra serie, con probable transmisión en rama paterna. Mutaciones patogénicas en el gen supresor de tumores APC (cromosoma 5q21) son responsables del síndrome de poliposis adenomatosa familiar (FAP), caracterizado por una marcada predisposición al desarrollo tumores adenomatosos, siendo el más frecuente el adenocarcinoma de colon.

La variante en APC descrita fue considerada como de significado incierto, con muy baja frecuencia en bases poblacionales y resultados no concluyentes en los predictores in silico. En nuestra serie, la ausencia de características diferenciadoras entre los CPT de los casos portadores respecto a los no portadores, la ausencia de cosegregación con el NMTC en esta familia (ausencia de diagnóstico de CPT en antecedentes de rama paterna o la existencia de familiares de primer grado afectos que no presentaban dicha variante) o la ausencia de otras neoplasias de la esfera de FAP en los casos portadores ponen en duda su contribución real en los CPT observados. No obstante, en atención a la teoría del origen poligénico del FNMTC con influencia de variantes de penetrancia variable, no es descartable algún grado de sinergismo entre la mutación observada en APC y la descrita en ATM, con un posible efecto añadido sobre la inadecuada reparación de la cadena de ADN.

En conclusión, reportamos una nueva variante en línea germinal en ATM (c.7018G>T; [p.V2340F]) cuya cosegregación con los casos de PTC descritos en esta familia orienta a considerar su causalidad. Así, este estudio aporta nueva evidencia que apoya la implicación de ATM como gen de susceptiblidad para NS-FNMTC, pudiendo esta variante ser considerada en el futuro dentro del estudio de esta entidad.

REFERENCES

1. Haugen B, Alexander E, Bible K, Doherty G, Mandel S, Nikiforov Y 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):1-133. https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020
2. Capezzone M, Robenshtok E, Cantara S, Castagna M. Familial non-medullary thyroid cancer: a critical review. Journal of Endocrinological Investigation. 2020;44(5):943-950. https://doi.org/10.1007/s40618-020-01435-x.
3. Kamani T, Charkhchi P, Zahedi A, Akbari M. Genetic susceptibility to hereditary non-medullary thyroid cancer. Hereditary Cancer in Clinical Practice. 2022;20(1). https://doi.org/10.1186/s13053-022-00215-3
4. Michael J. Hall et al. Germline Pathogenic Variants in the Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) Gene are Associated with High and Moderate Risks for Multiple Cancers. *Cancer Prev Res (Phila)* 1 April 2021; 14 (4): 433–440). https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-20-0448
5. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? Thyroid. 2017 Jun; 27(6):751-756. https://doi.org/10.1089/thy.2017.0102
6. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genetics in Medicine. 2015;17(5):405-424. https://doi.org/10.1038/gim.2015.30

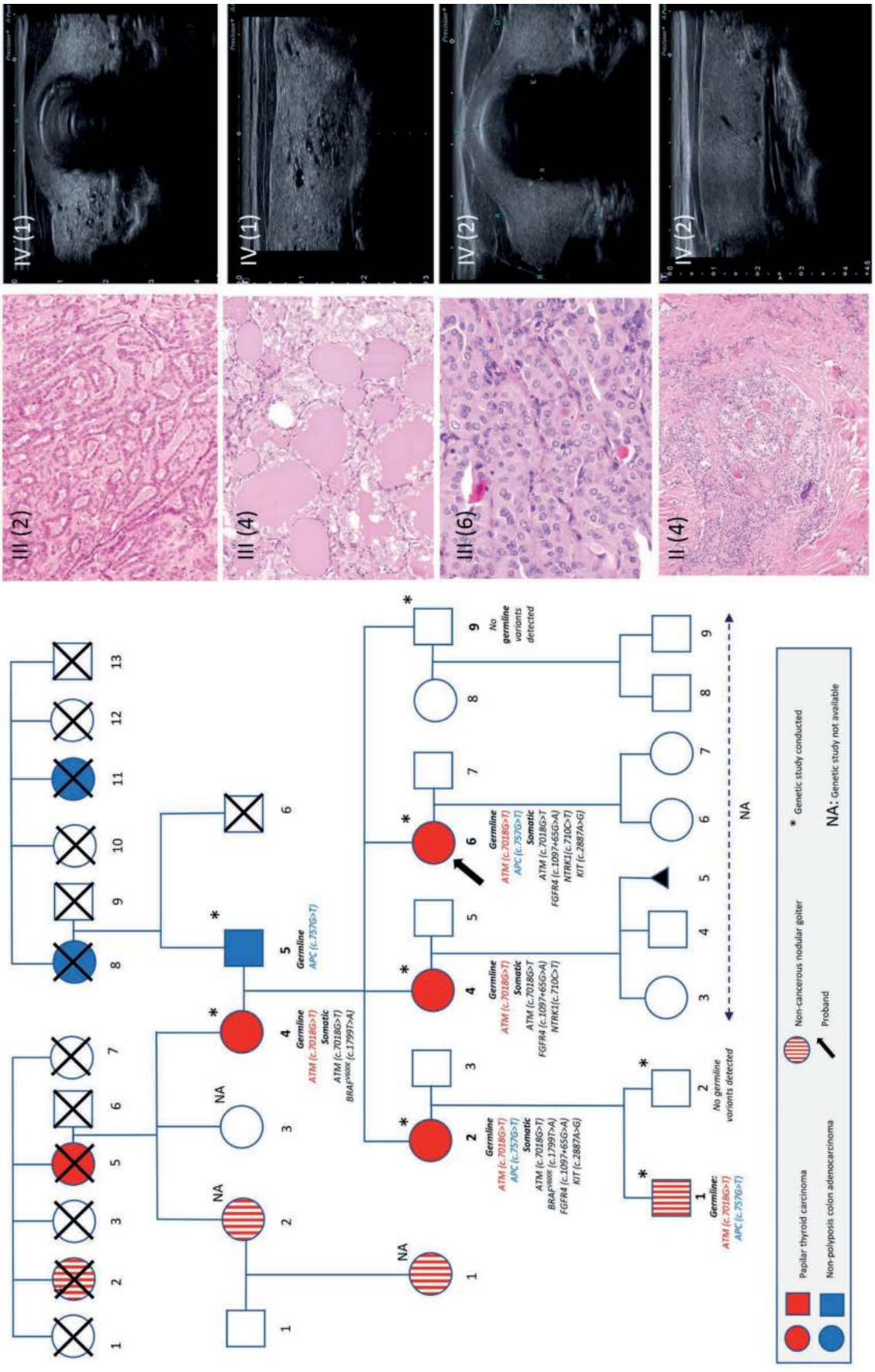
Leyenda Figura 1

En la parte derecha de la imagen se presentan imágenes representativas de los casos estudiados:

En **columna de imágenes izquierda** se presentan imágenes de cortes histológicos de las piezas de tiroidectomía de los casos de PTC. *III-2)* Carcinoma papilar de tiroides con distribución tipo de variante folicular (HE,4x). *III-4)* Carcinoma papilar con patrón folicular puro, apreciándose características propias de estos, como núcleos vacíos o hendiduras (HE,20x). *III-6)* Caso índice: carcinoma papilar con un patrón folicular y trabecular con cambio oncocítico (amplios citoplasmas eosinófilos) (HE,20x). *II-4)* Carcinoma papilar con patrón folicular y extensa fibrosis alrededor de los nidos tumorales (flecha) (HE,4x).

En la **columna de imágenes derecha** se muestran imágenes de ecografía tiroidea de los dos casos estudiados de la generación IV. IV-1) Parénquima tiroideo con ecogenicidad heterogénea, destacando un nódulo hipoecoico en la cara posterior del lóbulo tiroideo derecho con imágenes hiperecoicas puntiformes en su interior sugestivas de microcalcificaciones. IV-2) Glándula tiroides con ecogenocidad homogénea, sin lesiones nodulares correspondientes al caso estudiado sin detectar las variantes génicas reportadas en este estudio en ATM y APC.

Figura 1: *Árbol genealógico de la familia con FNMTC*



Caso 40 INSUFICIENCIA SUPRARRENAL SECUNDARIA A USO CRÓNICO DE OPIOIDES

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Zayas Aguilar, I.; Mateo Gavira, I.M.; Larrán Escandón, L.; Sánchez Toscano, E.; Lucena Morales, C.; Aguilar-Diosdado, M.

- *UGC de Endocrinología y Nutrición, Hospital Puerta del Mar, Cádiz.*

INTRODUCCIÓN

Los opioides son fármacos con una larga historia de uso en la práctica clínica, sin embargo, no se conocen todos sus efectos. Existe evidencia de que no sólo actúan como analgésico a nivel del sistema nervioso central, sino que también interfieren con otros sistemas como el endocrino.

Dentro de los efectos adversos comúnmente conocidos se encuentra el estreñimiento, los vómitos, la adicción, la depresión respiratoria, etc. Respecto al sistema endocrino, pueden causar hipogonadismo, insuficiencia suprarrenal e hiperprolactinemia entre otros.

La insuficiencia suprarrenal secundaria a la toma crónica de opioides se detecta cada vez con más frecuencia debido al elevado consumo de estos fármacos en la población general. La prevalencia es difícil de estimar, pero se calcula que puede encontrarse entre el 9% al 29%. En ocasiones resulta complicado llegar al diagnóstico debido al solapamiento de síntomas con la propia patología de base, por la falta de determinación de cortisol de forma rutinaria y por la progresiva instauración de los síntomas.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 70 años, sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes personales de obesidad mórbida, fibrilación auricular, bocio multinodular, síndrome de Tako-Tsubo, fracturas por osteoporosis y síndrome depresivo.

Se encuentra en seguimiento en consultas de Endocrinología tras cirugía bariátrica (se intervino en dos ocasiones: gastrectomía vertical en 1993 y derivación bilio-pancreática tipo Scopinaro en 2013).

Además, se trata de una paciente con historia de dolor crónico de difícil control secundario a fracturas vertebrales osteoporóticas, para lo que realiza medicación con analgésicos de tercer escalón: parches de buprenorfina y paracetamol con tramadol desde hace años.

A los 5 años de la segunda intervención, desarrolló un cuadro de desnutrición calórico-proteica grave secundaria a síndrome malabsortivo con pérdida progresiva de peso, aumento de edemas en miembros inferiores asociado a hipoalbuminemia y múltiples déficits vitamínicos. Debido a esto precisó ingreso hospitalario con soporte nutricional por vía parenteral y suplementación con complejo multivitamínico, vitamina B12 parenteral, pancreatina, módulo de proteínas y fórmula de nutrición enteral peptídica. A pesar de la mejoría en los parámetros nutricionales, la paciente persistía con malestar general, astenia progresiva y anorexia.

En este contexto, se detectó cortisol plasmático basal 4 µg/dl, ACTH 5 pg/ml y test de es-

timulación con ACTH con falta de respuesta (cortisol 11,9 µg/dl y 10,1 µg/dl a los 60 y 120 minutos, respectivamente). El resto del perfil hipofisario se encuentra dentro de la normalidad. Ante la presencia de insuficiencia suprarrenal probablemente secundaria a la toma crónica de opioides, se inició tratamiento con hidrocortisona 20 mg/día. Debido al difícil control del dolor de la paciente no se pudieron suspender los mórficos, precisando continuar con tratamiento sustitutivo con hidrocortisona que mejoró el estado clínico de la paciente.

DISCUSIÓN

El incremento del uso de opioides en pacientes con dolor crónico conlleva la aparición, cada vez con más frecuencia, de efectos adversos asociados a éstos. Entre los más comúnmente conocidos se encuentran el estreñimiento, náuseas y vómitos, somnolencia y adicción. Su aparición dependerá del tiempo, la dosis, la vía de administración y el tipo de fármaco empleado.

Aunque el mecanismo de acción de los opioides no se conoce completamente, se han descrito efectos sobre el eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal (HHA), actuando a través de los receptores de baja afinidad delta y kappa. Dicha interacción resulta en la inhibición de las vías que estimulan la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Esto se confirma por el aumento de corticotropina (ACTH) plasmático tras el bloqueo de estas vías opioides por la naloxona. También se han descrito efectos inhibidores directos de los opioides sobre la síntesis de esteroides en las gónadas y las glándulas suprarrenales. La actividad mineralocortiocide no se ve afectada puesto que esta etiología de insuficiencia suprarrenal no se asocia con destrucción del tejido adrenal.

Tabla 1: ***Causas más frecuentes de insuficiencia adrenal***

INSUFICIENCIA ADRENAL PRIMARIA	INSUFICIENCIA ADRENAL SECUNDARIA
Adrenalitis autoimmune	Tumores hipofisarios u otros tumores de la región hipotálamo hipofisaria
Adrenalitis infecciosa (TBC, SIDA…)	Hipofisitis Linfocítica
Congénitas (hiperplasia adrenal congénita, adrenoleucodistrofias)	Iatrogénica (cirugía hipofisaria, radioterapia)
Adrenalectamía bilateral	Apoplejía hipofisaria
Infiltración tumoral	Infiltración hipofisaria (TBC, sarcoidosis, granolomatosis de Wegener)
Insuficiencia adrenal inducida por drogas (Ketoconazol, mitotano, etomidato…)	Traumatismo craneal
Hemorragia adrenal bilateral	Toma crónica de opioides

En la literatura se han reportado diversos casos de insuficiencia suprarrenal aguda en pacientes que reciben opioides de forma crónica, con recuperación del eje HHA cuando se reducen las dosis de los mismos. La información disponible no identifica a ningún opioide en particular como más probable que esté asociado con la insuficiencia suprarrenal.

Esto se ha asociado con un aumento de la morbilidad y la mortalidad por lo que la sospecha clínica es fundamental para llegar al diagnóstico. La forma de presentación puede confundirse con síntomas propios de la toma de opioides (náuseas, debilidad, fatiga, ánimo deprimido, somnolencia) por lo que debe descartarse la presencia de alteraciones a nivel del sistema endocrino mediante pruebas de laboratorio.

Cuando se sospecha se debe solicitar la determinación de ACTH, cortisol y sulfato de dehidroepiandrosterona (DEHA-S) a las 8 a.m. La determinación del cortisol libre en orina no estaría indicada. Tras la confirmación, sería necesario la retirada o rotación del fármaco opioide. En caso de no ser posible, parece que el tratamiento sustitutivo con glucocorticoides produce una mejoría clínica subjetiva del estado clínico del paciente. También en casos que desarrollen hipogonadismo, se podría proponer al paciente comenzar con tratamiento hormonal sustitutivo.

CONCLUSIONES

La insuficiencia suprarrenal asociada a la toma crónica de corticoides es una patología con una prevalencia cada vez mayor y que se ha asociado a un aumento en la morbilidad y mortalidad de las personas que lo padecen.

Actualmente hay pocos estudios en la bibliografía que recojan información sobre este tema por lo que son necesarias más investigaciones acerca de cómo llegar al diagnóstico, cómo prevenir su aparición y cómo hacerle frente en caso de que aparezca.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Vera M Loredo Martínez A Callau Calvo P García Consuegra Tirado M, del P. B. R. M. P. N. B. N. V. (2019). XVI CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR. Rev. Soc. Esp. del Dolor, Vol. 26, Suplemento 1.
2. Donegan, D. (2019). Opioid induced adrenal insufficiency: what is new? Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity, 26(3), 133–138. https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000474.
3. Donegan, D., & Bancos, I. (2018). Opioid-induced adrenal insufficiency. Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic, 93(7), 937–944. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.04.010.
4. Gibb, F. W., Stewart, A., Walker, B. R., & Strachan, M. W. J. (2016). Adrenal insufficiency in patients on long-term opioid analgesia. Clinical Endocrinology, 85(6), 831–835. https://doi.org/10.1111/cen.13125
5. Russell K Portenoy, MDZankhana, Mehta, MDEbtesam, Ahmed, PharmD, MSSection. (junio de 2022). Prevention and management of side effects in patients receiving opioids for chronic pain. UpToDate.

Caso 41 UN BOCIO SIMPLE COMO DEBUT DE UNA SARCOIDOSIS

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

García González, J.J.; Méndez Muros, M.; Rodríguez De Vera Gómez, P.; Torrecillas Del Castillo, E.; Martínez Brocca, M.A.

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

Mujer 40 años, hipotiroidismo primario autoinmune. Remitida por bocio de corta evolución, en la exploración cervical bocio grado 3 sin palparse nódulos. Refiere disconfort cervical y disfonía ocasional. En la ecografía tiroidea: bocio con parénquima heterogéneo, algunos tractos fibrosos, aspecto de tiroiditis. No se aprecian formaciones nodulares. Hormonas tiroideas en rango. Se decide vigilancia clínica y seguimiento ecográfico. En la ecografía de tiroides de revisión anual se detecta clara progresión del bocio, de contornos lobulados y ecoestructura heterogénea, sin evidencia de nódulos. El LTI presenta prolongación endotorácica. Clínicamente ha empeorado con aparición de disfagia, por lo que se indica tratamiento quirúrgico. El informe anatomopatológico de la pieza de tiroidectomía (confirmado por patólogos distintos), se evidencia *"Tiroiditis de Hashimoto nodular, con presencia de granulomas no necrotizantes, de tipo sarcoideo"*. La paciente se encuentra asintomática a la espera de estudio de extensión de sarcoidosis sistémica.

CONCLUSIONES

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica que se caracteriza por la presencia de granulomas no caseificantes en los tejidos. Típicamente afecta con más frecuencia al pulmón, pero un 30% presenta manifestaciones extrapulmonares. El diagnóstico es incidental en casi el 5% de los casos.

La glándula tiroidea es una localización poco común de la enfermedad. La incidencia aproximada es del 4%. Afecta más a mujeres de edad media. Se ha descrito hipotiroidismo por infiltración extensa por granulomas y casos de hipertiroidismo transitorio por inflamación de la glándula. Existe una alta prevalencia en la asociación entre sarcoidosis y la autoinmunidad tiroidea, con mayor riesgo en pacientes con hipotiroidismo primario con anti TPOAb positivos y sexo femenino, lo que podría explicar una base patogénica común.

El caso que presentamos pone de manifiesto que es posible que la endocrinopatía constituya el debut de la enfermedad, lo que supone un reto diagnóstico. Asimismo, ponemos de manifiesto una etiología poco común de BMN no tóxico. Por lo expuesto anteriormente, el endocrinólogo debe posicionarse como una de las partes fundamentales del manejo multidisciplinar de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

– Isern V, Lora-Tamayo J, Capdevila O, Villabona C, Mañá J. Sarcoidosis and autoimmune thyroid disease. A case series of ten patients. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2007 Sep;24(2):148-52.

– Fazzi P, Fallahi P, Ferrari SM. Sarcoidosis and Thyroid Autoimmunity. Front Endocrinol (Lausanne). 2017 Aug 8;8:177.

– Muñoz Moreno D, Miguélez González M, González Fernández L, Percovich Hualpa JC. A review

of systemic infiltrative diseases and associated endocrine diseases. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2021 May;68(5):312-320. doi: 10.1016/j.endien.2021.08.006. Epub 2021 Sep 6. PMID: 34556261.

– Aarti Manchanda, Subhash Patel, Jesse J. Jiang, Ambika R. Babu, Thyroid: an Unusual Hideout for Sarcoidosis, Endocrine Practice, Volume 19, Issue 2, 2013, Pages 40-43, ISSN 1530-891X.

Caso 42 CARCINOMA DE PARATIROIDES: CONTRA EL DIAGNÓSTICO TARDÍO

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

León Idougourram, S.; Alzás Teomiro, C.M.; García Ramírez, M.I.; Padillo Cuenca, J.C.; Rebollo Román, A.; Gálvez Moreno, M.A.

- *Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.*

CASO

Presentamos a un varón de 35 años, como antecedentes personales destaca un ulcus péptico y gastritis erosiva en tratamiento con IBPs. Como antecedentes familiares, su madre fue intervenida a los 57 años de un adenoma paratiroideo, desconocemos la histología.

El paciente ingresa por crisis hipercalcémica, sin afectación neurológica, con niveles de calcemia de 17 mg/dL, además, PTH 1534 pg/mL, fósforo 3 mg/dL y calcidiol 13.2 ng/mL. Precisó tratamiento con sueroterapia intensiva, bisfosfonatos intravenosos y calciomiméticos. Durante el ingreso se realizó ecografía tiroidea/paratiroidea que mostró un adenoma paratiroideo de 52 mm en cara posterior del lóbulo tiroideo derecho (LTD) con imagen hipercaptante concordante en estudio gammagráfico SPECT-MIBI. Ante dichos resultados el paciente se intervino dos meses después mediante paratiroidectomía.

Como complicaciones de la cirugía desarrolló una parálisis recurrencial y un síndrome del hueso hambriento con un calcio de 6 mg/dL y fósforo 3.9 mg/dL. Se inició tratamiento con calcio oral y vitamina D con posterior normalización de los niveles de calcio. Además, tras esta cirugía la PTH fue de 26 pg/ml por lo que cumplía criterios de remisión. El resultado anatomopatológico (AP) mostró un carcinoma de paratiroides (CP) con invasión de tejidos blandos (grasa, músculo estriado y parénquima tiroideo) con un Ki67 del 10%. Ante este diagnóstico se completó el estudio de extensión con realización de TAC cérvico-toraco-abdominal y RM de columna que mostraron un tumor pardo de 8 mm en T11 y micronefrolitiasis. La densitometría ósea fue normal y se repitió la ecografía cervical que no mostró hallazgos locorregionales adicionales. Al tratarse de un CP, el paciente se reintervino para completar la cirugía oncológica, con márgenes libres e intención curativa. La analítica de control mostró normalización de calcio y niveles de PTH de 26 pg/mL. La AP mostró una hiperplasia nodular tiroidea y tejido paratiroideo con ausencia de signos histológicos de malignidad, según la estadificación de Schulte del CP, T2N0M0, estadio I de bajo riesgo.

Finalmente, en el estudio genético se detectó una mutación patogénica en heterocigosis, autosómica dominante del gen CDC73, concretamente en el nucleótido NM_024529.5: c.700C>T, mutación germinal que también se detectó en la madre del paciente.

DISCUSIÓN

El carcinoma de paratiroides (CP) es una neoplasia poco común, representa menos del 1% de todos los hiperparatiroidismos primarios (HPTP). Las incidencias notificadas son variables debido a la rareza de la enfermedad, de

2-7 casos por cada 10 millones de personas/año. Suele diagnosticarse entre los 40-50 años afectando por igual a ambos sexos. Aunque el CP tiene un curso habitualmente indolente, las recurrencias ocurren en más del 50% de los pacientes, a menudo, tras los 2-3 años de la cirugía inicial, aunque también con un intervalo más prolongado. Hasta un tercio de los pacientes pueden desarrollar metástasis locorregionales o a distancia, por lo que estamos ante una neoplasia con una agresividad no desdeñable[1-2].

Habitualmente es una neoplasia esporádica, pero puede formar parte de síndromes familiares como el síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular (HPT-TM), el hiperparatiroidismo familiar aislado (HPFA) y muy raramente el MEN1 y 2A. Concretamente, el gen CDC73 tiene un papel fundamental en la carcinogénesis paratiroidea. Mutaciones germinales en dicho gen están presentes en hasta el 30% de los carcinomas paratiroideos aparentemente esporádicos y mutaciones somáticas son responsables de hasta el 70% de los CP esporádicos. Este gen codifica para una proteína supresora de tumores llamada parafibromina. La mayoría de las mutaciones en los CP muestran pérdida de dicha proteína. Además, estudios previos han demostrado que la pérdida total de parafibromina y la mutación del gen CDC73 podrían tener implicaciones pronósticas ya que los CP con estas características parecen tener un mayor riesgo de recurrencia local y/o metástasis a distancia. Todo esto, unido además al hecho de que las mutaciones germinales de CDC73 presentan una penetrancia incompleta respecto al CP, indica la necesidad de detección de rutina de mutaciones germinales de CDC73 en todos los pacientes diagnosticados de CP esporádico o individuos con sospecha de tener un trastorno paratiroideo familiar. También se han descrito otras mutaciones y mecanismos epigenéticos implicados en la carcinogénesis paratiroidea, alteraciones de los genes de la vía PI3K/AKT/mTOR, ampliación de CCND1, mutaciones de PRUNE2, ADCK1, FAT3, AKAP9, ZEB1, cambios en la metilación de histonas/ADN, así como desregulación de la expresión de microRNAs. Volviendo a nuestro caso, dado que nuestro paciente presentaba varios factores implicados en una forma sindrómica: edad joven, un diagnóstico de CP y un familiar de primer grado con adenoma paratiroideo, era imperativo solicitar el estudio genético. La detección de una mutación germinal permitirá la identificación de portadores en familiares de primer grado con la detección precoz de una lesión paratiroidea, así como guiar el seguimiento[1-3].

Respecto a la clínica, el 90% de CP son funcionantes, y los síntomas se deben principalmente a los efectos de la hipercalcemia. Niveles de calcio sérico mayores de 14 o 3-4 mg/dl por encima del límite superior de normalidad, asociado a síntomas de hipercalcemia (astenia, poliuria, polidipsia, confusión) y niveles de PTH muy elevados, a menudo, de 3-10 veces el límite superior de normalidad, deben hacernos sospechar un CP. A menudo existe enfermedad renal y afectación esquelética concomitante al diagnóstico (insuficiencia renal, nefrolitiasis, osteítis fibrosa quística) y aunque en raras ocasiones, los pacientes ingresan con una crisis hipercalcémica, en nuestro paciente, fue la manifestación clínica que levantó la sospecha. Menos del 10% de los CP son no funcionantes y se caracterizan clínicamente por el efecto de la masa tumoral en las estructuras circundantes. Respecto a las pruebas de imagen, la ecografía y el TAC o sestamibi son útiles en la localización y extensión locorregional aunque no son suficientes para orientarnos sobre malignidad. Las características ultrasonográficas sugestivas de CP incluyen, una glándula hipoecoica/heterogénea, grande (> 3 cm), bordes mal delimitados y vascularización sospechosa.

Respecto al PET-FDG, debe ser considerado en casos con alto índice de sospecha de CP ya que puede identificar recurrencias o metástasis. El cateterismo venoso selectivo con medición de PTH se ha utilizado para localizar recurrencias cuando los otros estudios de imagen son negativos o equívocos. En general, no se recomienda la biopsia por aspiración con aguja fina en el preoperatorio ya que es deficiente para distinguir la malignidad y puede asociarse a siembra tumoral.

A pesar de estas características de sospecha, el diagnóstico preoperatorio es desafiante ya que los hallazgos patológicos y clínicos no son patognomónicos del CP y frecuentemente se hace en el estudio histológico. Por lo que, teniendo en cuenta su potencial curso maligno, la sospecha clínica preoperatoria, el reconocimiento intraoperatorio y la experiencia del cirujano son de gran importancia para el correcto manejo quirúrgico ya que este tratamiento inicial podría ser curativo, reduciendo así el riesgo de recurrencias. El diagnóstico histológico de confirmación requiere infiltración de estructuras circundantes, o invasión vascular, o perineural y/o metástasis objetivadas. Además, la inmunohistoquímica puede mejorar la precisión diagnóstica del CP, la expresión negativa de parafibromina junto al estudio de otros marcadores como el Ki-67, p27, bcl-1, apoyan el diagnóstico de malignidad. Sin embargo, dada la dificultad en la estandarización, la variabilidad interobservador y el costo de estos marcadores, el uso de los mismos no está validado[4-5].

En cuanto al manejo, la resección quirúrgica completa es el único tratamiento curativo. Aunque no existe un consenso sobre la extensión adecuada de la cirugía, la mayoría de autores recomiendan ante la sospecha pre/intraoperatoria de CP la resección en bloque con márgenes negativos, incluyendo el lóbulo tiroideo ipsilateral y las estructuras adyacentes involucradas. Sin embargo, debido al habitual diagnóstico postquirúrgico, el procedimiento más frecuentemente realizado es una simple escisión local. En los casos diagnosticados tras la paratiroidectomía simple, tampoco existen unas recomendaciones universalmente aceptadas, en general, si el paciente quedó normocalcémico, la reintervención no estaría indicada. Si por el contrario existe invasión vascular o capsular extensa en la histología o existe hipercalcemia persistente/recurrente, estaría indicada la reintervención quirúrgica. La linfadenectomía es un tema de debate, la mayoría sugieren una disección compartimental solo en caso de ganglios linfáticos clínico-radiológicamente o intraoperatoriamente afectados. La radioterapia adyuvante no se ha adoptado ampliamente porque se considera un tumor radiorresistente pero pequeñas series de casos han mostrado resultados prometedores en términos de una menor tasa de recurrencia. La quimioterapia rara vez se utiliza por su baja/mula eficacia. Finalmente, el seguimiento de los pacientes debe ser de por vida y aunque no existen pautas generalizadas se recomiendan determinaciones de calcio y PTH cada 6/12 meses para asegurar la detección precoz de la recidiva[5-7].

CONCLUSIÓN

El carcinoma de paratiroides es una neoplasia poco frecuente. El diagnóstico preoperatorio es complejo, pero debe sospecharse ante un adenoma gigante/atípico junto a hipercalcemia. Detectar mutaciones en CDC73 implica que cualquier lesión debe ser tratada con alta sospecha. El pronóstico depende de la integridad de la resección en el diagnóstico inicial debido a las limitadas opciones de tratamiento adyuvante. No existe un consenso universal sobre su manejo y seguimiento por lo que son necesarios estudios prospectivos y ensayos multicéntricos para establecer protocolos de manejo y mejorar resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Salcuni AS, Cetani F, Guarnieri V, Nicastro V, Romagnoli E, de Martino D, Scillitani A, Cole DE, Parathyroid Carcinoma, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, DOI https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.11.002.
2. Rodrigo JP, Hernandez-Prerab JC, Randolphc GW, Zafereod ME, Hartle DM. Parathyroid cancer: An update. Cancer Treatment Reviews 86 (2020) 102012. DOI https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102012.
3. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Update on parathyroid carcinoma. J Endocrinol Invest. DOI http://doi.org/10.1007/s40618-016-0447-3.
4. F. Medas, et al. Controversies in the management of parathyroid carcinoma: A case series and review of the literature, International Journal of Surgery (2015), DOI http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.12.040.
5. Fingeret AL. Contemporary Evaluation and Management of Parathyroid Carcinoma. JCO Oncol Pract 16. 2020. DOI https://doi.org/10. 1200/JOP.19.00540.
6. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Parathyroid Carcinoma. Front Horm Res. Basel, Karger, 2019, vol 51, pp 63–76. DOI: http://doi.org/10.1159/000491039.
7. Sawhney S, Vaish R, Jain S, Mittal N. Parathyroid Carcinoma: a Review. Indian J Surg Oncol 2021. DOI https://doi.org/10.1007/s13193-021-01343.

Caso 43 SÍNDROME DE CUSHING EN PACIENTE CON INFECCIÓN VIH

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Maldonado Araque, C.; Bautista Recio, C.; García Torres, F.; Sánchez Torralvo, F.; Olveira Fuster, G.; González Romero, S.

- *Hospital Regional Universitario de Málaga.*

INTRODUCCIÓN

Presentamos el caso de una mujer de 47 años de edad, sin alergias medicamentosas, ex fumadora desde hace más de 20 años, sin otros hábitos tóxicos. Como antecedentes médicos padece infección VIH en seguimiento por Enfermedades Infecciosas (última carga viral indetectable junio 2021) y asma. Tratamiento: Darunavir/Cobicistat/Emtricitabina/Tenofovir 800/150/200/10 cada 24 horas en desayuno.

La paciente es sometida a infiltración con esteroides (Triamcinolona acetónido 20mg) en rodilla izquierda por tendinitis de la pata de ganso a principios de septiembre de 2021. Tres semanas después la paciente consulta por sensación de hinchazón en cara y tronco que es evaluada en urgencias y tratada como reacción alérgica iniciando tratamiento con Deflazacort 30mg diarios diez días, en pauta descendente. Dos días después, la paciente consulta de nuevo por astenia, debilidad muscular, adelgazamiento de nalgas y muslos con aparición de vello facial y amenorrea, así como ruborización facial y crisis hipertensivas con cefalea.

Se ingresa a cargo de Enfermedades Infecciosas que solicita analítica general y TC craneal, tórax y abdomen. En estudio radiológico se descubre adenoma incidental en suprarrenal izquierda de 1 cm; TC cráneo y tórax sin alteraciones.

Se realiza interconsulta con Endocrinología, solicitando estudio de funcionalidad de adenoma. Destacan como resultados: ACTH inferior a normalidad, así como cortisol y cortisoluria bajos (ACT <5pg/mL, cortisol sangre <0,5 µg/dL, cortisol orina 24h 4 µg/día). Se decide reducir dosis de corticoides a 5mg de prednisona al día en pauta descendente más ajustada a dosis fisiológica.

Ante la elevada sospecha de Cushing iatrogénico por inhibición enzimática CYP3A4 relacionada con Darunavir/Cobicistat, se realiza cambio de tratamiento retroviral por Lamivudina/Dolutegavir.

Dos días después la paciente reingresa por urgencias por cefalea intensa sin respuesta a analgesia, se realiza angio-TC craneal que muestra defecto de repleción en seno transverso-sigmoide derecho con paso de contraste a su través, compatible con trombosis parcial. Se inicia tratamiento con enoxaparina.

Progresivamente el cuadro va mejorando tras el cambio de tratamiento e instauración de enoxaparina comprobando resolución de trombosis.

A lo largo de los meses el cuadro clínico cushingoide mejora progresivamente y los valores de ACTH, cortisol en sangre y orina, recuperan la normalidad.

DISCUSIÓN

El síndrome de Cushing es una entidad resultante de la exposición crónica a dosis excesivas de glucocorticoides, siendo la causa exógena la más frecuente (1). Los corticoides son un grupo terapéutico ampliamente utilizado para el tratamiento de diversas patologías. La triamcinolona acetónido es un corticoide de liberación prolongada cuyo uso está aprobado en la patología osteoarticular de rodilla, entre otras afecciones (2).

En el estudio inicial al ingreso en Enfermedades infecciosas, el hallazgo del adenoma suprarrenal nos complica el diagnóstico diferencial.

Inicialmente el diagnóstico de sospecha del síndrome de Cushing es clínico, en función de signos como fragilidad capilar, plétora facial, miopatía proximal y estrías cutáneas (2). Otros síntomas asociados como la aparición de vello facial y trastornos en el patrón menstrual, como los que presentó nuestra paciente, también han sido descritos (2). El diagnóstico sindrómico se realiza con las determinaciones de cortisol libre urinario, salivar nocturno o tras supresión con dexametasona; tras su confirmación se clasifica en ACTH dependiente o independiente.

En nuestro caso la ACTH aparecía suprimida, orientando a un Cushing ACTH independiente, que podía tener origen en el adenoma suprarrenal o por aporte exógeno de corticoides. Los datos del cortisol libre en orina y en sangre suprimidos, así como la aparición de la sintomatología tres semanas después de haber recibido la dosis de triamcinolona y la normalidad en los niveles de otras hormonas suprarrenales; nos orientaron hacia el Síndrome de Cushing exógeno.

La triamcinolona acetónido se ha formulado para lograr una liberación lenta con alta concentración en líquido sinovial y menores concentraciones en líquido plasmático. Se han descrito múltiples casos de Síndrome de Cushing asociado a triamcinolona acetónido (3), pero las dosis inyectadas eran superiores a 40mg en dosis repetidas, siendo más habitual encontrar este síndrome con dosis superiores a 90mg (3). Las nuevas pautas con dosis menores y aplicación con anestésico local intraarticular se habían mostrado pautas seguras, con efectos secundarios menores. Los datos previos de seguridad con este fármaco, nos hicieron plantearnos posibles interferencias con la medicación antiretroviral que la paciente venía recibiendo.

Cobicistat es un análogo estructural del ritonavir sin actividad antiviral, usado como potenciador en regímenes con inhibidores de la proteasa o elvitegravir, siendo un potente inhibidor de la isoenzima CYP3A4 y débil de CYP2D6, con potencial capacidad de interacción con diversos fármacos, entre ellos los corticoides (4). Darunavir es un inhibidor de la proteasa con actividad inhibitoria de CYP3A4, aunque menos potente que cobicistat. La triamcinolona posee un metabolismo hepático en su mayor parte a nivel de CYP3A4, como la mayoría de glucocorticoides (3). La administración concomitante de triamcinolona con inhibidores de la CYP3A4 como darunavir y cobicistat puede resultar en un menor metabolismo hepático de la misma, con aumento de su concentración plasmática y secundariamente un síndrome de Cushing iatrogénico.

Se han descrito casos similares en pacientes tratados con ritonavir (5), en menor medida con cobicistat y darunavir, al ser fármacos más recientes (6, 7).

En caso de sospecha de interacción entre corticoterapia y cobicistat o darunavir, se aconseja el cese de su administración y la determinación

periódica de ACTH y cortisol para evaluar el estado del eje hipófisis-suprarrenal y la posibilidad de necesitar corticoterapia sustitutiva. Nuestra paciente hubo de mantener dosis de prednisona de 5mg durante 2 semanas y progresivamente se fue reduciendo hasta suspenderla a los 3 meses; observando una mejoría progresiva del cuadro, a lo que contribuyó también el cambio de tratamiento antirretroviral con menor inhibición enzimática.

A pesar del cambio de tratamiento, el estado de hipercoagulabilidad asociado al síndrome de Cushing (8) precipitó una trombosis parcial del seno transverso-sigmoide que pudo resolverse con éxito con enoxaparina.

A los 8 meses se comprobó normalización del eje hipotálamo hipofisario y finalmente fue diagnosticada de Síndrome de Cushing exógeno por interacción medicamentosa de triamcinolona con darunavir/cobicistat y adenoma suprarrenal no funcionante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, John Newell-Price, Martin O. Savage, Paul M. Stewart, Victor M. Montori, The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 93, Issue 5, 1 May 2008, Pages 1526–1540
2. Paik J, Duggan ST, Keam SJ. Triamcinolone Acetonide Extended-Release: A Review in Osteoarthritis Pain of the Knee. Drugs. 2019 Mar;79(4):455-462. doi: 10.1007/s40265-019-01083-3. Erratum in: Drugs. 2019 Apr;79(5):587. Erratum in: Drugs. 2019 Apr 3;: Erratum in: Drugs. 2019 Sep 6
3. Fredman R, Tenenhaus M. Cushing's syndrome after intralesional triamcinolone acetonide: a systematic review of the literature and multinational survey. Burns. 2013 Jun;39(4):549-57
4. Tseng A, Hughes CA, Wu J, Seet J, Phillips EJ. Cobicistat Versus Ritonavir: Similar Pharmacokinetic Enhancers But Some Important Differences. Ann Pharmacother. 2017 Nov;51(11):1008-1022
5. Hall JJ, Hughes CA, Foisy MM, Houston S, Shafran S. Iatrogenic Cushing syndrome after intra-articular triamcinolone in a patient receiving ritonavir-boosted darunavir. Int J STD AIDS. 2013 Sep;24(9):748-52
6. Elliot ER, Theodoraki A, Jain LR, Marshall NJ, Boffito M, Baldeweg SE, Waters LJ. Iatrogenic Cushing's syndrome due to drug interaction between glucocorticoids and the ritonavir or cobicistat containing HIV therapies. Clin Med (Lond). 2016 Oct;16(5):412-418
7. Rosales-Castillo A, López-Ruz MÁ. Cushing's syndrome due to interaction between topical betamethasone dipropionate and darunavir/cobicistat. Med Clin (Barc). 2020 Nov 27;155(10):466-467
8. Van Zaane B, Nur E, Squizzato A, Dekkers OM, Twickler MT, Fliers E, Gerdes VE, Büller HR, Brandjes DP. Hypercoagulable state in Cushing's syndrome: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Aug;94(8):2743-50

Caso 44 EL CURIOSO CASO DE LA ADRENAL FANTASMA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Domínguez Rabadán, R.; Manzanares Córdova, R.; López Valverde, M.E.; Del Can Sánchez, D.J, Florencio Ojeda, L.

- *UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.*

INTRODUCCIÓN

El linfoma B de células grandes (LBDCG) es uno de los tipos de linfomas más frecuentes y agresivos en el adulto, constituyendo un 30-40% de los casos de Linfoma no-Hodgkin.

Es un linfoma de crecimiento rápido y agresivo por lo que los tumores tienden a aumentar de volumen a lo largo de días o semanas.

Uno de los subtipos de LBDCG es el linfoma intravascular en el cual las células tumorales infiltran los capilares de los vasos sanguíneos. La afectación es extra-ganglionar y múltiple: hígado, adrenal, bazo…

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 64 años con múltiples factores cardiovasculares: hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia y cardiopatía isquémica. Como antecedente quirúrgico de interés, fue intervenido en 2014 de adrenalectomía izquierda por hiperaldosteronismo primario.

Ingresa en Neurología en Diciembre del 2021, por ictus de repetición. En dicho ingreso se realiza body TAC, para descartar estado protrombótico, visualizándose en la glándula adrenal derecha una masa de 56 mm, sugerente de malignidad, Feocromocitoma como 1º opción, según las características radiológicas.

Se realiza estudio de funcionalidad de la lesión adrenal, siendo este negativo, salvo para hipercortisolismo, el cual no era valorable al estar en tratamiento con corticoides a altas dosis. Se amplía con PET-TAC con hallazgo de masa adrenal derecha metabólicamente positiva.

En analíticas durante hospitalización, destaca elevación de b2 microglobulina en sangre y LCR, así como aumento de LDH, B12, y ferritina, estableciéndose la posibilidad de linfoma intravascular.

Ante dichos hallazgos analíticos y radiológicos, se realiza biopsia de lesión adrenal derecha, siendo el diagnóstico anatomopatológico de:

– LINFOMA B DE CÉLULA GRANDE INTRAVASCULAR.

Al cabo de varias semanas, se solicita nueva RM de control con hallazgo de involución de dicha lesión adrenal.El informe radiológico fue el siguiente: lesión que en estudio previo media 56 mm y actualmente presentaba ligero engrosamiento de 13-14 mm, compatible con glándula hiperplásica sin lesión ocupante de espacio. Esta evolución es impropia de una lesión neoplásica, con la única excepción de una afectación por linfoma que podría involucionar

por haber recibido tratamiento con corticoides, como es el caso.

Como consecuencia de la infiltración neoplásica, desarrolló insuficiencia adrenal 1°, tratada con corticoterapia.

Actualmente el paciente está en tratamiento quimioterápico R-CHOP, 5° ciclo. Se ha realizado TAC de abdomen de control, sin objetivarse cambio en el engrosamiento de la glándula adrenal derecha.

DISCUSIÓN

Los linfomas extraganglionares constituyen aproximadamente el 30% de los linfomas no-Hodgkin. Se han descrito casos en casi todos los órganos, aunque la incidencia de aparición en cada localización es muy diferente. La infiltración de la glándula suprarrenal en los linfomas no-Hodgkin puede aparecer hasta en un 25% de los casos (1). La afectación suele ser unilateral y generalmente se trata de pacientes en estadios avanzados.Es más frecuente en hombres que en mujeres (2/1) y la media de edad se sitúa en torno a los 68 años (1). El 90% son linfomas No-Hodgkin B de células grandes.

Los síntomas más frecuentes de presentación son dolor abdominal, dolor lumbar, fiebre y pérdida de peso. Cuando la afectación suprarrenal es unilateral no es frecuente la aparición de insuficiencia suprarrenal; sin embargo, en los pacientes con afectación bilateral puede objetivarse insuficiencia suprarrenal asociada hasta en el 60% de los casos (1), aunque suele ser subclínica en la mayoría de ellos.

A pesar de su baja incidencia,debe incluirse en el diagnóstico diferencial de una masa suprarrenal. En los estudios TC suele presentarse como masas suprarrenales de gran tamaño, heterogéneas, con signos de necrosis o de hemorragia (2). El FDG-PET puede ayudar a determinar la etiología maligna.El diagnóstico diferencial incluye distintas entidades: neoplasias malignas como el carcinoma de mama, pulmón, tumores del tracto gastrointestinal y el melanoma maligno presentan una alta incidencia de metástasis suprarrenales, a menudo bilaterales. En el diagnóstico diferencial también deben incluirse otras entidades como el carcinoma suprarrenal primario, el feocromocitoma y algunos procesos infecciosos (2). La realización de una PAAF presenta una sensibilidad del 50-60% para el diagnóstico (1). Sin embargo, en muchos casos para llegar al diagnóstico definitivo se requiere la realización de una biopsia, e incluso una adrenalectomía.

Es una entidad con un peor pronóstico que otros linfomas B extraganglionares. El 90% de los casos publicados fallecieron en menos de un año desde el diagnóstico.En su evolución, presenta una alta incidencia de afectación de múltiples órganos extraganglionares, como el estómago y el SNC (3) .

Los factores de mal pronóstico asociados son la asociación de insuficiencia suprarrenal, edad avanzada, volumen tumoral, afectación de otros órganos y la elevación de LDH (3).

Como se trata de una patología poco común, no existe un régimen terapéutico bien definido, sin embargo, el tratamiento más aceptado es la quimioterapia con el esquema R-CHOP (rituximab-ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona) (2).

Algunos autores sugieren que la adrenalectomía seguida de quimioterapia podría mejorar los resultados, aunque no existen estudios comparativos que verifiquen esta hipótesis (4). La radioterapia puede mejorar el control local de la enfermedad, pero se desconoce su

impacto en la supervivencia de estos pacientes (5). Finalmente, la terapia corticoidea de sustitución debe formar parte del tratamiento cuando existe algún grado de insuficiencia suprarrenal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hernández Marín B, Díaz Muñoz de la Espada VM, Álvarez Álvarez R, Encinas García S, Khosravi Shahi P,Pérez Fernández R, Pérez Manga G.Adrenal faillure caused by primary adrenal non-hodgking lymphoma: a case report and review of the literatura. An. Med. Interna (Madrid) vol.25 n.3 Mar. 2008
2. Venizelos D, Tamiolakis M, Alexiadis G. High grade primary adrenal intravascular large B-cell lymphoma manifesting as Addison disease. Rev. esp. enferm. dig. vol.99 no.8 Madrid ago. 2007
3. Burneo Esteves M, Pérez Díaz MD, Bernardos García L, Osorio Prendes S, Cuadrado Ayuso M, Turégano Fuentes F. Primary Non Hodgkin´s Lymphoma of the Adrenal Gland. Rev Cubana Cir vol.53 no.3 Ciudad de la Habana July.-Sept. 2014
4. Singh D, Kumar L, Sharma A, Vijayaraghavan M, Thulkar S, Tandon N. Adrenal involvement in non-Hodgkin's lymphoma: Four cases and review of literature. Leuk Lymphoma 2004; 45: 789-94.
5. Alama MA, Robles A, Roca I, Sales MA, Navarro MC, Roman P. Bilateral primary adrenal lymphoma:an inusual presentation. An Med Interna (Madrid) 2002; 19 (10): 524-6

Caso 45

¿NECESITAMOS ENDOCRINOS EN LAS UNIDADES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE? A PROPÓSITO DE UN CASO DE HIPERTIROIDISMO Y ORBITOPATÍA DE GRAVES SECUNDARIA A ALEMTUZUMAB

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Rodríguez de Vera Gómez, P.; Torrecillas del Castillo, E.; Peinado Ruiz, M.; Torres Cuadro, A.; Martínez-Brocca, M.A.; Martín Hernández, T.

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

MANUSCRITO

Alemtuzumab (ALZ) es un anticuerpo monoclonal, incluido dentro del grupo de "terapias de reconstitución inmunitaria", empleado en adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) como tratamiento modificador de la enfermedad.

Su mecanismo de acción se basa en la unión a la glicoproteína de superficie CD52, presente en la membrana de leucocitos en sangre periférica (mayoritariamente en linfocitos T-CD3+ y B-CD19+) pero no en sus precursores hematopoyéticos. De esta forma, tras su administración se origina una primera fase de depleción linfocitaria rápida que es seguida de una segunda fase de repoblación (reconstitución inmune) por estimulación indirecta de dichos precursores (1-3).

Como resultado de este mecanismo de acción, el uso de Alemtuzumab se ha asociado a la aparición de eventos adversos autoinmunes, de gravedad variable. Dentro de los eventos adversos endocrinos, el más frecuente es la enfermedad de Graves Basedow (EG).

A continuación, presentamos un caso clínico de EG de difícil manejo. Se trata de una mujer de 30 años con antecedentes de EMRR de 8 años de evolución. Tras documentarse enfermedad activa tras tres esquemas terapéuticos previos de tratamiento, se indicó tratamiento con Alemtuuzumab, reicibiendo dos ciclos que fueron bien tolerados inicialmente. Transcurridos 20 meses del primero de ellos, la paciente consultó por astenia, taquicardia y temblor distal. Analíticamente destacó el hallazgo de una TSH 0.01 uUI/ml (ref. 0.4-4), T4l 4.75 ng/dl (ref. 0.9-1.7) y anticuerpo-anti-Receptor-TSH 31.46 UI/ml (ref. 0-1.75), compatibles con Enfermedad de Graves. Se indicó tratamiento con carbimazol y betabloqueantes, sin lograrse la estabilización tiroidea a pesar de ser mantenidos durante 16 meses con dosis máximas de hasta 40 mcg/24h. Finalmente, se realizó tiroidectomía total tras la que se normalizaron los parámetros de función tiroidea.

Sin embargo, transcurridas 3 semanas de la intervención, la paciente comenzó a presentar exoftalmos, dolor ocular con los movimientos externos, edema palpebral y diplopía. Los resultados de la RMN orbitaria y de OCT fueron compatibles con orbitopatía distiroidea severa (NOSPECS 9 puntos) con puntuación CAS de actividad 6/7 puntos y afectación del nervio óptico.

Inicialmente se indicó tratamiento tópico lubricante junto con 200 mcg de selenio/24h y bolos de metilprednisolona según la pauta propuesta por la EUGOGO, pero no fueron efectivos. Tras valorar el caso en un comité multidisciplinar, se decidió iniciar tratamiento con Tocilizumab (anti IL-6, dosis 8 mg/kg semanal) como indicación "off-label", tras recibir el consentimiento

de la Unidad de Farmacia de nuestro centro. Se observó una mejoría progresiva y evidente de la sintomatología, con un índice CAS de 3/10 (inactivación clínica) y desaparición de la afectación de los tejidos blandos periorbitarios y del dolor retroocular, junto con mejoría de la proptosis.

Dentro de los eventos autoinmunes más frecuentes relacionados con Alemtuzumab se encuentran las alteraciones tiroideas, con una prevalencia general que oscila entre el 34 y el 41,1%; siendo la Enfermedad de Graves (EG) el evento tiroideo principal (4, 5). Se ha reportado cómo las alteraciones tiroideas inducidas por Alemtuzumab habitualmente presentan un curso clínico fluctuante e impredecible, con una respuesta subóptima a las medidas de manejo farmacológicas, siendo necesario recurrir a terapias definitivas como la ablación con radioyodo o cirugía mayor mediante tiroidectomía total en mayor frecuencia que la EG clásica (6, 7).

El desarrollo de manifestaciones oculares en la EG tras ALZ es menos frecuente, con una prevalencia variable en los estudios publicados hasta la fecha (<2% a 14%) (9, 10). Esto contrasta con la mayor prevalencia en la EG convencional, de en torno al 20% (8).

La mayor serie de orbitopatía de Graves inducida tras ALZ informada hasta la fecha continúa siendo la de Roos et col. publicada en 2018 en Cambridge, Reino Unido (10). En ella se recoge a 10 pacientes que desarrollaron oftalmopatía, de los 71 que desarrollaron disfunción tiroidea (10/71; 14%). En dicha serie tan sólo se aporta información acerca de 6/10, ya que el resto presentaban síntomas leves y fueron revisados en su unidad de referencia ya que pertenecían a otro distrito. El tratamiento empleado en los casos publicados en la literatura abarca desde tratamiento local en los casos leves, hasta el empleo de tratamiento inmunosupresor con corticoterapia, ciclosporina, tacrolimus y/o micofenolato mofetilo o anticuerpos monoclonales inhibidores de citoquinas inflamatorias específicas, tales como Rituximab o Tocilizumab.

En la actualidad las características clínicas de la Oftalmopatía de Graves inducida por Alemtuzumab (OG-IA) así como su evolución natural en comparación con formas clásicas de la enfermedad permanecen poco aclaradas, debido a lo infrecuente de su presentación.

Con este caso clínico que presentamos, alertamos de la necesidad de incorporar un cribado clínico y analítico de endocrinopatías en pacientes con Esclerosis Múltiple asociadas al tratamiento con inmunoterapia en general, y Alemtuzumab en particular, dada la complejidad y necesidad de tratamiento multimodal de muchos de sus eventos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Katsavos S, Coles A (2018) Alemtuzumab as treatment for multiple sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med 8:a032029. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a032029
2. Meca-Lallana J, Fernández-Prada M, García Vázquez E, Moreno Guillén S, Otero Romero S, Rus Hidalgo M et al. Consensus statement on the use of alemtuzumab in daily clinical practice in Spain. Neurologia (Engl Ed). 2020 Jan 25:S0213-4853(19)30146-X. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.11.003
3. European Medicines Agency. Measures to minimise risk of serious side effects of multiple sclerosis medicine Lemtrada. 2020. Available on: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lemtrada.
4. Daniels GH, Vladic A, Brinar V, Zavalishin I, Valente W, Oyuela P, Palmer J, Margolin DH, Hollenstein J (2014) Alemtuzumabrelated thyroid dysfunction in a phase 2 trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. J Clin

Endocrinol Metab 99:80–89. https://doi.org/10.1210/jc.2013-2201

5. Weetman AP (2014) Graves' disease following immune reconstitution or immunomodulatory treatment: should we manage it any diferently? Clin Endocrinol 80:629–632. https://doi.org/10.1111/ cen.12427
6. Fox EJ, Sullivan HC, Gazda SK, Mayer L, O'Donnell L, Melia K, Lake SL (2012) A single-arm, open-label study of alemtuzumab in treatment refractory patients with multiple sclerosis. Eur J Neurol 19(2):307–311. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03507.x
7. Rotondi M, Molteni M, Leporati P, Capelli V, Marinò M, Chiovato L (2017) Autoimmune thyroid diseases in patients treated with alemtuzumab for multiple sclerosis: an example of selective anti-TSH-receptor immune response. Front Endocrinol 28(8):254. https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00254 7.
8. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, Perros P, Salvi M, Wiersinga WM (2016) The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. Eur Thyroid J 5:9-26. https://doi.org/10.1159/000443828
9. Moss HE. Visual consequences of medications for multiple sclerosis: the Good, the bad, the ugly, and the unknown. Eye brain. 2017;9:13.21.
10. Roos JCP, Moran C, Chatterjee VK et al. Immune reconstitution after alemtuzumab therapy for multiple sclerosis triggering Graves' orbitopathy: a case series. Eye (Lond). 2019 Feb;33(2):223-229.

Caso 46 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN PACIENTE CON MACROADENOMA HIPOFISARIO Y TSH SUPRIMIDA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Generoso Piñar, M.; Fernández Valero, A.; Guirado Peláez, P.

- *Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.*

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 37 años con el antecedente de hipertiroidismo primario de reciente diagnóstico y en tratamiento con carbimazol, que acude a urgencias por cefalea continua y progresiva de 3 semanas de evolución refractaria a analgesia habitual y acompañada de astenia intensa, náuseas, vómitos y los últimos días de pérdida de visión en ojo izquierdo y visión borrosa. A la exploración destacaba disminución del campo visual en ojo izquierdo con reflejo fotomotor directo enlentecido, sin otras alteraciones neurológicas. En urgencias se realizó un TAC de cráneo, con hallazgo de masa en silla turca de 53 mm de diámetro de apariencia sólida, heterogénea, con algunas calcificaciones y con invasión de estructuras adyacentes, compatible con macroadenoma invasivo. Se realizó interconsulta a Neurocirugía, que indicó realizar estudio completo (estudio hormonal, RMN y campimetría) previo traslado a su servicio.

La paciente ingresa a cargo de Endocrinología, donde se realiza todo el estudio:

1. Estudio hormonal con resultado de macroadenoma no funcionante con déficit de cortisol (5.7 µg/dL), hiperprolactinemia probablemente secundaria a compresión y descartándose efecto Hook (56.69 ng/mL), hipogonadismo hipogonadotropo (estradiol <12 pg/mL, progesterona 0.33 ng/mL, FSH 2.07 mUI/mL, LH 0.37 mUI/mL) y enfermedad de Graves-Basedow (TSH <0.008 µUI/mL, T4L 27.85 pmol/L, T3L 15.58 pmol/L, Ac anti-peroxidasa y anti-receptor-TSH positivos).

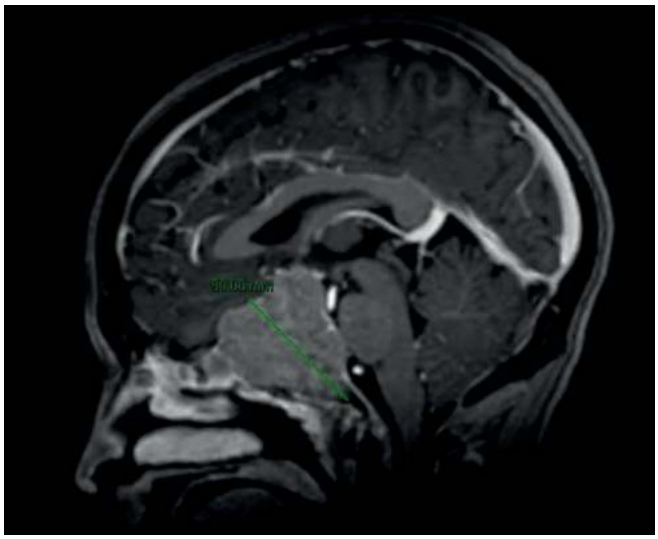
2. RMN, con hallazgo de macroadenoma hipofisario de 5x5.7x4.7 cm bien delimitado, isointenso en T1 e hiperintenso en T2 y FLAIR, sin restricción en difusión y con focos de caída de señal en secuencia HEMO compatibles con hemorragia intralesional, así como captación de contraste heterogénea, invasivo y con desplazamiento del quiasma óptico **(Figuras 1 y 2).**

3. Asimismo, es valorada por Oftalmología con diagnóstico de hemianopsia bitemporal **(Figura 3).**

Se cursa traslado a Neurocirugía para cirugía programada de hipofisectomía mediante abordaje transesfenoidal endoscópico binostril, que se realiza sin incidencias y con mejoría inmediata de la clínica visual y la cefalea. Durante su ingreso continúa seguimiento por Endocrinología, requiriendo ajustar tratamiento antitiroideo. En TAC y RM de control se observan cambios postquirúrgicos con restos de adenoma, sin observarse complicaciones postquirúrgicas y con tallo hipofisario y quiasma óptico libres. El resultado de Anatomía Patológica mostró un macroadenoma de hipófisis con expresión inmunohistoquímica de ACTH (10%) grado 1a, Ki67 1% y cromogranina positivo difuso.

Figura 1: *RMN craneal*

Figura 2: *RMN craneal*

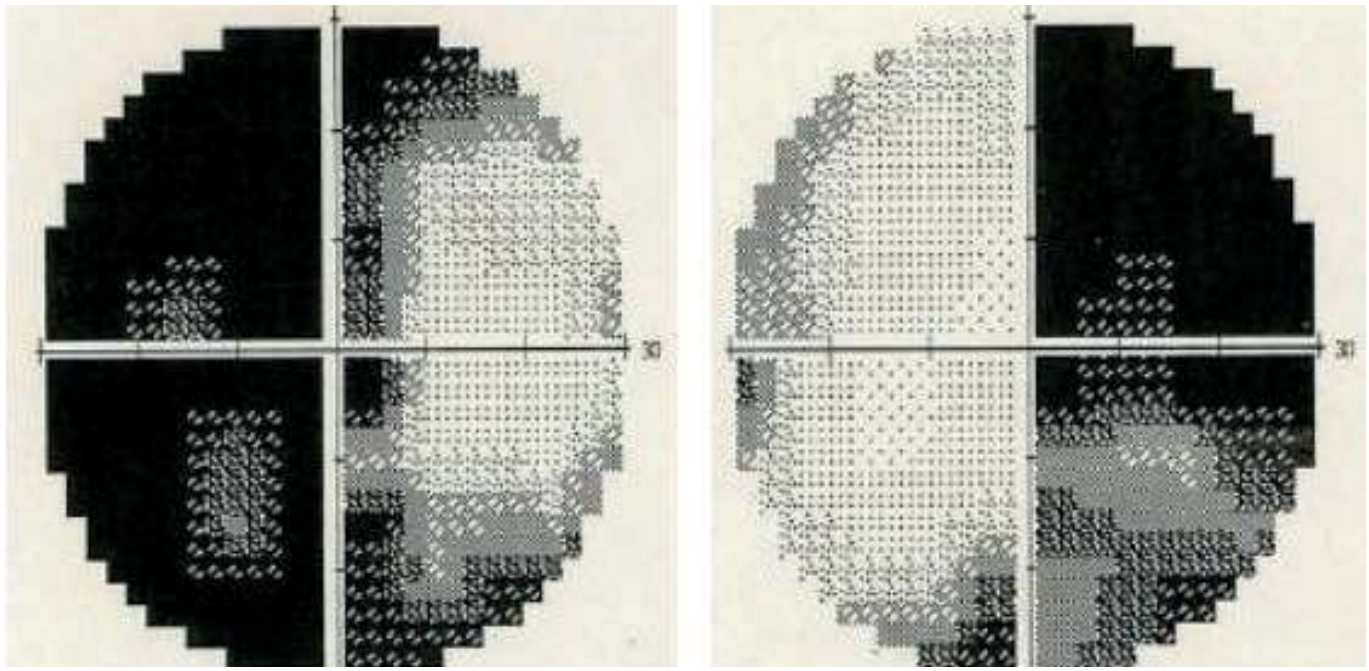


Tras el alta continúa revisiones por Neurocirugía, Oftalmología y Endocrinología, con normalización de los valores hormonales, sin clínica de diabetes insípida ni de insuficiencia suprarrenal. En su último control analítico presenta un perfil hipofisario y tiroideo sin alteraciones, con negativización de los anticuerpos anti-receptor-TSH. Como única incidencia presenta amenorrea secundaria en tratamiento cíclico con acetato de medroxiprogesterona.

DISCUSIÓN

Nuestro caso representa una excepcional forma de presentación concomitante de macroadenoma hipofisario no funcionante y Enfermedad de Graves-Basedow. El descenso de la TSH que la paciente tenía diagnosticado como hipertiroidismo primario fue interpretado en un primer momento como secundario a la compresión hipofisaria, siendo replanteado al

Figura 3: *Campimetría visual*



ingreso el tratamiento con antitiroideos hasta la confirmación analítica de Enfermedad de Graves.

Los adenomas hipofisarios constituyen la neoplasia intracraneal más frecuente (10,7% de los tumores primarios del SNC), con una prevalencia aproximada de 78 a 94 casos por 100.000 habitantes. Su incidencia ha mostrado un marcado incremento en los últimos años (alrededor de 4 casos por 100.000 habitantes y año), especialmente como consecuencia del aumento de tumores diagnosticados de forma incidental. Se clasifican:

- Según su tamaño: macroadenomas (≥ 10 mm, que son los que con mayor frecuencia producen hipopituitarismo), y microadenomas (< 10 mm, que raramente comprometen la función hipofisaria).

- Según la capacidad de producir hormonas: no funcionantes o funcionantes. Los más frecuentes son los no funcionantes (27-57%) y los prolactinomas (9-39%).

Independientemente de la presencia o no de producción hormonal, suelen ser tumores poco agresivos, de comportamiento indolente y presentan metástasis de forma excepcional.

Pueden producir síntomas locales relacionados con el crecimiento tumoral (cefalea, defectos campimétricos, parálisis oculomotoras), síndromes de exceso hormonal y síntomas de déficit. La secuencia clásica del déficit hormonal es la pérdida precoz de GH y gonadotropinas, posteriormente la deficiencia de TSH y, por último, la de ACTH, asociado a clínica de efecto masa y de hipersecreción si se trata de tumores funcionantes.

En la RMN, los microadenomas se observan como lesiones hipointensas en las secuencias ponderadas en T1, que se refuerzan menos rápidamente con contraste que la glándula normal. Los macroadenomas se observan como una masa selar o supraselar heterogénea, que se refuerza intensamente con el contraste.

Los adenomas no funcionantes que no producen clínica compresiva ni déficit hormonal pueden seguirse con observación, en caso contrario, el tratamiento recomendado es mediante cirugía, incluso en adenomas invasivos como el presentado en este caso. No obstante, la invasión de las estructuras vecinas limita la resección completa. Si bien en muchos de ellos el resto tumoral permanecerá estable sin necesidad de tratamiento, o en todo caso tras radioterapia, algunos presentarán progresión radiológica y harán necesario el uso de múltiples estrategias terapéuticas. Continúa siendo un reto identificar las características clínicas, radiológicas, histológicas y moleculares que permitan predecir qué tumores se comportarán de forma agresiva para decidir el mejor tratamiento en esos casos.

La Enfermedad de Graves-Basedow es una enfermedad sistémica autoinmune causada por anticuerpos IgG circulantes que se unen y activan la proteína G del receptor de la TSH. Esta activación estimula la hipertrofia e hiperplasia de las células tiroideas, con el consiguiente aumento del tamaño tiroideo e incremento de la producción de T4. Representa el 60-80% de todas las causas de tirotoxicosis, aunque su prevalencia varía según la población estudiada y su ingesta de yodo (mayor prevalencia con ingesta elevada). La distribución por sexo es claramente femenina, con una relación 10:1, con pico de incidencia a los 40-60 años. Como ocurre en el hipotiroidismo autoinmune, la combinación de factores genéticos (HLA-DR y CTLA-4) y ambientales (estrés, infección, gestación reciente, historia familiar de enfermedad tiroidea (especialmente por vía materna) e in-

crementos repentinos en el consumo de yodo) predisponen a esta enfermedad.

Además de los signos y síntomas típicos de la tirotoxicosis, los síntomas específicos que podemos observar en el hipertiroidismo por Enfermedad de Graves-Basedow son la oftalmopatía de Graves, dermopatía tiroidea y acropaquias.

Los niveles de TSH suprimidos y los de hormonas tiroideas libres y totales elevados, junto con los anticuerpos antirreceptor de TSH positivos, asociados a las manifestaciones clínicas, establecen el diagnóstico. En el 80% de casos de los pacientes con EGB los anti-TPO son positivos. Otras alteraciones analíticas asociadas son el aumento de ferritina, enzimas hepáticas, bilirrubina, anemia microcítica y trombocitopenia. Uno de los principales y más recientes cambios es el posicionamiento de la ecografía tiroidea por delante de la gammagrafía tiroidea. En los pacientes sin tratar, el patrón típico ecográfico es una glándula hipoecoica de mayor volumen, con marcado incremento del flujo sanguíneo intratiroideo. Únicamente se debería solicitar gammagrafía tiroidea con Tc99 o I123 (siempre fuera del embarazo y lactancia), cuando la presentación clínica y analítica de la tirotoxicosis no sea diagnóstica de Enfermedad de Graves, cuando exista nodularidad, y antes del tratamiento con radioyodo para confirmar la captación del tiroides.

Los antitiroideos son el tratamiento de elección en nuestro medio, siendo la recomendación mantener el tratamiento de 18-24 meses, ya que la incidencia de recidivas es menor. En la práctica general, en pacientes con recidiva o con intolerancia o efectos secundarios de los antitiroideos, el tratamiento de elección es la ablación con radioyodo o la cirugía. El radioyodo es preferible en tiroides pequeños sin orbitopatía. Por otro lado, las indicaciones de cirugía son bocio grande, escasa captación en la gammagrafía, sospecha o diagnóstico de cáncer de tiroides, oftalmopatía de Graves moderada-severa, coexistencia de hiperparatiroidismo y, por último, preferencia del paciente por la cirugía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). Manual de Endocrinología y Nutrición de la SEEN. Edición on line. https://manual.seen.es/home
2. Kronenberg, HM., Melmed, S., Polonsky, KS., Larsen, PR., 2008. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier.
3. Sav, A., Rotondo, F., Syro, LV., Di Ieva, A., Cusimano, MD., Kovacs, K., 2015. Invasive, atypical and aggressive pituitary adenomas and carcinomas. Endocrinology & Metabolism Clinics of North America, 44(1), pp.99-104.
4. Kahaly, GJ., Bartalena, L., Hegedüs, L., Leenhardt, L., Poppe, K., Pearce, SH., 2018. European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. European Thyroid Journal, 7(4), pp.167-86.
5. Kahaly, GJ., 2020. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 105(12), pp.3704-20.

Caso 47 CRISIS TIROTÓXICA GRAVE COMO DEBUT DE ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Guirado Peláez, P.; Fernández Medina, B.; Fernández Valero, A.; García Almeida, J.M.; Tinahones Madueño, F.

- *Servicio de endocrinología y nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.*

RESUMEN

La crisis tirotóxica o tormenta tiroidea es una presentación clínica infrecuente y sobre todo una forma de debut de hipertiroidismo inusual. El caso que se presenta es el de una mujer de 37 años que ingresa con insuficiencia respiratoria e insuficiencia cardiaca grave en la unidad de cuidados intensivos, con enfermedad de Graves-Basedow no diagnosticada previamente.

Palabras clave: crisis tirotóxica; insuficiencia respiratoria; insuficiencia cardiaca; neumonía.

La crisis tirotóxica es una urgencia endocrinológica que se presenta como una situación de extrema gravedad y se sitúa en una mortalidad de hasta el 30%. La presentación inusual de esta entidad representa un reto para el diagnóstico y el correcto tratamiento, que en algunos casos puede condicionar la supervivencia del paciente. Éste es el caso de la paciente que se presenta, cuyo diagnóstico inicial fue de neumonía grave.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una mujer de 37 años, sin antecedentes personales de interés, que acude a urgencias por palpitaciones, fiebre de hasta 38°C, dificultad respiratoria y malestar general de 14 días de evolución. A su llegada se detecta taquiarritmia de 160 lpm e inestabilidad hemodinámica por lo que se traslada a la unidad de cuidados intensivos tras intentar cardioversión tanto farmacológica con adenosina, como eléctrica, primero de 100 mJ y 150 mJ sin éxito.

Entre otras pruebas complementarias, se realiza radiografía de tórax, donde se detecta infiltrado alveolar en lóbulo inferior derecho no presente en estudios previos que sugiere proceso neumónico, además de cardiomegalia. Figura 1.

Figura 1:
Radiografía posteroanterior de tórax

Tras unas horas de estancia en cuidados intensivos, se produce un empeoramiento respiratorio además de frecuencia cardiaca incontro-

lable a pesar de betabloqueantes, por lo que se procede a la intubación orotraqueal, momento en el que se detecta un gran bocio a la hiperextensión cervical (Figura 2) y se inicia soporte vital con drogas vasoactivas ya que en ecocardiograma se visualiza ventrículo izquierdo ligeramente dilatado (DTD 55 mm), con grosor parietal normal, hipocontractilidad global y función sistólica que impresiona de moderada-severamente deprimida. Válvula aórtica no bien visualizada, normofuncionante aparentemente, válvula mitral con buena apertura y regurgitación severa. Válvula tricúspide con regurgitación leve- moderada que permite estimar PAPS en torno a 40-50 mmHg. Cavidades derechas de dimensiones normales y buena contractilidad de ventrículo derecho. Aurícula izquierda ligeramente dilatada. No derrame pericárdico.

Figura 2

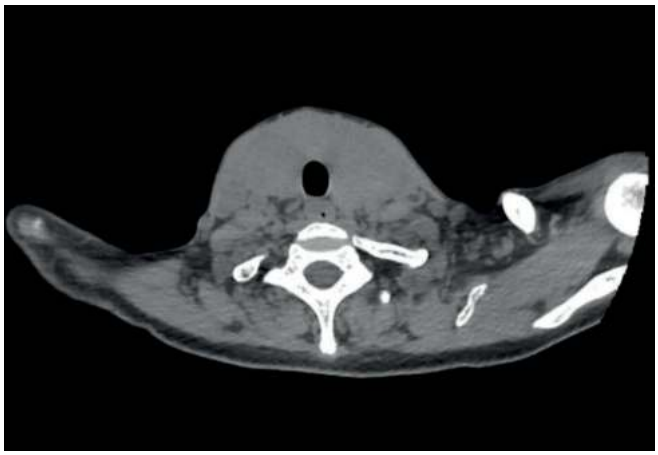
Se solicitan hormonas tiroideas, entre otras determinaciones, con resultado de tirotropina (TSH) <0,008 µUI/mL; tiroxina libre (T4L) 132,81 pmol/L; triyodotironina libre (T3L) >30,80 pmol/L; anticuerpos antiperoxidasa >1300 UI/mL; anticuerpos antireceptor TSH 187,50 UI/mL. Consultan al servicio de endocrinología para tratamiento de crisis tirotóxica, por lo que se instaura tratamiento con propiltiouracilo (PTU) a 400 mg cada 6 horas por sonda nasogástrica, esmolol endovenoso a bajas dosis, actocortina 100 mg cada 8 horas endovenosa, Lugol 10 gotas cada 8 horas por sonda nasogástrica y colestiramina 4 mg cada 6 horas por sonda nasogástrica.

Se mantiene intubación orotraqueal y ventilación mecánica durante 4 días, precisando sedoanalgesia y soporte vasoactivo con noradrenalina que se disminuyen hasta retirada.

Se prescribe también tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona y levofloxacino por la neumonía de origen comunitario, sin aislamiento de germen causal en los cultivos, que la paciente completa sin incidencias con mejoría clínica y de parámetros analíticos. A las 48 horas de tratamiento intensivo, se repite analítica con tiroxina libre de 96 pmol/L.

Durante su estancia en la planta de hospitalización de endocrinología se realizan varios estudios, entre ellos un TC cervical, donde se informa de un gran bocio tiroideo con dimensiones aproximadas: LTD: 3 x 3,8 x 7,1 cm (T x AP x CC). Istmo: 2,1 cm. LTI: 3 x 3,7 x 6,5 cm (T x AP x CC). No se observa estenosis de vía aérea. Adenopatías de aspecto reactivo cervicales y supraclaviculares bilaterales, con eje corto inferior a 1 cm. Figura 3.

Figura 3: ***TC cervical***



Además, se realiza una valoración nutricional desde el punto de vista morfofuncional. Se diagnostica de desnutrición calóricoproteica grave; Ángulo de fase (PhA) 2.8 °, estandarizado (SPA) -4.88, Agua total (TBW) 26.9 L 16.8 kg/m, Agua extracelular (ECW) 18.1 L 67.3 %, Agua intracelular 8.8 L 32.7 %, Masa libre de grasa (FFM) 34.9 kg 21.8 kg/m, Masa grasa (FM) 15.1 kg 9.4 kg/m, Masa celularmente activa (BCM) 10.8 kg 6.8 kg/m, Masa muscular esquelética (SMM) 15 kg 30.0 %, Masa del Músculo Esquelético (MME) Janssen 16.5 kg 33.0 % Masa muscular esquelética apendicular (ASMM) 11.5 kg, Tasa metabólica basal (BMR) 1063.2 kcal, Gasto energético diario total (TDEE) 1169.5 kcal.

Permanece hospitalizada con evolución favorable durante 18 días, disminuyendo progresivamente el tratamiento iniciado en cuidados intensivos.

Finalmente se consulta con servicio de cirugía general para tiroidectomía total, que se realiza 10 días después del alta hospitalaria, sin complicaciones inmediatas y se inicia tratamiento sustitutivo con levotiroxina 100 mcg cada 24 horas.

DISCUSIÓN

La tormenta tiroidea ocasiona el 1-2% de las hospitalizaciones por tirotoxicosis y puede llegar a alcanzar una mortalidad del 10-30% aun con diagnósticos tempranos. El desencadenante puede ser un estrés físico, como una cirugía, infecciones, no adherencia a antitiroideos o trauma. En esta paciente, el precipitante pudo ser la infección pulmonar previa en el contexto de una tiroiditis sin tratamiento.[1]

Por definición existe un compromiso del sistema cardiovascular, gastrointestinal y nervioso central debido a la excesiva secreción de hormona tiroidea. El pronóstico empeora cuando existen complicaciones como el fallo cardiaco o la fibrilación auricular.[2]

En la tirotoxicosis existe una disminución de la resistencia vascular sistémica con incremento de la frecuencia cardiaca basal, la contractilidad del ventrículo izquierdo y el volumen sanguíneo, aumentando así el gasto cardiaco. En la paciente del caso clínico, a pesar de existir un estado hiperdinámico, el ecocardiograma evidenció una disfunción del ventrículo izquierdo. El fallo cardiaco con FEVI disminuida se ha evidenciado hasta en un 3% de los casos de hipertiroidismo y se ha asociado a taquicardia sinusal o fibrilación auricular con prolapso de la válvula mitral por degeneración mixomatosa.[3,4]

El tratamiento de elección para el control de la frecuencia cardiaca es el propranolol, ya que en dosis altas, inhibe la desyodasa tipo 1 y puede ayudar a reducir los niveles séricos de T3; pero se debe tener precaución para evitar la hipotensión y el agravamiento de la insuficiencia cardiaca existente. En el caso de nuestra paciente se optó por administrar esmolol, primero una dosis de carga, seguida de una infusión, porque es un betabloqueante de acción corta y por lo tanto permite una titulación rápida y minimizar las reacciones adversas. Es importante tener en cuenta los antecedentes de asma bronquial antes de administrar los betabloqueantes, así mismo, la función cardiaca puede mejorar al controlar la frecuencia.

El PTU, bloquea la conversión de T4 a T3 y los niveles de T3 caen aproximadamente un 45% en las primeras 24 horas en comparación con el metimazol que cae un 10% en las primeras 24 horas, sin embargo es preferible el tratamiento con el metimazol al alta hospitalaria al haber mostrado diferencias en la mortalidad o la gravedad.[5,6]

BIBLIOGRAFÍA

1. Chong HW, See KC & Phua J. Thyroid storm with multiorgan failure. Thyroid 2010; 20: 333-6.
2. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. Circulation 2007; 116: 1725-35.
3. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med 2001; 344: 501-9.
4. Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Terapia adyuvante con colestiramina para la tirotoxicosis. Clin Endocrinol (Oxf) 1993; 38:39.
5. Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, et al. Directrices de 2016 para el tratamiento de la tormenta tiroidea de The Japan Thyroid Association y Japan Endocrine Society (primera edición). Endocr J 2016; 63:1025.
6. Isozaki O, Satoh T, Wakino S, et al. Tratamiento y manejo de la tormenta tiroidea: análisis de las encuestas nacionales: el comité del grupo de trabajo de la Asociación Japonesa de Tiroides y la Sociedad Endocrina de Japón para el establecimiento de criterios de diagnóstico y encuestas nacionales para la tormenta tiroidea. Clin Endocrinol (Oxf) 2016; 84:912.

Caso 48 MASA CERVICAL DE RÁPIDO CRECIMIENTO

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Redondo Torres, E.; López-Mezquita Torres, E.; García Sánchez, J.; León Utrero, S.; López-Ibarra Lozano, P.

- *Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico San Cecilio, Granada.*

INTRODUCCIÓN

El linfoma tiroideo primario (LTP) es una causa infrecuente de neoplasia tiroidea, representando del 1-5% de todas las neoplasias de la glándula tiroidea, afectando únicamente a tiroides o ganglios cervicales. El principal y único factor de riesgo asociado es la tiroiditis de Hashimoto aumentando el riesgo entre 40-80 veces, aunque esta neoplasia solo ocurre en el 0.5% de los pacientes con Hashimoto. No se conoce si la tiroiditis de Hashimoto es una condición necesaria para desarrollar linfoma tiroideo. Afecta principalmente a mujeres (4:1), entre 50 y 80 años. La mayoría de los LTP son linfomas de células B no Hodgkin y los subtipos más frecuentes son el linfoma difuso de célula B (DLBCL) y tejido linfoide asociado a mucosas (MALT). El tratamiento de elección en esta neoplasia es la combinación de quimioterapia y radioterapia, sin precisar cirugía en la mayoría de los casos si el diagnóstico es precoz. El pronóstico depende de varios factores, siendo por lo general muy bueno en estadios precoces, si bien por la posibilidad de recaídas se precisan seguimientos a largo plazo, siendo estas de peor pronóstico y en muchas ocasiones con un desenlace fatal.

CASO CLÍNICO:

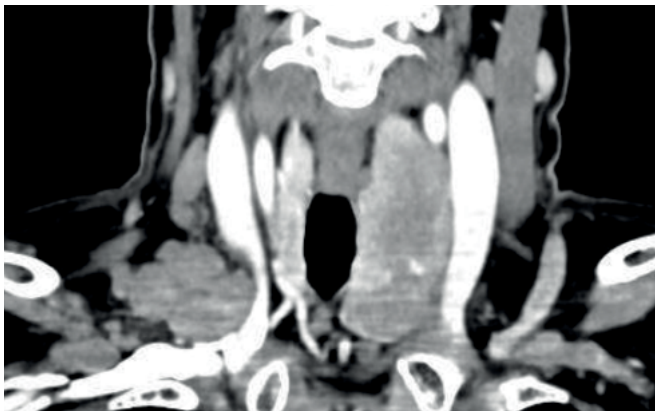
Mujer de 54 años, en seguimiento por Enfermedades infecciosas por infección VIH diagnosticado en 1998, estadio A2 de CDC, con excelente control de enfermedad con tratamiento antirretrovirales, sin otras complicaciones infecciosas. No hay otros antecedentes de interés. Acude a consulta de revisión en diciembre de 2021 refiriendo masa cervical de aparición brusca de un mes de evolución. No refiere disfagia, pero sí disnea con el decúbito, disfonía y tos al levantar el brazo izquierdo. No hay infecciones ORL recientes ni fiebre.

En la exploración física, destaca bocio grado III-IV, a expensas de lóbulo tiroideo izquierdo, de consistencia firme, no doloroso, con adenopatías laterocervicales bilaterales.

En primera instancia, se realiza analítica con TSH 10.87, FT4 0.68, AcTPO negativos y TAC cérvico torácico que informa de tiroides aumentado de tamaño a expensas principalmente de LTI, destacando varios ganglios sospechosos: supra e infraclavicular, nivel V y nivel III derecho; y en niveles IIA, III y supraclavicular izquierdo, sin poder descartarse síndrome linfoproliferativo. (Imagen 1)

Se cita en consulta a la paciente para realización de ecografía cervical y PAAF de la lesión tiroidea. Destacando aumento de tamaño de ambos lóbulos tiroideos, más izquierdo de hasta 7 cm. LTD con patrón en jirafa y LTI, marcadamente hipoecoico en reflejos hiperecoicos en su interior, con áreas de infiltración capsular, y vascularización interna. Múltiples adenopatías

Imagen 1: ***TC cérvico torácico. Aumento de tamaño de LTI, conglomerado adenopático derecho, adenopatías izquierdas***



bilaterales y centrales de aspecto sospechoso, la mayor de 30 mm en espacio IV derecho. Se realiza PAAF sobre LTI con resultados Atipia celular de significado incierto (AUS).

Ante sospecha de Síndrome linfoproliferativo se decide realizar PET-TAC que informa de intenso hipermetabolismo tiroideo (SULmax 11.56), muy aumentado de tamaño, sobre todo a expensas del lóbulo izquierdo y múltiples focos hipermetabólicos que se corresponden con adenopatías, ya descritas.

Posteriormente nos reunimos en comité tanto endocrinología, como cirugía general y hematología para decidir la actitud a seguir tanto a nivel diagnóstico como terapéutico. Se consensua toma de muestra de adenopatía latero-cervical mediante exéresis quirúrgica.

Los resultados de Anatomía Patológica de la muestra indican proceso linfoproliferativo de fenotipo folicular de grado intermedio. Neoplasia linfoide de origen B (CD20 y Pax-5 positiva), linfoma folicular de grado I de la OMS, estadio IV (afectación de tejidos extralinfáticos).

Tras los resultados reseñados, se opta por tratamiento quimioterápico mediante esquema habitual de R-CHOP con buena tolerancia, que mantiene hasta la actualidad.

Se ha realizado monitorización con PET - TAC tras varios ciclos de tratamiento para comprobar la respuesta a la terapia con excelentes resultados. (Imagen 2)

Imagen 2: ***Evolución por PET -TAC, izquierda diciembre 2021, centro abril 2022, derecha agosto 2022. Reducción de tamaño y actividad metabólica de las lesiones***

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

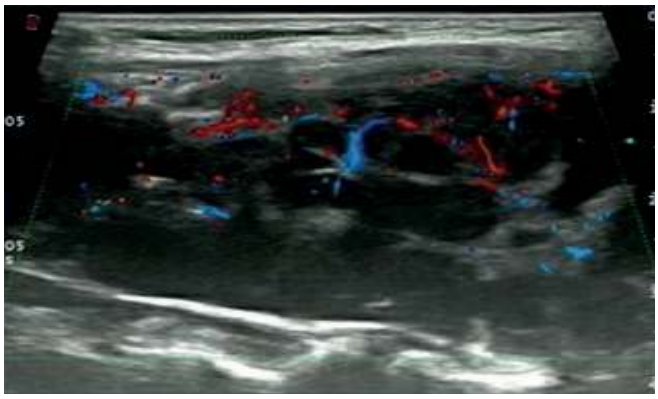
La presentación más común de LTP es una masa cervical de rápido crecimiento de consistencia pétrea normalmente acompañada con síntomas compresivos locales o linfadenopatías cervicales. Otros síntomas pueden ser la fiebre, pérdida de peso o diaforesis nocturna o síntomas compatibles con hipotiroidismo. En general ocurren en paciente con Tiroiditis de Hashimoto de larga evolución, no siendo así en nuestro caso presentado con autoinmunidad tiroidea negativa. La presencia de VIH está relacionada con mayor probabilidad de cáncer hematológico, como los linfomas, si bien no existen datos de asociación directa con el linfoma tiroideo ni con el subtipo en concreto de esta paciente. La función tiroidea no muestra datos de interés más allá de que pueda existir hipotiroidismo primario, tanto clínico como subclínico, con autoinmunidad tiroidea positiva tanto para anticuerpos antiperoxidasa como antitiroglobulina.

La ecografía se sitúa como primera prueba de imagen ante sospecha de lesiones tiroideas, mostrando en el LTP bocio habitualmente de gran tamaño, marcadamente hipoecoico, sólido, con aspecto heterogéneo (septos, pseudoquistes) en su interior y refuerzo acústico posterior, pudiendo añadirse otros signos de malignidad como microcalcificaciones, acompañado habitualmente de numerosas adenopatías cervicales de aspecto sospechoso. (Imagen 3)

Otras técnicas de imagen de utilidad pueden ser TAC para estudio de extensión o PET-TAC con FDG especialmente útil en nuestro caso, con una mejor capacidad diagnóstica y para valorar la respuesta al tratamiento durante el seguimiento.

Para el diagnóstico anatomopatológico, suele ser suficiente la citología por PAAF especialmente cuando se aplica citometría de flujo o inmunohistoquímica para una correcta caracterización. Sin embargo, como en nuestro caso, a veces es preciso la exéresis quirúrgica de un ganglio cervical para el diagnóstico definitivo, siendo esta técnica poco invasiva, ambulatoria, precisando exclusivamente anestesia local.

Imagen 3: ***Ecografía de linfoma tiroideo primario. Extraído de Hu et al (1)***



El sistema de estadiaje de Ann Arbor es el usado habitualmente en los LNH siendo frecuente el diagnóstico en estadios iniciales I-II.

El manejo terapéutico continúa siendo controvertido debido a la baja frecuencia de esta patología que no permite realizar ensayos controlados que comparen la eficacia de los distintos regímenes de tratamiento. La mejora en las terapias médicas ha conseguido que actualmente la cirugía no sea necesaria en la gran mayoría de los casos. Actualmente la quimioterapia (QT) sola o asociada a radioterapia (RT) cervical suponen la base del tratamiento. Las pautas de QT habitualmente utilizadas son CVP, CHOP o R-CHOP y suele asociarse a RT según estadío y otros factores pronósticos. Algunas series muestran mejores resultados en cuanto a supervivencia y tiempo libre de enfermedad con las terapias combinadas.

Los factores pronósticos principales son la edad, tamaño del tumor, estadio, subtipo histológico, síntomas asociados a células B y la

modalidad del tratamiento. Tras el avance en los tratamientos médicos se ha producido una mejora en el pronóstico de estos pacientes. En estadios iniciales y con la terapia adecuada la ratio de supervivencia a los 5 años está por encima del 80 %. Sin embargo, incluso en estos casos se describen recaídas tras años de tratamiento lo que hace imprescindible un seguimiento a largo plazo.

El LTP es una enfermedad poco común, la mejora en pruebas diagnósticas y tratamiento ha conseguido importantes mejoras en el pronóstico de estos pacientes, siendo necesario un correcto abordaje multidisciplinar para conseguirlo. Es necesario la realización de más estudios que permitan comparar la efectividad de las distintas modalidades de tratamiento y su aplicación según las características del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kumar R, Khosla D, Kumar N, Ghoshal S, Bera A, Das A, Sharma SC. Survival and failure outcomes in primary thyroid lymphomas: a single centre experience of combined modality approach. J Thyroid Res. 2013;2013:269034. doi: 10.1155/2013/269034.
2. Hu G, Zhu X. Ultrasonographic features of aggressive primary thyroid diffuse B-cell lymphoma: A report of two cases. *Oncol Lett*. 2016;11(4):2487-2490. doi:10.3892/ol.2016.4255
3. Pavlidis ET, Pavlidis TE. A Review of Primary Thyroid Lymphoma: Molecular Factors, Diagnosis and Management. J Invest Surg. 2019;32(2):137-142. doi:10.1080/08941939.2017.1383536
4. Travaglino A, Pace M, Varricchio S, et al. Hashimoto Thyroiditis in Primary Thyroid Non-Hodgkin Lymphoma. Am J Clin Pathol. 2020;153(2):156-164. doi:10.1093/ajcp/aqz145
5. Kesireddy M, Lasrado S. Thyroid Lymphoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 26, 2022.

Caso 49 NO ES LO QUE PARECE, PUEDO EXPLICARLO

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Segarra Balao, A.; Barranco Ochoa, J.D.; Sánchez-Prieto Castillo, M.: Romo Remigio, R.C.; De Damas Medina, Mª.; Moreno Martínez, M.; Prior Sánchez, I.; Gutiérrez Alcántara, C.

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

Mujer de 53 años con antecedentes de hipotiroidimo secundaria a tiroiditis linfocitaria crónica a los 26 años, hipertensión arterial, diabetes gestacional, artritis reumatoide, psoriasis y obesidad. Menopausia hace 3 años. Alergia a los IECAs. En tratamiento actual con metotrexate, prednisona, losartan y levotiroxina 88 mcg.

Desde hace unos años, presenta analíticas de control con TSH y T4L bajas. Se ha ido reduciendo la dosis de levotiroxina hasta 50 mcg.

Aquí se muestra el evolutivo de sus controles analíticos:

–04/2020: TSH 0.02 µUI/mL, T4L 1.84 ng/dL
–12/2020: TSH 0.03µUI/mL, T4L 1 ng/dL
–01/2021: TSH 0.155µUI/mL, T4L 0.55 ng/dL

Acude a consulta de Endocrinología refiriendo astenia, pérdida de apetito con pérdida de peso acompañante y dolor abdominal, que se ha relacionado con la toma de Metotrexate. No refiere alteraciones visuales, cefalea ni otros síntomas. Se solicita analítica de control con perfil hormonal: FSH 4.2 mUI/mL, LH 0.6 mUI/mL, Estradiol <5 pg/mL, ACTH 6.1 pg/mL, Cortisol 1.2 µg/dL. GH 0.07 ng/mL, IGF1 77 ng/mL. Prolactina 168 ng/mL, Na 141 mEq/L, K 4.5 mEq/L. Se realiza diagnóstico de panhipopituitarismo.

Para completar estudio, se solicita RMN de hipófisis, se inicia tratamiento con hidroaltesona y se aumenta la dosis de levotiroxina a 100 mcg.

En la siguiente revisión, la paciente refiere pérdida de visión, más acentuada en el ojo derecho, por lo que se deriva a oftalmología objetivándose una hemianopsia bitemporal. En la analítica de control, se evidencia prolactina 150 ng/mL. A pesar de no ser una cifra demasiado elevada como correspondería a un macroprolactinoma, se inicia tratamiento con Dostinex.

A la espera del informe radiológico definitivo, visualizamos las imágenes constatando una lesión en la región selar y supraselar de 22.7 x 23.6 mm, que comprime y desplaza el quiasma óptico. Dado que las imágenes planteaban dudas sobre el posible diagnóstico, y tras consultar con neurocirugía y radiología, se decidió completar el estudio con otras pruebas de imagen.

El resultado de dichas pruebas y diagnóstico, se discutirá en la reunión.

DISCUSIÓN DEL CASO

El hipopituitarismo se define como la disminución en la secreción de hormonas pituitarias, que puede ocurrir por enfermedades de la glándula pituitaria o del hipotálamo, que supone la disminución de las hormonas hipofisarias correspondientes. Las manifestaciones clínicas

dependen de la causa, el del tipo y grado de déficit hormonal.

Presenta una prevalencia de 45.5 de 100.000 individuos. Las diferentes posibles causas de hipopituitarismo se distribuye de la siguiente forma:

1. **Causas no tumorales:** 50%

– ***Trastornos hipotalámicos:*** lesiones infiltrantes, como la sarcoidosis o histiocitosis de células de Langerhans, presentando un marcado engrosamiento del infundíbulo; las infecciones, más probable en pacientes inmunocomprometidos; traumatismo craneo-encefálico que afecte a la base del cráneo; accidente cerebro vascular, tanto isquémico como la hemorragia subaracnoidea.

– ***Trastornos hipofisarios:*** hemocromatosis hereditaria por depósito de hierro en las células hipofisarias; hipofisitis por infiltración linfocitaria y posterior destrucción de la glándula, cada vez más frecuente la secundaria a inmunoterapia; infarto hipofisario (Sd. Sheehan) tras una hemorragia post parto; infección o absceso pituitario o enfermedades genéticas; silla turca vacía; o mutación de genes que codifican factores de transcripción.

2. **Tumores hipofisarios** (efectos directos del tumor y/o tratamiento): 43.6%

Cualquier lesión masiva en la silla turca, puede causar daño temporal o permanente al ejercer presión sobre las células hipofisarias. La mayoría de las lesiones corresponden a adenomas hipofisarios. También permanecen a este grupo los tumores benignos, como los craneofaringiomas; tumores malignos que metastatizan en área hipotalámica (como pulmón y mama); radiacón craneal para tumores cerebrales; la apoplejía hipofisaria por hemorragia de un adenoma hipofisario; o silla turca vacía post extirpación del tumor.

3. **Tumores extrapituitarios:** 7.2%

El ***diagnóstico*** del hipopituitarismo se realiza por un análisis de sangre, en el que se solicitan todas las hormonas del eje hipotálamo-hipofisario: hormona de crecimiento, factor de crecimiento insulinoide de tipo 1 (IGF-1) corticotropina, tirotropina, tiroxina, lutropnia, folitropina, testosterona/estrógenos y prolactina. Una vez confirmado el diagnóstico en los análisis de sangre, se realiza una prueba de imagen, de primera elección, una resonancia magnética nuclear (RMN). También se puede realizar tomografía computarizada (TC) o una angiografía cerebral para estudiar los vasos sanguíneos que irrigan la hipófisis.

El ***tratamiento*** del hipopituitarismo, consiste en tratar la causa desencadenante, como puede ser cirugía o radioterapia; y sustituir las hormonas que se encuentran en concentraciones bajas.

En el caso de nuestra paciente, las imágenes revisadas no se correspondían con un adenoma hipofisario típico, por lo que decidimos de forma conjunta, solicitar una angio RM de polígono de Willis sin contraste 3D TOF (Time of Flight). Tras dicha prueba, llegamos al diagnóstico de aneurisma sacular de 20 mm de dámetro, que ocupa silla turca y comprime hipófisis y desplaza el quiasma óptico.

Los aneurismas que afectan a región selar, son un 1-2 % con respecto a todos los aneurismas intracraneales. Pueden simular un tumor hipofisario, con pérdida de visión campimétrica, cefalea y déficit hormonal. La extirpación qui-

rúrgica del aneurisma es el tratamiento de elección, aunque a veces se realiza un tratamiento endovascular.

A nuestra paciente, que ya se encontraba en tratamiento sustitutivo hormonal con hidrocortisona y levotiroxina; se le realizó una embolización aneurismática, que en futuras revisiones se ha objetivado un muy discreto aumento de tamaño global del aneurisma, que se encuentra trombosado en su mayor parte, con la presencia de un resto de 6mm, pendiente de evaluar para posible reintervención.

El conocimiento de las diferentes causas de hipopituitarismo, es fundamental a la hora de realizar un diagnóstico temprano y un manejo adecuado. Esto me lleva a recalcar la importancia del conocimiento de las distintas entidades, para poder sospecharlas y llegar a un diagnóstico adecuado, siendo necesaria una correcta clasificación de la misma para poder ofrecer al paciente una atención y un tratamiento óptimo.

Imagen 1

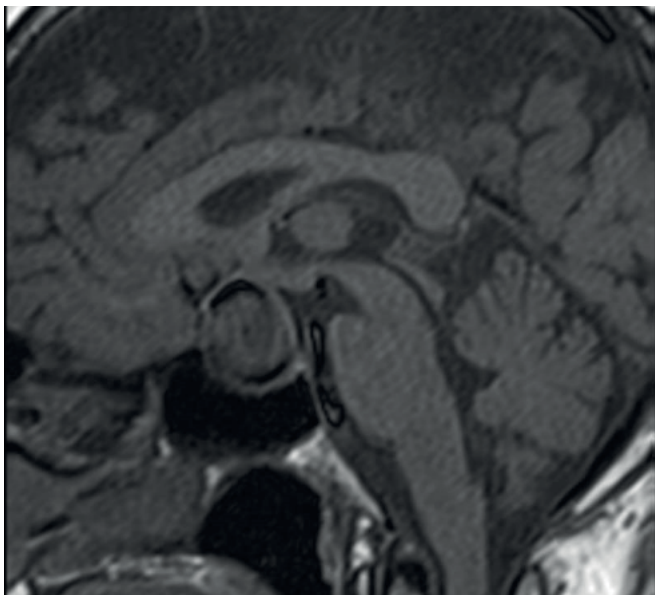


Imagen 2

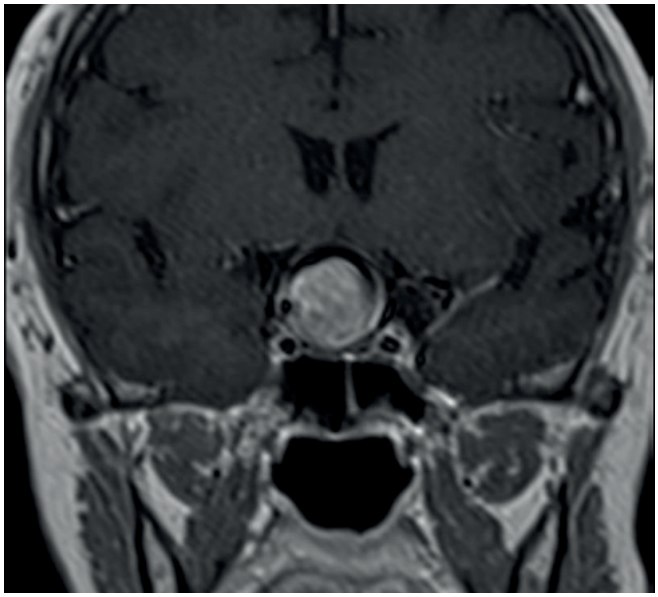
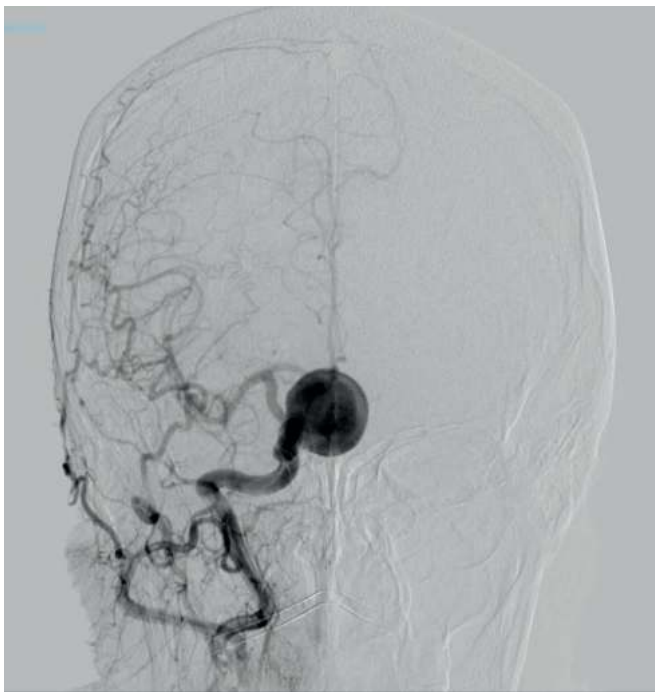


Imagen 3



BIBLIOGRAFÍA

1. Carrillo-Esper R, Peñaherrera-Oviedo CA, Tamariz-Amador LE. Disfunción neuroendocrina secundaria a hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma. Una revisión. Rev Invest Med Sur Mex, Julio-Septiembre 2014; 21 (3): 128-136.
2. Snyder PJ. Diagnostic testing for hypopituitarism. In: UpToDate, Cooper DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on June 2022).
3. Snyder PJ. Causes of hypopituitarism. In: UpToDate, Cooper DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on June 2022).
4. Barbosa J, Freitas L, Dellateri M,et al. Pituitary deficiency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Clinics 2013; 68(6): 745-9.
5. Moreno C, Paja M,, García I, et al. Aneurisma de comunicante anterior que se presenta como hipopituitarismo. Endocrinol Nutr 2004;51(9):528-30.
6. Manual MSD. Capítulo "Hipopituitarismo (Insuficiencia hipofisaria)". John D. Carmichael , MD, Keck School of Medicine of the University of Southern California. Versión online.
7. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101:3888.
8. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, et al. Hipopituitarismo. Lanceta 2007; 369:1461.

Caso 50 DEL DÉFICIT HORMONAL A LA ENFERMEDAD SISTÉMICA Y SU TRATAMIENTO: ¿CAUSA - CONSECUENCIA?

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Gallego Díaz, C.; Romero Porcel, J.A., Cuéllar Lloclla, E.A.; Cózar León, M.V.

- *Hospital Virgen de Valme, Sevilla.*

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un paciente varón de 55 años que consulta por alteración hormonal tras inicio de rituximab por lupus eritematoso sistémico.

Como antecedentes personales de interés, nuestro paciente no es alérgico a ningún medicamento, no tiene hábitos tóxicos, es padre de 2 hijos, y no estaba diagnosticado de hipertensión arterial, diabetes mellitus ni dislipemia. No se había sometido a ninguna intervención quirúrgica. Cabe destacar que mantenía seguimiento por Reumatología por lupus eritematoso sistémico con afectación cutáneo-articular y trombopenia, diagnosticado en 2014, con un tratamiento actual basado en hidroxicloroquina 200 mg cada 12 horas y prednisona 5 mg a diario. Se encontraba en estudio por enfermedad autoinmune esclerosante (probable enfermedad IgG4) en relación con masa en fosa ilíaca izquierda y nódulos pulmonares, hallazgos en TC de 2018 hecho por molestias abdominales inespecíficas. Hipertrofia benigna de próstata en tratamiento con silodosina y Síndrome de Steven-Johnson.

Derivado desde Reumatología por disminución de niveles de testosterona (0,03 ng/ml) y aumento de prolactina (34 ng/ml) en analítica solicitada por clínica de clínica de sofocos, disminución de la libido, frecuencia de erecciones matutinas, desaparición del vello corporal junto con astenia de 5 meses de evolución, coincidente en el tiempo con el inicio de rituximab. No disponemos de analíticas previas con niveles de testosterona.

Tras acudir a nuestras consultas y valorar en un primer momento, se inicia tratamiento con testosterona intramuscular 250 mg cada 21 días con mejoría clínica, pero persistiendo la elevación de prolactina (40,3 mg/ml), por lo que se solicita RMN de hipófisis con contraste visualizándose microadenoma de 3,2 x 2 mm. Tras el hallazgo y por la sospecha de hipogonadismo secundario a microprolactinoma, se suspende testosterona y se inicia cabergolina a dosis inicial de 0,25 mg semanal. Tras este cambio reaparecen los síntomas, aunque la prolactina se suprime y aparece de nuevo el patrón analítico de hipogonadismo hipogonadotropo (prolactina 0,22 ng/ml, testosterona 1,92 ng/ml, folitropina 3,14 U/l, lutropina 3,49 U/l). Tras ello, se inicia de nuevo tratamiento con testosterona, suspendiéndose cabergolina.

Tras cambio de tratamiento con buena respuesta clínica y estabilidad durante 2 años, el paciente ingresa por cuadro asteniforme con valores analíticos en urgencias de hiponatremia (125 mEq/l), hiperpotasemia (5,3 mEq/l) y astenia. Se revisan analíticas previas, en las que ya se observaba tendencia a hiponatremia e hiperpotasemia desde hacía al menos dos años, junto a hipoglucemia (53-66 mg/dl) e hipocortisolismo (0,1 µg/dl) asociados a valores de ACTH por debajo del límite inferior de la normalidad (4,2 pg/ml), y perfil tiroideo normal.

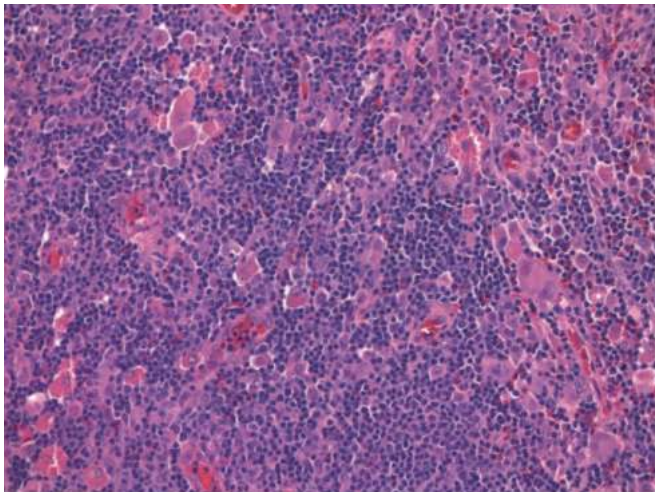
Con todos estos datos, el paciente se diagnostica de insuficiencia suprarrenal secundaria, en probable relación con la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal por la administración exógena de corticoides, que consistía en la base del tratamiento para el lupus eritematoso sistémico.

Una vez realizado el diagnóstico se sustituye prednisona por hidrocortisona, manteniendo testosterona, lo que supone actualmente para el paciente una mejoría clínica manteniéndose asintomático en los últimos meses.

DISCUSIÓN

La enfermedad relacionada con el depósito de IgG4 se caracteriza por lesiones fibroinflamatorias con un infiltrado denso linfoplasmocítico, positividad inmunohistoquímica para IgG4, fibrosis estoriforme y, frecuentemente, niveles séricos elevados de IgG4. Actúa a nivel sistémico y en algunas ocasiones afecta al sistema nervioso central, siendo las manifestaciones más comunes la hipertrofia de las paquimeninges, la hipofisitis y los tumores pseudoinflamatorios. Como hallazgos en la RMN de hipófisis se observa alargamiento del tallo de la hipófisis, focos hipointensos en secuencias potenciadas en T2, mostrando realce y homogéneo en T1 postcontraste. El diagnóstico diferencial se debe hacer con histiocitosis de células de Langerhans, sarcoidosis, infecciones, yatrogenia y neoplasias.

Figura



:En el área pituitaria se observa un infiltrado intersticial difuso con predominio de células plasmáticas. Las células acidófilas y basófilas están aisladas o en pequeños grupos, como resultado de un intenso infiltrado inflamatorio que reemplaza y distorsiona la arquitectura pituitaria

La hipofisitis secundaria a la enfermedad relacionada con el depósito de IgG4 es una de las formas más recientemente descritas de hipofisitis, y es definida por un proceso inflamatorio de la hipófisis que puede afectar a estructuras contiguas. La afectación más frecuente es el panhipopituitarismo, aunque también suelen aparecer como déficits aislados. Otras manifestaciones relacionadas con la afectación de la hipófisis son disminución de la libido, astenia y pérdida de peso en relación con déficit de ACTH, e hiperprolactinemia en una minoría de casos.

A diferencia de los macroadenomas hipofisarios, es frecuente que el eje corticotropo se afecte antes del eje tirotropo. La hipofisitis se suele asociar con otras condiciones autoinmunes, con múltiples anticuerpos contra enzimas y hormonas, que pueden ser parte del espectro de los síndromes poliglandulares autoinmunes. Las enfermedades autoinmunes pueden preceder o suceder al compromiso pituitario, siendo la tiroiditis de Hashimoto la más común, pudiendo coexistir con diabetes mellitus tipo 1, insuficiencia suprarrenal, anemia perniciosa, vitíligo, hipoparatiroidismo, enfermedad celíaca, LES y artritis reumatoide.

CONCLUSIÓN

Las enfermedades sistémicas, como la enfermedad por depósito de IgG4, pueden causar

infiltración en hipófisis, pudiendo causar déficits hormonales de origen central.

En el caso de nuestro paciente, asumimos que coexiste el hipogonadismo hipogonadotropo justificado por la enfermedad relacionada con el depósito de IgG4, con insuficiencia suprarrenal que en este caso no es central, si no secundaria a la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal por la administración exógena de corticoides. Sin embargo, lo llamativo del caso es que el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo no se ha visto afectado, por lo que sería adecuado controlar la función tiroidea de forma rutinaria para detectar dicha afectación de forma temprana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Busquier Cerdán, D. T., Pérez Piñas, D. I., Peral Gutiérrez De Ceballos, D. E., Roquette Mateos, D. M., Mayorga Pineda, M., & Aguado Linares, D. P. (2021). Afectación neurorradiológica de la enfermedad de IgG4. Seram, 1(1).
2. Stone, J., Zen, Y. and Deshpande, V. (2012). IgG4-Related Disease.New EnglandJournalof Medicine, 366(6), pp.539-551.
3. Zen, Y. and Nakanuma, Y. (2010). IgG4-Related Disease.TheAmerican Journalof SurgicalPathology, 34(12), pp.1812-1819.
4. Guarda FJ, Méndez GP, Espinosa R, Gejman R, Vega J. Hipofisitis linfoplasmocitaria y fibrosis retroperitoneal asociadas a un síndrome poliglandular autoinmune. Enfermedades relacionadas con IgG4. Caso clínico [Hypophysitis and retroperitoneal fibrosis associated with autoimmune polyglandular syndrome and IgG4-related disease. Report of one case]. Rev Med Chil. 2018 Dec;146(12):1486-1492. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872018001201486. PMID: 30848754.
5. Baptista, B., Casian, A., Gunawardena, H., dŽnj, D. and Rice, C. (2017). NeurologicalManifestationsof IgG4-Related Disease.CurrentTreatmentOptionsin Neurology, 19(4).

Caso 51 MENOPAUSIA PERO CON HORMONAS INAPROPIADAS

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Barranco Ochoa, J.D.; Prior Sánchez, I.; Segarra Balao, A.; Carrillo Colmenero, A.; Sánchez-Prieto Castillo, M.; Gutiérrez Alcántara, C.

- *UGC endocrinología y nutrición. Hospital Universitario de Jaén.*

CASO CLÍNICO

Mujer de 65 años sin alergias medicamentosas conocidas, intolerancia a minoxidil. Presenta hipertensión arterial, dislipemia, glucemia basal alterada, hiperuricemia, nefrectomía izquierda secundaria a litiasis renal, intervenida de pólipo endometrial. Realiza el siguiente tratamiento ambulatorio: simvastatina 10mg/24h, furosemida 40mg/24h, valsartan 320mg/, hidroclorotiazida 12,5 mg/24h, alopurinol 100 mg/24h, bromazepam 1,5 mg/24h y distintos tratamientos dermatológicos para la alopecia.

Es derivada a las consultas de endocrinología por hirsutismo y retroceso en la implantación de la línea del cabello.

En la anamnesis refiere alopecia e hirsutismo desde hace 3 años. Menopausia a los 53 años.

En la exploración llama la atención una alopecia franca, hirsutismo severo (FG >15) localizado en la zona del tórax y la espalda, voz ronca y distribución masculina de la musculatura.

Aporta 2 ecografías ginecológicas sin alteraciones y una RNM abdominal donde se observa: *"engrosamiento nodular de adrenal izquierda por probable existencia de adenomas pequeños. Adrenal derecha normal y lesión quística de 20 mm en ovario izquierdo".*

A la vista de los hallazgos se solicita ecografía ginecológica dirigida al ovario izquierdo y estudio funcional adrenal completo.

Los resultados de las pruebas son las siguientes:

- Ecografía ginecológica: Normal.
- Analítica: FSH 14,4 mUI/mL, LH 17,41 mUI/mL, estradiol 44,8 pg/mL, índice de andrógenos libres 40,57 (N < 10,6), testosterona 2,21 ng/dL (N <1), DHEAS 0,39 (normales). Resto de estudio normal.

Ante los resultados de las pruebas complementarias se presenta el caso en sesión y se decide repetir RNM de alta resolución.

En la RNM se aprecia: *"Engrosamiento difuso de la glándula suprarrenal izquierda, estable con respecto a estudio previo. Lesión quística con polo sólido en ovario izquierdo, de 28 x 26 mm"*

Con la sospecha de tumor ovárico productor de andrógenos, se deriva el caso a ginecología de área donde se rechaza la intervención, alegan que se trata de patología benigna.

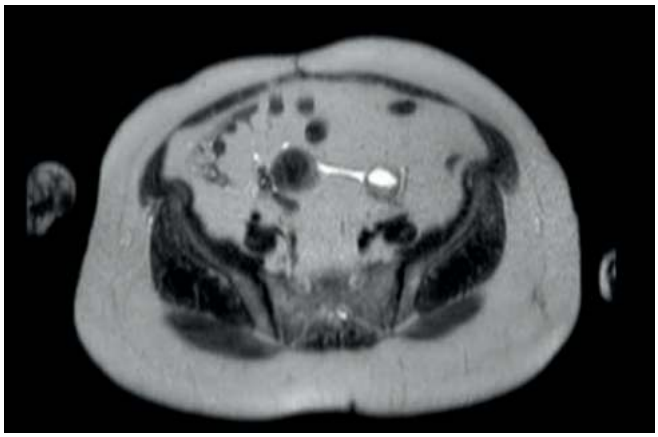
El caso se presenta en sesión conjunta de ginecología y endocrinología del Hospital Universitario de Jaén y se decide intervención quirúrgica por la funcionalidad de la lesión (por la morbilidad asociada a los niveles elevados de

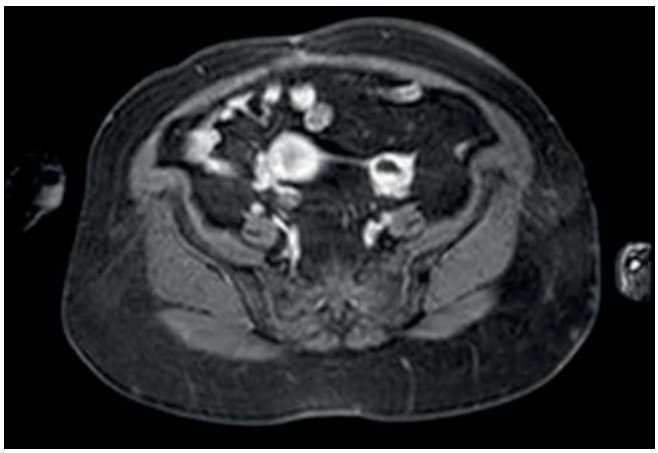
andrógenos y el impacto estético que producen).

Se realiza anexectomía bilateral laparoscópica sin incidencias, con el siguiente diagnóstico anatomopatológico: Ovario izquierdo con hiperplasia de células de leydig parahiliares.

Tras la intervención se produce disminución del hirsutismo, regresión de la alopecia y restablecimiento de los parámetros metabólicos (mejor control tensional y glucémico…). Con la mejoría del cuadro clínico se decide el alta desde endocrinología a atención primaria.

Foto 1 y 2: ***Distintas secuencias de la RNM, donde podemos observar la lesión ovárica***





DISCUSIÓN

Estamos ante un caso bastante excepcional, los tumores ováricos son una causa rara de hiperandrogenismo y los tumores de células de leydig son neoplasias muy infrecuentes, corresponden al 1 % de los tumores ováricos.

La producción excesiva de andrógenos en mujeres postmenopáusicas puede deberse a diferentes causas, que pueden resumirse en causas de etiología suprarrenal (hiperplasia, adenoma, carcinoma) y de etiología ovárica (síndrome de ovario poliquístico, hipertecosis, tumores ováricos secretores de andrógenos).

Los tumores de células de Leydig generalmente son de pequeño tamaño y pueden no visualizarse en las pruebas de imagen, miden entre 1-4 cm en la mayoría de los casos. Cuando son menores de 1 cm se suelen denominar hiperplasia de células de Leydig, siendo difícil su detección. Por ello, en la mayor parte de los casos, el diagnóstico solo puede realizarse mediante el estudio de anatomía patológica.

Son más frecuentes en la menopausia, pero también se han descrito casos en mujeres premenopáusicas.

Histológicamente, se dividen en dos subtipos: hiliares, representan el 80% de los casos, y no hiliares.

La clínica suele ser una virilización de rápida instauración. Precisan de una historia clínica y de un examen físico detallado para obtener un diagnóstico de sospecha. La presentación más frecuente es en forma de virilización (75% de los casos). Presentan hirsutismo severo, alopecia frontal, clitoromegalia, aumento de la líbido, distribución de la grasa corporal alterada, aumento de la masa muscular, atrofia mamaria, cambios en la voz y acné. En algunas

ocasiones se acompañan de dolor y distensión abdominal.

Para el diagnóstico de presunción se recurre a la anamnesis, la exploración física, las determinaciones analíticas y las técnicas de imagen. Al diagnóstico definitivo sólo se puede llegar con los estudios de anatomía patológica tras la intervención quirúrgica.

Las concentraciones séricas de testosterona total por encima de 200 ng/dL confirmarían el diagnóstico de tumor productor de andrógenos. Los valores de sulfato de dehidroepiandrosterona por debajo de 600 mg/dL descartan el origen suprarrenal de los andrógenos. En ocasiones pueden estar elevados los niveles de estradiol, secundario a la aromatización de la testosterona. El patrón de secreción de andrógenos de los tumores de células de Leydig de ovario difiere de otros tumores esteroideos. Estos tumores producen principalmente testosterona y 5-alfa-dihidrotestosterona, con concentraciones urinarias de 17-cetosteroides normales o ligeramente elevados. Sin embargo, el resto de los tumores de células esteroideas secretan menores cantidades de testosterona y producen una elevación mayor de los valores de 17-cetosteroides en orina.

Para el diagnóstico por imagen se utiliza la ecografía transvaginal y la resonancia magnética. Los tumores de células Leydig del ovario suelen ser unilaterales, pequeños y, por lo general, confinados al ovario. Son principalmente sólidos, no calcificados. En la resonancia magnética, la intensidad de la señal ponderada T1 de los tumores es baja, mientras que la señal ponderada T2 varía según el contenido de tejido intersticial del estroma.

El estudio anatomopatológico permite establecer el diagnóstico definitivo, la presencia de cristales de Reinke es patognomónica del tumor de células de Leydig, sólo presente en el 50% de los casos. Los tumores de células de leydig suelen expresar inhibina y calretinina. El antígeno epitelial de membrana (EMA) es útil para diferenciarlos del carcinoma de células claras de ovario o de riñón, positivo en las últimas entidades.

Aunque los tumores de células de Leydig del ovario son generalmente benignos (80%), existe riesgo potencial de transformación maligna. Alrededor de 20 % de las pacientes desarrollan metástasis, generalmente, limitadas a la cavidad peritoneal y, rara vez, a distancia.

En los casos de virilización secundaria a concentraciones elevadas de testosterona, se debe considerar la ooforectomía bilateral. La intervención quirúrgica permite confirmar el diagnóstico de tumor de células de Leydig de ovario y produce una posterior normalización de las concentraciones de testosterona y la mejoría del hiperandrogenismo clínico. Los efectos virilizantes desaparecen lentamente, pudiendo persistir la clitoromegalia y los cambios en la voz.

CONCLUSIÓN

El tumor de células de Leydig es una neoplasia rara, difícil de diagnosticar, que se debe sospechar en mujeres postmenopáusicas con concentraciones séricas elevadas de andrógenos y virilización de rápida instauración.

Para realizar el diagnóstico, es necesario considerar los parámetros clínicos, las concentraciones séricas elevadas de testosterona y la evidencia de tumor ovárico en las imágenes. El tratamiento de elección es la ooforectomía bilateral una vez se haya descartado un origen suprarrenal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103:1233.
2. Markopoulos MC, Kassi E, Alexandraki KI, Mastorakos G, Kaltsas G. Hyperandrogenism after menopause. Eur J Endocrinol. 2015; 172(2):R79-R91.
3. Berbegal L, Albares MP, De-Leon FJ, Negueruela G. Alopecia and hirsutism in a postmenopausal woman as the presenting complaint of ovarian hilus (Leydig) cell tumor. Actas Dermosifiliogr. 2015;106(8):676-8.
4. Fanta M, Fischerová D, Indrielle-Kelly T, Koliba P, Zdenková A, Burgetová A, et al. Diagnostic pitfalls in ovarian androgen-secreting (Leydig cell) tumours: case series. J Obstet Gynaecol. 2019; 39(3):359-64.
5. Maarten Hofland et al. Leydig cell hyperplasia and Leydig cell tumour in postmenopausal women: report of two cases. Gynecological Endocrinology, 2013; 29(3): 213–215
6. Varras M, Vasilakaki T, Skafida E, Akrivis C. Clinical, ultrasonographic, computed tomography and histopathological manifestations of ovarian steroid cell tumour, not otherwise specified: our experience of a rare case with female virilisation and review of the literature. Gynecol Endocrinol 2011; 27:412.

Caso 52 NO ES LO QUE PARECE… ¿O SÍ?

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Hernando Jiménez, V.; Ariza Jiménez, J.A.; Gallego Díaz, C.; Caballero Segura, M.J.; Puzigaca, P.

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

INTRODUCCIÓN

El síndrome de "secreción inadecuada de TSH" engloba dos formas de hipertiroidismo central: adenomas hipofisarios secretores de TSH y la resistencia a la acción de hormonas tiroideas (RTH). Ambas se caracterizan por presentar niveles elevados de T4L y T3L con TSH no suprimida. El diagnóstico diferencial entre ambas, puede resultar un reto.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 29 años remitido por hallazgo analítico de discordancia de hormonas tiroideas, consistente en elevación de tiroxina y triyodotironina libres, con tirotropina, anormalmente normal. Al realizar la anamnesis por aparatos y sistemas, no refería sintomatología sugestiva de hiperfunción tiroidea, ni de exceso o déficits de otros ejes.

Se solicitó un nuevo control analítico, ampliando al resto de ejes hipofisarios, encontrando además ligero aumento de la subunidad alfa de hormonas hipofisarias (1,53 mUI/mL (<0,7)), y de IGF-1, para su rango de edad.

Se sospechó inicialmente un síndrome de resistencia a hormonas tiroideas (RTH) por la ausencia de síntomas y de otras alteraciones analíticas sugestivas de hipertiroidismo, pero ante los hallazgos mencionados, se solicitó SOG para GH y RM hipofisaria para establecer el diagnóstico diferencial con tumor hipofisario productor de TSH. La SOG para GH mostró una respuesta normal, y la RM descartó la presencia de adenoma hipofisario, pero indicaba que *"el tamaño hipofisario en el límite superior de la normalidad y su margen superior convexo, pudieran sugerir un estado de hiperfunción hipofisaria"* (Figura 1).

Se consultó la historia de familiares de primer grado, sin presentar ninguno de ellos un patrón de hormonas tiroideas similar al del paciente.

Continuando con el proceso diagnóstico se realizó un **test de TRH** que mostró una respuesta abolida de hormonas tiroideas (Tabla 1), por lo que se decide posteriormente realizar un **test de supresión con T3,** consistente en la toma de Triyodotironina 100 mcg diarios durante 10 días, con extracción de sangre al 5° y 10° día de tratamiento. Se obtuvo en este caso una inhibición parcial de TSH (Tabla 1).

Se solicitó también estudio genético para detectar mutaciones en el gen de THR-beta, pero el resultado del mismo fue NEGATIVO.

En base a la inconsistencia de los hallazgos, se propuso al paciente la administración de análogos de somatostatina, durante dos meses, con octeótride LAR 20 mg 1 inyección cada 28 días. Se extrajo analítica basal y a los dos meses, apreciándose la práctica normalización tanto del perfil tiroideo como de la subunidad alfa hipofisaria.

Figura 1: *RM hipofisaria*

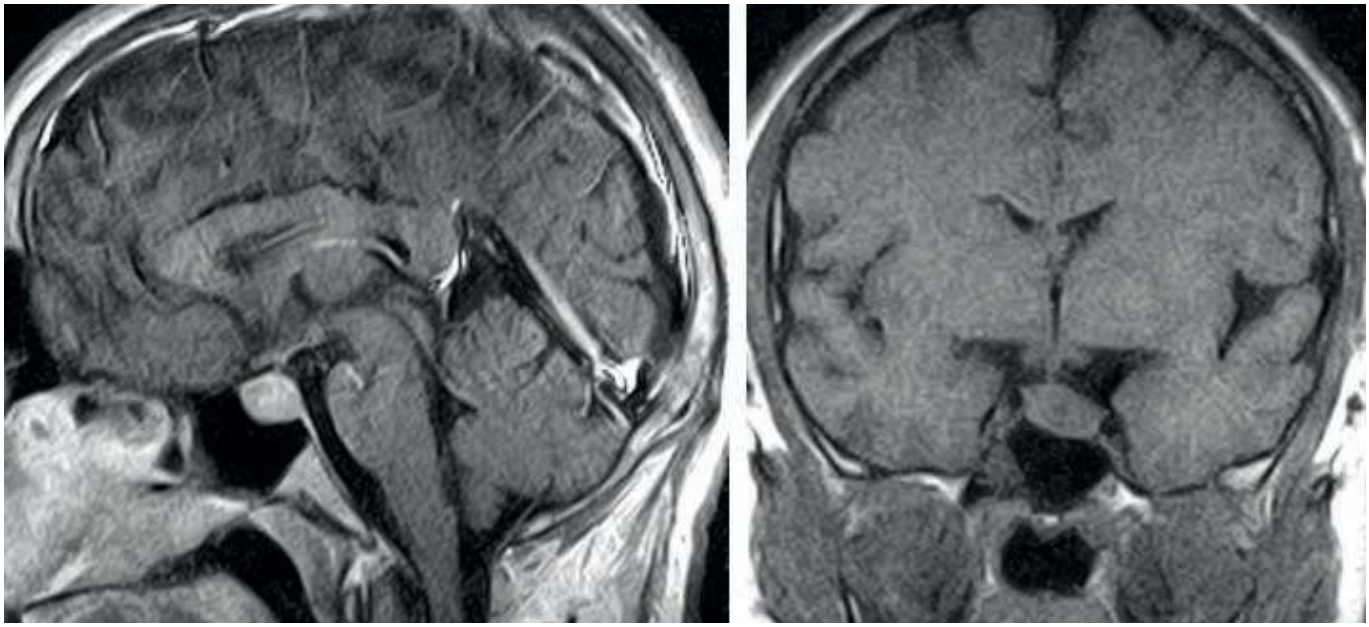


Tabla 1: *Resultados analíticos*

Resultados basales		Rango de referencia	
TSH	5.85 mcU/ml	0.12 - 5.00	
T4L	3.35 ng/dl	0.80 - 1.80	
T3L	15.90 pg/ml	2.30 - 4.20	
Anti-TPO	9	0.0 - 34.0	
Anti-Tg	<10 IU/ml	0.0 - 115.0	
SHBG	64.1 nmol/L	10-80	
Cortisol	11.2 mcg/dl	4.5 - 24.0	
LH	4.76 U/l	1.5-8.5	
FSH	2.28 U/l	1.5-12.5	
Testosterona	7.52 ng/ml	2.50 - 8.40	
IGF-1	391.90 ng/ml		
Test TRH	Basal	30 ´	60 ´
Tirotropina	6.35 µU/ml [0.12 - 5.00]	6.23	6.15
Tiroxina libre	4.76 ng/dl [0.80 - 1.80]	4.79	4.74
Triyodotironina libre	18.30 pg/ml [2.30 - 4.20]	18.40	18.60

Resultados basales		Rango de referencia
Tras toma T3	Basal	4 días después
Tirotropina	3.76 µU/ml [0.12 - 5.00]	3.93
Tiroxina libre	2.27 ng/dl [0.80 - 1.80]	1.72
Triyodotironina libre	14.80 pg/ml [2.30 - 4.20]	9.42
Tras Octeótride	Basal	Dos meses después
Tirotropina	3.76 µU/ml [0.12 - 5.00]	2.16
Tiroxina libre	2.27 ng/dl [0.80 - 1.80]	1.16
Triyodotironina libre	14.80 pg/ml [2.30 - 4.20]	3.43
Subunidad alfa	1.60 mUI/ml(< 0.7)	0.37

Ante la ausencia de síntomas del paciente, la estabilidad en las pruebas de imagen sucesivas, y no poder establecer un diagnóstico definitivo de certeza (aunque con la sospecha de RTH), se decide mantener una actitud expectante, con revisiones periódicas para evaluar parámetros clínicos, analíticos y de imagen, que pudieran determinar en su evolución un cambio de actitud terapéutica.

DISCUSIÓN

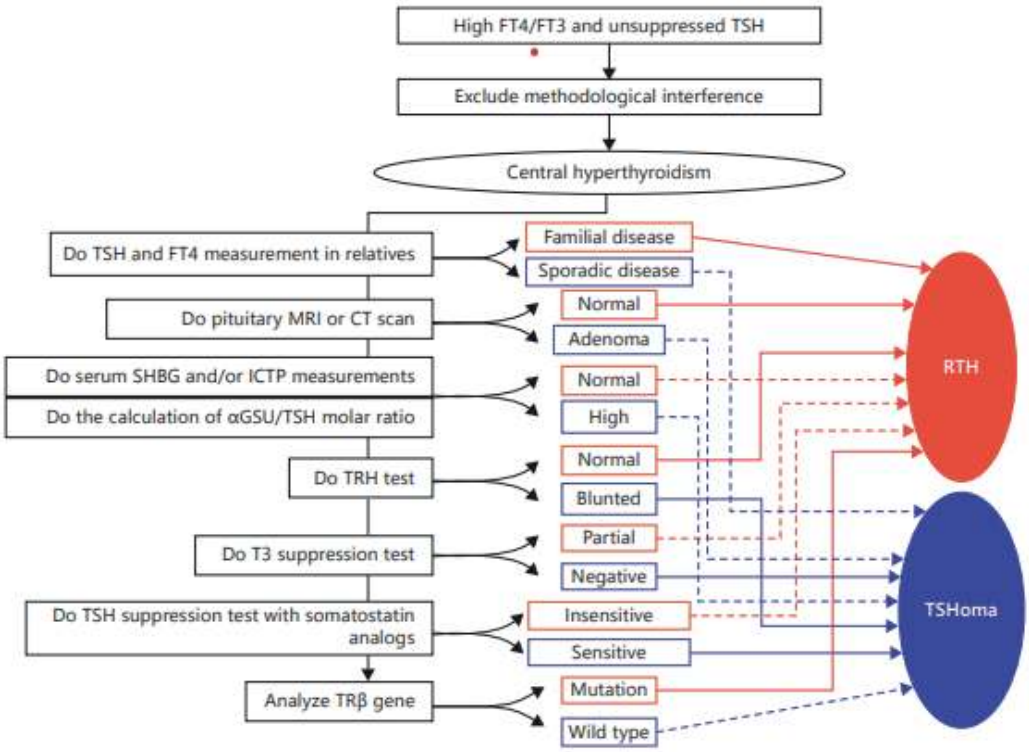
Para realizar el diagnóstico diferencial entre adenoma productor de TSH y RTH, existen diversos test dinámicos, junto con técnicas de imagen y estudios genéticos, que pueden resultar de utilidad (Figura 2)[1].

Los adenomas productores de TSH son infrecuentes, con una prevalencia de 1 caso por millón, suponiendo un 0.3-5% de todos los adenomas hipofisarios[2]. Clínicamente suelen presentar sintomatología sugestiva de hipertiroidismo, frente a la ausencia de los mismos en la RTH. Además suelen acompañar alteraciones bioquímicas, como la elevación de la SHBG como marcador de hipertiroidismo de tejidos periféricos[3]. La determinación de la subunidad alfa hipofisaria puede ser igualmente de utilidad, mostrándose habitualmente elevada.

La presencia de lesiones hipofisarias en la RM apoya el diagnóstico de adenoma productor de TSH, siendo frecuentemente macroadenomas. Sin embargo, existe una elevada prevalencia de alteraciones a nivel hipofisario en pacientes sanos (silla turca vacía, incidentalomas hipofisarios…)[1].

Los síndromes de RTH también son infrecuentes, con una probable incidencia de 1/50.000. Es de carácter familiar, aunque alrededor del 28% de las mutaciones ocurre de novo[4]. Dado que el 70% de los casos de RTH ocurren en el contexto de una herencia autosómica do-

Figura 2: ***Recuperado de Beck-Peccoz et al (1)***



minante, el hallazgo de un patrón similar en familiares de primer grado hacen altamente sugestivo el diagnóstico.

En nuestro caso, la ausencia de sintomatología sugestiva y de elevación de SHBG, así como una RM "no claramente patológica", reforzaban la RTH como diagnóstico de sospecha. Sin embargo, ante la ausencia de familiares afectos, la elevación de la subunidad alfa y los hallazgos radiológicos descritos, se decidió avanzar en el diagnóstico diferencial, recurriendo a pruebas de estímulo y supresión.

La RTH suele ofrecer una respuesta conservada al estímulo con TRH y por el contrario, suele estar abolida en los TSHomas[5]. En nuestro caso no se observó respuesta alguna. Sin embargo, sí se mostró inhibición parcial en el test de supresión con T3, congruente con la RTH[6]. Finalmente, la respuesta a la administración de análogos de somastostatina, con la práctica normalización tanto del perfil tiroideo como de la subunidad alfa hipofisaria, tal y como suele observarse en los TSHomas, frente a la ausencia de respuesta en los casos de RTH[7], mantuvo la inconsistencia observada en los distintos tests diagnósticos realizados, a favor de uno y otro proceso.

Las mutaciones en el gen del receptor beta de hormonas hipofisarias, están presentes en el 75-80% de los casos de RTH. En nuestro caso, el estudio genético no mostró alteraciones, pero hay que tener en cuenta que el 15% de los casos no presenta mutaciones en el receptor, por lo que la presencia de mutaciones confirma la resistencia, pero no queda descartada por su ausencia[5], especialmente en casos de mosaicismos, defectos del metabolismo de hormonas tiroideas por mutación en genes diferentes del gen *SBP2* o RHT no mediada por TR. Esta última, (Resistencia no-TR) se utiliza para designar a un grupo de pacientes con características indistinguibles de la RTH por mutación del gen THRB, pero en los que no se ha identificado mutación en los genes de los receptores[8].

En resumen, tras este proceso diagnóstico obtuvimos de resultados **a favor de RTH** (ausencia de síntomas y otras alteraciones bioquímicas sugestivas de hipertiroidismo, respuesta a la supresión con T3 y una RM hipofisaria que podríamos considerar ''normal'', ante la ausencia de adenoma hipofisario) y por otra parte, otros hallazgos fueron compatibles con la respuesta ofrecida por los **adenomas productores de TSH** (ausencia de respuesta a estímulo con TRH, subunidad alfa ligeramente elevada, o ausencia de familiares afectos).

La ausencia de un diagnóstico de certeza, con la posibilidad de una resistencia no-TR, reforzaron el mantener una actitud conservadora con respecto a este proceso, que con frecuencia no requiere tratamiento específico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau JL. 2013 European Thyroid Association Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors. Eur Thyroid J 2013;2:76–82. DOI: 10.1159/000351007.

2. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I: Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:597–606.

3. Beck-Peccoz P, Roncoroni R, Mariotti S, et al: G Sex hormone-binding globulin measurement in patients with inappropriate secretion of thyrotropin (IST): evidence against selective pituitary thyroid hormone resistance in nonneoplastic IST. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:19–25.

4. Bernal J. Thyroid hormone resistance syndrome. Endocrinol Nutr. 2011;58(4):185—196. DOI: 10.1016/j.endonu.2011.02.001

5. Gurnell M, Visser TJ, Beck-Peccoz P, Chatterjee VKK: Resistance to thyroid hormone; in Jameson LJ, DeGroot LJ (eds): Endocrinology, Adult and Pediatric, ed 6. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2010, vol II, pp 1745–1759.

6. Beck-Peccoz P, Persani L: Thyrotropin-secreting pituitary adenomas; in: Thyroid Disease. www.thyroidmanager.org

7. Mannavola D, Persani L, Vannucchi G, et al: Different response to chronic somatostatin analogs in patients with central hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 2005;62:176– 181.

8. Dumitrescu AM, Refetoff S. The syndrome of reduced sensitivity to thyroid hormone. Biochim Biophys Acta. 2013;1830:3987-4003.

Caso 53 INSUFICIENCIA CARDÍACA DE ORIGEN INCIERTO

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Muñoz Jiménez, C.; Alhambra Expósito, M.R.; Serrano Laguna, M.C.; Molina Puertas, M.J.; Gálvez Moreno, M.A.

- *Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.*

Mujer de 48 años derivada desde Medicina Interna por miositis autoinmune de probable origen tiroideo, con CPK elevada persistentemente desde 2019, anticuerpos antitiroideos positivos y TSH en rango de normalidad. Entre los antecedentes personales destacan: Fumadora de un paq/día. Asma bronquial. Convive con animales. Tratamiento: Symbicort, Terbasmin. Antecedentes familiares: Hermana con hipertiroidismo.

Exploración física: IMC:21,6 Kg/m².

Aumento difuso del tiroides sin nódulos.

Pruebas complementarias, destaca:TSH:4,74 Uui/ml, ac-anti TPO: 36834,ac-antitg:1199 LDH:507 U/L CPK:739U/L (34-145),GGT:10, AST:37U/L,ALT:29 U/L,PCR:11,53 mg/l.

Calcio:6,4, P:5mg/dl.

Con estos resultados se concluyeron los siguientes diagnósticos: Enfermedad autoinmune crónica del tiroides (tiroiditis de Hashimoto) con normofunción tiroidea. Miositis autoinmune en estudio. Hipocalcemia a filiar. No se indicó tratamiento con Levotiroxina.

Cuatro semanas más tarde presenta un hipotiroidismo primario con : TSH:34,94,T4L:0.95, hipocalcemia con hipoparatiroidismo,Calcio:6,7, P:6,5, PTH:8,2 pg/ml, calcidiol: 42 ng/ml y CPK:603.Inicia tratamiento con Levotiroxina 50 mcg , calcio carbonato ,1, 25 OHD3.y 25-OHD3. Se completa perfil hipofisario con los siguientes resultados: FSH:76 LH:55 Mu/L, estradiol:12. y cortisol:22 ug/dl.

Al mes del diagnóstico del hipotiroidismo primario, presenta disnea de moderados y leves esfuerzos y malestar general, con fallo en la respuesta a Levotiroxina y aumento de TSH: 84uUI/ml, y CPK:1610 U/L. **Ecografía cervical:** bocio de pequeño tamaño y **TC cuello-tórax:** cardiomegalia severa a expensas de cavidades izquierdas ,derrame pleural bilateral leve y recesos pericárdicos. Incremento dosis de Levotiroxina a 100mcg cada 24 horas y progresión rápida de la disnea hasta hacerse de mínimos esfuerzos, edematización grave e ingreso en cardiología por insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. En el estudio inicial destacaba:

- EKG: RS a 90 lpm. QRS estrecho,aplanamiento onda T en derivaciones bipolares de miembros.
- ProBNP: 7052,CPK:1390 ,calcio:5,9, TSH:70. PCR:40, Troponina I:48, descartando causa isquémica.
- **Ecocardio:** miocardiopatía dilatada (MCD) con disfunción sistólica severa (FE:24%). VI dilatado no hipertrófico, AI dilatda, VD dilatado. Insuficiencia mitral moderada y tricuspídea severa sin afectación del pericardio.

Estabilización clínica y alta hospitalaria con: Bisoprolol 2,5 mg, Furosemida 40 mg, Espironolactona 25 mg, Dapaglifozina 10mg y Sacubitril-Valsartán24/26 mg, Levotiroxina 100mcg cada 24 horas. Quedaron pendiente resultados de serologías para agentes infecciosos como Coxiella burnetti (CB), Mycoplasma pneumoniae, Parvovirus B19, VEB y CMV, la biopsia cardíaca para estudio de enfermedades infiltrativa, la RMN cardíaca y el estudio genético para miocardiopatía dilatada incluidos en el diagnóstico etiológico de la insuficiencia cardíaca de novo.

La serología para (CB) resultó positiva, para infección aguda: Ac (IgM):1.73 , positivo, Ac (Ig G), fase I: negativo, Ac (Ig G), fase II: negativo. Se añadió el diagnóstico de Fiebre Q aguda. Inició Doxiclina 100 mg oral durante 3 semanas.

Ac IgG antinucleares: negativo, Ac-antimioeloperidoxasa: negativos, antiproteinasa: negativos, Complemento C1:125%, C3: 162 Y c4:39.3

La RMN cardíaca con gadolinio resultó:

VI muy dilatado, con grosores miocárdicos en el límite alto de la normalidad, función sistólica severamente deprimida (FE:23%) e hipoquinesia generalizada, más marcada en el septo : VDF:200 ml; VDF indexado: 130 ml/m2,VSF: 154 ml; VSF indexado: 100 ml/m2 . FEVI: 23%. Grosores miocárdicos: septo 12 mm, cara inferior 12 mm, cara anterior 10 mm, cara lateral 10 mm. "Jet" de IM que impresiona de moderada-severa.

VD no dilatado ni hipertrófico, con función deprimida: VDF: 109 ml; VDF indexado: 71 ml/m2, VSF: 82 ml; VSF indexado: 54 ml/m2 . FEVD: 24%.

En las imágenes potenciadas en T2-Stir no se observan focos hiperintensos que sugieran edema. En la secuencia de T1 mapping se observan tiempos de T1 nativo algo alargados (alrededor de 1060 ms), lo que sugiere fibrosis intersticial.

Tras la administración de contraste no se observan defectos de perfusión ni trombos intracavitarios. No se observan focos de realce tardío que sugieran fibrosis. Derrame pericárdico leve.

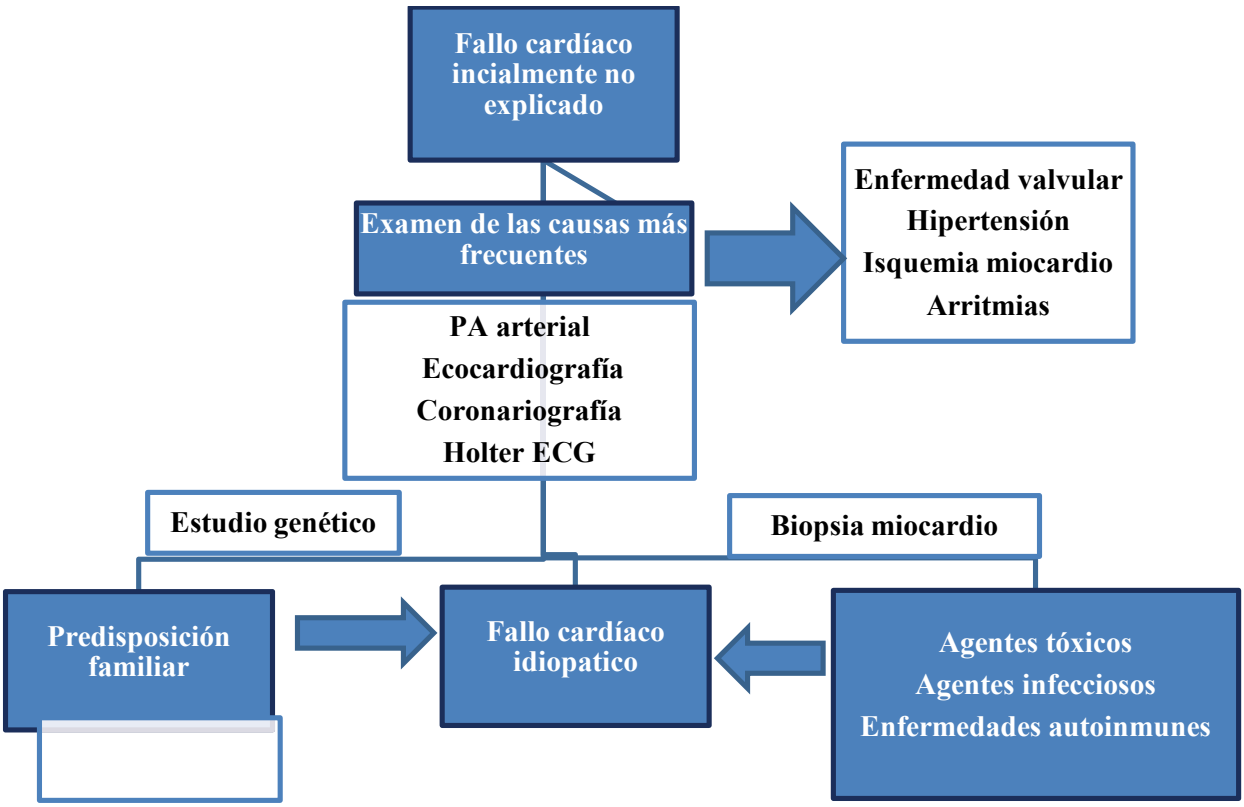
Biopsia cardíaca con resultado no concluyente para enfermedades infiltrativas .

El estudio genético resultó negativo.

A los 3 meses del ingreso, evolucionó favorablemente, sin disnea, mejoría de función cardíaca y normalización de TSH: 0,3 , CPK :170,calcio:9. La CPK se normalizó con la corrección de TSH Nueva ecocardio a los 3 y 6 meses del ingreso, que revela mejoría y reversibilidad de condiciones anteriores: Llenado mitral bifásico compatible con llenado de déficit de relajación. FEVI estimada del 35% y del 64%, respectivamente.. Insuficiencia mitral leve, VD de tamaño normal sin insuficiencia tricuspídea.

La cardiomiopatía dilatada es una condición idiopática que resulta del fallo del funcionamiento de la función ventricular sistólica. Las enfermedades tiroideas se conocen como causa de cambios en la estructura y el funcionamiento del corazón. La disfunción diastólica con el déficit de relajación es la anormalidad más frecuente reportada en el hipotiroidismo. Sin embargo, la miocardiopatía dilatada inducida por el hipotiroidismo y la disfunción sistólica es un fenómeno poco común,, especialmente como manifestación inicial de presentación del hipotiroidismo. Los estudios de MRI así lo indican cambios establecidos.

El estudio etiológico de la cardiomiopatía dilatada debe seguir el siguiente esquema:



En nuestro caso, descartadas las causas isquémica, arritmogénica, hipertensiva, valvular genética e infiltrativa, se completó el estudio, manejando dos hipótesis finales como causas de la insuficiencia cardíaca:

- El hipotiroidismo primario de reciente diagnóstico
- La infección aguda por Coxiella burnetti, miocarditis por Fiebre Q.

Ambas enfermedades pueden debutar de manera excepcional como fallo cardíaco no isquémico subagudo y reversible. La RMN cardíaca es la prueba complementaria, que más datos nos puede ofrecer en el diagnóstico.

En el caso de CB, la primera manifestación puede ser una miocarditis caracterizada por un realce subepicárdico tardío en T1 tras gadolinio que revela una inflamación miocárdica tanto en la vista de cuatro cámaras como en la vista de eje corto y aumento de la intensidad de la señal en la pared medio-lateral del ventrículo en T2, que indica un edema regional por la inflamación de la propia miocarditis.

En el caso del hipotiroidismo, no se observan focos hiperintensos en T2 que sugieran edema ni focos de realce tardío en T1 que sugieran fibrosis en el momento agudo del fallo cardíaco, tal y como describe el informe radiológico del caso que nos ocupa.

La disfunción diastólica con el déficit de relajación es la anormalidad más frecuente reportada en el hipotiroidismo, coincidiendo con la evolución de nuestra paciente en la ecocardio, que junto con la reversibilidad progresiva de los cambios miocárdicos y valvulares, así como la recuperación de la fracción de eyección, tras la normalización de la función tiroidea y los datos aportados en la RMN cardíaca, nos hacen concluir que este es un caso de cardiomiopatía dilatada reversible por debut de un hipotiroidismo primario.

BIBLIOGRAFIA

1. Rastogi P, Dua A, Attri S, Sharma H. Hypothyroidism-induced reversible dilated cardiomyopathy. J Postgrad Med. 2018 Jul-Sep;64(3):177-179. doi: 10.4103/jpgm.JPGM_154_17. PMID: 29992912; PMCID: PMC6066629.

2. Carrascosa MF, Pascual Velasco F, Gómez Izquierdo R, Salcines-Caviedes JR, Gómez Amigo V, Canga-Villegas AM. Acute Q fever myocarditis: thinking about a life-threatening but potentially curable condition. Int J Cardiol. 2012 Jun 28;158(1):e17-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.10.042. Epub 2011 Nov 9. PMID: 22078989.

3. Vieira MJ, Craveiro N, Alves M, Martins V. A rare cause of myocarditis. Eur Heart J. 2019 Jun 1;40(21):1742. doi: 10.1093/eurheartj/ehz138

4. Yao Z, Gao X, Liu M, Chen Z, Yang N, Jia YM, Feng XM, Xu Y, Yang XC, Wang G. Diffuse Myocardial Injuries are Present in Subclinical Hypothyroidism: A Clinical Study Using Myocardial T1-mapping Quantification. Sci Rep. 2018 Mar 22;8(1):4999. doi: 10.1038/s41598-018-22970-x. PMID: 29567964; PMCID: PMC5864753.

5 Hensgens K, Merken J, Hazebroek M, Heymans SRB. Chronic Q fever leads to dilated cardiomyopathy in a 48-year-old male. Int J Cardiol. 2016 Nov 1;222:705-706. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.024. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27521543.

Caso 54 CUANDO LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y LA ENDOCRINOLOGÍA VAN DE LA MANO

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Peregrina Rivas, J.A. (1); García Ceberino, P.M. (2); Andreo López, M.C. (3); Faro Míguez, N. (1); López-Mezquita, E. (3)

- *(1) Servicio de Enfermedades Infecciosas*
  (2) Servicio de Medicina Interna
  (3) Servicio de Endocrinología y Nutrición
  Hospital Universitario San Cecilio, PTS, Granada.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 32 años con antecedentes de obesidad grado 1 con predominio central, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipemia y osteoporosis establecida. Diagnosticado a la edad de 26 años de un ependimoma medular C2-T4 que se intervino quirúrgicamente y se radió. A pesar del tratamiento referido, quedó paraparético y con síntomas residuales de compresión medular, consistentes en parestesias y debilidad distal de miembros superiores y nulo control de esfínteres, con necesidad de sondajes vesicales intermitentes. Para intentar paliar dicha sintomatología, en 2019 se prescribieron 4 miligramos de dexametasona vía oral cada 12 horas de forma indefinida. Además, recibía tratamiento para el resto de comorbilidades: enalapril 5 mg / día, atorvastatina 20 mg / día, glargina100 12 UI/día y alendronato/ semana.

Debido a la pandemia COVID-19, tuvo escaso seguimiento médico posterior, hasta que en la primavera de 2022 precisó ingreso en planta de Enfermedades Infecciosas por febrícula y múltiples úlceras exudativas **(foto 1)** en los miembros inferiores, en las que se aisló *Mycobacterium chelonae* mediante técnicas de microbiología molecular. A la exploración destacaba fascies rubicunda, giba dorsal, un IMC de 31 kg/m² con perímetro abdominal de 114 cm, marcadas estrías rojo vinosas abdominales y extremidades con musculatura atrófica

Foto 1: ***Lesiones cutáneas producidas por*** **Mycobacterium chelonae**

Foto 2:
Obesidad abdominal y estrías rojo vinosas

(foto 2). En analítica de sangre al ingreso destacaban los siguientes parámetros: HbA1c de 9.4%, creatinina de 0.35 mg/dL, albúmina de 2.3 gr/dL, proteínas totales de 4.7 gr/dL, potasio de 3.2 mEq/L, colesterol total de 238 mg/dL y HDL-colesterol de 32 mg/dL, sin alteraciones de interés en hemograma.

A lo largo del ingreso hospitalario desarrolló múltiples episodios de fiebre con elevación de reactantes de fase aguda, aislándose diversos microrganismos en hemocultivos: *Candida glabrata, Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE, *Candida parasilosis* y *Escherichia coli* productora de BLEE, en orden cronológico. Se realizó seguimiento conjunto por la Unidad de Endocrinología y Nutrición de nuestro centro, quienes optimizaron la corticoterapia y reevaluaron el eje corticoideo. Además, diagnosticaron al paciente de desnutrición relacionada con la enfermedad según criterios GLIM.

JUICIOS CLÍNICOS

1. Síndrome de Cushing (SC) yatrógeno.
2. Síndrome metabólico (SM) secundario.
3. Infección cutánea diseminada por Mycobacterium chelonae e infecciones de repetición.
4. Desnutrición relacionada con la enfermedad.

DISCUSIÓN

Hay dos tipos de SC: el dependiente de corticotropina, hormona que puede secretarse a nivel de la hipófisis o de forma ectópica (fuera de la hipófisis) y que estimula la producción de cortisol por parte de las glándulas suprarrenales; y el independiente de corticotropina, debido a una producción autónoma de cortisol a nivel de las glándulas suprarrenales o bien a la toma exógena de glucocorticoides, como ocurre en nuestro caso. Esta última es, de hecho, la etiología más común de SC[1]. Por un mecanismo o por el otro, secundariamente a este hipercortisolismo, los pacientes pueden desarrollar múltiples complicaciones, como alteraciones neuropsiquiátricas, alteración de la función sexual y reproductiva, miopatía, osteoporosis, SM y predisposición a infecciones graves. Estas dos últimas comorbilidades suponen una causa importante de morbimortalidad, y quedan ejemplificadas en el caso clínico que nos ocupa.

El SM se entiende como la coexistencia de obesidad visceral (perímetro de cintura >102 centímetros en hombres y >88 centímetros en mujeres), que está presente en el 57-100% de los pacientes con SC; resistencia a la insulina, habitualmente en forma intolerancia a la glucosa y diabetes en el SC; dislipemia con niveles elevados de colesterol total y triglicéridos y bajos de HDL; e hipertensión arterial sistémica, reportada en el 25-93% de los sujetos con SC. La resistencia a la insulina (RI), favorecida por el

hipercortisolismo del SC, se considera la piedra angular del SM. Contribuye a una disminución de la entrada de glucosa en las células musculares, favoreciendo un estado catabólico que conlleva al deterioro de la masa y fuerza muscular. En lo que respecta a la HTA sistémica, el SC es una de las causas secundarias de HTA más frecuente en adultos de edad media (40-60 años[2] y son múltiples los mecanismos implicados en el desarrollo de la misma en este escenario:

– Incremento de la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona, de la actividad del sistema nervioso simpático y de factores vasoconstrictores como la endotelina 1.

– Disminución de la actividad del péptido atrial natriurético, menor producción de óxido nítrico y de la prostaciclina I2.

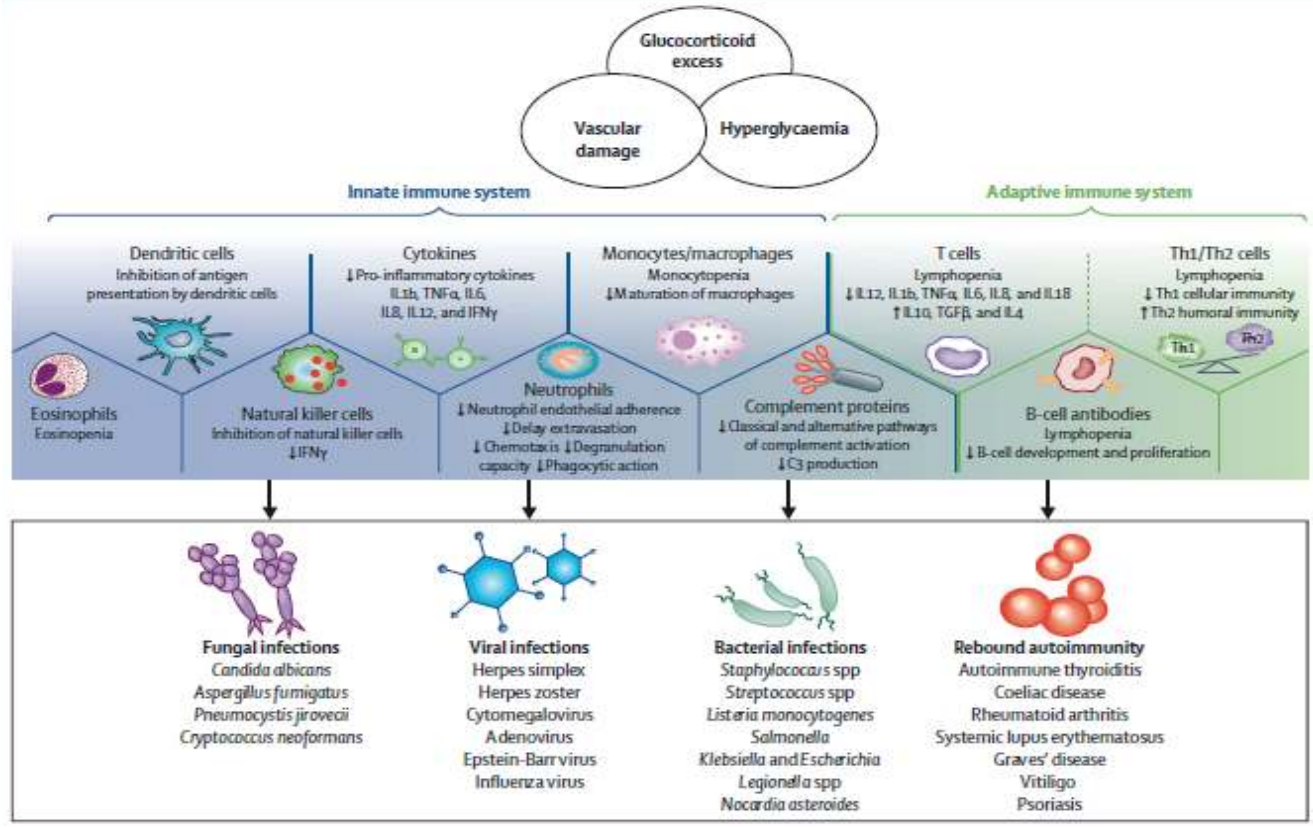
Por otro lado, en los pacientes con SC el exceso de glucocorticoides induce cambios importantes en todo el sistema inmune, que condicionan una inmunosupresión predominantemente celular **(Figura 1**):

- En el sistema inmune innato, las células dendríticas disminuyen su capacidad para presentación de antígenos; los neutrófilos tienen menor adherencia endotelial, menor capacidad de degranulación y fagocitosis; y la actividad del sistema del complemento está mermada, tanto la vía clásica como alternativa.

- En el sistema inmune adaptativo, existe linfopenia, menor actividad de los linfocitos Th1 con mayor activación de los Th2 y un deficiente desarrollo de las células plasmáticas.

Esto, junto con la fragilidad cutánea, el daño vascular e hiperglucemia típicas del SC, predispone a infecciones virales, fúngicas y bacterianas, como se reporta en nuestro paciente[3]. En lo que respecta a *Mycobacterium chelonae*,

Figura 1: ***Patogenia de la inmunosupresión en el SC***



es una micobacteria no tuberculosa de rápido crecimiento, cuya infección normalmente se produce tras lesiones cutáneas por inyecciones u otros procedimientos. Produce infecciones cutáneas de aspecto heterogéneo en forma de pápulas, pústulas, nódulos ulcerativos y lesiones profundas tipo forúnculos y nódulos con tractos sinusales **(foto 1).** Su infección diseminada se ha observado en pacientes inmunosuprimidos por toma de esteroides sistémicos, metotrexate o azatioprina[4].

Aunque la malnutrición puede deberse a una disminución de la ingesta o de la asimilación de los nutrientes (el paciente ingería < 50% requerimiento nutricionales por gran hiporexia), también la intensa inflamación (crónica y aguda) producida por distintas enfermedades, como el SC y las comorbilidades asociadas al mismo, tiene un papel fundamental. Desde 2016, según GLIM, ambas situaciones son criterios para establecer el diagnóstico de desnutrición relacionada con la enfermedad, lo cual empeora pronóstico y alarga estancia hospitalaria[5].

RESOLUCIÓN DEL CASO Y CONCLUSIONES

En lo que respecta a las infecciones, durante la hospitalización se abordaron con diferentes antimicrobianos las bacteriemias y fungemias descritas, y se comenzó doble antibioterapia con claritromicina y tobramicina frente a *Mycobacterium chelonae*, que el paciente continuó tras ser dado de alta hasta cumplir seis meses de terapia en total. El servicio de Nutrición y Endocrinología hizo un seguimiento estrecho del caso y pautó el descenso progresivo de dexametasona una vez controlados los procesos sépticos referidos. Se realizó test de estimulación con tetracosactida (derivado sintético de la hormona adrenocorticotrópica) con respuesta insuficiente, por lo que el paciente quedó con dosis de hidrocortisona sustitutiva (20 mg al día, distribuidos en desayuno y merienda). Desde la perspectiva nutricional, la progresiva resolución del cuadro agudo junto con el consejo dietético y la educación nutricional al paciente y familiares fue suficiente para que tener cubiertos los requerimientos nutricionales diarios. Con este caso queremos poner de manifiesto la necesidad de una estrecha vigilancia de los pacientes bajo corticoterapia crónica, en los que se debe reducir la duración y dosis total recibida lo máximo posible para evitar el SC, así como la idoneidad de un manejo multidisciplinar en caso de que éste se desarrolle.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raff H, Carroll T. Cushing's syndrome: From physiological principles to diagnosis and clinical care. J Physiol. 2015;593(3):493–506.

2. Isidori AM, Graziadio C, Paragliola RM, Cozzolino A, Alberto G, Colao A, et al. The hypertension ofCushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. J Hypertens. 2015;33(1):44–60.

3. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BMK, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: State of the art. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2016;4(7):611–29. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00086-3

4. Park MA, Gaghan LJ, Googe PB, Klein KR, Mervak JE. Disseminated cutaneous Mycobacterium chelonae infection as a presenting sign of ectopic adrenocorticotropic hormone syndrome. JAAD Case Reports [Internet]. 2021;18:79–81. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2021.10.024

5. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr. 2019;38(1):1–9.

Caso 55 ENFERMEDAD DE ADDISON TRAS INFECCION COVID-19

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Hayón Ponce, Mª (1); Redondo Torres, E. (2); Blánquez Martínez, D. (3)

- *(1) Endocrinología y Nutrición . Hospital Universitario de Ceuta.*
  (2) Endocrinología y Nutrición,Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada.
  (3) Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Ceuta.

La infección por SARS-CoV-2 puede tener múltiples manifestaciones en el sistema endocrino[1].Los efectos a corto y largo plazo de la infección por COVID-19 en el sistema endocrino comienzan a conocerse y siguen siendo un área de investigación activa. Se han descrito diferentes casos de enfermedad autoinmune y su posible relación con la infección COVID-19[2]. A continuación presentamos un caso de enfermedad de Addison de origen autoinmune tras infección leve por SARS-CoV-2.

Se trata de una mujer 21 años sin antecedentes personales de interés que consulta por perdida ponderal de unos 6Kg en 1 mes, malestar general, apatía y astenia importante tras 2 meses postinfección COVID-19 que curso con síntomas leves y no precisó tratamiento.

En la exploración física destacaba una tension arterial de 90/45mmHg e hiperpigmentación de palmas de las manos y encías (Figura 1).En la analítica destacaba un cortisol a las 8 A.M de 1.6 ug/dL, ACTH 931 pg/ml ,anticuerpos anti-21-hidroxilasa 8,95 U/ml ,Aldosterona <24 pg/ml. La resonancia magnética (RMN) de las glándulas suprarrenales fue compatible con la normalidad. Se inicio tratamiento con hidrocortisona 20mg 1 comprimido en desayuno y 1/4 comprimido en la merienda y fludrocortisona 0.05mg al dia. Tras la instauración del tratamiento corticoideo la paciente refería una notable mejora clínica.

Figura 1: ***Hiperpigmentación de líneas palmares en paciente con Enfermedad de Addison***

DISCUSIÓN

La enfermedad de Addison(EA) es un trastorno de las glándulas adrenales que se caracteriza por la alteración de la corteza adrenal y tiene como consecuencia un déficit de glucocorticoides, mineralcorticoides y/o andrógenos adrenales[3]. La EA se debe a una destrucción progresiva del córtex adrenal, y no se manifiesta clínicamente hasta que hay una pérdida de al menos el 90% del parénquima glandular. A medida que se produce la pérdida del tejido adrenal, la secreción basal disminuye y, finalmente, aparecen las manifestaciones clínicas de la enfermedad.Entre las causas que producen una insuficiencia adrenal primaria distinguimos infecciones, trastornos autoinmunes, hemorragias, metastasis, causas genéticas y yatrógenas[3,4]. Hasta la década de los años veinte del siglo pasado, la causa más frecuente era la infección tuberculosa mientras que actualmente, la mayoría de los casos se deben a adrenalitis autoinmune, bien aislada o en el contexto de un síndrome poliglandular autoinmune[4].

Se han descrito casos previos de insuficiencia adrenal relacionada con infección por SARS-CoV-2 en el contexto de infarto o hemorragia adrenal[5-7]. La infección COVID-19 puede afectar las glándulas suprarrenales por múltiples factores como son la hipercoagulabilidad, el daño endotelial y los trombos microvasculares debido a su anatomía vascular[8].En la RMN de las glándulas suprarrenales de nuestra paciente no se observo ninguna lesion significativa, lo que sugiere que la insuficiencia adrenal no estaba relacionada con infarto o hemorragia adrenal. En nuestra paciente, el nivel de ACTH marcadamente elevado, el nivel de aldosterona inapropiadamente bajo y la presencia de anticuerpos anti-21-hidroxilasa apoyan el diagnóstico de EA de origen autoinmune. El hipoadrenalismo clínico no se manifestó hasta después de su infección por COVID-19, lo que plantea la posibilidad de una posible asociación.

Aunque los anticuerpos anti-21-hidroxilasa están presentes en >90% de los casos de EA de origen autoimmune y son un marcador especifico, parece ser que no son directamente responsables de la enfermedad[9].Se han identificado células T específicas de 21-hidroxilasa en pacientes con EA autoimmune que podrían estar relacionadas con la progresión de la enfermedad[9], pero su patogenia sigue sin estar clara.

Se cree que una interacción entre la predisposición genética y los factores ambientales, como la infección viral y bacteriana, juega un papel importante[3].Ciertos virus podrían participar en el desarrollo de EA autoimmune ,ya sea al infectar las células productoras de hormonas esteroides de la corteza suprarrenal o al afectar el equilibrio del sistema inmunitario[3]. Los mecanismos fisiopatológicos por los cuales la COVID-19 afecta negativamente la función suprarrenal aún no se han dilucidado por completo. Si la infección por COVID-19 de nuestra paciente fue un evento causal para el desarrollo de EA o si la infección viral tuvo un papel en favorecer el desarrollo de la EA sigue sin estar claro.Es posible que nuestra paciente tuviera anticuerpos anti-21-hidroxilasa y destrucción progresiva de la corteza suprarrenal antes de infectarse por COVID -19, pero la rápida progresión a EA clínicamente significativa después de la infección plantea la cuestión de si la infección podría estar relacionada con la progresión de la enfermedad promoviendo inflamación autoinmune de las glándulas suprarrenales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(7):1027-1031.
2. Saad MA, Alfishawy M, Nassar M, Mohamed M, Esene IN, Elbendary A. COVID-19 and Autoimmune Diseases: A Systematic Review of Reported Cases. *Curr Rheumatol Rev*. 2021;17(2):193-204.
3. Hellesen A, Bratland E. The potential role for infections in the pathogenesis of autoimmune Addison's disease. *Clin Exp Immunol*. 2019;195(1):52-63.
4. Betterle C, Presotto F, Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(12):1407-1433.
5. Heidarpour M, Vakhshoori M, Abbasi S, Shafie D, Rezaei N. Adrenal insufficiency in coronavirus disease 2019: a case report. *J Med Case Rep*. 2020;14(1):134.
6. Kumar R, Guruparan T, Siddiqi S, Sheth R, Jacyna M, Naghibi M, Vrentzou E. A case of adrenal infarction in a patient with COVID 19 infection. *BJR Case Rep*. 2020;6(3):20200075.
7. Machado IFR, Menezes IQ, Figueiredo SR, Coelho FMA, Terrabuio DRB, Ramos DV, Fagundes GFC, Maciel AAW, Claudia Latronico A, Fragoso M, Cancado ELR, Mendonca BB, Almeida MQ. Primary Adrenal Insufficiency Due to Bilateral Adrenal Infarction in COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021.
8. Freire Santana M, Borba MGS, Baia-da-Silva DC, Val F, Alexandre MAA, Brito-Sousa JD, Melo GC, Queiroga MVO, Leao Farias ME, Camilo CC, Naveca FG, Xavier MS, Monteiro WM, Augusto Pivoto Joao G, Hajjar LA, Ordi J, Lacerda MVG, Ferreira LCL. Case Report: Adrenal Pathology Findings in Severe COVID-19: An Autopsy Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(4):1604-1607.
9. Dawoodji A, Chen JL, Shepherd D, Dalin F, Tarlton A, Alimohammadi M, Penna-Martinez M, Meyer G, Mitchell AL, Gan EH, Bratland E, Bensing S, Husebye ES, Pearce SH, Badenhoop K, Kampe O, Cerundolo V. High frequency of cytolytic 21-hydroxylase-specific CD8+ T cells in autoimmune Addison's disease patients. *J Immunol*. 2014;193(5):2118-2126.

Caso 56 CAUSAS POCO FRECUENTES DE TUMOR SUPRARRENAL: CUANDO LA ANATOMÍA PATOLÓGICA NOS SORPRENDE

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Fernández Valero, A.; Simón Frapolli, V.J.; Damas Fuentes, M.; Rojo Carmona, L.; Peñuela Ruiz, L.; Picón César, M.J.

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

CASOS CLÍNICOS

Primer caso:

Hombre de 50 años con hallazgo de masa suprarrenal derecha de 25x25mm de 20-30UH (nódulo indeterminado) en TC solicitado para descartar patología neoplásica, durante ingreso en planta por derrame pericárdico.

Se solicitó una analítica con perfil hormonal (Metanefrinas, test de Nugent y eje Renina-Angiotensina-Aldosterona) que se encontraba dentro de la normalidad.

Se completó el estudio de imagen con:

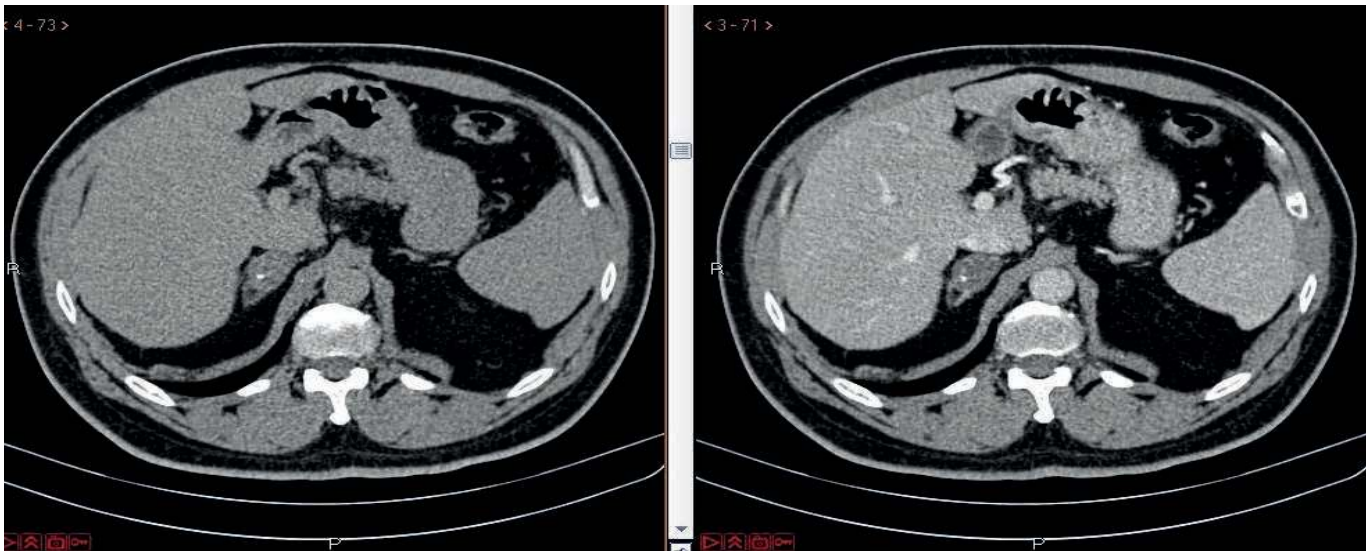
– TC con contraste: tras administración de contraste presenta leve captación progresiva, más intensa en fase tardía. Nódulo indeterminado con comportamiento no compatible con adenoma. Se descarta mielolipoma.

– RMN: señal heterogénea en T2 y sin caída de señal fuera de fase

– PET: moderado grado metabólico (SUVmáx 3.48).

Ante la imposibilidad descartar malignidad con dichas pruebas de imagen, se decidió realizar suprarrenalectomía derecha, con diagnóstico anatomopatológico tras análisis de la pieza quirúrgica de "ganglioneuroma en maduración". Inmunofenotipo: neurofilamento +, S100 +, GFAP+, Sinaptofisina+, Cromogranina +, KI-67 <1%.

Fig. 1



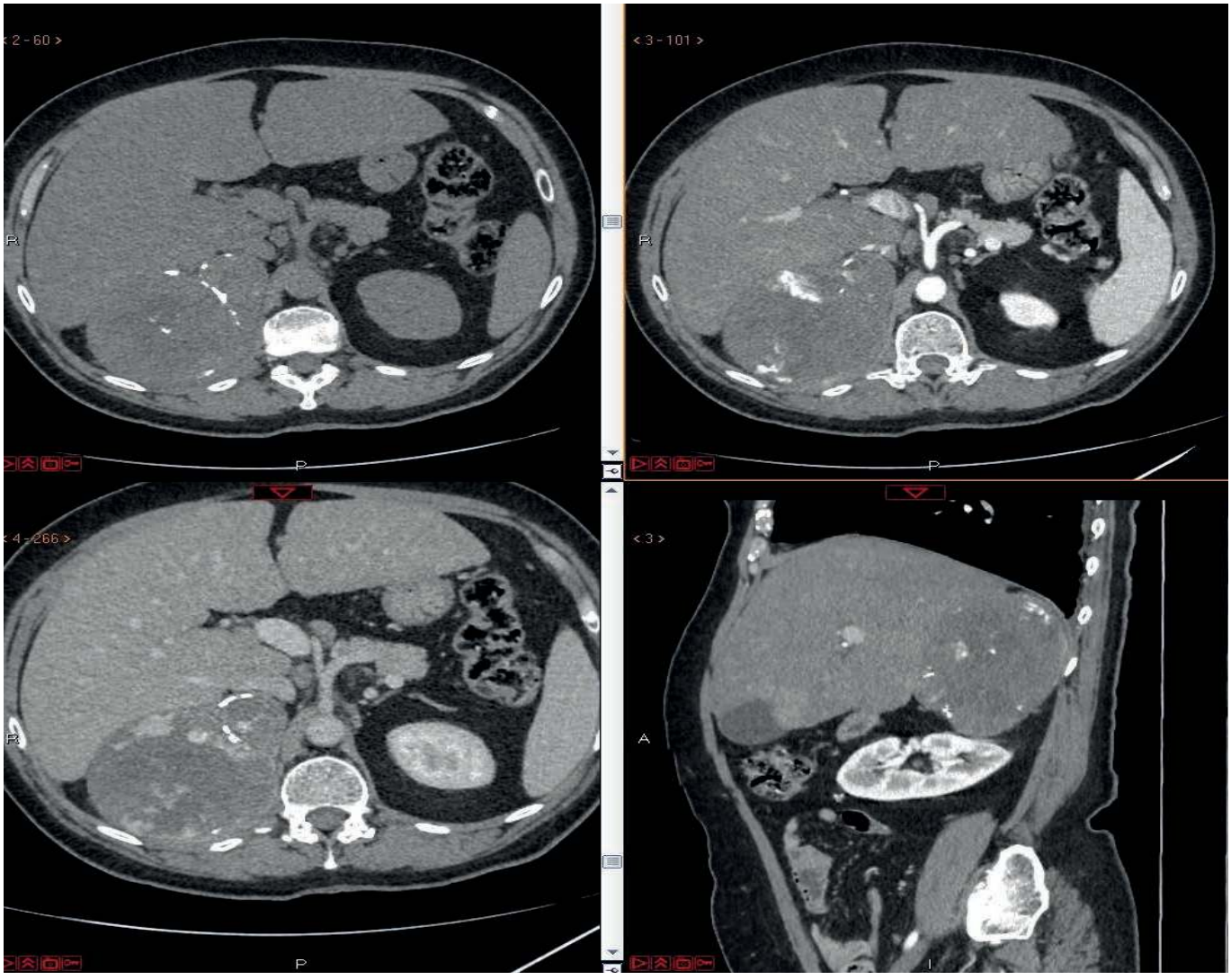
TC glándula suprarrenal sin contraste iv (izquierda) obteniendo cifras de densidad media de 24 UH. Se completa estudio con contraste iv (derecha) con adquisiciones al minuto y a los 15 minutos. Se obtiene un porcentaje de lavado absoluto menor del 60% por lo que se trata de un nódulo suprarrenal indeterminado.

Segundo caso:

Hombre de 46 años con antecedente de Neurofibromatosis tipo 1 y tumor maligno de las vainas nerviosas periféricas localizado en pelvis, con hallazgo de nódulo suprarrenal derecho de 16 mm en TC solicitado en estudio de extensión.

Se completó estudio de imagen con PET que mostró una imagen sospechosa de malignidad (SUVmáx 4,57) y MIBG que informó de probable feocromocitoma. Aunque los resultados del estudio hormonal adrenal se encontraban dentro de la normalidad (incluyendo metanefrinas), dado los antecedentes personales del paciente y los hallazgos se decidió suprarrenalectomía derecha, con diagnóstico anatomopatológico de "ganglioneuroma maduro".

Figura 2



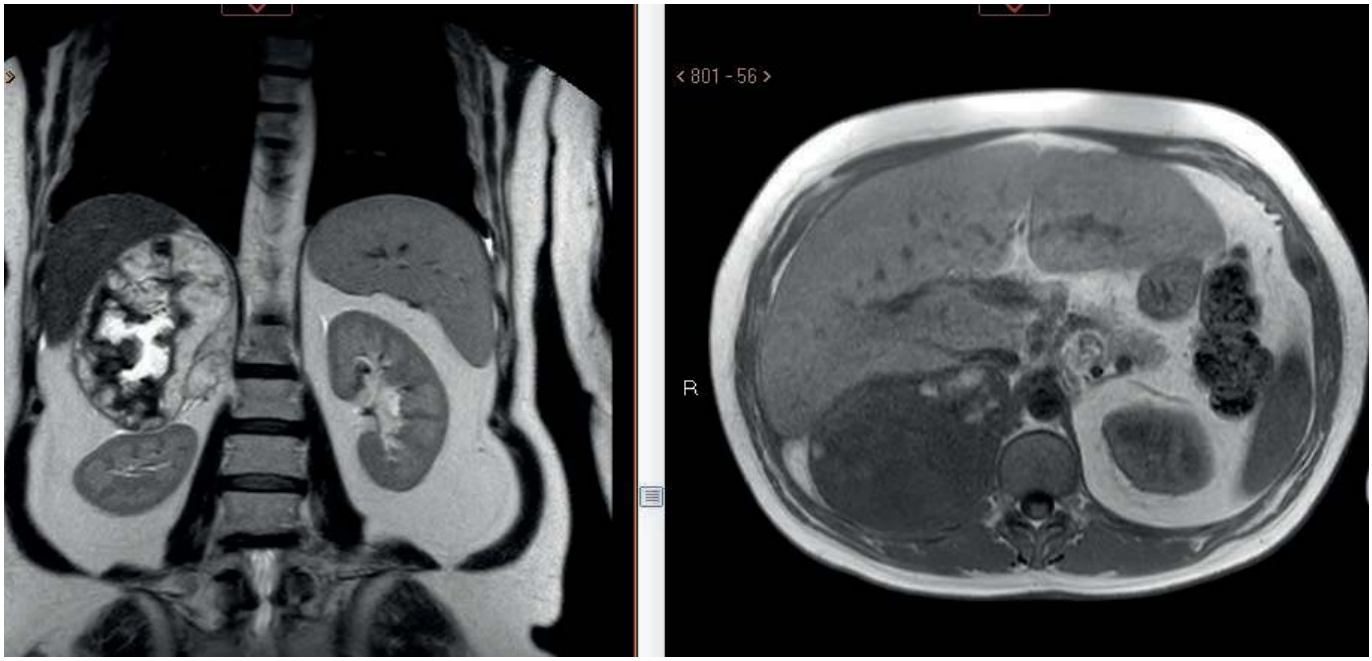
TC abdominopélvico sin contraste iv y tras administración de contraste. Gran masa suprarrenal derecha, de bordes bien definidos. Presenta calcificaciones groseras de predominio periférico, y tras la administración de contraste muestra extensas áreas hipodensas sugestivas de necrosis, con focos de intenso realce en fase arterial de predominio periférico, que aumentan en fase portal.

Tercer caso:

Mujer de 59 años que con hallazgo en TC solicitado por elevación de transaminasas de gran masa suprarrenal de 11x9x12 cm con calificaciones groseras y comportamiento heterogéneo, con contraste tiene un comportamiento heterogéneo con zonas marcadamente hipodensas sugestivas de necrosis.

Se completó estudio con RMN en la que no se podía descartar malignidad. Nuevamente, el estudio funcional estaba dentro de la normalidad, pero ante el tamaño y el aspecto de la lesión se decidió intervención quirúrgica, con diagnóstico anatomopatológico en este caso de "hemangioma cavernoso trombosado con focos de calcificación y revascularización"

Figura 3



Estudio de RM, secuencia T2 coronal y T1 axial. Masa suprarrenal derecha heterogénea de predominio hipointenso en T1 e hiper en T2

DISCUSIÓN

El hallazgo incidental de una masa suprarrenal en una prueba de imagen solicitada por otro motivo es una situación cada vez más frecuente.

Aunque estos incidentalomas, en la mayor parte de los casos son adenomas benignos no funcionantes, siempre hay que descartar la posibilidad de que se trate de un tumor funcionante (como un feocromocitoma) o un carcinoma adrenal con peor pronóstico. No obstante, dicho diagnóstico diferencial en ocasiones se complejiza, especialmente cuando nos encontramos ante causas poco frecuentes de tumor suprarrenal.

La clasificación de la OMS de 2017 de tumores adrenales, muestra el amplio diagnóstico diferencial ante el que nos encontramos ante una tumoración adrenal. Entre ellos encontramos los tumores neuroblásticos entre los que se encuentra el ganglioneuroma (caso clínico 1 y 2)

El **GANGLIONEUROMA (GN)** es un tumor benigno, raro y de crecimiento lento originado en el sistema nervioso simpático. Pertenece al grupo de tumores neurogénicos originados a

este nivel, junto al ganglioblastoma y neuroblastoma y a diferencia de ellos está formado por células ganglionares maduras sin potencial maligno.

Pueden aparecer a lo largo de la cadena simpática ganglionar paravertebral, que va desde el cuello hasta la pelvis, y en ocasiones en la médula adrenal. Siendo sus localizaciones más frecuentes el mediastino posterior (40%) y retroperitoneo (37%). La localización suprarrenal se estima en un 15-30%.

La incidencia ha crecido en relación directa con el incremento de detección de incidentalomas, suponen aproximadamente el 0.3-2% de todos los incidentalomas adrenales. Se presentan en adultos jóvenes sin predominio de sexo. Siendo particularmente frecuentes en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 o neurofibromatosis tipo 1.

Son en general no secretores, aunque un 20-30% de los casos producen catecolaminas y metabolitos. En caso de actividad hormonal puede acompañar clínica leve de diarrea, sudoración o hipertensión arterial pero sin producir emergencias clínicas.

En cuanto a las pruebas de imagen:

- TC: una masa sólida hipoatenuada (menos de 40 UH) y bien definida de forma oval o lobulada y con cápsula fibrosa, presentando del 42 al 60% calcificaciones intra tumorales; con realce nulo o escaso tras la administración de contraste.

- RMN: señal de intensidad homogéneamente baja en T1 y heterogeneidad con intensidad alta en T2. Tras administración de gadolinio presenta un comportamiento muy variable

- MIBG: presenta hallazgos similares en GNs, ganglioneuroblastomas y neuroblastomas.

- PET: puede tener utilidad de cara a descartar patología neoplásica maligna.

No obstante, ninguno de los hallazgos radiológicos es patognomónico y por ello el diagnóstico de certeza definitivo vendrá determinado tras el análisis histopatológico.

Desde el punto de vista histopatológico, expresan reactividad para marcadores específicos (S-100 vimentina, sinaptofisina y enolasa neuro específica) y se pueden clasificar en dos categorías:

- "Maduro": comprende células de Schwann maduras, células ganglionares y perineurales en estroma fibroso, aunque completamente carentes de neuroblastos y figuras mitóticas.

- "En maduración" consisten en poblaciones celulares similares con una miscelánea de grados de maduración, desde totalmente maduras hasta neuroblastos.

Su tratamiento es la exéresis quirúrgica con un pronóstico excelente incluso cuando la exéresis completa no es posible y no siendo necesaria la administración de terapia adyuvante. La recurrencia es excepcional.

Aún así no toda masa retroperitoneal es de origen adrenal. De hecho, se estima que un 3.5% de las adrenalectomías resultan en masas no adrenales diagnosticadas erróneamente de enfermedad adrenal. Los diagnósticos diferenciales incluyen tumores retroperitoneales malignos y de forma más rara malformaciones congénitas o anomalías vasculares.

Los **HEMANGIOMAS CAVERNOSOS** (caso 3) son tumores vasculares benignos que aparecen

con frecuencia en localizaciones como piel e hígado, siendo extremadamente rara su aparición en las glándulas suprarrenales.

Suelen ser unilaterales, con una edad de aparición entre los 50 y 70 años de edad y con predilección por el sexo femenino (2:1).

La mayoría son no funcionantes aunque se ha descrito algún caso excepcional de producción de catecolaminas e incluso aldosterona, por lo que la hipersecreción hormonal no descarta el diagnóstico

Se presenta radiológicamente como una masa suprarrenal de tamaño muy variable. Existen algunos signos radiológicos típicos, aunque no específicos que nos pueden orientar en el diagnóstico:

- TC: masa bien delimitada con áreas de calcificación (en relación con flebolitos o con calcificaciones distróficas secundarias a hemorragias previas) y zonas grasas. En los estudios dinámicos tras administración de contraste IV se observa un realce progresivo del contraste desde la periferia hacia el centro del tumor.

- RM: masa heterogénea hipointensa en secuencias potenciadas en T1 con posibles focos hiperintensos secundarios a hemorragia y marcadamente hiperintensa en secuencias en T2. Tras la administración de gadolinio presenta un realce periférico tardío.

No obstante, su diagnóstico diferencial constituye un reto y nuevamente la gran mayoría se descubren tras estudio histológico.

CONCLUSIÓN

Cuando se descubre incidentaloma adrenal, deben tenerse en cuenta todos los posibles diagnósticos diferenciales, incluyendo la posibilidad de un origen extra adrenal.

El diagnóstico requiere inicialmente la evaluación del perfil hormonal para descartar un posible tumor secretor y en ausencia de signos radiológicos típicos, completar el estudio con otras pruebas de imagen para intentar caracterizar la lesión.

No obstante, dicho diagnóstico diferencial en ocasiones se complejiza, especialmente cuando nos encontramos ante causas poco frecuentes de tumor suprarrenal y la única forma de llegar a un diagnóstico definitivo es mediante el análisis histopatológico tras adrenalectomía quirúrgica

BIBLIOGRAFÍA

1. Lam AK. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. Endocr Pathol. 2017 Sep;28(3): 213-227.
2. Titos García A, Ramírez Plaza CP, Ruiz Diéguez P et al. Ganglioneuroma como causa infrecuente de tumor suprarrenal. Endocrinol Nutr. 2011 Oct;58(8):443-5.
3. Frey S, Caillard C, Toulgoat F et al. Non-adrenal tumors of the adrenal area; what are the pitfalls? J Visc Surg. 2020 Jun;157(3):217-230.
4. Mylonas KS, Schizas D, Economopoulos KP. Adrenal ganglioneuroma: What you need to know. World J Clin Cases. 2017 Oct 16;5(10):373-377
5. González Duarte DJ, Serrano Romero M, García-Doncel LG et al. Hemangioma cavernoso adrenal de gran tamaño como hallazgo inesperado tras estudio de masa abdominal. Endocrinol Nutr. 2012 Jan;59(1):81-3.

Caso 57

INSULINOMA MALIGNO. A PROPÓSITO DE UN CASO

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

García Ramírez, M.; Rebollo Román, Á.; Alhambra Expósito, R.; Padillo Cuenca, J.C.; Gálvez Moreno, M.A.

- *Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.*

CASO CLÍNICO

Mujer de 86 años sin antecedentes personales de interés. Derivada a nuestras consultas por sintomatología hipoglucémica de 6 meses de evolución, glucemias capilares de hasta 35 mg/dl con escasa clínica adrenérgica, sin pérdida de conciencia, que remitían tras la ingesta de bebidas azucaradas.

Ante la sospecha de hiperinsulinismo endógeno, se decide ingreso programado para estudio. Ya en el momento del ingreso presentaba síntomas, de forma que se extrae analítica (glucosa 43 mg/dL, insulina 12.3 µU/ml, péptido C 2.38 ng/ml, anticuerpos antiinsulina negativos), con resultados compatibles con diagnóstico de sospecha. Con objetivo de controlar las hipoglucemias se inicia perfusión de suero glucosado 5% y dieta oral personalizada rica en hidratos de carbono. Durante el resto del ingreso, persisten las hipoglucemias de difícil manejo, con necesidad de aumento del ritmo de infusión de suero glucosado 10% hasta 105 mL/h y de iniciar hidrocortisona 100 mg en perfusión continua.

Se realizó RM que describió lesión hipointensa de 4 cm en la cola del páncreas, no correspondiente con la imagen típica de insulinoma. Además, en hígado se observaban múltiples lesiones compatibles con metástasis. En el TC (imagen 1) se describen hallazgos compatibles con neoplasia pancreática con metástasis hepáticas. Se realizó biopsia con aguja gruesa de lesiones hepáticas, con histología de metástasis de tumor neuroendocrino bien diferenciado (G2), Ki67 5-10%, CD56, cromogranina y sinaptofisina positivos, insulina negativa. Se completó el estudio con un octreoscan/SPECT-TC (imagen 2), con hallazgo de sobreexpresión de receptores de somatostatina en la lesión en cola pancreática y en las múltiples lesiones hepáticas. Ante todos los hallazgos clínicos, bioquímicos, de imagen e histológicos se diagnostica a la paciente de insulinoma maligno.

Posteriormente, la paciente es dada de alta en tratamiento con diazósido (dosis de inicio 25 mg/día), lanreótide 120 mg/ 28 días y prednisona oral. Mejora parcialmente la frecuencia e intensidad de los episodios; sin embargo, la persistencia de hipoglucemias de forma ambulatoria hace necesaria la colocación de sonda nasogástrica para nutrición enteral. Más adelante, la paciente reingresa por la clínica, con requerimiento de aumento de dosis de diazósido hasta 150 mg/día, de lanreótide 120 mg cada 15 días, así como el inicio de everólimus 5 mg y la realización de gastrostomía endoscópica percutánea para administración de nutrición enteral de forma continua. Simultáneamente se solicita en la comisión de Farmacia tratamiento con terapia con ^{177}Lu-DOTA-TATE (lutecio, PRRT), sin embargo, es denegada por la situación basal de la paciente. Finalmente, es ingresada de forma reiterada hasta su éxitus, por difícil control de hipoglucemias, a pesar de las múltiples terapias.

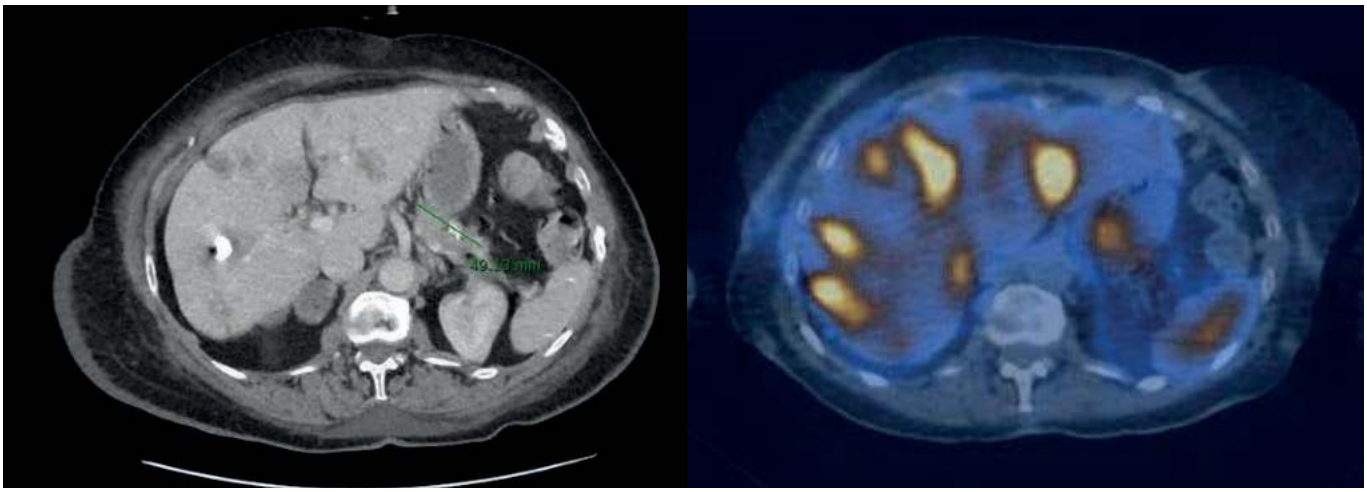


Imagen 1: *TC abdominal. Lesión en la cola del páncreas. Hígado con quistes, así como múltiples lesiones focales hipoatenuantes y con tendencia a confluir, compatibles con metástasis.* **Imagen 2:** *SPECT-TC de receptores de somatostaina. Múltiples lesiones hepáticas bilobares y lesión en cola pancreática con significativa sobreexpresión de receptores de somatostatina (Krenning score 4/3 y Krenning score 3, respectivamente).*

DISCUSIÓN

Los insulinomas son los tumores neuroendocrinos pancreáticos funcionantes más frecuentes, con una prevalencia de 1 a 4 casos por millón de personas; sin embargo, los insulinomas metastásicos o insulinomas malignos son poco frecuentes, suponiendo solo el 5-10% de los casos.

El insulinoma maligno será aquel que presenta metástasis a distancia. Las metástasis aparecen de forma predominante en el hígado o en ganglios linfáticos, aunque también pueden encontrarse a nivel óseo y en el tejido peritoneal.

Clínicamente, el diagnóstico del insulinoma, de forma general, se establece ante la presencia de niveles bajos de glucosa en sangre en ayunas, aumento de insulina y niveles de péptido C. No existen diferencias en cuanto a las manifestaciones clínicas, las características bioquímicas ni la anatomía patológica según la malignidad. No obstante, los insulinomas malignos suelen presentar un tamaño mayor a 2 cm y realce heterogéneo tras contraste en fase arterial en el TC. Su pronóstico es intermedio, con una tasa de supervivencia a 5 años del 44%, con una mejora en los últimos años por terapia multimodal.

El tratamiento indicado en el caso del insulinoma es la cirugía, consistente en la enucleación del tumor, mientras que los insulinomas malignos a menudo requieren un enfoque integral. En la mayor parte de los casos, el tratamiento va a ser paliativo, con el objetivo de minimizar la producción de insulina y, con ello, reducir los episodios de hipoglucemia.

En cuanto a las medidas de tratamiento locorregional encontramos la cirugía citorreductora, la quimioembolización y la ablación con radiofrecuencia. La cirugía está indicada en aquellos pacientes con un estado funcional aceptable, cuando existe una mínima extensión extrapancreática y la lesión primaria es resecable, aunque la citorreducción curativa es posible en menos del 10% de todos los pacientes con insulinoma metastásico. En este sentido, la quimioembolización repetida de las lesiones metastásica a través de la arteria hepática se ha convertido en una mejor alternativa. El efecto conjunto de los agentes quimioterápicos empleados (doxorrubicina, mictomicina C) es mayor en células tumorales hipóxicas, sien-

do las tasas de respuesta variables (47-91%). La ablación por radiofrecuencia es aplicable ante lesiones demasiado pequeñas para ser resecadas, obteniendo respuesta sintomática en un rango del 71% al 95% de los casos. Por último, existen diversas series de casos donde se ha realizado trasplante hepático, suponiendo hasta una supervivencia del 80% a los 5 años en pacientes seleccionados (menores de 50 años, tumor primario resecado, ausencia de enfermedad extrahepática).

El tratamiento médico de la enfermedad persigue, en aquellos donde no es posible la resección, o bien de forma adyuvante, minimizar la aparición de síntomas hipoglucémicos para mejorar la calidad y la duración de la supervivencia del paciente. Incluye principalmente la administración de diazósido, quimioterapia (estreptozotocina, doxorrubicina y 5- fluoruracilo), análogos de somatostatina y terapia de radionucleidos con receptores peptídicos (PRRT).

El diazósido inhibe la liberación de insulina por las células beta a través del estímulo de receptores adrenérgicos, además de aumentar la glucogenólisis, con efecto hiperglucémico. La dosis de inicio es de 150 a 200 mg administradas en 2-3 dosis diarias con dosis máxima de 400mg al día. La principal complicación es la retención hidrosalina junto edemas, síntomas gastrointestinales e hirsutismo.

Los análogos de somatostatina (octeótrida y lanreótida) a dosis elevadas inhiben la secreción de insulina. Su eficacia es variable, presentando beneficios en aquellos casos donde el tumor presenta receptores de somatostatina y debe ser usada con precaución por la posibilidad de empeorar las hipoglucemias debido a la inhibición de glucagón y hormona de crecimiento. Otros fármacos utilizados, además de la quimioterapia convencional, son el verapamilo, la fenitoína o el everólimus, aunque con experiencia limitada.

El uso de terapia de radionucleidos con receptores peptídico con 117Lutecio-DOTA-TATE (Lutecium-177-tetraazacyclododecane-tetra-aceticacid-octreotate) es prometedor en los pacientes con insulinoma malignos irresecables. Actúan mediante el mismo mecanismo molecular que los análogos de somatostatina, sin embargo, en este caso, el análogo de somatostatina está marcado con un isótopo radiactivo,117 lutecio, lo que permite la administración de una radioterapia sistémica dirigida. Existen escasos estudios sobre el uso de esta terapia, describiéndola como segura, bien tolerada y efectiva, con frecuencias en el control de la enfermedad en torno al 80%. Además de mejorar el número y severidad de hipoglucemias, con un aumento de la calidad de vida de los pacientes, se ha descrito su impacto en la reducción de la carga tumoral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T. Diagnosis and management of insulinoma. World J Gastroenterol. 2013;19:829–37
2. Chung MJ, Choi BI, Han JK. Functioning islet cell tumor of the pancreas: localization with dynamic spiral CT. Acta Radiol 1997;38(1):135–138.
3. Lepage C, Ciccolallo L, De Angelis R. EUROCARE working group. European disparities in malignant digestive endocrine tumors survival. Int J Cancer. 2010;126(12):2928–34
4. Mathur A, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma. Surg Clin North Am. 2009;89(5):1105–1121.
5. Shin JJ, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma: pathophysiology, localization and management. Future Oncol. 2010;6(2):229–237.
6. Baudin E, Caron P, Lombard-Bohas C. Malignant insulinoma: recommendations for characterisation and treatment. Ann Endocrinol (Paris). 2013;74:523–33.

7. Magalhães D, Sampaio IL, Ferreira G. Peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTA-TATE as a promising treatment of malignant insulinoma: a series of case reports and literature review. J Endocrinol Invest 42, 249–260 (2019).

8. Ang-Chang J. Metastatic well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: Systemic therapy options to control tumor growth and symptoms of hormone hypersecretion. In: UpToDate, Golberg RM (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Acceso 20 Septiembre 2022).

Caso 58 DE LIPOMATOSIS A NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Gómez Pino, J.; Vallejo Herrera, M.J.; Navas Vela, L.I.; Doulatram Gamgaram, V.K.; González Romero, S.; Olveira Fuster, G.

- *Hospital Regional Universitario de Málaga.*

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso clínico de un varón de 55 años, sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos.

Inicialmente, el paciente es diagnosticado de un episodio de colangitis aguda (provocada por una coledocolitiasis), el cual se resolvió mediante antibioterapia y una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) para la extracción de la litiasis. En una endoscopia digestiva alta de control tras dicho procedimiento, se detectaron 2 lesiones polipoideas en la zona de papila duodenal, tomándose biopsia de una de ellas, observándose proliferación heterogénea en lámina propia de células de aspecto nervioso (compatible con neurofibroma). Posteriormente, el paciente fue diagnosticado mediante ecografía y biopsia con aguja gruesa de otro neurofibroma, situado en flanco derecho.

Tras una ecoendoscopia solicitada para caracterizar adecuadamente las lesiones situadas en la papila duodenal, se realizó una nueva CPRE y se extirpó una de ellas, obteniéndose en la Anatomía Patológica el diagnóstico de tumor neuroendocrino (G2).

Posteriormente, tras varios episodios de rectorragia, el paciente fue ingresado y se realizó un extenso estudio con ileocolonoscopia, videocápsula endoscópica, entero-RM, TC de abdomen y pelvis, gammagrafía para receptores de somatostatina (Octreoscan) y PET de cuerpo entero, tras el cual se evidenció la existencia de otro tumor neuroendocrino en la papila duodenal y de múltiples lesiones submucosas localizadas en yeyuno e íleon, sugestivas de tumores del estroma gastrointestinal (GIST). El caso se presentó en Comité de Tumores y se decidió finalmente el abordaje quirúrgico (previamente, se descartó funcionalidad del tumor neuroendocrino), realizándose una duodenopancreactectomía cefálica (DPC) más la extirpación de los múltiples GIST localizados en yeyuno e íleon (la Anatomía Patológica confirmó ambos diagnósticos).

Finalmente, fue derivado a consulta de Endocrinología donde, además de evidenciarse más hallazgos físicos sugestivos de neurofibromatosis tipo 1 (iris con aparentes nódulos de Lisch, lesiones nodulares faciales, máculas café con leche en tórax, efélides axilares múltiples, lipomas), se solicitó el estudio genético, el cual confirmó el diagnóstico (Gen afectado NF1, cambio nucleótido c.943C>T, cambio aminoacídico p.Gln315Ter [p.Q315X]. Genotipo heterocigoto, mutación nonsense. Efecto clínico: patogénica).

DISCUSIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de Von Recklinghausen se engloba dentro de los

trastornos neurocutáneos o facomatosis, siendo la entidad más frecuente dentro de este grupo. Presenta una herencia autosómica dominante y una penetrancia completa. En cuanto a su epidemiología, tiene una incidencia de 1/2.600-3.000 habitantes, con una frecuencia igual en hombres y mujeres. La mitad de los casos son de origen familiar, mientras que el 50% restante son originados por mutaciones esporádicas.

En cuanto a su etiopatogenia, este trastorno es debido a la mutación/delección del gen NF1, situado en el cromosoma 17. Se trata de un gen que, mediante la proteína que codifica (neurofibromina), actúa como supresor de tumores, disminuyendo la actividad de la vía RAS (implicada en la proliferación y supervivencia celular).

Clínicamente, la neurofibromatosis tipo 1 se caracteriza por la presencia de:

- Neurofibromas: según su localización, se clasifican en:
  - --> Cutáneos: suelen localizarse en el tronco y las extremidades. Además, en las mujeres, también es frecuente su localización en las areolas. Tienen un tamaño variable (entre pocos milímetros y varios centímetros) y suelen tener un comportamiento benigno.
  - --> Subcutáneos.
  - --> Plexiformes (situados en las raíces nerviosas): este tipo de neurofibromas suelen aparecer en los dos primeros años de vida, siendo el nervio trigémino y las raíces cervicales dos de sus localizaciones más frecuentes. Suelen tener también un comportamiento benigno, aunque podrían malignizar, lo cual debe sospecharse ante su aumento de tamaño o ante la aparición clínica de dolor.
- Máculas "café con leche": se trata del primer rasgo fenotípico de la enfermedad, estando presente en el 100% de los pacientes afectados por esta patología. Sin embargo, también puede aparecer en población sana (se estima que en torno al 15% de la población sana podría tener entre 1 y 3 de estas lesiones). Por ello, como se verá más adelante, es necesaria la presencia de 6 o más máculas para ser consideradas como criterio diagnóstico de esta enfermedad.
- Efélides: suelen aparecer entre 3 y 5 años después de la aparición de las máculas "café con leche". Cuando se localizan en la región axilar e inguinal, se conoce como signo de Crowe.
- Nódulos de Lisch: se trata de hamartomas pigmentarios localizados en el iris, generalmente asintomáticos.
- Manifestaciones esqueléticas: cifoescoliosis, displasias óseas (la displasia del ala del esfenoides es muy característica), baja estatura, osteoporosis/osteopenia.
- Manifestaciones neurocognitivas: macrocefalia, ectasia dural, disfunción cognitiva, retraso del desarrollo, problemas de aprendizaje.
- Neoplasias: dentro de este grupo, existe una muy relacionada con esta enfermedad, el glioma del nervio óptico. Otros tumores asociados son neurinomas, rabdomiosarcomas, tumor de Wilms, feocromocitomas, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), cáncer de mama o melanomas.

En cuanto a su diagnóstico, éste se realiza en base a los criterios NIH, siendo necesaria la presencia de dos o más criterios para llegar al mismo:

- ✓ ≥2 neurofibromas de cualquier tipo (o 1 neurofibroma plexiforme).
- ✓ ≥6 máculas "café con leche" (con un diámetro ≥5 mm en prepuberales o ≥15 mm en postpuberales).
- ✓ Efélides.
- ✓ ≥2 nódulos de Lisch.
- ✓ Lesiones óseas características (cifoescoliosis, displasias óseas, pseudoartrosis congénita de tibia o radio).
- ✓ Glioma del nervio óptico.
- ✓ Antecedente de un familiar de primer grado con neurofibromatosis tipo 1.

Tal y como se ha visto, no es necesaria la genética para establecer el diagnóstico. A pesar de ello, ésta resulta realmente útil en casos dudosos o para realizar el screening familiar/perinatal (actualmente, son identificables el 95% de las mutaciones causantes de la enfermedad).

En lo referente al tratamiento, al tratarse de un trastorno genético, éste es sintomático. Por ejemplo, los tumores se tratan en función del tipo, la afectación de otras estructuras y las complicaciones asociadas.

Finalmente, es importante mencionar que es importante un seguimiento de estos pacientes, recomendándose realizarlo cada 12 meses para evaluar las diferentes complicaciones asociadas a esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Farschtschi S, Mautner VF, McLean ACL, Schulz A, Friedrich RE, Rosahl SK. The Neurofibromatoses. Dtsch Arztebl Int. 2020 May 15;117(20):354-360.
2. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. Nat Rev Dis Primers. 2017 Feb 23;3:17004.
3. Khajavi M, Khoshsirat S, Ahangarnazari L, Majdinasab N. A brief report of plexiform neurofibroma. Curr Probl Cancer. 2018 Mar - Apr;42(2):256-260.
4. Karaconji T, Whist E, Jamieson RV, Flaherty MP, Grigg JRB. Neurofibromatosis Type 1: Review and Update on Emerging Therapies. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2019 Jan-Feb;8(1):62-72.

Caso 59 ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EN UNA TIROIDITIS COMPRESIVA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Caballero Segura, M.J.; Ariza Jiménez, J.A.; Romero Muñoz, M.; Martínez de Pinillos Gordillo, G.; Recio Moyano, G.; Cózar León, M.V.

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

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 48 años sin antecedentes de interés que derivaron a consultas de Endocrinología por hipotiroidismo severo. Cuatro meses antes había sido diagnosticada de hipotiroidismo primario con bocio asociado y tanto la clínica hipotiroidea como el tamaño de la glándula habían progresado a pesar del inicio de tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

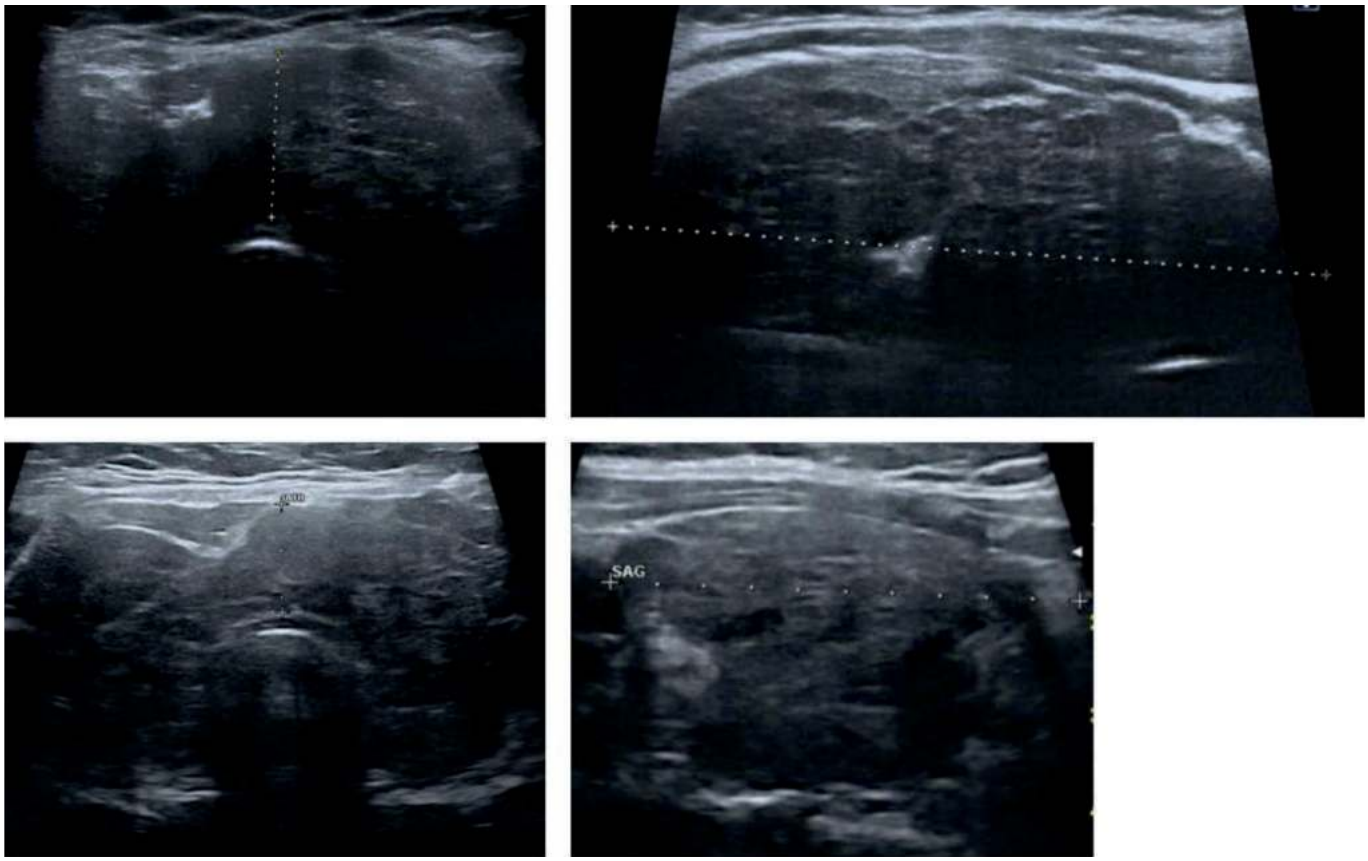
En nuestra primera valoración nos llamó la atención un bocio difuso grado 2 de consistencia pétrea y una analítica reciente con hipotiroidismo primario severo y autoinmunidad tiroidea elevada. La paciente refería claros síntomas de compresión local con disfagia a sólidos y disnea postural. Se realizó una ecografía en consulta en la que se apreciaba una glándula tiroidea de gran tamaño con un parénquima hipoecoico y desestructurado compuesto por imágenes pseudonodulares y tractos fibrosos. En el seguimiento inicial requirió aumentos sucesivos de la dosis de levotiroxina hasta dosis altas para controlar la función tiroidea.

Se amplió el estudio con un TC cérvico-torácico que objetivó un bocio cervical de más de 7 cm de diámetro longitudinal, que rodeaba tráquea y esófago comprimiendo levemente a este último; y una BAG cuyo resultado planteó el diagnóstico diferencial entre una tiroiditis de Riedel y una tiroiditis de Hashimoto fibrosante. Ante estos resultados, se presentó el caso en el comité de tumores endocrinos, donde se acordó iniciar tratamiento médico con antiinflamatorios esteroideos dado el alto riesgo de complicaciones de una tiroidectomía de dichas características.

Tras solo un mes de tratamiento (prednisona 45-30 mg al día) el tamaño y la consistencia tiroidea disminuyeron significativamente, mejorando en gran medida los síntomas compresivos. Sin embargo, en el seguimiento posterior el bocio volvió a crecer al reducir los corticoides y terminó desarrollando resistencia a estos. Ante esta situación, se decidió iniciar tratamiento con tamoxifeno tras revisar la literatura científica disponible y se volvió a comentar el caso con Cirugía para programar la tiroidectomía.

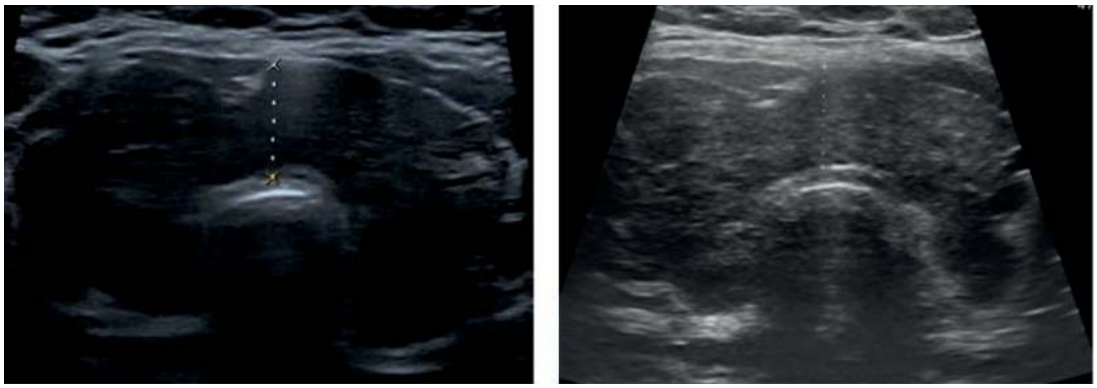
A los dos meses de iniciar el nuevo tratamiento (tamoxifeno 20 mg al día) la glándula volvió a disminuir de tamaño de forma notable y permitió una intervención quirúrgica con menor riesgo asociado. El análisis anatomopatológico de la pieza confirmó el diagnóstico de tiroiditis de Riedel.

Imagen 1



Ecografía inicial (arriba): istmo de 20 mm AP y lóbulos tiroideos de 63 / 75 mm longitudinales. Ecografía tras 1 mes de tratamiento corticoideo (abajo): istmo de 11 mm y lóbulos de 36 / 49 mm.

Imagen 2



Ecografía tras resistencia a corticoides (izquierda): istmo de 14 mm y lóbulos de 55 / 64 mm. Ecografía tras 2 meses de tratamiento con tamoxifeno (derecha): istmo de 11 mm y lóbulos de 35 mm.

CONTEXTO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA:

La tiroiditis fibrosante de Riedel es un proceso fibrótico inflamatorio de la glándula tiroidea asociado a la activación de células mononucleares. Se extiende al tejido blando peritiroideo y puede afectar a otros tejidos adyacentes como las glándulas paratiroideas, nervios laríngeos recurrentes, tráquea o esófago.[1]

Es una patología muy rara con una incidencia de 1 por cada 100000 habitantes, 4 veces más frecuente en mujeres y la mayoría de casos de concentran entre los 30 y 50 años de edad.[2]

Su **etiología** es desconocida y se cree que forma parte del espectro de enfermedades sistémicas fibróticas relacionadas con IgG4.1 Puede coexistir con la tiroiditis de Hashimoto y hay que diferenciarla de la variante fibrosante de esta última.[3]

El **cuadro clínico** se caracteriza por la aparición de un bocio de lento crecimiento y consistencia pétrea que se adhiere a los tejidos adyacentes produciendo molestias locales y complicaciones compresivas cervicales si progresa. Un tercio de los casos cursan con hipotiroidismo y puede producir hipoparatiroidismo o parálisis de las cuerdas vocales.[1,3]

El curso natural de la enfermedad es una progresión lenta que puede estabilizarse o regresar de forma espontánea.[1] La mortalidad es muy baja y se produce por complicaciones respiratorias secundarias a la compresión traqueobronquial.

Para su diagnóstico se utiliza la ecografía, PAAF ecoguiada y TC / RM. En la ecografía el parénquima tiroideo afectado muestra un aspecto hipoecoico y heterogéneo con ausencia de vascularización. La TC o RM son las mejores pruebas para definir la extensión extratiroidea. La PAAF con frecuencia es no-diagnóstica al presentar escasas células foliculares, pero puede incluir linfocitos y tejido fibrótico que orienten el diagnóstico. En muchos casos solo la biopsia quirúrgica confirma el diagnóstico.[4,5]

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, la mayoría de los pacientes presentan parámetros inflamatorios elevados (PCR y VSG) y hasta dos tercios autoinmunidad tiroidea elevada, con niveles de anticuerpos menores a los que se observan en la tiroiditis de Hashimoto.[2,3]

El **tratamiento** es fundamentalmente empírico al no existir ensayos clínicos sobre la patología. Como primera línea se emplean corticoides sistémicos que reducen el tamaño y la consistencia tiroidea en una parte de los pacientes, especialmente en fases iniciales de la enfermedad. El tratamiento se debe prolongar durante meses y la recidiva es frecuente si se reduce la dosis de corticoides.(2) Como tratamiento alternativo se ha utilizado el tamoxifeno, que ha producido importantes reducciones de tamaño y mejorías sintomáticas en varias series de casos publicadas. Su mecanismo de acción es desconocido y se hipotetiza que reduce la proliferación de fibroblastos a través del TGF-ß.[6,7]

La cirugía suele ser necesaria para resolver las complicaciones compresivas o descartar malignidad, pero rara vez se consigue una resección completa. No está indicado intentar realizar una resección extensa dado el alto riesgo de dañar las estructuras adyacentes adheridas, como las glándulas paratiroideas o los nervios laríngeos recurrentes.[2,7]

En casos aislados refractarios al tratamiento con corticoides y tamoxifeno se ha utilizado rituximab, micofenolato y dosis bajas de radioterapia con buenos resultados.[2]

BIBLIOGRAFÍA

1. Hennessey JV. Clinical review: Riedel's thyroiditis: a clinical review. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Oct; 96 (10): 3031-41.
2. Zala A, Bernahe T, Juhlin CC, et al. Riedel Thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Sep; 105 (9): e3469-e3481.
3. Schwaegerle SM, Bauer TW, Esselstyn CB Jr. Riedel's thyroiditis. Am J Clin Pathol. 1988 Dic; 90 (6): 715-22.
4. Papi G, Corrado S, Cesinaro AM, et al. Riedel's thyroiditis: clinical, pathological and imaging features. Int J Clin Pract. 2002 Ene-Feb; 56 (1): 65-7.
5. Weidner AS, Molina D, DeSimone RA, et al. Riedel thyroiditis: Fine needle aspiration findings of a rare entity. Diagn Cytopathol. 2015 Sep; 43 (9): 747-50.
6. Few J, Thompson NW, Angelos P, et al. Riedel's thyroiditis: treatment with tamoxifen. Surgery. 1996 Dic; 120 (6): 993-8.
7. Fatourechi MM, Hay ID, McIver B, et al. Invasive fibrous thyroiditis (Riedel thyroiditis): the Mayo Clinic experience, 1976-2008. Thyroid. 2011 Jul; 21 (7): 765-72.

Caso 60 DILEMA ÉTICO ANTE UNA CAUSA INFRECUENTE DE HIPERCALCEMIA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Cuéllar Lloclla E. A.; Fernández Peña J. I.; Romero Porcel A.

- *Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla.*

INTRODUCCIÓN

Una de las causas más infrecuentes de hipercalcemia[1] es el carcinoma de paratiroides en la cual no existe diferencias en la incidencia según el sexo presentándose entre la 4ta y 5ta décadas de la vida, en su etiología se han descrito mutaciones del gen supresor tumoral HRPT2 y está asociada a ciertos síndromes como el hiperparatiroidismo-tumor de mandíbula y de forma muy infrecuente a MEN 1[2], su diagnóstico generalmente es realizado durante la cirugía por un hiperparatiroidismo marcado.

DESARROLLO DEL CASO

Mujer de 52 años, destaca entre sus antecedentes cólicos nefríticos y un Sd. ansioso depresivo en tratamiento y seguimiento por salud mental, fue derivada para estudio por hipercalcemia, en los exámenes complementarios se observó un calcio corregido de 11,2 mg/dl, fosforo de 2,96 mg/dl, una PTH de 109 pg/ml, 25OH vitamina D: 108 nmol/l, FG: >90 ml/min., se solicitó densitometría la cual fue compatible con osteoporosis en columna (T-score -2,6), en la ecografía de paratiroides se identificó una lesión hipoecogenica de 9x10x16 mm adyacente al polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo en probable relación con adenoma de paratiroides, el estudio gammagráfico solicitado fue sugestivo de adenoma en glándula paratiroidea superior izquierda, con el diagnostico de hiperparatiroidismo primario y al tener criterios quirúrgicos es derivado a cirugía realizándose paratiroidectomia superior izquierda con el hallazgo anatomopatologico post operatorio de carcinoma de paratiroides, al haberse realizado el diagnosticado tras la cirugía se recomendó tiroidectomía ispsilateral la cual se desarrolló sin incidencias, la anatomía patológica no encontró evidencias de malignidad. Durante su seguimiento desarrolló una tiroiditis (hipertiroidismo, VSG y PCR elevadas), la gammagrafía solicitada fue compatible con tiroiditis subaguda tratándose con corticoides y betabloqueante, tras resolverse este episodio la paciente se encontraba con ánimo deprimido y amenazó con quitarse la vida si no se extirpaba el remanente tiroideo pese a que las pruebas de imagen (ecografía, TAC) y los marcadores de actividad del cáncer paratiroideo (PTH, calcemia) no demostraron datos de recidiva de la enfermedad, se contactó con salud mental activando el dispositivo especial de seguimiento en situación de riesgo de autolisis, se llevó el caso a sesión multidisciplinar donde al no existir indicación clínica para completar la tiroidectomía total tal como exigía la paciente se concluyó no intervenirla, tras esto se decidió elevar la consulta al comité de ética del hospital para asesorarnos y ampararnos en la toma de una decisión definitiva, tras la evaluación del caso el comité concluyó que la realización de un tratamiento no indicado que suponía un riesgo importante para la salud de la paciente no era correcto desde un punto de vista clínico ni ético amparando la decisión tomada previamente. La paciente se encontró anímicamente mejor con el apoyo

y seguimiento de salud mental, entendiendo y aceptando de manera adecuada la decisión adoptada.

DISCUSIÓN

Se describe un cáncer de paratiroides diagnosticado tras una cirugía de un probable hiperparatiroidsmo primario, esta entidad se debe sospechar ante un cuadro clínico de hipercalcemia y PTH generalmente muy elevados que según la bibliografía pueden ser mayores de 14mg/dl en el caso de calcio y de 5-10 veces el valor normal en el caso de la PTH, un estudio demostró que tener una PTH < 4 veces el límite superior de la normalidad y un peso del tumor < 1,9 g hacían una probabilidad casi nula de presentar carcinoma[3], resalta en nuestra paciente que presentaba una leve/moderada elevación tanto de calcio como de PTH lo cual indica que aunque un paciente no presente elevación marcada de estos parámetros debemos permanecer expectantes del diagnóstico de esta patología, también clínicamente y a diferencia de los adenomas tienen una mayor posibilidad de presentar una enfermedad ósea, renal y una masa en el cuello. Los estudios de localización preoperatorios no son útiles para diferenciar de manera confiable el adenoma del carcinoma paratiroideo y el diagnóstico generalmente se realiza durante la cirugía, aunque en algunos casos puede que sean indistinguibles. Si existe una sospecha preoperatoria la cirugía inicial debe incluir paratiroidectomía o resección en bloque de la masa paratiroidea y de cualquier tejido adyacente que haya podido ser invadido además se podría incluir el lóbulo tiroideo ipsilateral; si el diagnóstico se realizó tras la cirugía como en el presente caso se debe programar una reintervención la cual debe incluir una tiroidectomía ipsilateral[4].

El caso clínico tiene relevancia porque resalta la importancia del manejo multidisciplinar en el manejo de un conflicto ético; existen documentos de uso universal como la Declaración universal sobre Bioética y Derechos Humanos la cual contempla que se debe respetar la autonomía de la persona en lo que se refiere a la facultad de adoptar decisiones asumiendo la responsabilidad de éstas y respetando la autonomía de los demás sin embargo también indican que al aplicar el conocimiento científico y en la práctica médica se deben potenciar al máximo los beneficios directos e indirectos para los pacientes y se deberían reducir al máximo los posibles efectos nocivos. Otro documento de igual importancia son los Principios de Bioética dentro de las cuales se describe a la autonomía de las personas, que se entiende como la capacidad de actuar según sus decisiones, el respeto a la autonomía de los pacientes hace que los profesionales de la salud deban velar por proporcionarles toda la información necesaria para que puedan realizar una correcta comprensión e interpretación de su patología a partir de la cual puedan tomar decisiones adecuadas; según los principios de beneficencia y no maleficencia incluidos en este documento es una obligación moral el actuar en beneficio de los demás y no realizar y prevenir una acción que genere daño. En nuestro caso entra en conflicto el respeto a la autonomía de la paciente la cual decide y solicita un procedimiento terapéutico pero sin saber que esta decisión probablemente podría traerle consecuencias nocivas para su salud (potenciales riesgos de una cirugía innecesaria) por lo cual los profesionales de salud que intervienen en este caso guiados por los principios antes señalados deciden tomar una decisión conjunta buscando el beneficio de la paciente y teniendo siempre en cuenta como principio fundamental el no realizar ningún tipo de daño "primun non nocere", es importante que al existir un comité multidisciplinar estas decisiones pueden ser tomadas con la confianza de ha-

ber sido debatidas en un entorno clínico, donde existen diferentes puntos de vista y siempre en un contexto donde prima la evidencia científica, además la existencia de un escalón superior donde se puedan exponer estos casos como es el comité de ética hospitalario hacen que cualquier tipo de decisiones adoptadas puedan ser refrendadas por este comité lo cual les otorga mayor respaldo siempre en búsqueda del beneficio clínico del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. Curr Treat Options Oncol. 2012 Mar;13(1):11-23.
2. Singh Ospina N, Sebo TJ, Thompson GB, Clarke BL, Young WF Jr. Prevalence of parathyroid carcinoma in 348 patients with multiple endocrine neoplasia type 1 - case report and review of the literature. Clin Endocrinol (Oxf). 2016 Feb;84(2):244-249.
3. Robert JH, Trombetti A, Garcia A, Pache JC, Herrmann F, Spiliopoulos A, Rizzoli R. Primary hyperparathyroidism: can parathyroid carcinoma be anticipated on clinical and biochemical grounds? Report of nine cases and review of the literature. Ann Surg Oncol. 2005 Jul;12(7):526-32.
4. Hoelting T, Weber T, Werner J, Herfarth C. Surgical treatment of parathyroid carcinoma (Review). Oncol Rep. 2001 Jul-Aug;8(4):931-4.

Caso 61 HIPO, HIPER O EUVOLÉMICA: ESA ES LA CUESTIÓN EN LA HIPONATREMIA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Ruiz García, I.; Doulatram Gamgaram, V.K.; Hevilla Sánchez, F.

- *UGC Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional Universitario de Málaga.*

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 23 años sin antecedentes de interés. Ingresó en el servicio de cirugía general por un fallo hepático fulminante de origen tóxico vs medicamentoso. Se realizó trasplante hepático. En el postoperatorio comenzó con diarrea abundante por infección por Citomegalovirus. En ese momento, el sodio en plasma era de 126 mEq/l, con osmolalidad plasmática de 259 mOm/kg, sodio en orina de 26 mEq/l y osmolalidad en orina de 659 mOm/kg, A la exploración, tenía edemas con fóvea, que se estaban tratando con furosemida, y tensión arterial de 98/62 mmHg. Se pautó nutrición parenteral por ingesta oral casi nula y estado de malabsorción intestinal. La tensión arterial aumentó a 138/90 mmHg, se incrementaron los edemas y comenzó a presentar balance hídrico positivo. El sodio descendió a 124 mEq/l y el sodio en orina aumentó a 43 mEq/l. Se disminuyó el aporte de líquidos y se aumentó la dosis de furosemida. A pesar de ello, el sodio disminuyó a 121 mEq/l. Se inició tratamiento con tolvaptán. El sodio comenzó a aumentar progresivamente. Una vez resueltos los edemas, la paciente continuaba con hiponatremia, que siguió mejorando con el uso de tolvaptán. La causa de la hiponatremia no era insuficiencia suprarrenal porque estaba con dosis suprafisiológicas de deflazacort. Tenía un hipotiroidismo subclínico leve que no justificaba los niveles de sodio tan descendidos. En pruebas de imagen de cráneo, tórax y abdomen, no se encontraron causas que justificaran un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética SIADH), por lo que la hiponatremia, que inicialmente podía ser debida a hipervolemia, se atribuyó al uso de tacrolimus (que puede provocar hiponatremia como reacción adversa frecuente) cuando la situación de sobrecarga de volumen se resolvió.

DISCUSIÓN

La hiponatremia es el trastorno electrolítico más prevalente tanto en medio hospitalario como en medio ambulatorio. La hiponatremia crónica se asocia con inestabilidad de la marcha y riesgo de caídas y fractura, así como con el incremento de la estancia hospitalaria, y la mortalidad hospitalaria y ambulatoria en el periodo inmediatamente posterior al alta. Se asocia con menor capacidad funcional y calidad de vida.

Para establecer el diagnóstico y el tratamiento adecuados, es fundamental determinar si la hiponatremia ocurre en situación de hipovolemia, euvolemia o hipervolemia. Hacer esta distinción a menudo no es sencillo, y hay que integrar el análisis de varios parámetros clínico-analíticos. Además, la evaluación de la volemia debe ser continua. El mismo paciente puede ir pasando por distintas situaciones a lo largo del tiempo. Se ha sugerido la presencia de al menos 3 parámetros sugerentes de hipovolemia para una mayor certeza de una correcta clasificación de la volemia, ya que la

especificidad individual de los parámetros para diferenciar entre hipovolemia y euvolemia puede ser baja según distintas situaciones clínicas. En ocasiones, coexisten datos clínicos de diferentes situaciones de volemia. La paciente del presente caso clínico mostraba inicialmente datos de hipovolemia (sodio en orina descendido, tensión arterial en límite inferior de la normalidad) y de hipervolemia (edemas). Es importante aclarar que, cuando hay un volumen extracelular elevado (por ejemplo, en situación de ascitis o edema), se debe considerar la hiponatremia como hipervolémica, aunque estén presentes datos de hipovolemia (como tensión arterial baja). Lo que ocurre en esta situación es que el volumen arterial efectivo es bajo, lo que estimula la secreción de hormona antidiurética (ADH).

Se considera hiponatremia grave cuando el sodio en plasma es menor de 120 mEq/l, o en presencia de disminución del nivel de conciencia, convulsiones o parada respiratoria. En estas situaciones, el tratamiento se hace con suero hipertónico al 3% independientemente del estado de volemia, con el objetivo de disminuir el edema cerebral. Cuando la hiponatremia no es grave, el tratamiento depende del estado de volemia. Para tratar la hiponatremia hipervolémica se deben aplicar las siguientes medidas de forma secuencia:

- Restricción de líquidos. En nuestro caso, se redujo el aporte de suero, pero la paciente precisaba nutrición parenteral, por lo que no podía hacerse una restricción real.

- *Diuréticos de asa:* inhiben el cotransportador de sodio-potasio-cloro en la rama ascendente del asa de Henle,lo cual reduce la osmolalidad de la médula renal, y por tanto el gradiente osmótico al que se enfrenta la orina en el túbulo colector. Este efecto reduce la reabsorción de agua mediada por la ADH. La furosemida se puede aplicar a dosis de 20-40 mg cada 8-12 horas. Son particularmente eficaces cuando la OsmU es > 350 mOsm/kg y cuando hay una ingesta de sal que garantice su acción (4-5 g/día de cloruro sódico).

- *Tolvaptán:* la dosis necesaria para obtener eficacia es mayor que en SIADH; se inicia con la dosis de 15 mg al día.

- Urea: puede usarse como alternativa al tolvaptán, aunque no existen estudioso aleatorizados para esta condición.

- *Albúmina:* solo se utiliza en hiponatremia hipervolémica por hepatopatía avanzada. Restaura transitoriamente la presión oncótica y aumenta el volumen circulante efectivo, lo que disminuye el estímulo sobre la ADH. Para su eficacia, es importante mantener de forma constante unos niveles plasmáticos de albúmina cercanos al rango normal, por lo que deberá ser administrada cada 6-8 horas, dada su corta vida media.

- *Inhibidores del simportador Sodio-Glucosa tipo 2* (iSGLT2): producen diuresis osmótica, que podría mejorar la hiponatremia hipervolémica, pero no hay datos suficientes que avalen su eficacia y posología en esta condición, por lo que solo se usarán cuando las medidas anteriores no hayan sido eficaces o no se hayan podido aplicar.

El tratamiento de la hiponatremia euvolémica también se basa en la restricción de líquidos, uso de diuréticos de asa, consumo suficiente de sal y tolvaptán/urea.

Una vez resuelta la causa de la hiponatremia, se debe ir retirando el tratamiento progresivamente.

CONCLUSIÓN

El presente caso nos muestra cómo se pueden presentar datos simultáneos y cambiantes en el tiempo sobre diferentes estados de volemia. La valoración de los cambios de volemia a lo largo del tiempo es crucial para un manejo y diagnóstico adecuados. Es importante tener claro que se considera hiponatremia hipervolémica cuando el volumen extracelular esté elevado, aunque haya datos de bajo volumen arterial efectivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barajas Galindo DE, Ruiz-Sánchez JG, Fernández Martínez A, Runkle de la Vega I, Ferrer García JC, Ropero-Luis G, et al. Documento de consenso sobre el manejo de la hiponatremia del Grupo Acqua de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Endocrinol Diabetes Nutr. 2022 Jun;S2530016422001045.
2. Overview of the treatment of hyponatremia in adults - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Sep 23]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-hyponatremia-in-adults?search=hiponatremia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H25
3. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Nephrol Dial Transplant. 2014 Apr 1;29(suppl_2):i1–39.
4. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hyponatremia: Expert Panel Recommendations. Am J Med. 2013 Oct;126(10):S1–42.

Caso 62 SOLUCIÓN IÓNICA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Calle Gómez, M.I.; Palacios Morenilla, C.; Escobar Sevilla, J.

- *Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.*

INTRODUCCIÓN

Los síncopes se definen por una pérdida transitoria de la conciencia y el tono muscular secundario a hipoperfusión cerebral transitoria. Entre sus causas, distinguimos las neuromediadas o reflejas (60%), las cardiogénicas (20%), las neurogénicas (5%) y las provocadas por hipotensión ortostática (5%). Dentro de este último grupo, distinguimos los producidos por disfunción autonómica primaria (Enfermedad de Parkinson, Atrofia Multisistémica…), por disfunción autonómica secundaria (diabetes, alcoholismo…), los inducidos por fármacos (diuréticos, betabloqueantes…) y los provocados por depleción de volumen (vómitos/diarrea, hemorragia…).

CASO CLÍNICO

Mujer de 58 años, con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia y Diabetes Mellitus tipo 2 de larga evolución y mal control metabólico (desarrollo de retinopatía diabética no proliferativa, nefropatía diabética, polineuropatía diabética con compromiso de la sensibilidad propioceptiva y amputación de la 4ª y 5ª falanges distales del pie izquierdo por pie diabético neuroisquémico), en tratamiento habitual con pauta insulínica bolo-basal, ácido acetilsalicílico, losartán, omeprazol, pregabalina y rosuvastatina.

Es derivada desde la consulta de Neurología a Medicina Interna por presentar síncopes de repetición con pérdida de tono muscular y control de esfínteres, sin desencadenantes vagales, sin relación con el esfuerzo y sin evidenciarse hipoglucemias en los episodios. Previamente, en consultas de Cardiología y Neurología, se había sometido a múltiples pruebas complementarias incluyendo TAC y RMN craneales, electroencefalograma, electrocardiograma y ecocardiograma transtorácico, sin hallazgos. A la exploración, no se evidencian alteraciones ni cambios de presión arterial en posición decúbito/bipedestación. En la consulta, se solicita analítica general con iones, HbA1c, perfil lipídico, eje hipotálamo-hipofisario, tiroideo y suprarrenal, perfil de anemias incluyendo vitamina B12 y ácido fólico, gasometría venosa y bioquímica urinaria, previa suspensión de losartán. Revisando sus pruebas complementarias, destacaba la persistencia de hiperpotasemias leves (<6.5 mEq/L) y acidosis metabólica hiperclorémica leve en controles gasométricos previos.

Al realizarse el estudio analítico, destaca una glucemia de 221 mg/dL con última HbA1c de 7.9%, así como elevación discreta de transaminasas (GOT 49 U/L, GPT 48 U/L, GGT 82 U/L y FA 171 U/L). A nivel iónico, Na 138 mEq/L y K 6,38 mEq/L, Ca 9,7 mEq/L y P 3,7 mEq/L. Perfil de anemias y lípidos sin alteraciones. En la gasometría venosa, presenta un pH de 7,27, con pCO2 de 54 mmHg y bicarbonato de 25 mmol/L, exceso de bases de -2.5 y ácido láctico de 2. El perfil hormonal, incluyendo eje hipotálamo-hipofisario, suprarrenal y tiroideo fue

normal, a excepción de una concentración de aldosterona y actividad de renina plasmática disminuidas. En la bioquímica urinaria se observa un cociente albúmina/creatinina de 696 mg/g, cociente proteína/creatinina de 1431 mg/g y glucosuria de 1695 mg/dL, así como excreción de Na urinaria de 109 mEq/L y de K de 36 mEq/L.

Con todos estos datos, la paciente es diagnosticada de una acidosis tubular renal tipo 4 (ATR 4) en el contexto de un hipoaldosteronismo hiporreninémico. Se inicia terapia con fludrocortisona (0,1 mg cada 12h), sin presentar nuevos episodios sincopales en el seguimiento posterior. Gasométricamente, corrige la acidosis metabólica presentando un pH 7,35, pCO 44 mmHg, bicarbonato 24 mmol/L, láctico 1.3 en los controles posteriores, así como normalización de las cifras de potasio sérico (4.5 mEq/L).

DISCUSIÓN

La ATR 4 se encuadra dentro de los hipoaldosteronismos hiporreninémicos y se caracteriza por la presencia de un hipoaldosteronismo secundario a la disminución de la secreción de renina y por un defecto intraadrenal que produce una disminución sistémica y adrenal de la producción de angiotensina II (AT II), que a su vez provoca la disminución de liberación de aldosterona[1]. La ATR 4 es relativamente común en pacientes con insuficiencia renal secundaria a nefropatía diabética o nefritis crónica intersticial, entre otras (tabla 1). En diabéticos, la disminución en la actividad de la renina se produce por un defecto en la conversión periférica de la prorrenina en renina activa. Además, el aumento de volumen extracelular provocado por la propia diabetes produce un aumento en el péptido natriurético atrial (BNP), suprimiendo la liberación de renina y la secreción de aldosterona secundaria a hiperpotasemia[2].

Las manifestaciones clínicas de este cuadro son aquellas secundarias a la hiperpotasemia en rango variable (parestesias, debilidad, alteraciones de la conducción cardiaca…), asociando analíticamente acidosis metabólica hiperclorémica leve y pH urinario bajo (<5.3). La hiperpotasemia manifiesta es más frecuente en presencia de otros factores acompañantes, como enfermedad renal crónica, consumo de IECAs/ARA2 o diuréticos ahorradores de K (factores que dificultan la excreción de K urinario). Este tipo de hipoaldosteronismo no suele asociarse a hiponatremia significativa debido a mecanismos compensatorios (secreción de angiotensina II o noradrenalina)[3]. El diagnóstico diferencial de estas entidades se realiza mediante la determinación de la natriuresis, bicarbonaturia y la presencia o no de litiasis (Tabla 2).

Una vez descartado el consumo de fármacos como AINEs, IECAs, ARA2, inhibidores de la calcineurina, heparina o bloqueadores beta adrenérgicos, en los pacientes con sospecha de ATR 4 se deben determinar los niveles de aldosterona sérica, actividad de renina plasmática y cortisol plasmático. En los casos de ATR 4, encontramos una concentración aldosterona y una actividad de renina plasmática bajas con niveles de cortisol normal (a diferencia de la insuficiencia suprarrenal primaria). El tratamiento más eficaz es la fludrocortisona (dosis entre 0,2-1 mg/día) asociando dietas bajas en K[4].

En ATR 1 o distal, existe un defecto congénito en el túbulo distal, que impide eliminar H + libres ni combinados con fosfato monosódico o amonio. Asimismo, existe dificultad para concentrar la orina y reabsorber potasio, produciéndose poliuria e hipopotasemia. La acidosis crónica reduce la reabsorción de Ca a nivel tubular produciendo un hiperparatiroidismo secundario y la formación de litiasis y nefrocalcinosis. En los niños produce raquitismo y en

Tabla 1: *Causas principales de hipoaldosteronismo*

Reducción de la producción de aldosterona	
Hipoaldosteronismo hiporreninémico	Enfermedad renal, más a menudo nefropatía diabética AINEs Inhibidores de la Calcineurina Expansión de volúmen (ej. Glomerulonefritis).
Inhibidores de la angiotensina (IECAs, ARA2, bloqueadores de angiotensina, inhibidores renina)	
Tratamiento crónico con heparina	
Insuficiencia suprarrenal primaria	
Enfermedad grave	
Trastornos hereditarios	Hipoaldosteronismo congénito (déficit de 21-hidroxilasa e hipoaldosteronismo aislado) Pseudohipoaldosteronismo tipo 2 (Síndrome de Gordon)
Resistencia a la aldosterona	
Inhibición del canal de sodio epitelial	Diuréticos ahorradores de K (espironolactona, eplerenona, amiloride, triamterene) Antibióticos (trimetoprima, pentamidina).
Pseudohipoaldosteronismo tipo 1	
Defectos de voltaje	Entrega de sodio distal marcadamente reducida Defectos adquiridos o congénitos en la reabsorción de sodio por las células principales del túbulo distal (uropatía obstructiva), LES, enfermedad de células falciformes.

Tabla 2: *Tipos de Acidosis Tubular Renal*

	ATR 1 Distal	ATR 2 Proximal	ATR 4
Fisiopatología	↓ Eliminación H+	↓ Reabsorción HCO3-	↓ Secreción renina
Etiología	Genética	Adquirida (NTI, LES, hipergammaglobulinemia)	Adquirida (Diab. Mellitus, HTA…)
Clínica	Poliuria HiperCau: litiasis Raquitismo/osteomalacia	Poliuria	Hipoaldosteronismo hiporreninémico
K+ plasmático	Disminuido	Disminuido	Aumentado
pHu tras sobrecarga	>5.5	<5.5	<5.5

los adultos osteomalacia. La orina no alcanza nunca un pH <5.5 pese a la sobrecarga ácida[5].

En ATR 2 o proximal, se produce un defecto en la reabsorción del bicarbonato en el TCP congénito o bien adquirido (NTI, LES, tetraciclinas caducadas, cistinosis…). Esto ocurre por una disminución del umbral de HCO3-, de tal forma que se excreta bicarbonato por la orina. No obstante, una vez se alcanzan niveles de HCO3- inferiores al umbral del paciente, podría dejar de excretarse, pudiendo llegar a presentar pHu<5.6[6,7].

CONCLUSIONES

La ATR 4 es una complicación rara de la diabetes mellitus tipo 2 mal controlada, producida por el desarrollo de un hipoaldosteronismo hiporreninémico, a tener en cuenta en pacientes diabéticos con alteraciones gasométricas, sobre todo, en aquellos con síncopes de repetición.

La presencia de síncopes ortostáticos desencadenados por una posible disautonomía diabética podría justificar la etiología de los episodios sincopales. Sin embargo, la rápida mejoría con hidrocortisona orienta a síncopes desencadenados por la depleción hidrosalina como manifestación poco frecuente de una ATR 4. Podría plantearse la continuación del estudio con la realización de una prueba de mesa basculante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Palmer BF, Kelepouris E, Clegg DJ. Renal Tubular Acidosis and Management Strategies: A Narrative Review. Adv Ther. 2021 Feb;38(2):949-968.
2. Palmer BF, Clegg DJ. Hyperchloremic normal gap metabolic acidosis. Minerva Endocrinol. 2019 Dec;44(4):363-377.
3. Mohebbi N, Wagner CA. Pathophysiology, diagnosis and treatment of inherited distal renal tubular acidosis.
4. Karet FE. Mechanisms in hyperkalemic renal tubular acidosis. J Am Soc Nephrol. 2009 Feb;20(2):251-4.
5. Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. Nephrol Dial Transplant. 2019 Dec 1;34(Suppl 3):iii2-iii11.
6. Kurtz I. Renal Tubular Acidosis: H+/Base and Ammonia Transport Abnormalities and Clinical Syndromes. Adv Chronic Kidney Dis. 2018 Jul;25(4):334-350.
7. Palmer BF, Kelepouris E, Clegg DJ. Renal Tubular Acidosis and Management Strategies: A Narrative Review. Adv Ther. 2021 Feb;38(2):949-968.

Caso 63 CASI NA+

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Escobar Sevilla, J. (1); Calle Gómez, M.I. (1); Contreras Bolívar, V. (2)

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

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 22 años con antecedentes de Holoprosencefalia (HPE) global con tetraparesia espástica, parálisis cerebral infantil, incontinencia urinaria total, portadora de nutrición enteral por gastrostomía desde marzo de 2019. En situación basal de gran dependencia para actividades para las actividades básicas de la vida diaria.

Ingresa en Medicina Interna por neumonía aspirativa en relación con vómitos incoercibles. Estudiado en Digestivo y ORL con fibroscopia, tránsito baritado, endoscopia y analítica básica siendo las pruebas realizadas normales o negativas. Ante el cuadro de vómitos sin diagnóstico etiológico se solicita perfil hipotálamo – hipofisario que demuestra déficit selectivo ACTH 8'3 UI/mL Cortisol 12'1 UI/mL se comienza restitución con HIdroaltesona 20 mg – 10 mg – 10 mg mejorando notablemente el cuadro de emesis. No se realiza resonancia magnética por el estado clínico de la paciente.

Tras esto, empeora llamativamente la natremia de la paciente 151 mEq/L, inicialmente se asumió deshidratación en el contexto de vómitos. Se suplementa intravenosa de déficit de agua calculado 1821 mL, observándose diuresis > 3000 mL y densidad disminuida. Se sospecha por tanto alteración de la natremia en relación a Diabetes Insípida, probablemente camuflada previamente por el Déficit adrenal. Se determina la Vasopresina siendo de 2'9 UI/L y el resto del estudio normal. Se sustituye Desmopresina en dosis ascendente hasta conseguir diuresis < 2 Litros con dosis de 600 – 600 – 900 mg, recuperando la paciente su estado previo y normalizándose la natremia.

DISCUSIÓN

Los trastornos de la natremia plasmática son las alteraciones iónicas más frecuentes en pacientes encamados en salas de hospitalización, no se trata de una enfermedad sino de un proceso fisiopatológico que indica una alteración de la homeostasis del agua. El agua corporal total (ACT) es el término fisiológico clave, se estima que el ACT es de manera simplificada el 60 % del peso corporal en los hombres y el 50 % en las mujeres (1,2). Se definen por rangos entre 140 mEq/L +/- 5 mEq/L y hablan de una alteración inversamente proporcional del estado de hidratación corporal, nos informan de perturbaciones del equilibrio hídrico más que de cambios en el contenido de soluto corporal. El sodio es el principal ion osmótico extracelular y por tanto el estimador de mayor ayuda para valoración de manera rápida y accesible a la situación volumétrica del paciente. En diversas situaciones el contenido salino corporal puede ser anormal y pueden aparecer trastornos mixtos de la tonicidad y la normal regulación del osmostato que pueden generar gran incertidumbre en los clínicos y suponen un reto diag-

nóstico y terapéutico en muchos casos. Además es una de las causas de morbimortalidad en pacientes dependientes en nuestro entorno sanitario. Estas particularidades deben ser tenidas en cuenta, la exploración minuciosa del estado clínico del paciente serán cardinales para la correcta catalogación de la entidad causante de la alteración analítica. El alcance del daño de esta alteración tiene graves connotaciones pudiendo conllevar situación de coma, estatus epiléptico e inclusive amenazantes para la vida por edema cerebral o encefalopatía severa.

El enfoque diagnóstico suele realizarse basándose en el volumen extracelular pero diversos estudios proponen mejores rendimientos cuando se basa en la Natriuresis (2). Las causas más frecuentes incluyen el síndrome de antidiuresis inapropiada (SIAD), uso de diuréticos, polidipsia, insuficiencia suprarrenal, hipovolemia, insuficiencia cardíaca y cirrosis hepática. Debe realizarse por orden, según la Figura 1(2), cuando se confirme la hiponatremia hipoosmolar a través del algoritmo que se propone en la Figura 2. En nuestro caso la alteración mixta hace que la alteración de la natremia vire tras el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia suprarrenal. La hipernatremia es una alteración metabólica escasamente estudiada en enfermos encamados y traduce una pérdida del agua total, suele ser menospreciada en pacientes con escasa ingesta o sin sensación de sed (dependientes, edad pediátrica, pacientes neurológicos o pediátricos). Siempre que valoremos a un paciente con hipernatremia debemos tener en cuenta tres pilares principales que mantiene la osmolaridad normal de los fluidos corporales humanos entre 280 y 295 mOsm/kg que son la sed (y la capacidad de conseguirla e ingerirla), la secreción de vasopresina (la integridad de las neuronas osmorreceptoras de los núcleos paraventriculares y preópticos hipotalámicos) (6,7) y la respuesta renal a la vasopresina colaboran para hacer efectiva la retención de agua libre (Figura 3). Las alteraciones se rigen por un meticuloso diagnóstico diferencial, respuestas dinámicas a la restitución intravenosa y al comportamiento de la natriuresis tras la instauración de una sueroterapia correcta, en nuestro caso la restitución hídrica reveló un defecto en la capacidad de la concentración de la orina y realizamos un test de vasopresina que resultó fructífero con lo que establecimos el diagnóstico de diabetes insípida central.

La holoprosencefalia (HPE) es una condición rara, de causa genética. Estimándose en 1/10.000 de recién nacidos vivos y muertos. Se trata de un transtorno primario del desarrollo del prosencefalo, generándose una incapacidad para el desarrollo de los hemisferios diferenciados. y producen alteración del desarrollo en la línea media del sistema nervioso central y anomalías faciales. El espectro clínico es muy amplio existen tipos lobar, semilobar y alobar. (8,9)

La "variante interhemisférica media" de HPE en el extremo menos grave del espectro. Habitualmente, en las formas menos graves, las diferentes estructuras de los ganglios basales están más diferenciadas; sin embargo, una fusión de hipotálamo y caudado es más frecuente de lo que se pensaba, incluso en casos menos graves. El hipotálamo está frecuentemente afectado, pero en diversos grados. En la forma alobar no se identifica y las suprarrenales son hipoplásicas como las de los sujetos anencefálicos.

Los recién nacidos con HPE que sobreviven al período neonatal y están lo suficientemente estables como para ser dados de alta, precisarán de atención multidisciplinaria (genetista, neurólogo, gastroenterólogo, endocrinólogo especialistas adicionales, según sea necesario). La atención primaria debe incluir inmunizaciones de rutina, mediciones del crecimiento, exáme-

Figura 1: *Algoritmo de Hiponatremia. Fuente referencia 2*

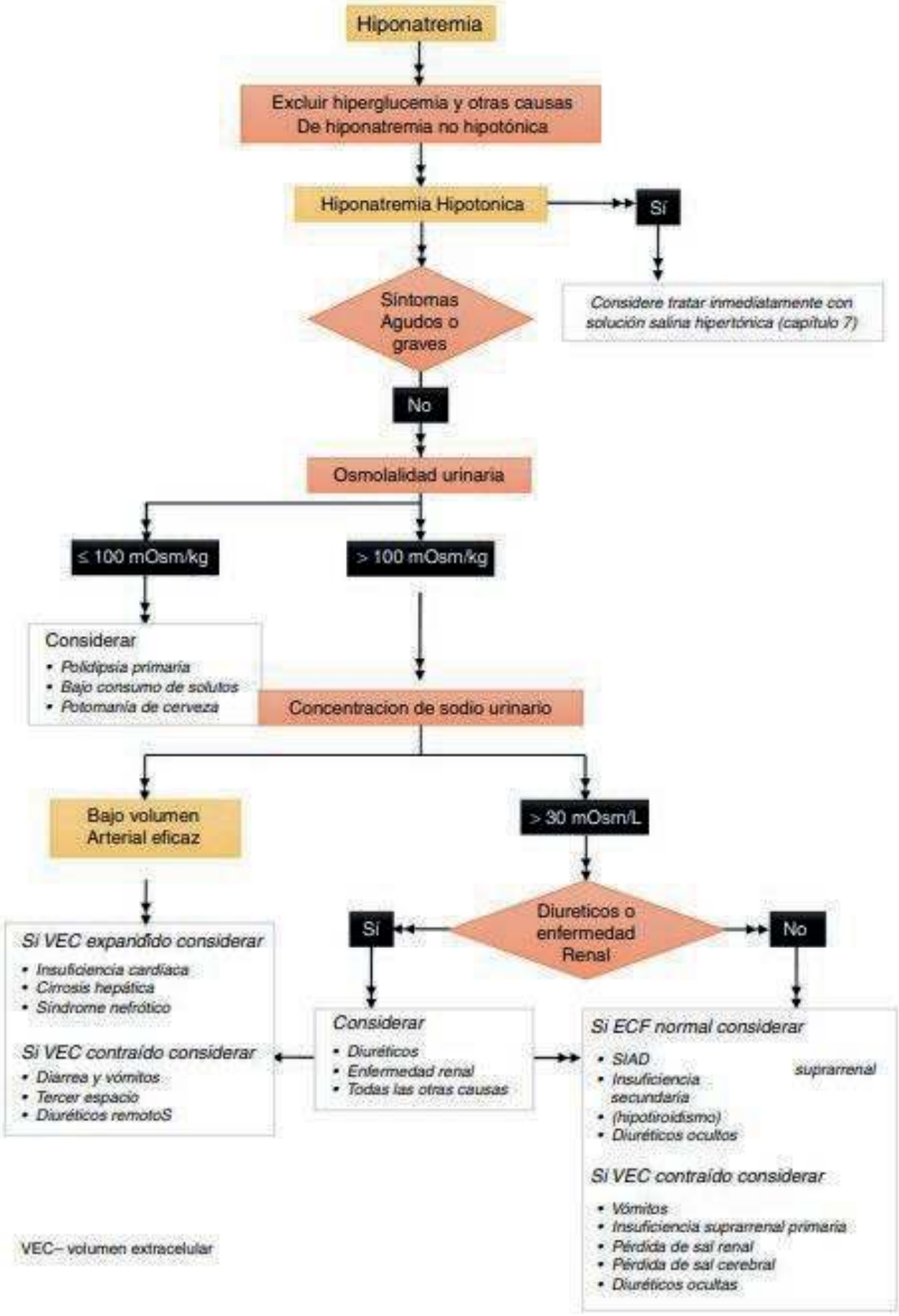


Figura 2: *Algoritmo Diagnóstico de la hiponatremia verdadera (Fuente Propia)*

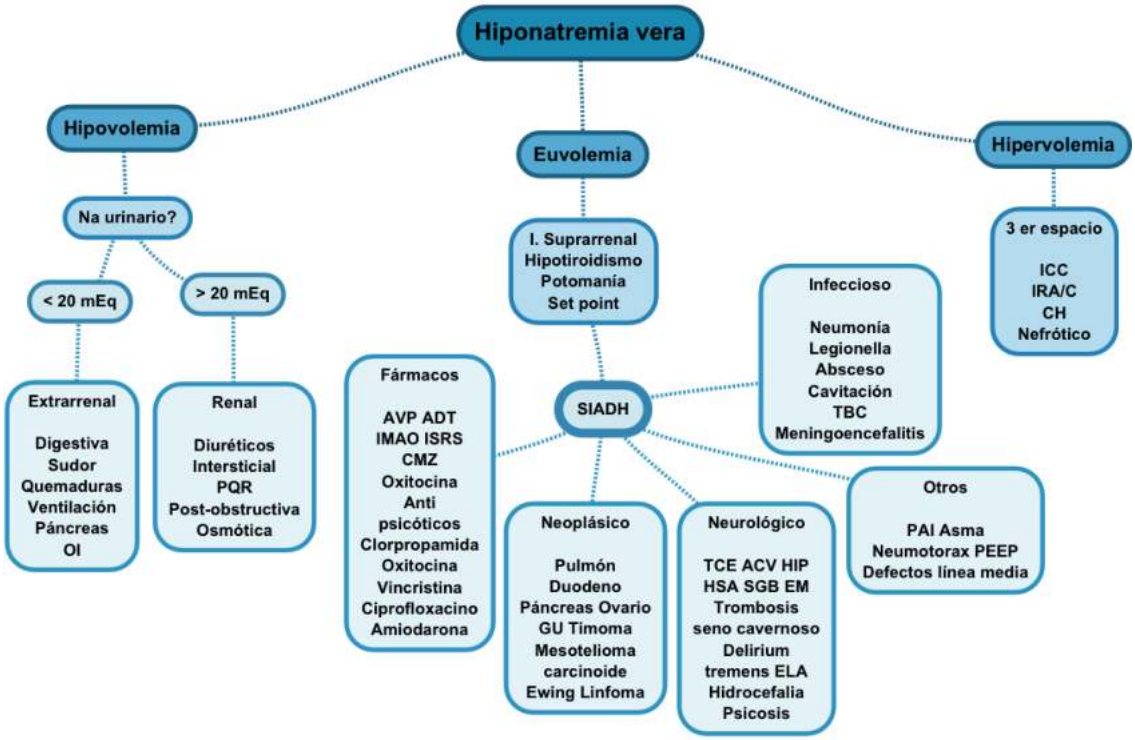
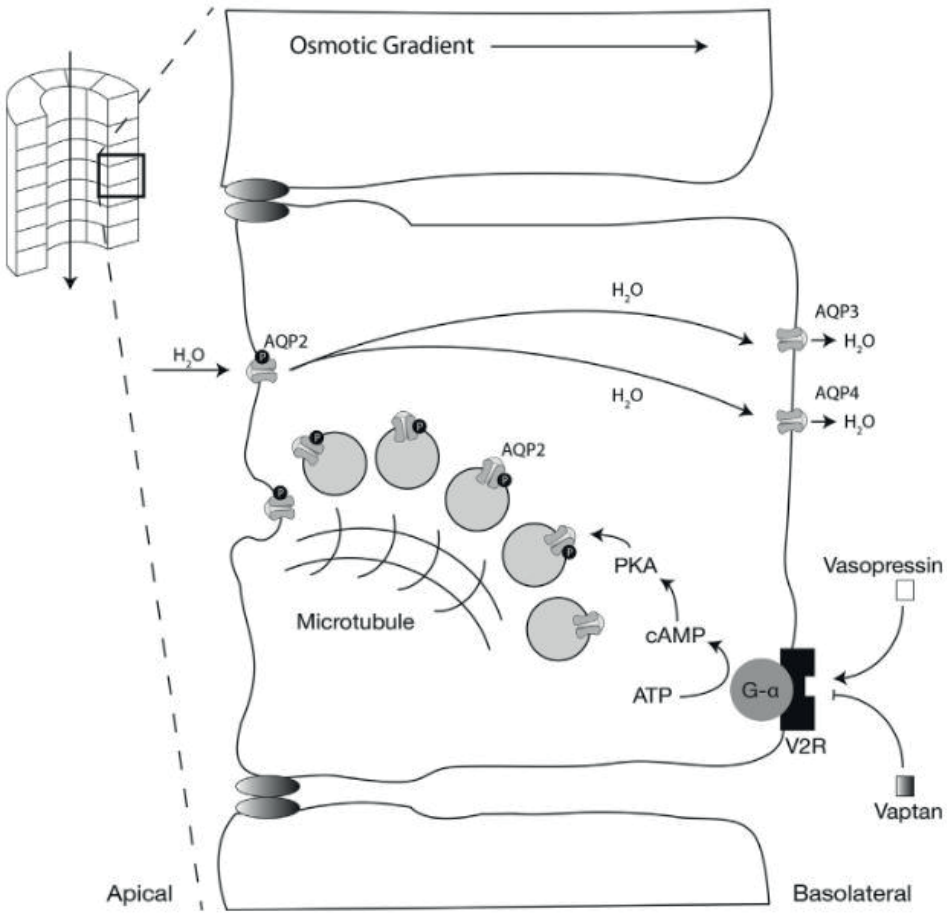


Figura 3: *Aumento de la permeabilidad al agua en el conducto colector inducido por la vasopresina (reproducida de Lehrich et al (Role of vaptans in the management of hyponatremia. Am J Kidney Dis. 2013;62(2):364-76)*



nes de audición, una evaluación oftalmológica y una evaluación del desarrollo infantil con intervenciones apropiadas para la edad. Los planes de seguimiento médico se centran en las dificultades de alimentación, el desequilibrio de líquidos y electrolitos, la hidrocefalia y las convulsiones. Sin embargo, no todos los bebés con HPE sufrirán estas anomalías. Las dificultades para la alimentación son el síntoma más frecuente y resultan de una combinación de hipotonía, disfunción oromotora, reflujo gastroesofágico y/o anomalías craneofaciales. Se encontró que DI ocurre en el 70% de las personas con HPE alobar, semilobar y lobar. Si está presente, puede provocar deshidratación severa, desequilibrio electrolítico y convulsiones. El tratamiento de la DI incluye suplementos de líquidos y/o hormona antidiurética (8-11). También se producen anomalías en la hipófisis anterior, como la deficiencia de la hormona del crecimiento y el hipotiroidismo central, pero son menos frecuentes. Otro hallazgo frecuente en bebés con HPE es la disfunción hipotalámica que puede estar asociada con un ciclo anormal de sueño y vigilia, inestabilidad de la temperatura y alteración del mecanismo de la sed. Otras condiciones asociadas pueden observarse de manera muy heterogenea entre ellas: retraso en el desarrollo, hidrocefalia, alteraciones motoras, disfunción oromotora, epilepsia y disfunción hipotalámica que pueden tener presentación paulatina. Son frecuentes los trastornos endocrinos por defectos hipofisarios, como la diabetes insípida central como nuestro caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Knepper MA, Kwon TH, Nielsen S. Molecular physiology of water balance. N Engl J Med. 2015 Apr 2;372(14):1349-58. doi: 10.1056/NEJMra1404726. PMID: 25830425; PMCID: PMC6444926.
2. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. J Am Soc Nephrol. 2017 May;28(5):1340-1349. doi: 10.1681/ASN.2016101139. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28174217; PMCID: PMC5407738.
3. Burst V. Etiology and Epidemiology of Hyponatremia. Front Horm Res. 2019;52:24-35. doi: 10.1159/000493234. Epub 2019 Jan 15. PMID: 32097911.
4. Sterns RH. Treatment of Severe Hyponatremia. Clin J Am Soc Nephrol. 2018 Apr 6;13(4):641-649. doi: 10.2215/CJN.10440917. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29295830; PMCID: PMC5968908
5. Seay NW, Lehrich RW, Greenberg A. Diagnosis and Management of Disorders of Body Tonicity-Hyponatremia and Hypernatremia: Core Curriculum 2020. Am J Kidney Dis. 2020 Feb;75(2):272-286. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.07.014. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31606238.
6. Muhsin SA, Mount DB. Diagnosis and treatment of hypernatremia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016 Mar;30(2):189-203. doi: 10.1016/j.beem.2016.02.014. Epub 2016 Mar 4. PMID: 27156758.
7. Morley JE. Dehydration, Hypernatremia, and Hyponatremia. Clin Geriatr Med. 2015 Aug;31(3):389-99. doi: 10.1016/j.cger.2015.04.007. Epub 2015 May 11. PMID: 26195098.
8. Dubourg C, Bendavid C, Pasquier L, Henry C, Odent S, David V. Holoprosencephaly. Orphanet J Rare Dis. 2007 Feb 2;2:8. doi: 10.1186/1750-1172-2-8. PMID: 17274816; PMCID: PMC1802747.
9. Fallet-Bianco C. Neuropathology of holoprosencephaly. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2018 Jun;178(2):214-228. doi: 10.1002/ajmg.c.31623. PMID: 30182440.
10. Weiss K, Kruszka PS, Levey E, Muenke M. Holoprosencephaly from conception to adulthood. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2018 Jun;178(2):122-127. doi: 10.1002/ajmg.c.31624. PMID: 30182446.
11. Calloni SF, Caschera L, Triulzi FM. Disorders of Ventral Induction/Spectrum of Holoprosencephaly. Neuroimaging Clin N Am. 2019 Aug;29(3):411-421. doi: 10.1016/j.nic.2019.03.003. Epub 2019 Apr 13. PMID: 31256862.

NUTRICIÓN

Caso 64 VALORACIÓN MORFOFUNCIONAL EN PACIENTE CON COVID SEVERO Y SDRA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Prior Sánchez, I.; Sánchez-Prieto Castillo, M,; Romo Remigio, R.C.

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

INTRODUCCIÓN

La desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE) puede ocurrir cuando hay un déficit en el suministro de energía, proteínas y/u otros nutrientes, dependiendo de las necesidades nutricionales de cada individuo en diferentes momentos de su ciclo de vida o circunstancias de salud o enfermedad. Este déficit induce a efectos sobre la composición corporal y la función de tejidos y órganos y tiene como resultado consecuencias clínicas: aumento de la morbilidad y la mortalidad asociadas con diferentes procesos patológicos[1].

Existen técnicas orientadas a la valoración nutricional con herramientas de valoración enfocadas al diagnóstico morfofuncional de la desnutrición[2], además de los parámetros clásicos en nutrición, como la pérdida de peso, IMC, pliegues, circunferencias, albúmina, linfocitos, colesterol e ingesta, se están incorporando nuevos parámetros avanzados en nutrición clínica cuya incorporación a la práctica clínica despierta un interés creciente, como medidas derivadas de la impedancia bioeléctrica (BIA) y el ángulo de fase (AF), dinamometría, pruebas funcionales, y ecografía muscular.

En 2019 se publicaron los criterios GLIM[3], donde se da una visión diferente de cómo evaluar al paciente desnutrido. Estos criterios se dividen en Criterios fenotípicos y etiológicos:

Criterios fenotípicos

- Pérdida de peso (%): >5% en los últimos 6 meses, o >10% después de 6 meses.
- Bajo índice de masa corporal (kg/m2): <20 si <70 años, o <22 si > 70 años. Asia: <18,5 si <70 años, o <20 si > 70 años.
- Reducción de la masa musculara: Reducida mediante técnicas validadas de medición de la composición corporal.

Criterios etiológicos

- Reducción de la ingesta o asimilación de alimentos: ≤50% de los requerimientos energéticos>1 semana, o cualquier reducción durante> 2 semanas, o cualquier condición GI crónica que tenga un impacto adverso en la asimilación o absorción de alimentos.
- Inflamación: enfermedad/lesión aguda o relacionada con la enfermedad crónica.

Dentro de los criterios fenotípicos destaca la reducción de la masa muscular (medida mediante técnicas validadas para medir la composición corporal).

La suplementación nutricional artificial oral, aquella que complementa la ingesta habitual, ha demostrado proporcionar múltiples beneficios: reducción de la estancia media, de los costes de hospitalización, de las complicaciones y de la tasa de reingreso a corto plazo[4]. El pobre estado nutricional también se ha asociado a un impacto negativo sobre la calidad de

vida del paciente, principalmente en enfermos crónicos. La recuperación del peso corporal y la masa magra tras el uso de soporte nutricional especializado provoca una mejoría de la calidad de vida, aun con las limitaciones en su cuantificación[5].

A continuación, se presenta un caso para explorar la utilidad de las nuevas herramientas de valoración nutricional en un paciente afecto de Covid severo.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente varón de 64 años con antecedente personal de mayor interés de un linfoma Hodgkin tipo esclerosis nodular estadio IVB, en tratamiento activo con QT, habiendo recibido ya 6 ciclos, y estando pendiente de evaluación de la respuesta.

Ingresa por cuadro de tos, disnea y fiebre de varios días de evolución. En la radiografía de tórax se aprecian parcheados bilaterales compatible con infección por SARS-CoV2, confirmándose serológicamente el diagnóstico. Pasa a planta de neumología, pero presenta un empeoramiento clínico, con inestabilidad hemodinámica. Se traslada a la UCI para estabilización. Se pauta tratamiento y precisa finalmente, intubación orotraqueal total. El paciente, presenta una larga estancia en UCI de 34 días, donde desarrolla múltiples complicaciones: Precisa ventilación mecánica durante 18 días, posteriormente vuelve a la ONAF; requiere Apoyo con aminas vasoactivas para mantener tensiones estables; anticoagulación a dosis plenas por elevación del dímero D; delirio post extubación autolimitado; afortunadamente, no desarrolla signos de sobreinfección durante su estancia en UCI.

Tras su pase a planta, se efectúa nuestra valoración nutricional. Se realiza una antropometría básica, en la que lo más destacable es la pérdida de peso tan llamativa de casi un 20% en tan solo 2 meses y unos valores de dinamometría claramente descendidos por debajo del p5. No se pudo hacer el test "get up and go", ya que en el momento que se vio al paciente, presentaba cierta paresia de miembros inferiores y no se podía levantar.

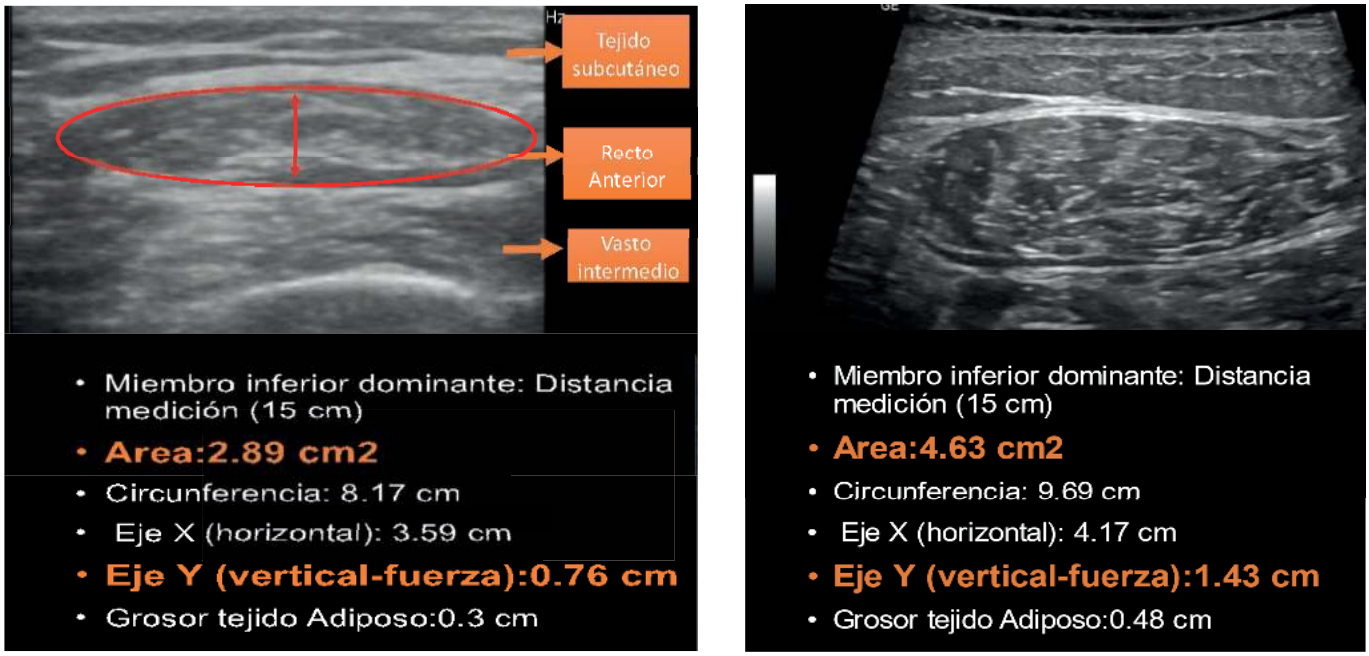
En su ecografía muscular, del recto anterior del miembro inferior dominante (Figura1. Apartado A), lo más reseñable es un área muscular y un eje vertical, deplecionados, sugestivos de pérdida de masa y fuerza muscular. Los resultados que obtuvimos en la BIA se muestran en la Figura 2 (Apartado B) y son concordantes con los de la ecografía. Se completó nuestra valoración nutricional con una analítica donde se observa un descenso de albúmina y prealbúmina relacionado con el contexto inflamatorio del paciente.

Finalmente, el paciente se derivó al alta con estos diagnósticos:

- Insuficiencia respiratoria grave con SDRA secundaria a una infección por Covid.
- Linfoma de Hodgkin tipo esclerosis nodular en respuesta metabólica completa
- Desnutrición relacionada con la enfermedad que podía catalogarse de acuerdo con los criterios GLIM, de severa tanto por la pérdida de peso como por la depleción de la masa muscular.

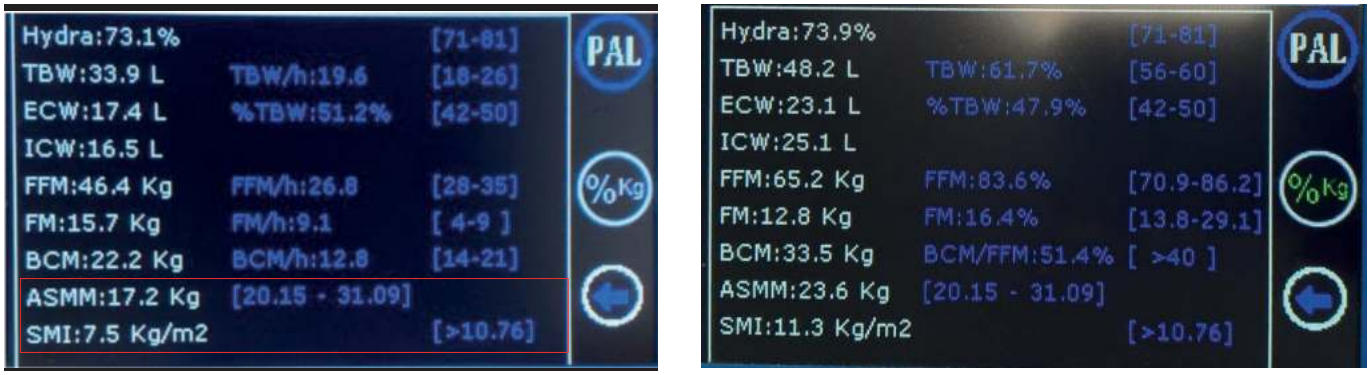
Tras instauración del soporte nutricional, y prescripción de ejercicio físico multicomponente, se revaluó al paciente al mes y a los 6 meses de alta, y aunque en la primera reevaluación no se obtuvo tanta mejoría, en la segunda objetivamos una gran recuperación morfuncional, tal y como se muestra comparativamente en el apartado B de la Figura 1 y 2.

Figura 1: *Ecografía del recto anterior*



A) Ecografía Recto Anterior durante el ingreso. *B) Ecografía a los 6 meses*

Figura 2: *Resultados de la bioimpedanciometría (BIA)*



A) BIA ingreso *B) BIA 6 meses*

DISCUSIÓN

La nueva visión global de la nutrición debe integrar diferentes aspectos de composición y función del organismo para poder establecer un diag¬nóstico más preciso de la situación nutricional y un plan terapéutico individualizado. Los parámetros nutricionales avanzados del futuro deben ser sensibles y específicos, relacionados entre sí, de forma que permitan un mejor conocimiento de la situación particular de cada paciente en diferentes momentos evolutivos de su proceso patológico[3]. En este sentido, tanto la BIA, como la ecografía muscular, son técnicas novedosas que nos ayudan a dar un diagnóstico nutricional más preciso acorde con los nuevos criterios GLIM, en los que la cuantificación de la masa muscular adquiere una importancia destacable. Además, la BIA, nos proporciona el valor del ángulo de fase el cual puede considerarse como un marcador pronostico y del estado nutricional, a menor ángulo de fase peor pronóstico y mayor grado de desnutrición. La ecografía también ha demostrado su utilidad como herramienta diagnóstica de DRE, sobre todo en el pacien-

te crítico. Así, por ejemplo, en el estudio de Andrade[6], se evaluó el deterioro de la masa muscular mediante ecografía de los pacientes ingresaban en UCI por COVID. Se incluyeron 32 pacientes críticos (94% hombres, edad media: 64.1 a) con un diagnóstico de COVID-19 grave. El desgaste muscular se determinó a través de la medición mediante ecografía del área de la sección transversal del recto femoral, y del grosor del compartimento anterior del músculo cuádriceps (recto femoral y vasto intermedio Todas las evaluaciones se realizaron durante el primer día de ingreso en UCI y al décimo. Se objetivó un deterioro significativo del área en sección transversal del recto femoral y del espesor del compartimento anterior en todos los pacientes. Siendo este descenso significativamente mayor en los pacientes con peor función respiratoria, tal y como podemos ver en las imágenes, la línea roja son los pacientes con VM invasiva (con necesidad de VM). Sin embargo, concluyen que hacen falta más estudios para establecer valores de referencia. En este otro estudio de Carmen Rosa[7], que es nuestra referente en eco muscular aquí en España. Propone un nuevo protocolo para evaluar la pérdida de masa muscular en el paciente con larga estancia en UCI, donde no solo evalúan el área y el grosor del recto anterior sino su calidad y su ecogenicidad y el grosor del tendón central. Ellos objetivan una disminución significativa del área y del grosor del recto femoral y un aumento correlativo del grosor del tendón central.

Sea como sea, la ecografía y la BIA, son técnicas novedosas que nos facilitan el diagnostico nutricional y nos permiten un seguimiento individualizado, evaluando la respuesta al tratamiento. Además, hacen ostensibles y medibles los cambios en cuanto a la ganancia muscular lo que media una cuantificación del grado de desnutrición.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soeters PB, Reijven PLM, van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Schols JMGA, Halfens RJG, Meijers JMM, et al. A rational approach to nutritional assessment. Clin Nutr Edinb Scotl. octubre de 2008;27(5):706-16.

2. Jensen GL, Cederholm T, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition: A Consensus Report From the Global Clinical Nutrition Community. J Parenter Enter Nutr. enero de 2019;43(1):32-40.

3. García Almeida JM, García García C, Bellido Castañeda V, Bellido Guerrero D. New approach to nutrition. Assessment of the patient's nutritional status: function and body composition. Nutr Hosp [Internet]. 4 September 2018 [cited 12 July 2020];35(3). Available in: http://revista.nutricionhospitalaria. net/index.php/nh/article/view/2027

4. Baldwin C, Weekes CE. Dietary advice with or without oral nutritional supplements for disease-related malnutrition in adults. Cochrane Database Syst Rev. 7 de septiembre de 2011;(9):CD002008.

5. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery PW. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 7 de marzo de 2012;104(5):371-85.

6. de Andrade-Junior MC, de Salles ICD, de Brito CMM, Pastore-Junior L, Righetti RF, Yamaguti WP. Skeletal Muscle Wasting and Function Impairment in Intensive Care Patients With Severe COVID-19. Front Physiol. 2021 Mar 11;12:640973. doi: 10.3389/fphys.2021.640973. PMID: 33776796; PMCID: PMC7991788.

7. Hernández-Socorro CR, Saavedra P, López-Fernández JC, Ruiz-Santana S. Assessment of Muscle Wasting in Long-Stay ICU Patients Using a New Ultrasound Protocol. Nutrients. 2018 Dec 1;10(12): 1849

Caso 65

ANOREXIA NERVIOSA: NO TODOS LOS VÓMITOS SON AUTOPROVOCADOS

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Piñar Gutiérrez, A.; Dios Fuentes, E.; Venegas Moreno, E.; Oulad Ahmed, B.; De Lara Rodríguez, I.; Remón Ruiz, P.; Soto Moreno, A.

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

Mujer de 31 años con antecedente de trastorno obsesivo-compulsivo y anorexia nerviosa (AN) por la que fue atendida en nuestra unidad desde 2006 hasta que fue dada de alta en 2011 por curación. Tiene una hermana melliza que tuvo AN a los 16 años, curada.

Es derivada de nuevo a las consultas específicas de trastornos de la conducta alimentaria en 2019 por recaída de su AN, con peso de 48kgs (IMC 21kg/m^2). En ese momento realiza seguimiento por equipo de Salud Mental (SM), con cita semestral.

Durante el seguimiento en nuestras consultas, presenta pérdida de peso progresiva y como consecuencia amenorrea hipotalámica, niega medidas purgativas y realiza un seguimiento irregular con SM. En julio de 2021 es ingresada en planta de Endocrinología por desnutrición severa con IMC de 13.8kg/m^2. En ese momento, a pesar de negar vómitos autoinducidos, presenta hipertrofia de parótidas y en la analítica hiperamilasemia e hipopotasemia (2.5mEq/L) con alcalosis metabólica. El ingreso dura 16 días y durante el mismo se renutre con nutrición enteral por sonda nasogástrica (SNG) y dieta oral evitando en todo momento el síndrome de realimentación. Además, la paciente termina reconociendo que se autoinduce el vómito. Al alta presenta un IMC=15.4kg/m^2 y comienza a ser atendida en el Hospital de Día de SM.

El seguimiento ambulatorio tras el ingreso es irregular por su parte y vuelve a perder peso hasta alcanzar en octubre de 2021 un IMC de 12.89kg/m^2. Asimismo, presenta en analítica hipopotasemia (2.3mEq/L), fracaso renal agudo, leucopenia e hiperamilasemia. En consulta, la paciente vuelve a negar ninguna medida purgativa y refieren tanto ella como sus padres que sigue todas nuestras indicaciones de alimentación y reposo. Dado el riesgo vital de la paciente, vuelve a ingresar en planta de Endocrinología para nutrición enteral por SNG y dieta oral, así como reposición iónica vía oral y suplementación polivitamínica. Sorprendentemente, al ingreso presenta un electrocardiograma normal.

Sin embargo, los dos primeros días de ingreso presenta un cuadro progresivo de deterioro general y múltiples episodios de vómitos que ni oculta ni se autoinduce. A la exploración presenta un abdomen distendido, con defensa abdominal y ruidos hidroaéreos disminuidos, impresionando de peritonismo generalizado. Por ello, se solicita una gasometría venosa en la que destaca un ácido láctico de 2.1mmol/L y un TC abdominal con contraste intravenoso urgente cuyo resultado fue de pinza aortomesentérica agravada por una gran distensión gástrica (imagen 1). Ante estos resultados, Cirugía General indica que debe realizarse reposición nutricional de cara a una cirugía que plantean como único tratamiento curativo.

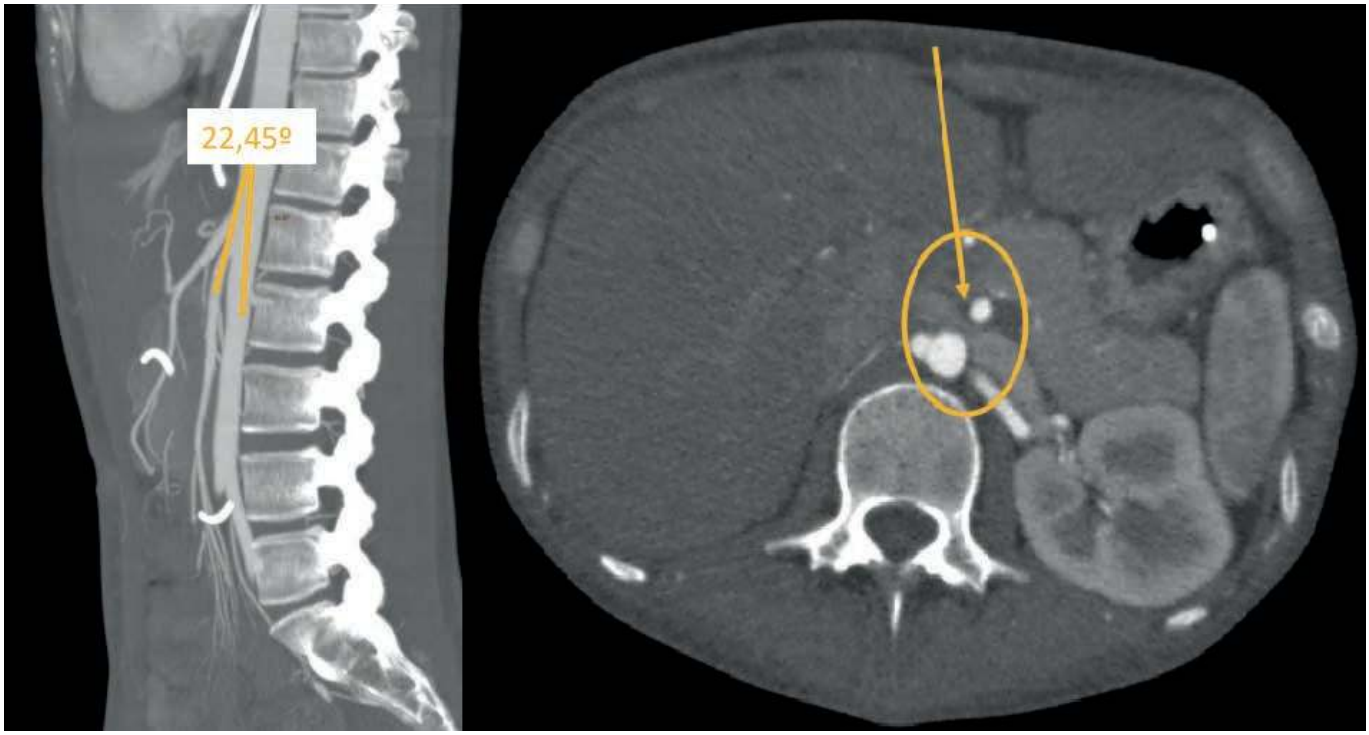
Imagen 1: *TC abdominal sin contraste. A la izquierda se aprecia una amplia distensión gástrica. A la derecha, un ángulo aortomesentérico <20°*

Por parte de Endocrinología se indica dieta absoluta, SNG de aspiración y nutrición parenteral (en principio periférica por no disponer de vía central, y al día siguiente mediante PICC que se coloca). Durante los días consecutivos se realiza seguimiento estrecho con balance hídrico, analítica diaria y ajustes diarios de la nutrición parenteral y volúmenes aportados para evitar el síndrome de realimentación.

Tras 10 días con esta actitud, la paciente refiere apetito y mejoría de la sintomatología, por lo que se intenta colocación de sonda nasoyeyunal (SNY) mediante endoscopia, sin éxito. Al día siguiente, sí se pudo colocar mediante radiología intervencionista. Gracias a ello se inicia nutrición enteral a ritmo lento, con posterior aumento de estos aportes con buena tolerancia y reducción de los aportes por vía parenteral. 25 días después del inicio de este cuadro y su tratamiento, y con una ganancia de 6kgs de peso, se realiza un angio-TC para planificar la cirugía, en el que se aprecia un ángulo aorto-mesentérico de 22° y un duodeno no comprimido (imagen 2).

Ante los resultados, se inicia dieta oral y tratamiento con metoclopramida. Dado que la paciente presenta buena tolerancia, la dieta pudo ser progresada y finalmente pudo retirarse la nutrición parenteral. Cuando la paciente consigue realizar una dieta oral normal, se decide de manera conjunta con Cirugía General desestimar la cirugía por haberse corregido el cuadro de la paciente sólo con tratamiento nutricional. Finalmente, tras 37 días de ingreso es dada de alta sin alteraciones iónicas, sin SNY y con una ganancia de 6.5kgs de peso respecto al ingreso.

Imagen 2: ***Angio-TC abdominal. Se aprecia en un corte sagital un ángulo aortomesentérico >20° (izquierda) y en un corte transversal la tercera porción duodenal entre la aorta y la arteria mesentérica superior (derecha)***



DISCUSIÓN

El síndrome de arteria aortomesentérica fue descrito por primera vez en el s. XIX por Rokitansky, y en 1927 Wilkie describió su fisiopatología, por lo que también es conocido como síndrome de Wilkie(1). Éste consiste en la compresión de la tercera porción del duodeno por pérdida del ángulo aorto-mesentérico al perderse la almohadilla grasa que los recubre(2). Existen formas agudas y crónicas. Su prevalencia es del 0.013-0.3% y dos tercios de los casos ocurren en edades entre 10-39 años. Además, es más prevalente en mujeres(1).

Los pacientes con mayor riesgo son aquellos encamados con desnutrición secundaria a enfermedad sistémica; con problemas esofágicos; con problemas neuropsiquiátricos; aquellos sometidos a algunas cirugías (bypass gástrico, corrección de escoliosis…); y aquellos con determinados factores anatómicos. Se estima que hasta el 40% de los casos son idiopáticos. Dentro de estos grupos de pacientes, es más frecuente si existe una pérdida rápida de peso, especialmente en aquellos con baja ingesta y vómitos(1).

Los casos descritos presentan una media de 40 meses con síntomas hasta que son diagnosticados. Éstos consisten en plenitud gástrica, saciedad precoz, náuseas, vómitos biliosos, distensión y dolor abdominal, miedo a comer y úlceras pépticas(1). Respecto a los cuadros crónicos, éstos pueden presentarse de una manera muy similar a cuadros de anorexia nerviosa con gastroparesia, dificultando en ocasiones el diagnóstico diferencial si no se conoce bien la existencia de este síndrome, especialmente en determinado perfil de paciente (mujeres jóvenes). Por otro lado, muchos autores se plantean si, además de poder ser consecuencia de un TCA, el síndrome de Wilkie puede llegar a ser la causa de un TCA de manera encubierta.

También se cree que en los casos de TCA que presentan esta complicación, esto puede suponer un círculo vicioso que dificulta aún más el manejo de estas pacientes al empeorar su relación con la comida y tener un síndrome físico al que achacar la sintomatología producida por un problema de salud mental(3). Por último cabe destacar la importancia de que los propios profesionales no descartemos cualquier patología física sólo porque la sintomatología la presente un paciente con un diagnóstico de una patología mental.

En cuanto al diagnóstico, éste debe ser de exclusión. Tradicionalmente se realizaba con un tránsito con bario, pero a día de hoy la técnica de elección es el TC de abdomen con contraste. Los criterios diagnósticos mediante esta técnica son un ángulo aortomesentérico <20° y/o una distancia aortomesentérica <8mm con dilatación gástrica y duodenal proximal. Sin embargo, estos criterios son controvertidos pues no siempre se correlacionan bien los datos de pruebas de imagen con la sintomatología(2).

Respecto al tratamiento, el manejo conservador debe ser la primera opción si la etiología del cuadro no tiene un tratamiento quirúrgico específico. De hecho, en series recientes el manejo conservador obtuvo un 86% de éxitos en niños(4). Éste consiste en aportes nutricionales con nutrición parenteral y enteral con sonda nasoyeyunal, sonda de aspiración gástrica, procinéticos (metoclopramida, excepto en casos de obstrucción completa y dilatación gástrica) y medidas posturales (decúbito lateral izquierdo y posición genupectoral)(2).

En cuanto al tratamiento quirúrgico, se debe considerar si no hay mejoría con tratamiento conservador(5). También se podría plantear en casos con diagnóstico tardío y síntomas muy cronificados. La técnica de elección sería la duodenoyeyunostomía. En casos de anorexia nerviosa, los resultados quirúrgicos publicados no han demostrado ganancias de peso adecuadas a corto ni largo plazo(5).

CONCLUSIONES

Este caso es relevante porque nos hace reflexionar sobre la importancia de no dar por sentado que un paciente con una patología con componente psiquiátrico no pueda tener una patología "física" sobreañadida. Además, presenta una complicación abdominal infrecuente cuyo tratamiento nutricional suele ser superior al quirúrgico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Claro M, Sousa D, Abreu da Silva A, Grilo J, Martins JA. Wilkie's Syndrome: An Unexpected Finding. Cureus. 2021 Dec;13(12):e20413.

2. Cullis PS, Gallagher M, Sabharwal AJ, Hammond P. Minimally invasive surgery for superior mesenteric artery syndrome: a case report and literature review. Scott Med J. 2016 Feb;61(1):42–7.

3. Elbadaway MH. Chronic superior mesenteric artery syndrome in anorexia nervosa. Br J Psychiatry J Ment Sci. 1992 Apr;160:552–4.

4. Biank V, Werlin S. Superior mesenteric artery syndrome in children: a 20-year experience. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006 May;42(5):522–5.

5. Albano MN, Costa Almeida C, Louro JM, Martinez G. Increase body weight to treat superior mesenteric artery syndrome. BMJ Case Rep. 2017 Jun 2;2017:bcr-2017-219378.

Caso 66

COMER BIEN NO SIEMPRE SIGNIFICA ESTAR MEJOR

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Soria Utrilla, V. (1); Morillas Jiménez, V. (1); Alonso Gallardo, S.P. (1); Gomes Porras, M.J. (1); Pineda Cantero, A. (1); Adarve Castro, A. (2)

- *(1) Hospital Regional Universitario de Málaga.*
  (2) Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

Presentamos el caso de un varón de 56 años con antecedente de EPOC grave tipo enfisematoso con escaso cumplimiento terapéutico y diversos hábitos tóxicos: fumador de tabaco (40 cigarrillos/día) y heroína (4g/día), en deshabituación con metadona 30mg/día, y bebedor de 12 cervezas/día. El paciente acude a urgencias por aumento progresivo de su disnea basal hasta hacerse de reposo, asociado a edematización progresiva de miembros inferiores, genitales y pared abdominal de varias semanas de evolución.

En la exploración física, destaca fenotipo caquéctico y anasarca. Desde el punto de vista respiratorio, presenta murmullo vesicular disminuido con crepitantes bibasales y SatO2 82% basal, con tendencia al sueño. En la analítica de sangre destaca NT-proBNP 11173 pg/ml (VN: <900 pg/ml) y gasometría venosa con pH 7,17, pCO2 106 mmHg y bicarbonato 37,2 mmol/l. En la radiografía de tórax se objetivan signos de redistribución vascular. Con el juicio clínico de insuficiencia respiratoria global con acidosis respiratoria e insuficiencia cardiaca de novo en situación de anasarca, se decide ingreso en medicina interna para ventilación mecánica no invasiva (VMNI) y tratamiento diurético intravenoso.

Durante los tres primeros días de ingreso, presenta mejoría clínica, tanto de los edemas como de la disnea, con disminución de los niveles de CO2 en sangre y mejoría del nivel de consciencia. Sin embargo, el paciente refiere encontrarse más nervioso e inquieto, probablemente por deprivación de tóxicos. Por ese motivo, a la metadona y tiamina ya pautadas desde el inicio del ingreso, se añade lorazepam, clometiazol y parches de nicotina, con mejoría importante. Con la sintomatología más controlada, se solicita analítica de sangre más completa para estudio global del paciente.

Sin embargo, al cuarto día de ingreso, el paciente presenta empeoramiento respiratorio, mayor edematización en miembros inferiores y signos de encefalopatía. Tras comentar el caso con enfermería, refieren que el paciente es muy colaborador, con adecuado uso de la VMNI, y que está realizando buenas ingestas, llegando a cenar la noche anterior, además de su cena, la correspondiente a otra paciente de la unidad que ya estaba de alta, y 7 paquetes de galletas. Se revisa analítica extraída por la mañana, donde se observa hipofosforemia (1,3 mg/dl [VN: 2,7-4,5 mg/dl]) e hipomagnesemia (1,3 mg/dl [VN: 1,6-2,6 mg/dl]) (Fig. 1), presentando el resto de iones niveles normales.

Ante la sospecha de síndrome de realimentación, se interroga al paciente sobre su estado nutricional. Refiere pérdida de peso no cuantificada durante el último año, asociada a descenso importante en la ingesta en contexto de consumo de tóxicos y de estar "constan-

temente" bajo los efectos de los mismos. Por este motivo, se inicia polivitamínico, fosfato de sodio y sulfato de magnesio, y se indica limitar la ingesta.

Pasadas 24 horas, se produce mejoría en las cifras de fósforo y magnesio, pero aparece hipopotasemia (2,91 mEq/l [VN: 3,5-5,5 mg/dl]), por lo que se añade potasio al tratamiento. Tras aumento de aportes de fosfato por reaparición de hipofosfatemia, mantiene buena evolución desde el punto de vista nutricional en los días siguientes (Fig. 1), permitiendo la reducción progresiva de aportes electrolíticos. Paralelamente, también presenta mejoría desde el punto de vista respiratorio y resolución de los edemas, recibiendo el alta hospitalaria tras 14 días de ingreso.

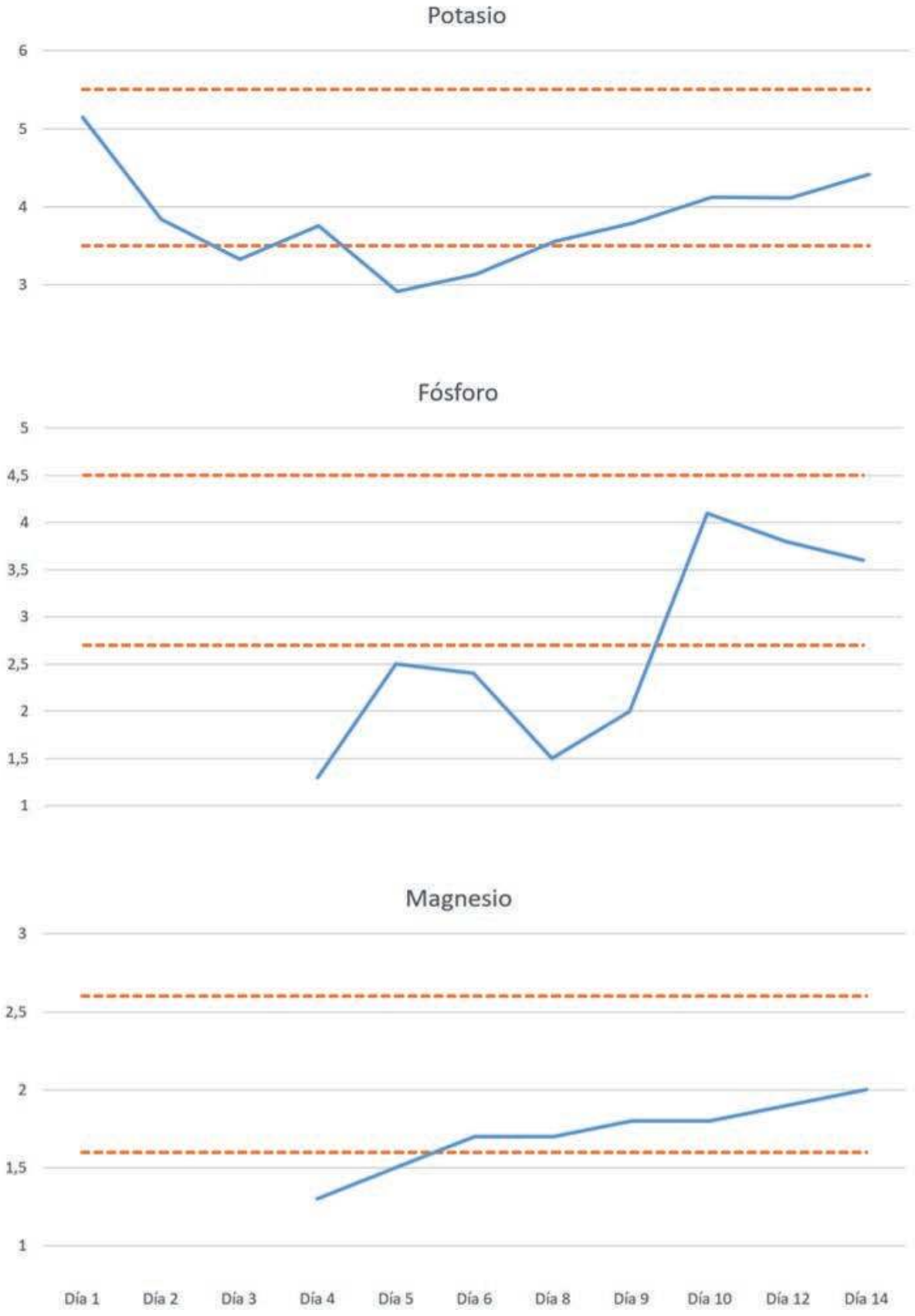
DISCUSIÓN

La Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) define el síndrome de realimentación como una alteración grave en el equilibrio hidroelectrolítico que ocurre en individuos desnutridos cuando la alimentación se inicia de manera demasiado agresiva tras un período de nutrición inadecuada. Asimismo, describe que los síntomas clínicos pueden incluir edematización por retención de líquidos, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias, insuficiencia respiratoria, encefalopatía y otras disfunciones orgánicas graves (1). Por su parte, la Sociedad Estadounidense de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN) propone una definición más concreta para el síndrome de realimentación y su clasificación de gravedad, que se resume en la siguiente tabla (2):

Tabla 1: ***Criterios diagnósticos del síndrome de realimentación propuestos por ASPEN (2)***

	Leve	Moderado	Grave
Disminución en los niveles séricos de uno o más electrolitos, entre fósforo, potasio y/o magnesio	10-20% menos	20-30% menos	>30% menos y/o disfunción orgánica como resultado de la disminución de cualquier electrolito y/o de la deficiencia de tiamina
Temporalidad	Desde horas hasta 5 días después de reiniciar o aumentar sustancialmente el aporte de energía en un individuo en riesgo (ej: alcoholismo crónico, desnutrición crónica grave o anorexia nerviosa)		

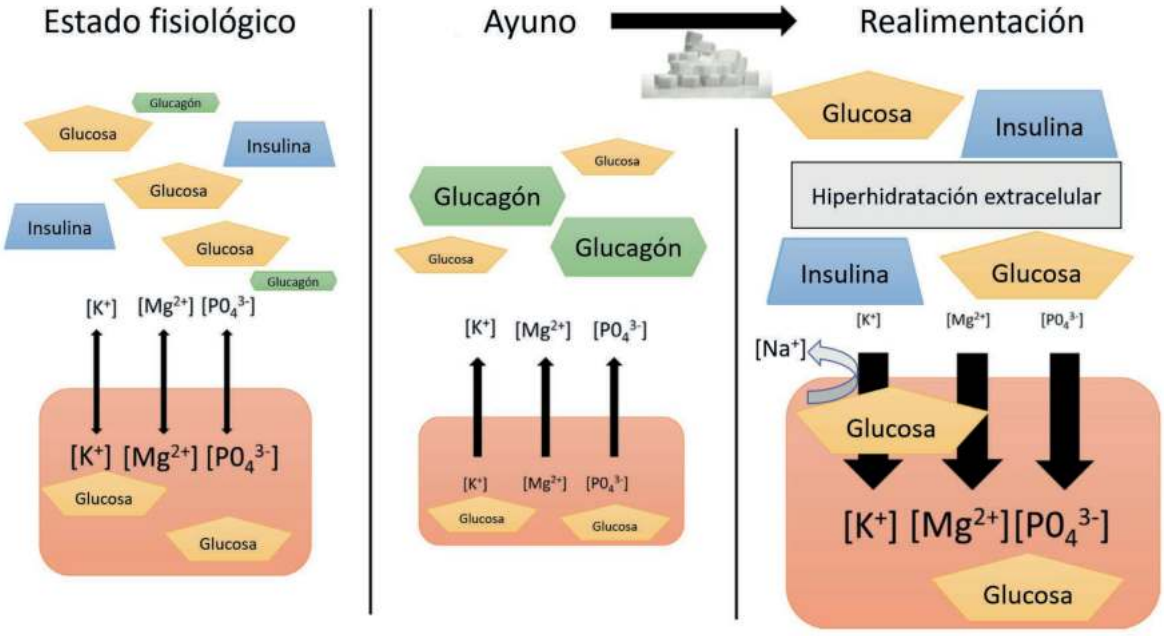
Fig. 1: *Evolución de las diferentes alteraciones electrolíticas del paciente durante el ingreso*



Teniendo esto en cuenta, el diagnóstico de síndrome de realimentación a posteriori en nuestro paciente parece claro: existió hipofosforemia, hipomagnesemia e hipopotasemia, ocurrió en los primeros 5 días del aumento de calorías en la dieta, y se trataba de un paciente en riesgo de desarrollar síndrome de realimentación, dada su adicción al alcohol y otros tóxicos. Sin embargo, estimar la gravedad es más complicado dado que, como ocurrió en este caso, no solemos disponer de niveles de fósforo ni magnesio al ingreso (el potasio llegó a disminuir un 50%, pero pudo verse influenciado por otros factores, como el tratamiento diurético intensivo con furosemida iv). Además, la disfunción orgánica de nuestro paciente no es fácilmente atribuible al síndrome de realimentación, ya que es superponible a la clínica que presentaba al ingreso.

Así, una de las dificultades para "tener en mente" este diagnóstico es la naturaleza inespecífica de sus manifestaciones clínicas (3,4). Sin embargo, tienen una explicación lógica. Durante el período de ayuno que precede a la realimentación, el organismo pasa a un estado catabólico, con disminución progresiva de las reservas intracelulares de electrolitos y vitaminas, aunque sus concentraciones séricas se mantienen estables (5). Cuando se inicia la realimentación, la secreción de insulina aumenta en respuesta y se produce un cambio al estado anabólico, con aumento del consumo intracelular de electrolitos (2,5) (Fig. 2). La hipofosfatemia es la alteración electrolítica más común (2), que, en un paciente con bajas reservas, origina un descenso en la producción de ATP (3) que puede conducir a una disfunción de los músculos respiratorios y progresar a insuficiencia respiratoria (2). Además, el mayor consumo celular de tiamina por aumento del metabolismo puede conducir a trastornos neurológicos (3). Por su parte, la retención de agua es secundaria a la reactivación brusca de la ATPasa de Na/K, que introduce potasio en las células originando un aumento del sodio en el espacio extracelular, que arrastra agua consigo (2,6). Todo ello pudo precipitar el estancamiento clínico del paciente tras un periodo inicial de mejoría.

Fig. 2: ***Fisiopatología del síndrome de realimentación. Modificación de imagen de: Mouillot T et al, Syndrome de renutrition inappropriée. La Revue de Médecine Interne. 1 de mayo de 2021;42:346-54 (5)***



Por otro lado, cabe destacar como dificultad añadida para llegar al diagnóstico que nuestro paciente no recibió nutrición artificial, de modo que no parecía probable, a priori, un aumento tan brusco en la ingesta oral de nutrientes de forma voluntaria. Sin embargo, pudo verse favorecida por la mejoría tras el tratamiento de la clínica inicial, cese de consumo de tóxicos y tratamiento preventivo del síndrome de abstinencia. Por tanto, aunque el riesgo de síndrome de realimentación es mayor con la alimentación enteral o parenteral en comparación con la ingesta oral (4), todas las vías de administración de calorías están implicadas en la aparición del síndrome de realimentación (1,3,4).

CONCLUSIÓN

El síndrome de realimentación es una entidad difícilmente reconocible dada la inespecificidad de sus manifestaciones clínicas y el decalaje que puede haber entre el inicio de la realimentación y dichas manifestaciones. Sin embargo, es fácil de prevenir si se atiende correctamente a los factores de riesgo, incluso en aquellos pacientes que no vayan a recibir nutrición artificial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clinical Nutrition. 1 de febrero de 2017;36(1):49-64.
2. da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, Adams SC, Berdahl GJ, Citty SW, et al. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. Nutrition in Clinical Practice. 2020;35(2):178-95.
3. Ponzo V, Pellegrini M, Cioffi I, Scaglione L, Bo S. The Refeeding Syndrome: a neglected but potentially serious condition for inpatients. A narrative review. Intern Emerg Med. 2021;16(1):49-60.
4. Reber E, Friedli N, Vasiloglou MF, Schuetz P, Stanga Z. Management of Refeeding Syndrome in Medical Inpatients. J Clin Med. 13 de diciembre de 2019;8(12):2202.
5. Mouillot T, Brindisi M-C, Chambrier C, Audia S, Brondel L. Syndrome de renutrition inappropriée. La Revue de Médecine Interne. 1 de mayo de 2021;42(5):346-54.
6. Stanga Z, Brunner A, Leuenberger M, Grimble RF, Shenkin A, Allison SP, et al. Nutrition in clinical practice-the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. Eur J Clin Nutr. junio de 2008;62(6):687-94.

Caso 67 POLINEUROPATÍA SENSITIVO-MOTORA BILATERAL ASOCIADA A DÉFICIT NUTRICIONAL

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Lucena Morales, C.J., Mateo Gavira, I.M., Larrán Escandón, L., Zayas Aguilar, I.; Sánchez Toscano, E.;, Aguilar-Diosdado, M.

- *UGC de Endocrinología y Nutrición, Hospital Puerta del Mar, Cádiz. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*

INTRODUCCIÓN

El tratamiento quirúrgico de la obesidad tiene una gran importancia para el control del peso y de comorbilidades asociadas. Las técnicas quirúrgicas las podemos dividir en tres grupos: técnicas restrictivas, técnicas malabsortivas y técnicas mixtas. El bypass gástrico en Y de Roux es una técnica mixta, efectiva a largo plazo, aunque no exenta de posibles complicaciones, algunas de ellas precoces y relacionadas con el postoperatorio; y otras tardías, relacionadas con la propia técnica realizada. Debido al componente de malabsorción, estos pacientes requieren un seguimiento a largo plazo para la detección precoz de déficits de macro y micronutrientes.

CASO CLÍNICO

Mujer de 41 años. Sin alergias medicamentosas. Antecedentes de obesidad grado III con índice de masa corporal (IMC) 47.34kg/m2, intervenida de Cirugía Bariátrica en el 2005 mediante "by pass gástrico en Y de roux". Hipertrigliceridemia previa resuelta tras la intervención. Intervenida de apendicitis aguda gangrenosa con peritonitis purulenta (2016).

Inicialmente, los primeros años tras la cirugía bariátrica, presenta evolución favorable ponderal (IMC postquirúrgico 26kg/m2) y nutricional. Realizaba adecuada suplementación nutricional inicial (complejo multivitamínico, módulo de proteínas, hierro oral y calcio/vitamina D). A partir de los 8 años de la cirugía, alterna períodos de estabilidad clínica con algunos episodios de desnutrición proteica y déficit de vitaminas y oligoelementos, que se manejaron ambulatoriamente intensificando el tratamiento domiciliario con suplementación nutricional oral (fórmula peptídica y módulos proteicos), vitaminas A, E, D, B6 y zinc con buena respuesta. En febrero de 2020, quince años después de la intervención, a pesar de no presentar cambios en el hábito intestinal (1 deposición diaria) ni pérdida pondera, desarrolla cuadro de edematización progresiva hasta raíz de muslos. Además, parestesias difusas en miembros inferiores y debilidad de musculatura proximal. Reconocía no haber tomado el módulo de proteínas ni suplementos orales durante varios meses, reintroduciéndolos al iniciar la clínica. A su vez, manifestaba sensación de plenitud, que le impedía mantener ingesta adecuada. En la analítica destacaba, anemia trastornos crónicos (Hemoglobina 9.4g/dl; hematocrito 29.6%), déficit de cobre, zinc, selenio, así como hipoalbuminemia (1,6 g/dl) (Ver tabla 1).

Tabla 1: ***Comparación de valores analíticos nutricionales al ingreso y previo al alta***

	Ingreso	Al alta	Referencia	Unidades
Proteínas totales	4,7	6	6,4-8,3	g/dL
Prealbúmina	3	10	16-38	mg/dL
Albúmina	1,6	2,2	3,5-5,2	g/dL
Hierro	38	371	50-170	mcg/dL
Ferritina	20,8	606	4,6-204,0	ng/mL
Transferrina	73	163	180-382	mg/dL
Cobre	40	84	70-155	mcg/dL
Zinc	21	49	68-114	mcg/dL
Vit B12	1062	895	187-883	pg/ml
Ácido fólico	9,4	4,3	3,1-20,0	ng/ml
Vitamina A	0,11	0,25	0,3-1,0	mg/L
Vitamina B1	4,1	9,1	3,5-9,9	mcg/dl
Vitamina B6	23,1	28,2	23,0-172,5	nmol/L
Vitamina E	3,1	13,2	5,0-20,0	mcg/ml
Selenio	35	39	60-120	mcg/L

Con el diagnostico de desnutrición proteica severa, fue ingresada para soporte nutricional parenteral y reposición de los déficits nutricionales presentes. En los primeros días del ingreso presenta descenso brusco de la hemoglobina y hematocrito (Hemoglobina 6.5g/dl; Hematocrito 20.4%) por lo que se realizó trasfusión de 2 concentrados de hematíes y estudio completo (TAC abdominal normal, Rx tórax, EGD y colonoscopia.) que descartó el sangrado como el origen de la anemia. En analíticas de control persiste hemoglobina en torno a 7- 8gr/dl con ferritina baja, por lo que se administra hierro intravenoso. En el electromiograma se detecta polineuropatía sensitivo-motora bilateral y simétrica de carácter axonal de grado intenso en miembros inferiores, asimismo rasgos miopáticos leves de predominio en musculatura proximal tanto de miembros inferiores como superiores.

Tras la suplementación de macro y micronutrientes vía oral y parenteral, al alta, presenta mejoría clínica evidente, con desaparición de los edemas y mejoría en los parámetros analíticos (ver tabla 1). Si bien, se mantuvo suplementación oral de todos los déficits presentados y se insistió en la importancia de mantener un seguimiento estrecho en nuestra unidad a largo plazo.

DISCUSIÓN

Nuestro caso pone de manifiesto la importancia de mantener una adecuada suplementación nutricional de por vida, en pacientes intervenidos de cirugía bariátrica malabsortiva y/o mixta a pesar de no presentar síndrome diarreico asociado. Los parámetros nutricionales al ingreso y previos al alta de la paciente se exponen en la tabla 1.

La desnutrición proteica es una de las complicaciones de macronutrientes más graves asociadas a procedimientos quirúrgicos de malabsorción, aunque también pueden ocurrir después del bypass gástrico en Y de Roux, como es el caso de nuestra paciente. Esta, puede desencadenarse tras distintas causas: disminución de la ingesta (por vómitos, diarreas, disminución de apetito), mala adherencia terapéutica a módulos de proteínas, malabsorción derivada de la propia técnica quirúrgica, entre otros. Es necesario realizar una correcta profilaxis asegurando una suplementación adecuada de proteínas de manera diaria. Aunque las necesidades proteicas no están claramente establecidas y deben evaluarse individualmente, los requerimientos promedios son de más de 60 gramos de proteínas al día (hasta 120gr/día cuando hay gran componente de malabsorción). Una vez haya aparecido la desnutrición proteica como complicación, en aquellos casos de hipoalbuminemia grave (<2 g/dl) con ede-

mas refractarios, puede ser necesario nutrición parenteral con administración de furosemida y albúmina intravenosa.

Por otro lado, no es infrecuente el desarrollo de anemia en estos pacientes. Generalmente, la anemia postcirugía bariátrica se debe a déficit de hierro, siendo más frecuente en las técnicas malabsortivas que en las restrictivas, ya que se absorbe principalmente en duodeno y yeyuno. La suplementación suele asegurarse en primer lugar por vía oral, pero en casos refractarios es recomendable administrar hierro por vía intravenosa (por ejemplo, hierro carboximaltosa), siendo mucho más eficaz que la administración de suplementos orales, que en ocasiones no es una estrategia suficiente para prevenir el desarrollo de la deficiencia de hierro.

Sin embargo, la anemia puede estar ocasionada por otros déficits, como el déficit de vitamina B12 o cobre, estando este último probablemente implicado en las manifestaciones clínicas de nuestra paciente. En el caso de anemia por déficit de cobre, esta puede ser microcítica, macro o normocítica. La absorción de cobre disminuye en presencia de un exceso de hierro, zinc o ácido ascórbico en la dieta. El cobre y el zinc se absorben de forma competitiva, por lo que deben monitorizarse estrechamente los niveles de cobre durante la suplementación con altas dosis de zinc. Las principales manifestaciones clínicas de niveles séricos bajos de cobre son principalmente hematológicas (anemia y neutropenia) y neurológicas (mieloneuropatía lo más frecuente). La neuropatía puede presentarse en forma de parestesias, tal y como ocurrió en el presente caso clínico. En algunos casos, puede añadirse miopatía. Cuando los síntomas neurológicos ocurren en el contexto del déficit de cobre, su suplementación debe asegurar por vía intravenosa (2-4 mg iv durante seis días), o a través de la nutrición parenteral.

En los casos de bypass gástrico, también ha sido descrito el déficit de zinc, ya que depende de la absorción de grasas. Puede presentar un amplio abanico de manifestaciones clínicas, entre las que destaca la hiporexia, cicatrización deficiente, lesiones cutáneas y úlceras por decúbito, cambios en el cabello, disgeusia, entre otros. La suplementación oral con zinc suele ser suficiente para cubrir las carencias, aunque en ocasiones es necesario asegurar el aporte a través de suplementos en la nutrición parenteral.

En lo relativo a las vitaminas liposolubles, se debe valorar el déficit de vitamina A sérica, que en ciertas ocasiones no se corresponden con las reservas totales de retinol sérico, ya que, en los casos de desnutrición proteica grave, puede aparecer falsamente disminuido. El déficit de zinc, necesario para su síntesis, también puede interferir. En nuestro caso clínico, aunque analíticamente la paciente presenta descenso en los niveles séricos de vitamina A, no presentó en ningún momento clínica asociada.

Finalmente, el déficit de selenio no es infrecuente en la cirugía bariátrica. Sus manifestaciones clínicas son la disfunción del músculo esquelético y miocardiopatía. También puede asociar deterioro de la función inmunitaria y anemia, además de tiroiditis, si bien esta última asociación no está claramente demostrada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goñi Goicoechea, Fernando. Moreno Rengel, Cristina. Tratamiento quirúrgico de la obesidad. Técnicas e indicaciones. Métodos endoscópicos. Manual Endocrinología y Nutrición de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.

2. Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures - 2019 update: cosponsored by American Association

of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for metabolic & bariatric surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists - executive summary. Endocr Pract. 2019;25(12):1346-1359. Doi:10.4158/GL-2019-0406

3. Schijns W, Boerboom A, de Bruyn Kops M, et al. A randomized controlled trial comparing oral and intravenous iron supplementation after Roux-en-Y gastric bypass surgery. Clin Nutr. 2020;39(12):3779-3785. doi:10.1016/j.clnu.2020.04.010

4. Massoure PL, Camus O, Fourcade L, Simon F. Bilateral leg oedema after bariatric surgery: A selenium-deficient cardiomyopathy. Obes Res Clin Pract. 2017;11(5):622-626. doi:10.1016/j.orcp.2017.05.004

Caso 68 RENUTRICIÓN COMO TRATAMIENTO

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Hevilla Sánchez, F.; Ruiz García, I.; Doulatram Gamgaram, V.K.

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

INTRODUCCIÓN

Acude a nuestra consulta mujer de 24 años con cuadro de dolor abdominal e intolerancia oral de meses de evolución asociando importante pérdida de peso y desnutrición calorico-proteica grave y sarcopenia. Múltiples pruebas analíticas, funcionales y de imagen fueron necesarias para hallar el diagnóstico. En este caso las recomendaciones dietéticas y la suplementación nutricional fueron fundamentales para resolver y tratar etiológicamente la patología de base de la paciente.

ANTECEDENTES MÉDICOS

No alergias medicamentosas conocidas,a productos sanitarios,no alergias o intolerancias a ningún alimento específico.

Vive con sus padres. Independiente para las actividades básicas de la vida diaria. Nivel cognitivo normal. Estudios completados hasta la E.S.O.Actualmente en paro.

Niega hábitos tóxicos.

Ausencia de hipertensión, diabetes o dislipemia.

Asma.

Bronquiectasias, en estudio por neumología, prueba del sudor con cloro en rangos normales. Tuvo un episodio de hemoptisis secundaria a las bronquiectasias.

Tratamiento habitual: Por su cuenta tomaba un producto de herboristería "para favorecer la digestión", Symbicort a demanda, levosulpirida 25mg a demanda.

ANAMNESIS

Acude por cuadro de dolor abdominal, náuseas e intolerancia oral desde hace 4 meses, asociando importante pérdida de peso. (Pérdida de 7 kg en 5 meses, lo que supone una pérdida del 16% del peso de base), con un peso actual de 37,4kg. No ha llegado a tener vómitos. Hábito intestinal normal. Asimismo refiere amenorrea desde hace 1 año.

Indagando en la anamnesis refiere inicio de obsesión por la alimentación saludable,pasando a adquirir comportamientos restrictivos. No dismorfofobia aparente, aunque labilidad emocional. Desea ganar peso.

Exploración física

- Tensión arterial 79/51, frecuencia cardíaca 60 latidos por minuto. Saturación de oxígeno basal 98%, 15 respiraciones por minuto.
- Talla: 1,54m
- Peso: 37,4kg
- IMC: 15,76
- Dinamometría de mano tipo Jamar: 12kg
- Masa muscular esquelética apendicular (determinada por bioimpedanciometría): 10,3kg

– Masa grasa (bioimpedanciometría): 7%
– Aceptable estado general. Consciente, orientada y colaboradora. Eupneica en reposo.
– Sensación asténica. Aspecto caquéctico. Bien hidratada y perfundida. Signo de Russell ausente.
– Auscultación cardiopulmonar: tonos netos, rítmicos, no se auscultan soplos. Murmullo vesicular conservado, sin ruidos sobreañadidos.
– Abdomen: excavado, blando y depresible. Molestias a la palpación difusa. No se palpan masas ni megalias. Murphy y Blumberg negativos. Ausencia de signos de irritación peritoneal. Ruidos hidroaéreos disminuidos.
– Extremidades inferiores sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda.

HISTORIAL NUTRICIONAL

Con estos datos, según los criterios GLIM la paciente cumple criterios fenotípico y etiológico desnutrición calorico-protéica severa (pérdida de >10% corporal en 4 meses, IMC de 15,7; secundaria a gran reducción de la ingesta por cuadro digestivo orgánico). Asimismo cumple criterios de sarcopenia (según los criterios de EWGSOP 2), ya que la paciente presenta baja fuerza muscular unida a baja masa muscular (determinadas mediante dinamometría y bioimpedancia respectivamente).

DATOS ANALÍTICOS

Bioquímica: Glucemia 76mg/dL, creatinina 0,7mg/dL, filtrado glomerular >90ml/min/1,73m2, iones en rango. Destaca hipoalbuminemia: 2,2g/L. PCR 51,7 mcg/g)
Fecalograma normal. Ausencia de bacterias o parásitos en heces. Anticuerpos de celiaquía,-gastritis atrófica autoinmune y anti nucleares negativos (Anticuerpos anti Células Parietales, anti Factor Intrínseco, anti Gliadina Peptidos Deaminados IgG, anti Transglutaminasa Tisular IgA, ANA) ; con inmunoglobulinas normales.
HLA Enfermedad Celíaca: "1 alelo DQ de riesgo positivo (DQ2.5)"

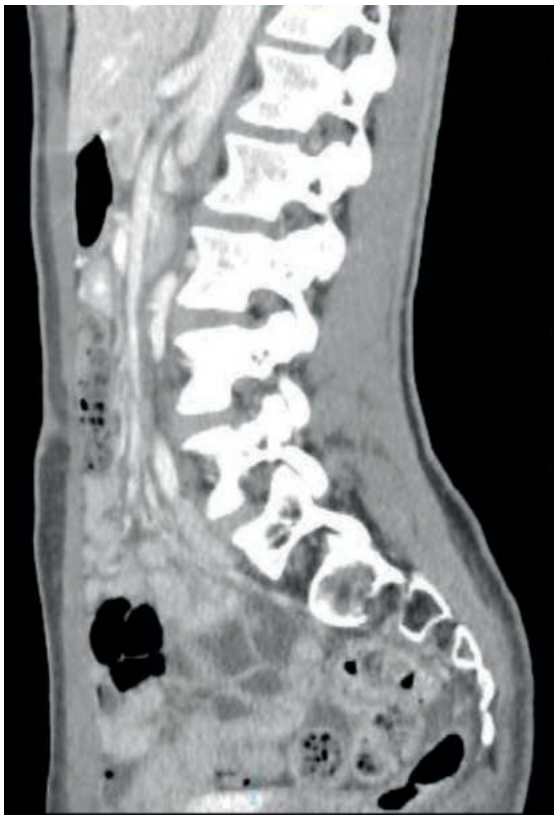
Antígeno de Helycobacter Pylori en heces negativo. Sangre oculta en heces x3 negativo.

Se solicitaron diversas pruebas radiológicas y de medicina nuclear:ecografía, TC, RMN, tránsito baritado, gammagrafía de vaciamiento gástrico que permitieron llegar al diagnóstico (junto al cuadro clínico, y tras descartar otras posibles causas con el resto de pruebas):

TC de abdomen con contraste

Cámara gástrica con restos de contenido alimenticio.
Ángulo aortomesentérico disminuido (14°).

Figura 1



Tránsito baritado esofagogastroduodenal

Esófago de calibre y motilidad normal sin evidencia de hernia de hiato ni reflujo gastroesofágico durante la exploración.

Estomago con buena motilidad y vaciamiento sin alteración del patrón mucoso.

Bulbo y 2ª porcion duodenal dilatadas con cambio de calibre en la 3ª porcion duodenal y ondas antiperistálticas proximales a la estenosis , sin alteraciones del patron mucoso.

Asas de intestino delgado con buena motilidad, de calibre normal y sin alteración del

patrón mucoso ni defectos de repleción significativos.

Conclusión:

Hallazgos que sugieren Sindrome Wilkie.

Figura 2

Gammagrafía de vaciamiento gástrico (Tc99m.Coloide)

Se obtiene una curva inicial con un nivel de eliminación gástrica de 7% a 1 h,severamente disminuido.

Según los cálculos de ajuste lineal, el ritmo de vaciamiento es de 0.2 % por minuto. La

eliminación del total del alimento administrado se produce a los 500 minutos desde el

inicio del estudio, (V.N. <75 min).

Conclusión: **Vaciamiento severamente disminuido.**

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO

La paciente ingería alimentos con escaso aporte energético y proteico, priorizando líquidos y dieta blanda ya que parecía tolerarla mejor como: zumos, caldos, leche...

Debido a la ausencia de alteraciones iónicas, estabilidad hemodinámica; a una estabilización en la pérdida de peso (había llegado a un peso mínimo de 35kg y estaba recuperando peso),se opta por tratamiento conservador en domicilio, se dan recomendaciones nutricionales para aliviar síntomas y aumentar calorías:dieta blanda/triturada según tolerancia, fraccionamiento de comidas a lo largo del día, se le explicó como seleccionar alimentos para aumentar calorías en la dieta pero evitando aquellos alimentos que pudieran causar mayor enlentecimiento del vaciado gástrico o una compleja digestión, higiene postural durante la ingesta y posteriormente,etc. Así como se pautó suplementación oral con suplementos hipercalóricos hiperproteicos para aumentar y suplir la ingesta total que se había visto muy

disminuida, y recuperar peso. También se suplementó con colecalciferol para repletar los niveles de vitamina D. Se le indicó que en caso de no conseguir aumentar el peso, o continuar con clínica que le imposibilitara la adherencia terapéutica acudiera para ingreso. También se realizó interconsulta con Unidad de Salud Mental valorar la actitud obsesiva subyacente con la comida y descartar algún trastorno dismórfico o de la conducta alimentaria que se pudiese haber pasado desapercibido, que no nos haya querido contar la paciente. Se realizaron citas mensuales (proporcionando a la paciente un horario de atención sin cita por si ocurría alguna incidencia), donde se objetivo ganancia progresiva de peso que llevó acompasada disminución de la sintomatología y una mejoría en la composición corporal y normalización de la hipoalbuminemia. En los siguientes 3 meses la paciente llegó a estabilizarse con un peso de 51,3kg (IMC 21,6).

Esta ganancia de peso y mejoría en la sintomatología conllevó a una mejora en la calidad de vida, en una mayor actividad física diaria y a una mayor fuerza, consiguiendo una dinamometría de 17kg y una masa muscular esquelética apendicular de 14,4kg (cerca de superar el punto de corte).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este caso, un rápido diagnóstico permitió un buen resultado con tratamiento conservador, evitando ingreso y una eventual cirugía. Asimismo el diagnóstico de desnutrición grave y sarcopenia permitió elegir el tratamiento nutricional más adecuado. En este caso la prioridad era ganar peso más rápidamente para atajar el problema de raíz, por lo que el ejercicio físico que pudiera aumentar el gasto calórico no estuvo contemplado en una primera instancia; por tanto una dieta hipercalórica e hiperproteica acomapañada de suplementación parecía lo más idóneo. El síndrome de Wilkie o síndrome de la arteria mesentérica superior es una entidad poco frecuente, situándose con una incidencia de 0,2% en 6000 estudios radiológicos; que continúa siendo un síndrome poco conocido, el infradiagnóstico puede poner a un paciente en peligro de sufrir complicaciones serias, por lo que se requiere que el médico guarde un alto índice de sospecha diagnóstica ante esta patología. La teorías más aceptada como factor desencadenante es la pérdida o disminución de la grasa mesentérica que sirve como cojinete entre la aorta y la arteria mesentérica superior secundaria a pérdida de peso.Es más frecuente en mujeres y adultos jóvenes y la mayoría de los casos se presentan después de una pérdida ponderal importante. La tomografía computada tiene sensibilidad y especificidad cercanas al 100% para realizar el diagnóstico, cuando se cumplen los siguientes criterios: 1) obstrucción abrupta en la tercera porción del duodeno, con peristalsis activa, 2) un ángulo aortomesentérico menor a 25°, particularmente cuando la distancia de la aorta a la arteria mesentérica es ≤8 mm.El tratamiento oportuno confiere un buen pronóstico la mayoría de las veces.

BIBLIOGRAFIA

– González Hermosillo-Cornejo D, Díaz Girón-Gidi A, Vélez-Pérez FM, Lemus-

– Ramírez RI, Andrade Martínez-Garza P. Síndrome de Wilkie. Reporte de un caso. Cir Cir. 2017;85(1):54–9.

– Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr. 2019;38(1):1–9

– Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al.Sarcopenia: revised

European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(1):16–31.

– N.D. Merrett, R.B. Wilson, P. Cosman, A.V. Biankin. Superior mesenteric artery syndrome: Diagnosis and treatment strategies.J Gastrointest Surg, 13 (2009), pp. 287-292

– Shefali, P. Harshad. Superior mesenteric artery syndrome.Surgery, 153 (2013), pp. 601-602

– R. Makam, T. Chamany, V.S. Potluri, P.J. Varadaraju, R. Murthy. Laparoscopic management of superior mesenteric artery syndrome: A case report and review of literature. J Minim Acces Surg, 4 (2008), pp. 80-82

Caso 69 MÁS ALLÁ DE LA SOSPECHA INICIAL EN LA ACIDEMIA PROPIÓNICA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Canelo Moreno, J.M.; Dios Fuentes, E.; Amuedo Domínguez, S.; De Lara Rodríguez, I.; Piñar Gutierrez, A.; Oulad Ahmed, B.; González Gracia, L.; Hernández Reina, C.; Rodríguez Taltavull, E.; Soto Moreno, A.; Venegas, E.

- *Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.*

INTRODUCCIÓN

La acidemia propiónica (AP) es una enfermedad rara (incidencia entre 1:48.000-61.000), hereditaria y causada por deficiencias en la actividad de la propionil CoA-carboxilasa. Esta enzima interviene en el metabolismo del propionato derivado de la degradación de los aminoácidos (AA) de cadena ramificada como la valina, e isoleucina y también de la treonina y metionina, permitiendo el paso de propionil-CoA a metilmanolil-CoA utilizando como cofactor la biotina. Este propionil-CoA también proviene de la fermentación anaeróbica de los hidratos de carbono por las bacterias intestinales y de la degradación de ácidos grasos de cadena impar y cadenas laterales del colesterol.(1,2)

La afectación clínica es consecuencia del acúmulo de metabolitos tóxicos derivados del propionil CoA: ácido 2-metilcítrico, ácido propiónico, ácido 3-hidroxipropiónico y de la hiperamoniemia por inhibición de la N-acilglutamato sintasa en el ciclo de la urea. La forma de debut más frecuente suele ser la forma neonatal grave (70%). Ocurre en la primera semana de vida tras la saturación de la vía metabólica por los AA de cadena ramificada. Cursa con una acidosis metabólica severa con cetosis e hiperamonemia. Los primeros síntomas son inespecíficos y de tipo intoxicación similar a una sepsis neonatal. Las formas de comienza tardío generalmente aparecen tras una descompensación metabólica por algún precipitante, previamente podrían presentar síntomas larvados como fallo de medro, vómitos recurrentes, hiporexia o aversión a alimentos con proteínas. Las complicaciones crónicas involucran a diversos sistemas: nervioso, hematológico, digestivo, cardiológico o renal.(1,2)

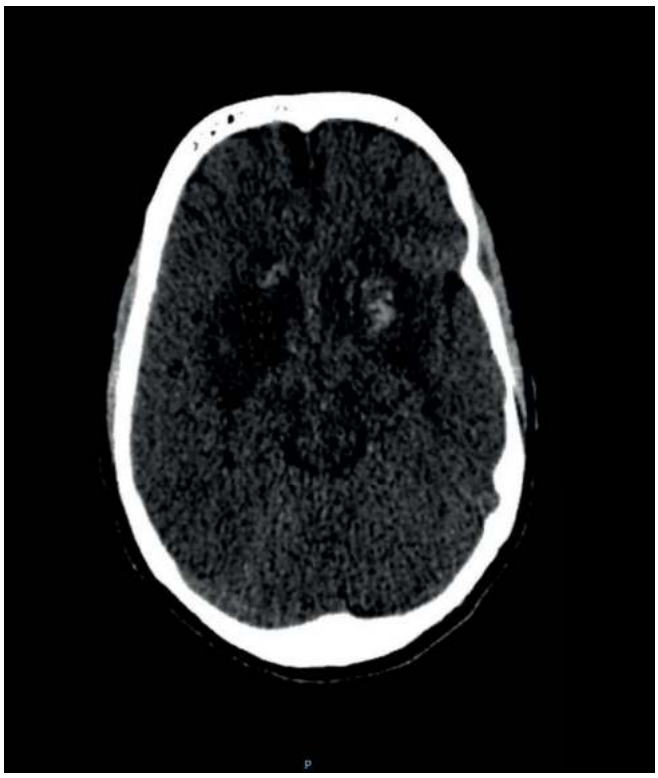
Durante las últimas décadas los avances en la atención clínica han mejorado la supervivencia de estos pacientes que ahora llegan a la edad adulta debido a un mayor conocimiento sobre la fisiopatología, el uso de detoxificadores y a un diagnóstico precoz (cribado neonatal ampliado), que ha favorecido la implementación rápida de tratamiento dietético-nutricional. Una mayor supervivencia conlleva a un aumento de las complicaciones y morbimortalidad. (1,2)

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 24 años con antecedente personal de AP de diagnóstico en el primer año de nacimiento tras una forma de debut neonatal. Realizaba dieta controlada en proteínas y tratamiento con fórmulas específicas (3 sobres de MMA/PA express) además de biotina 5 mg/12h, carnitina 4 g al día, ácido fólico 5mg/24h, metronidazol 125 mg 10 días al mes y levetiracetam por neurología. Acude a Urgencias por empeoramiento

del estado general, bajo nivel de consciencia, escasa ingesta, vómitos junto con pérdida de peso. Había realizado la semana previa al ingreso, tratamiento con antibioterapia empírica por diagnóstico de bronquitis por lo que se solicitó una tomografía axial computarizada (TAC) urgente con diagnóstico de bronconeumonía e ingresa en planta. La analítica inicial no presenta hipoglucemia, hiperamoniemia ni acidosis metabólica y el aminograma era normal. Ante la persistencia del bajo de nivel de consciencia, se comienza con fluidoterapia con suero glucosado al 10% además de carnitina 1g/8h y cofactores como biotina y tiamina y un suplemento vitamínico. Tras cuadro de insuficiencia respiratoria precisó ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Dado el deterioro neurológico sin elevación de amonio plasmático, se solicitó un TAC craneal urgente dónde se observaron lesiones hipointensas con transformación hemorrágica en los ganglios basales compatibles con ictus metabólico *(figura1)*. Durante el ingreso prolongado en UCI precisó de soporte nutricional enteral a través de sonda nasogástrica (SNG). El objetivo fue alcanzar los requerimientos calóricos y proteicos evitando descompensaciones hiperamoniemicas. Para ello se combinaron fórmulas renales bajas en proteínas *(Nepro LP)* aportando 18 g de proteína natural y 800 kcal, fórmulas exentas de proteínas *(PFD1)* 530 kcal y fórmulas específicas para la AP *(XMTVI Maxamum)* 39 g de equivalente proteico y 297 kcal. Además, desde el inicio se mantuvo la fluidoterapia con suero glucosado al 10%, en un principio 1000ml (100g de glucosa) al día y posteriormente se pudo ir reduciendo a medida que se introducían las distintas fórmulas. Con un aporte calórico total en situación estable de 1827 kcal y un aporte de proteínas de 1,38 gramos de proteína/kg. El ingreso en UCI fue prolongado, de 54 días con necesidad de ventilación mecánica invasiva, posterior traqueostomía con dificultad de "destete" y aparición de infecciones nosocomiales. Tras su pase a planta, presentó mejoría de la clínica neurológica con buen nivel de consciencia, obedeciendo órdenes sencillas, y comenzó a deambular con andador. Mantenía disfagia neurógena por lo que se mantuvo el soporte nutrcional por SNG. Comenzó tratamiento por rehabilitación y actualmente, la paciente es parcialmente dependiente y se ha conseguido retirar la nutrición enteral mejorando de forma paulatina el estado nutricional.

Figura 1: ***Lesiones isquémicas en los ganglios basales con transformación hemorrágica***



DISCUSIÓN

El caso de la paciente corresponde a una complicación aguda de la AP como es el ictus metabólico, sin datos de descompensación metabólica previa. El término de ictus metabólico corresponde a un déficit neurológico central agudo, que se asocia frecuentemente a una descompensación metabólica subyacente, y que no puede ser atribuido a la hipoxemia o

a insuficiencia vascular. Los infartos metabólicos, comprometen generalmente el área de los ganglios basales. No existe un manejo específico para los ictus metabólicos. Existe poca evidencia sobre la fisiopatología detrás de la afectación neurológica. Se han propuesto diversos mecanismos resultantes de la hiperamoniemia o la inhibición del ciclo de Krebs y la acumulación de radicales libres secundariamente a la saturación de la cadena mitocondrial por metabolitos tóxicos. En otros casos se ha observado en los estudios de imagen, edema vasogénico y afectación de la barrera hematocefálica, con proliferación vascular. En otras acidemias orgánicas, como la acidemia glutárica tipo I se ha descrito también la generación de edema cerebral con isquemia secundaria y fallo mitocondrial que darían lugar a la lesión de los ganglios basales.(3,5)

El control de la ingesta proteica y la administración de energía suficiente para mantener el anabolismo constituyen el pilar fundamental del tratamiento nutricional. La ingesta de proteínas naturales debe cubrir los requerimientos mínimos sin sobrepasar el techo de tolerancia individual. Según la tolerancia individual de cada paciente, puede ser necesario completar la ingesta con fórmulas exentas de los AA limitados. Estas fórmulas pueden contener también macro y micronutrientes, contribuyendo al aporte dietético total. Otro objetivo de la terapia nutricional es evitar el ayuno como fuente de catabolismo. En adultos no se deben superar tiempos de ayunas mayores a 6-8 horas.(1,2,6,7) En nuestro caso, la utilización de suero glucosado permitió inicialmente, evitar el tiempo de ayunas y además aporte de calorías. Ante la imposibilidad de nutrición por vía oral la fórmula enteral *Nepro LP* fue utilizada a través de SNG como fuente de proteínas naturales, así como de hidratos de carbono y lípidos, pero al estar limitada en proteínas evitaba saturar la vía metabólica. La administración de la fórmula especifica *XMTVI Maxamum* permitió complementar el aporte de proteínas con otros macro y micronutrientes. Por último, para alcanzar y cubrir requerimientos calóricos y de hidratos de carbono/lípidos se utilizó *PFD1*.

En conclusión, el ictus metabólico sin descompensación metabólica subyacente es una entidad poco conocida en la AP. Por ello, debemos conocer mejor la fisiopatología de las complicaciones para poder prevenir y tratar de forma precoz. Es esencial un tratamiento adecuado de la descompensación metabólica aguda y consensuar protocolos y optimizar tratamiento nutricional urgente en pacientes adultos. En pacientes con acidemias orgánicas, ante un déficit neurológico agudo sin hiperamoniemia, debemos descartar un ictus metabólico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanjurgo P, Baldellou A, Couce L, Aldámiz-Echevarría L, Concepción M, Domingo González-Lamuño G-J. Enfermedades metabólicas hereditarias. 2014;509–18.
2. Forny P, Hörster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: First revision. J Inherit Metab Dis. 2021;44(3):566–92.
3. Sivananthan S, Hadžić N, Dhawan A, Heaton ND, Vara R. Fatal metabolic stroke in a child with propionic acidemia 11 years post liver transplant. Am J Transplant. 2021;21(4):1637–40.
4. Schreiber J, Chapman KA, Summar ML, Mew NA, Sutton VR, MacLeod E, et al. Neurologic considerations in propionic acidemia. Mol Genet Metab. 2012;105(1):10–5.
5. Almuqbil M, Chinsky JM, Srivastava S. Metabolic Strokes in Propionic Acidemia: Transient Hemiplegic Events Without Encephalopathy. Child Neurol Open. 2019;6:2329048X1987324.
6. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed

guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. Orphanet J Rare Dis. 2014;9(1):1–36.

7. Alcalde, C; Aldámiz-Echevarría, L; Andrade, F; Arranz, J. A; Arrieta, F; Artuch R et al. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos de metabolismo [Internet]. AECOM (Asociación Española para el estudio de errores congenitos del metabolismo). 2018. 352 p.

Caso 70 EL MISTERIOSO CASO DE DESNUTRICIÓN EN LA ALPUJARRA GRANADINA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

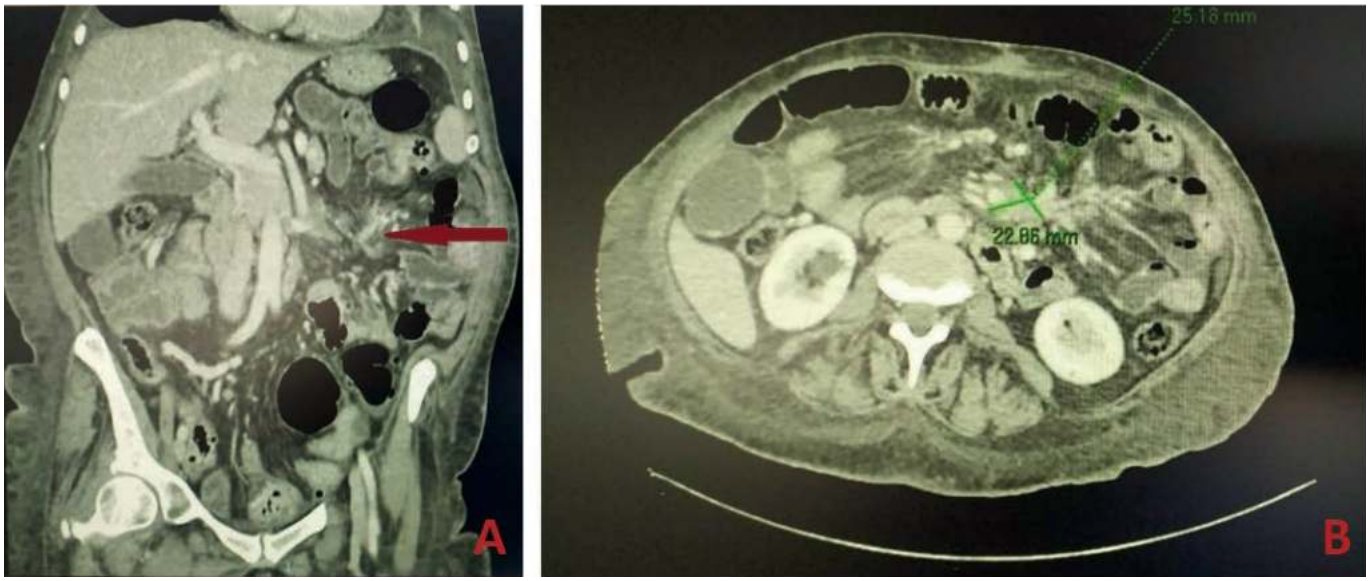
Andreo López, M. (1); López-Mezquita, E. (1); Anguita Santos, F. (2); García Sánchez, J. (1); Redondo Torres, E. (1); De la Hera Fernández, J. (2); Fdez. Soto, M. (1)

- *Hospital Universitario San Cecilio, PTS, Granada.*
  (1) UCG Endocrinología y Nutrición Clínica.
  (2) UCG Medicina Interna.

Mujer 58 años exfumadora, con antecedentes de HTA bien controlada, DM tipo 2 con excesivo control metabólico (HbA1c 3.5%), anemia carencial (ferropenia y déficit de B12) y mesenteritis retráctil de tres años de evolución, de causa no filiada, se realizó estudio completo, incluso, laparatomía exploratoria sin concluir etiología. Tratamiento habitual: enalapril 20 mg/24h, furosemida 40 mg/6h, hierro IV, cianocobalamina IM, metformina 850mg/8h, prednisona 5mg/ 24h y colchicina 2 mg/24h.

Seguimiento en consulta de Nutrición desde hace 4 meses por desnutrición relacionada con la enfermedad según criterios GLIM. Destaca pérdida de peso progresiva (31% en 5 años) acentuada por clínica digestiva intermitente (dispepsia, dolor abdominal post-ingesta, deposiciones líquidas sin productos patológicos). En última revisión, muy postrada con intolerancia oral, anorexia, despeños diarreicos explosivos, aumento del perímetro abdominal y progresiva edematización en MMII. A la exploración, lengua depapilada, xerosis cutánea, pelo ralo, edema de pared abdominal, dolor generalizado a la palpación abdominal superficial y a la, profunda, masa epigástrica mal definida. A la auscultación, destacan crepitantes bibasales. Antropometría (edematizada): peso habitual: 98 kg y actual: 68.5 kg; talla: 148 cm; IMC: 32.4 kg/m2. Circunferencia pantorrilla (CP): 40 cm. Dinamometría 6 kg. Test SPPB 2

Imagen 1A y 1B: ***Corte coronal y transversal, respectivamente, de masa retráctil en el TC***

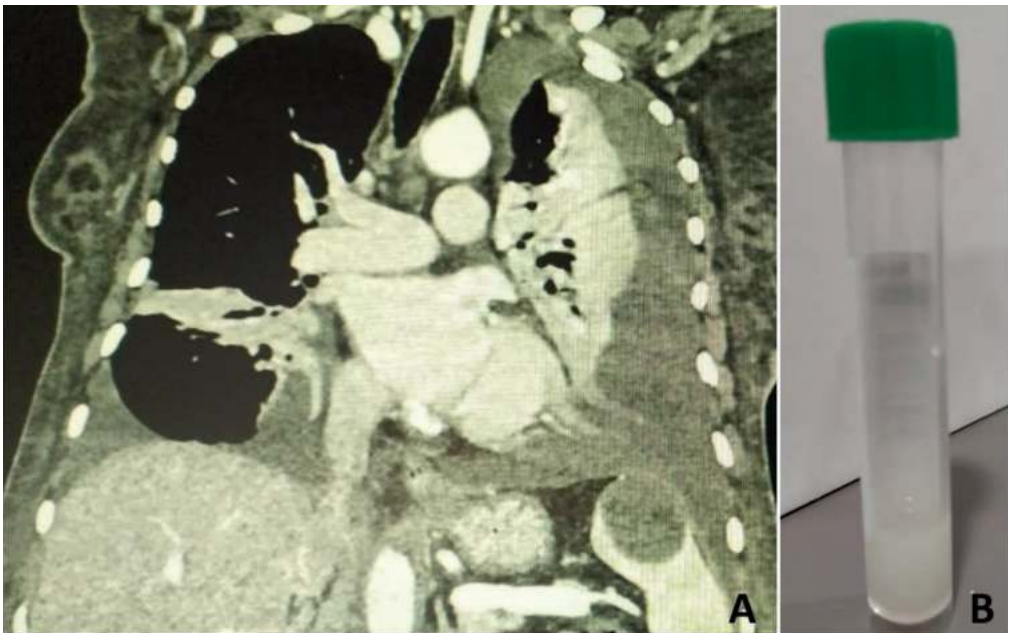


puntos (test levantarse silla: 19sg). Bioimpedancioeléctrica (BIVA): ángulo de fase (PhA) 3. 3°, ángulo fase ajustado (SPA) -2.2. Ecografía nutricional del músculo: eje Y 0.65, área 0.97 y circunferencia 4.19. En analítica, glucemia 83 mg/dl, creatinina 0.37 mg/dl, albúmina 2 g/dL, colesterol total 97 mg/dl, triglicéridos 84 mg/dl, perfil hepatobiliar e ionograma en rango de normalidad salvo magnesio 1.65 mg/dl, 25-hidroxivitamina-D 5.2 mg/dl, B12 81 pg/ml, prealbúmina 15.9 mg/dl, IgM 35 mg/dl (40-230) e IgG 253 mg/dl (700-1600). Sistemático de orina con cuerpos cetónicos de 20. Hemoglobina 11.4 g/dL, recuento de hematíes disminuido, macrocitosis y linfopenia. Endoscopia digestiva alta: mucosa blanquecina en duodeno sugerente de congestión linfática. Tomografía computerizada (TC): leves derrame pleural derecho y ascitis junto a masa retráctil de 23*25 mm que rodea a vasos mesentéricos sin condicionarlos. PET-TC: tres focos hipermetabólicos mesentéricos sugerentes de adenopatías o granulomas.

Se decide ingresar y completar el estudio junto con el servicio de Medicina Interna. Se instauró tratamiento con nutrición parenteral total (NPT) individualizada y furosemida intravenosa consiguiendo la resolución completa de los edemas y derrame pleural. Entre las nuevas pruebas realizadas, la endoscópica era compatible con gastritis crónica y fondo de saco ciego amplio que hacía imposible el paso del endoscopio a través de la válvula ileocecal. La anatomía patológica (AP) de las biopsias tomadas a distintos niveles mostraba únicamente inflamación cronificada. Analíticamente destacar la positividad de anticuerpos anti-celulas parietales y el estudio fecal positivo para parásitos, Strongyloides stercolaris (parásito intestinal). Tras recibir el tratamiento correspondiente para esto, la paciente experimentó marcada mejoría en la clínica digestiva consiguiendo ingesta oral normal y reganancia ponderal (peso 55 Kg al alta).

Tres meses después reingresa por edematización generalizada, disnea progresiva y sintomatología digestiva similar a la previa que le impedía la tolerancia oral. Estable hemodinámicamente. Analítica, glucosa 86 mg/dl, creatinina 0.38 mg/dl, albúmina 2.8 g/dl, pro-BNP 547 pg/ml, PCR 3.1 mg/L, prealbúmina 16.3 mg/dl, hemoglobina 11.3 g/dL y linfocitos 870. Coagulación sin alteraciones. Estudio del líquido pleural compatible con quilotórax.

Imagen 2A: ***Quilotórax izquierdo.*** ***2B:*** ***Líquido pleural tras toracocentesis diagnóstica***



Se pautó NPT, dieta absoluta y furosemida intravenosa con resolución parcial del cuadro pues persistía la clínica digestiva tras la introducción de dieta oral (exenta de grasas). Se descartó re-infestación por Strongyloides stercolaris; aunque, se administró dosis empírica dada la mejoría previa, sin éxito. Análisis de composición corporal post-depleción: peso al ingreso edematizada: 59 kg, seco: 46.3 kg (1 semana después). SARC-F: 7 puntos. CP 28 cm, ASMI 4.29 kg/m2, PCT 13, CMB 18.6. Dinamometría 11 kg. BIVA: PhA 3. 5°. Ecografía nutricional muscular: eje Y 0.85, circunferencia 5.15 y área 1.37. Ecocardiografía: Hipoquinesia global leve, fracción de eyección ligeramente deprimida. Sugerente de alteración de la relajación/ disfunción grado I. En el nuevo TC, sin cambios a nivel de la masa mesentérica.

Imagen 3: ***Ecografía nutricional muscular***

Ante el hallazgo de quilotórax y ausencia de mejoría en los síntomas digestivos, relacionados ambos con la masa retráctil como primera posibilidad, se decidió intervención quirúrgica (resección de meso y 50-60 cm de yeyuno). La AP descartó lesión maligna y confirmó el diagnóstico de mesenteritis. En yeyuno, diverticulosis (probablemente por compresión mecánica ejercida por la masa), adenomas tubulares y linfadenitis crónica reactiva en ganglios aislados. PAS negativo, no incremento de IgG4. En el postoperatorio, mejoría drástica con normalización del hábito intestinal e ingesta oral de hasta el 75% de requerimientos nutricionales. Al alta (dos semanas post-cirugía) el peso seco era 49.9 kg, SARC-F: 2 puntos y dinamometría 15 kg.

Al mes, re-ganancia ponderal de 2,5 kg (peso seco: 52.4 kg) con aceptable tolerancia a dieta exenta de grasas y mínimo aporte de triglicéridos de cadena larga (48 g/día) el resto en forma de cadena media. Ausencia de clínica digestiva y edemas y auscultación pulmonar sin alteraciones. Dinamometría 16 kg. Test levantarse de la silla: 22 segundos.

DISCUSIÓN

La mesenteritis retráctil/esclerosante es un trastorno fibroinflamatorio crónico que suele afectar a la raíz del mesenterio del intestino delgado. Se diagnostica comúnmente entre la quinta y séptima décadas de vida. La histología es confirmatoria, aunque, variable por procesos inflamatorios inespecíficos de la grasa mesentérica que pueden conducir a la retracción y/o fibrosis[1].

El espectro de manifestaciones clínicas es amplio desde asintomático a abdomen agudo. Los síntomas más comunes son dolor abdominal, naúseas/vómitos, diarrea, estreñimiento y pérdida de peso[2].

La etiopatogenia supone un reto siendo una amplia mayoría, idiopáticas. Se proponen al menos cuatro procesos patológicos: cirugía/ trauma abdominal, fenómeno autoinmune, proceso paraneoplásico e isquemia/infección[3]. En este caso, la cirugía se realizó posterior al diagnóstico por imagen. El fenómeno autoinmune se descartó dada la negatividad en las

pruebas bioquímicas realizadas y la escasa respuesta a corticoides e inmunosupresores. El proceso paraneoplásico al examen de la pieza quirúrgica fue negativo. En relación con la causa infecciosa existe muy poca evidencia y, fundamentalmente, asociadas a infecciones crónicas por tuberculosis, Whipple y sífilis; no obstante, la duda razonable resulta con la infestación detectada[4].

La parasitosis producida por Strongyloides Stercoralis (que se replica en el huésped durante años de forma asintomática) puede producir malabsorción y peritonitis por la inflamación que supone la invasión de ganglios mesentéricos/retroperitoneales (reservorio) por las larvas. Sin embargo, la ausencia de Strongyloides en la pieza quirúrgica y la eventualidad de los hechos incita a pensar que la corticoterapia empírica (factor predisponente) puso de manifiesto la strongyloidiasis y exacerbó la clínica digestiva[5].

Un 14% de los casos de mesenteritis retráctil presentan ascitis quilosa asociando de forma muy aislada, quilótorax. Estos hallazgos se explican por obstrucción-ectasia linfática; incluso, el líquido ascítico se puede redistribuir desde la cavidad abdominal a la pleural por defectos diafragmáticos. La pérdida de linfa favoreció la malnutrición y el déficit inmunológico[6].

La desnutrición de la paciente se debe fundamentalmente a la mesenteritis retráctil por la clínica digestiva que le produce y la malabsorción secundaria a la congestión linfática mesentérica. Como agravantes, la infestación y el quilotórax.

Hay que destacar que entre los criterios del consenso GLIM que diagnostican la desnutrición, se cumplen todos los criterios etiológicos y los fenotípicos salvo el índice de masa corporal, parámetro cada día más cuestionado entre las sociedades internacionales como marcador diagnóstico de desnutrición.

La impedanciometría reveló un PhA y SPA alarmantes que traducía probable mala evolución y aumento del riesgo de mortalidad[7].

La desnutrición grave relacionada con la enfermedad y sarcopenia confirmada parecía debida a la mesenteritis retráctil idiopática o secundada/ agravada por la infestación de Strongyloides stercolaris. Revestía gran importancia una actitud terapeútica agresiva y rápida que resolviese el cuadro dada la gravedad de la desnutrición que aumentaba el riesgo de muerte. Es fundamental identificar y tratar la desnutrición y sus potenciales causas para evitar desenlaces fatales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vlachos K, Archontovasilis F, Falidas E, Mathioulakis S, Konstandoudakis S, Villias C. Sclerosing Mesenteritis: Diverse clinical presentations and dissimilar treatment options. A case series and review of the literature. Int Arch Med. 2011 Jun 2; 4:17.
2. Green MS, Chhabra R, Goyal H. Sclerosing mesenteritis: a comprehensive clinical review. Ann Transl Med. 2018 Sep;6(17):336.
3. Vlachos K, Archontovasilis et al. Mesenteritis esclerosante: Diversas presentaciones clínicas y disímiles opciones de tratamiento. Serie de casos y revisión de la literatura. Int Arch Med 2011; 4:17.
4. Ramdial PK, Hlatshwayo NH, Singh B. Strongyloides stercoralis mesenteric lymphadenopathy: clue to the etiopathogenesis of intestinal pseudo-obstruction in HIV-infected patients. Ann Diagn Pathol. 2006 Aug;10(4):209-14.
5. Parraga M et al. Duodenitis por strongyloides stercoralis simulando lesion polipoide de duodeno. (2011) Gen, 65(1), 57-58
6. Brenda L et al. Transudative Chylothorax Associated With Sclerosing Mesenteritis. Respir Care 2010;55(4):475– 477.
7. Di Vincenzo O et al. Bioelectrical impedance analysis (BIA) -derived phase angle in sarcopenia: A systematic review. Clin Nutr. 2021 May;40(5):3052-3061

Caso 71 DISFAGIA Y OBESIDAD SARCOPÉNICA COMO CONSECUENCIAS NUTRICIONALES DE DERMATOMIOSITIS PARANEOPLÁSICA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Fernández Medina, B.; Guirado Peláez, P.; Montero Madrid, N.; Fernández Valero, A.; Tinahones Madueño, F.J.

- *Hospital Virgen de la Victoria, Málaga.*

INTRODUCCIÓN

Mujer de 71 años con antecedentes de obesidad, HTA, prediabetes, hernia de hiato, hipotiroidismo autoinmune y EPOC.

Ingresa con clínica de astenia y debilidad muscular de dos semanas de evolución con la aparición de lesiones dérmicas en frente, ambas regiones malares, zona del escote y la espalda y manos, asociando disfagia de predominio a sólidos.

DESARROLLO DEL CASO

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Tras biopsia cutánea y marcadores de autoinmunidad es diagnosticada de dermatomiositis Tif positivo con afectación muscular y esofágica iniciándose tratamiento con prednisona, azatioprina e hidroxicloroquina. Presenta adenopatías patológicas con captación en PET y elevación de ca 125.

Tránsito baritado esófago-gastro-duodenal con técnica de doble contraste, presentando alteración de la deglución en fase faríngea, con retención de contraste a nivel de las valléculas y penetración de contraste a nivel laríngeo presentando leve broncoaspirado. Trastornos motores esofágicos (ondas terciarias).

En TAC toracoabdominopélvico se observan adenopatías paratraqueales, retroperitoneales y pélvias junto con nódulos en epiplon sugerentes de carcinomatosis peritoneal. Se realiza BAG de adenopatía inguinal apareciendo células malignas de origen ginecológico/ovárico.

Valoración nutricional:

Antropometría clásica:

Talla: 154 cm
Peso habitual:90 kg
Peso actual: 92 kg
IMC:38.8 kg/m2

Valoración morfofuncional:

- Dinamometría Jamar 15 kg
- Bioimpedancia y ángulo de fase: RZ 471.3 XC 29.7 AF 3.6° - 1.8 H 81.7% N547.4 TBW 37.4 ECW 22.5 ICW 14.9 FFM 45.8 FM 46.2 BCM 17.6 (bcm/h 11.4) ASMM 18.1 (ASMM/talla2: 7,59) SMI 8.5
- Test funcional: Up and Go: >10 seg (imposibilidad de levantarse de la cama)
- Ecografía nutricional:
  Cuádriceps: 13 cm: adiposo 2,41 ejes 0,85 x3,62 área 2,57
  Abdomen: 11 cm: sc total 1,97 superficial 1,11 preperitoneal 0,43
  (músculo de pequeño tamaño, esteatósico con edematización de tejido adiposo y muscular)

TEST MECV-V: positivo. Tanto en textura néctar como pudding presenta dificultad para tragar, con carraspeo y refiere que nota residuo faríngeo. Líquido presenta alteración de seguridad y eficacia con desaturación de O2 y tos.

Analítica: glucosa urea función renal e iones en rango, hipertransaminasemia moderada, albúmina 2,03 g/dl, prealbúmina 21 mg/dl, PCR 28 mg/L, pro BNP 160 pg/ml (normal)

Requerimientos nutricionales: a peso ajustado: 63,5 kg. GEB (Harris Benedict) 1199 kcal; GET (Factor actividad 1,1; factor estrés 1,2)=1582 kcal; 75,6 g de proteínas

DIAGNÓSTICO

Obesidad sarcopénica

Hiperhidratación con volumen extracelular alto secundario a hipoalbuminemia (inflamación por dermatomiositis y disminución de la ingesta)

TRATAMIENTO

Se inició nutrición enteral por SNG ajustada a requerimientos con fórmula peptídica por intolerancia (diarrea) a fórmula polimérica, se añadieron módulos proteicos para alcanzar requerimientos de proteínas. Además, fue valorada por servicio de rehabilitación, iniciando fisioterapia activa y pasiva diariamente.

EVOLUCIÓN

Pasadas 6 semanas, sin recuperación de disfagia a pesar de tratamiento inmunosupresor, se colocó gastrostomía. Se realizó reevaluación nutricional:

Peso actual 85kg

IMC:35.8kg/m2

Dinamometría:10/8kg

BIA: RZ: 495.1 XC: 27.7 AF: 3.2° - 2.2 H: 83.5% N:466.6 TBW: 35.8 ECW:. 22.7 ICW: 13.1 FFM: 42.8 FM: 42.2 BCM: 15 (bcm/h- 9.7) ASMM: 16.8 SMI: 8

Se observó globalmente un mantenimiento del estado nutricional, teniendo en cuenta el contexto clínico (enfermedad neoplásica avanzada junto con estado inflamatorio por dermatomiositis)

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

La dermatomiositis es un tipo de miopatía inflamatoria cuya principal característica es la debilidad muscular y la identificación de una inflamación subyacente en la biopsia muscular. En ocasiones puede asociarse a cáncer y la presencia de autoanticuerpos específicos y asociados a estas enfermedades sustenta la etiología autoinmune del proceso y ayuda a categorizar a los pacientes.[1]

Dicha entidad, cuando afecta a la musculatura orofaroingea se relaciona con disfagia, lo que contribuye al empeoramiento del estado nutricional y afectación de la masa muscular.[1]

La sarcopenia es una alteración generalizada del músculo esquelético que se asocia con aumento del riesgo de eventos adversos como fracturas, caídas, discapacidad y mortalidad.

Los criterios (EWGSOP, European Working Group on Sarcopenia in Older People) que evalúan la presencia de sarcopenia están relacionados con la fuerza muscular, la calidad y cantidad de músculo y la actividad física.[2]

En este caso nuestra paciente presentaba baja fuerza muscular, con dinamometría por debajo del percentil 10[3]; baja calidad de músculo en ecografía y normal cantidad de músculo

según BIA (probablemente sobreestimado en situación de hiperhidratación) y nula capacidad funcional. Los factores de riesgo en este caso eran múltiples, entre ellos la edad, la dificultad para la ingesta de forma aguda por disfagia, la enfermedad inflamatoria muscular y el tratamiento con corticoides, presentando por tanto sarcopenia primaria y secundaria.

Actualmente es fundamental una valoración nutricional morfofuncional, que integre además de los parámetros clásicos en nutrición (antropometría, datos analíticos), datos en relación con la composición corporal y el estado de las células (bioimpedancia eléctrica), así como morfológicos para valorar compartimento graso y masa muscular y características del músculo (ecografía nutricional).[4]

Dicha valoración, permite un tratamiento adaptado, individualizado con especial atención al aporte de proteínas y realización de ejercicio físico adaptado. La evaluación de la disfagia resulta fundamental a la hora de instaurar una vía de nutrición segura y eficaz, como resultó la gastrostomía en este caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Selva O'Callaghan A et al. Miopatías inflamatorias. Dermatomiositis, polimiositis y miositis con cuerpos de inclusión Reumatol Clin. 2008;4(5):197-206
2. Cruz Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(4):601. https://doi.org/10.1093/ageing/afz046
3. Olveira G. Percentiles dinamometría. Manual de nutrición clínica y dietética 3ªed. Ediciones Diaz de Santos 2016
4. García Almeida JM, García García C, Vegas Aguilar IM, Bellido Castañeda V, Bellido Guerrero D. Morphofunctional assessment of patient´s nutritional status: a global approach. Nutr Hosp 2021;38(3):592-600. Nutr Hosp 2021;38(3):592-600

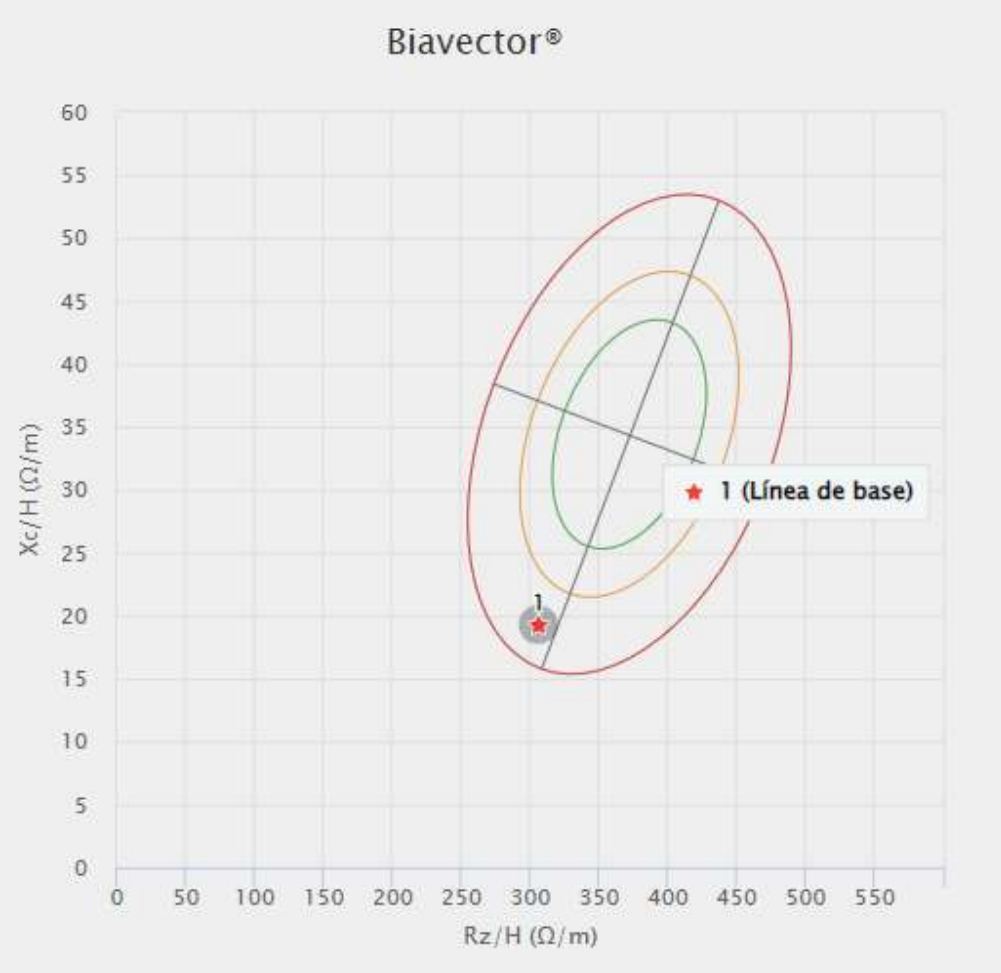
Imagen 1

Ecografía nutricional abdomen. Corte transversal. Valoración de tejido adiposo subcutáneo y preperitoneal.

Imagen 2

Ecografía nutricional, tercio inferior del recto anterior. Corte transversal. Valoración de tejido adiposo subcutáneo, y área muscular. Destaca desestructuración del tejido muscular con mioesteatosis y vacuolización del tejido subcutáneo.

Fig 1: *Representación gráfica de Bioimpedanciometría eléctrica al ingreso. Destaca desviación en el eje de hidratación-"vertical" (exceso de hidratación)*



Caso 72

A PROPÓSITO DE UN RETO TERAPÉUTICO: FÍSTULA QUILOSA Y DIABETES TRAS RESECCIÓN PANCREÁTICA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Amuedo Domínguez, S.; González Navarro, I.; Canelo Moreno, J.M.; Piñar Gutiérrez, A.; De Lara Rodríguez, I.; Oulad Ahmed, B.; González Gracia, L.; Hernández Reina, C.; Rodríguez Taltavull, E.N.; Serrano Aguayo, P.; Pereira Cunill, J.L.; Soto Moreno, A.; García Luna, P.P.

- *Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.*

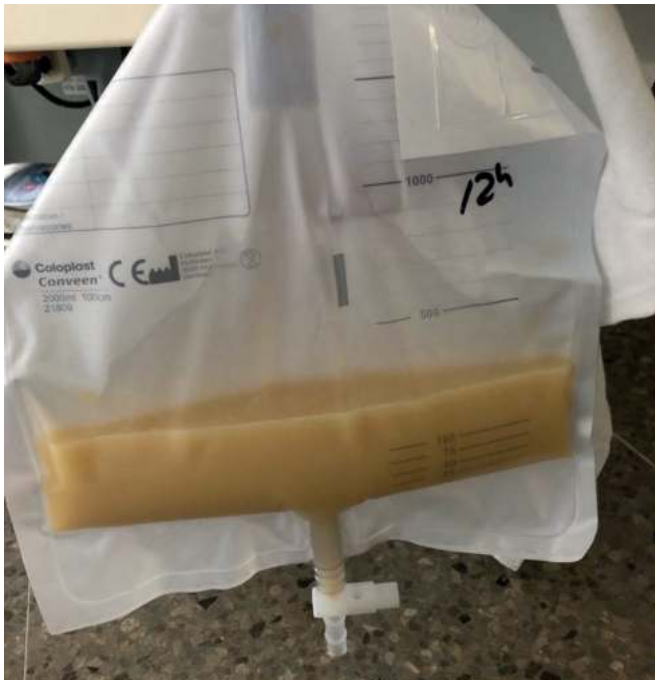
CASO CLÍNICO

Mujer de 49 años con antecedente personal a destacar de trasplante renal en 2019 y sometida a inmunosupresión crónica desde entonces. Ingresa de manera programada para realización de pancreatectomía distal laparoscópica debido al crecimiento de una lesión que presenta en cuerpo-cola pancreática, de características aparentemente benignas y de presumible etiología mucinosa, que ha sufrido un crecimiento significativo pasando de medir 18 mm en 2017 a 32 mm en 2021.

A las 48 horas del postoperatorio presenta un débito de drenaje de aspecto lechoso (imagen 1), motivo por el que se sospecha la aparición de una fístula quilosa postquirúrgica, decidiéndose instaurar desde ese mismo instante tratamiento conservador con dieta exenta de grasas y suplementación oral con fórmula exenta de lípidos, triglicéridos de cadena media (MCT) y módulo proteico, además de octreotide subcutáneo; todo ello dirigido a reducir la producción de linfa.

Al noveno día postoperatorio, el líquido de drenaje comienza a cambiar de apariencia virando hacia un aspecto seroso y sospechándose que podríamos encontrarnos ante una fístula pancreática. Para aclarar el origen de la misma, se decide analizar el líquido que muestra resultados bioquímicos compatibles con una fístula mixta, quilosa y pancreática, ya que presenta cifras de triglicéridos de hasta 1259 mg/dL, junto con cifras de amilasa de hasta 19381 U/L.

Imagen 1: ***Débito de drenaje de aspecto lechoso tras pancreatectomía distal***



Paralelamente, debido a la sobrecarga de azúcares que supone la dieta exenta de grasas (cada suplemento oral contiene 67 gramos de carbohidratos), a la pancreatectomía parcial y a la corticoterapia crónica de base a la que está sometida la paciente, se desencadena una posible diabetes secundaria de difícil control con pauta insulínica basal-bolus, aunque presenta un péptido C de 2,30 ng/mL.

Sin embargo, tras tres semanas de tratamiento conservador, la paciente no termina de tener una tolerancia óptima a la dieta exenta de grasas y a los suplementos nutricionales orales, lo cual dificulta el esperado cierre de la fístula. Además, junto a esta mala tolerancia a la dieta oral, aparecen trastornos analíticos compatibles con hipoproteinemia persistente y alteraciones hidroelectrolíticas (hipofosfatemia e hipomagnesemia). Ante esta situación clínica y analítica, se decide completar la dieta oral (para mantener trofismo) con nutrición parenteral total (NPT) con el fin de cubrir los requerimientos energéticos totales y corregir los déficits iónicos establecidos.

Después de un mes de medidas dietéticas y tras 11 días de NPT, se produce el cierre de la fuga quilosa y pancreática, presentando unos valores de triglicéridos en 8 mg/dL y de amilasa en 1017 U/L en el líquido de drenaje. Al alta, se le indicó realizar dieta hipograsa, MCT y módulo proteico, e iniciar un iDPP4 para el control de su diabetes. Actualmente, tras 2 meses de la resección pancreática, la fístula quilosa permanece completamente cerrada realizando la paciente dieta normal y presentando un óptimo control glucémico bajo tratamiento antidiabético exclusivamente oral.

DISCUSIÓN

La fístula quilosa se trata de una entidad poco frecuente definida como la pérdida de linfa desde los vasos linfáticos hacia la cavidad abdominal, torácica y/o cervical, secundaria a la ruptura de los conductos del sistema linfático en el contexto de malformaciones linfáticas congénitas, patología tumoral que asocie oclusión de los vasos linfáticos retroperitoneales, infecciosa (tuberculosis), radiación, y tras intervenciones quirúrgicas a nivel cervical, torácico y abdominal.[1] En la cirugía abdominal, la incidencia es baja y fundamentalmente se produce en los procedimientos retroperitoneales en aproximadamente 1:20.000, presentándose con muy escasa frecuencia secundarias a intervenciones sobre el páncreas.[2,3]

Su presentación clínica es heterogénea y va a depender de la región anatómica lesionada (quilotórax, ascitis, etc.) apareciendo como salida de material de aspecto lechoso, estéril, de mayor densidad que el líquido peritoneal y con alto contenido de triglicéridos 148-256 mg/dL.[4]

La pérdida continuada de quilo conlleva un marcado deterioro del estado nutricional e inmunológico de los pacientes, cursando con hipoproteinemia por pérdida de albúmina, tal y como presentaba nuestra paciente, fibrinógeno e inmunoglobulinas y linfocitos, pudiendo llegar a provocar inmunodeficiencia en el paciente y generando mayor susceptibilidad a infecciones y aumento en la mortalidad.[5]

Al tratarse de una situación excepcional, no existe consenso sobre su tratamiento y debe ser consensuado por un equipo multidisciplinar. El tratamiento de primera línea es el tratamiento conservador, comenzando con el inicio de una dieta exenta de grasas con muy bajo o nulo aporte de triglicéridos de cadena larga con un aporte rico en proteínas (2 g/kg/día), junto con suplementación oral nutricional complementaria con fórmulas exentas de lípidos o fórmulas cuyo principal contenido lipídico sea a base de MCT. Paralelamente, la mayoría de los autores recomiendan el inicio precoz de análogos de somatostatina ya que parecen reducir el tiempo hacia la curación y los costes. (6) La duración del tratamiento hasta considerar su fracaso o éxito es muy variable. Actualmente, algunos autores consideran que tras 2-4 semanas, si no hay mejoría tras instaurar el tratamiento conservador, que ocurre en hasta la mitad de los casos, o cuando hay al-

teraciones hidroelectrolíticas persistentes o se producen complicaciones locales o sistémicas, hay que valorar el tratamiento quirúrgico.[5,7]

La nutrición parenteral estaría justificada en aquellos pacientes que no toleran la dieta oral exenta de grasas o no responden al tratamiento dietético, o bien en aquellos pacientes en los que la enfermedad subyacente o el estado nutricional requiera un soporte nutricional más completo. Se recomienda mantener la nutrición parenteral un mínimo de 3 semanas para conseguir un beneficio clínicamente significativo. Con esta modalidad de nutrición no se requiere una modificación del perfil lipídico puesto que aporta los lípidos directamente al torrente sanguíneo y no pasa por el sistema linfático, permitiendo además el reposo intestinal y la disminución del flujo linfático, y una rápida corrección de los desequilibrios hidroelectrolíticos y del déficit nutricional, situaciones que vemos representadas en el caso de nuestra paciente y que son corregidas tras el inicio de la nutrición parenteral total personalizada.[8]

Si bien, algunos autores recomiendan la cirugía de entrada como tratamiento de inicio en aquellas fístulas de alto débito. No existe consenso en los valores que definen que estamos ante una fístula quilosa de alto débito, pero en general se estima que son aquellas que presentan pérdidas del drenaje linfático >1L/día durante 5-7 días.[9]

Nuestro caso representa la peculiaridad de tratarse de una fístula de componente mixto, quilosa y pancreática, que cursa con hipoproteinemia persistente, alteraciones iónicas y mala tolerancia a la dieta sin grasas y con módulos proteicos, con necesidad por tanto de complementar con nutrición parenteral. Además, cabe destacar la aparición una posible diabetes secundaria a la sobrecarga de azúcares de la dieta, junto con el tratamiento crónico por corticoides que venía realizando la paciente y la realización de la pancreatectomía parcial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez Sobrino, P., Rodríguez Cañete, B. L., Iaz Trastoy, O., Vázquez Temprano, N., Murcia Murcia, C., & Rodeiro Marta, S. E. (2022). Management of chylous ascites and review of literature. Nutrición Clínica Y Dietética Hospitalaria, 42(01). https://doi.org/10.12873/421diaz.
2. Assumpcao L, Cameron JL, Wolfgang CL, et al. Incidence and management of chyle leaks following pancreatic resection: a high volume single-center institutional experience. J Gastrointest Surg. 2008;12(11):1915-1923. doi:10.1007/s11605-008-0619-3.
3. Van der Gaag NA, Verhaar AC, Haverkort EB, Busch OR, van Gulik TM, Gouma DJ. Chylous ascites after pancreaticoduodenectomy: introduction of a grading system. J Am Coll Surg. 2008;207(5):751-757. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.07.007.
4. Bhardwaj R, Vaziri H, Gautam A, Ballesteros E, Karimeddini D, Wu GY. Chylous Ascites: A Review of Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. J Clin Transl Hepatol. 2018;6(1):105-113. doi:10.14218/JCTH.2017.00035.
5. Al-Busafi SA, Ghali P, Deschênes M, Wong P. Chylous Ascites: Evaluation and Management. ISRN Hepatol. 2014;2014:240473. Published 2014 Feb 3. doi:10.1155/2014/240473.
6. Zárate Moreno FA, Oms Bernad LM, Mato Ruiz R, Balaguer del Ojo C, Sala Pedrós J, Campillo Alonso F. Eficacia del octreótido en el tratamiento de la fístula quilosa asociada a enfermedades pancreáticas [Efficacy of octreotide in the treatment of chyle fistulas associated with pancreatic disease]. Cir Esp. 2013;91(4):237-242. doi:10.1016/j.ciresp.2012.10.001.
7. Yarmohammadi H, Schilsky J, Durack JC, et al. Treatment of Chylous Ascites with Peritoneovenous Shunt (Denver Shunt) following Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Patients with Urological Malignancies: Update of Efficacy and Predictors of Complica-

tions. J Urol. 2020;204(4):818-823. doi:10.1097/JU.0000000000001121.

8. Lizaola B, Bonder A, Trivedi HD, Tapper EB, Cardenas A. Review article: the diagnostic approach and current management of chylous ascites. Aliment Pharmacol Ther. 2017;46(9):816-824. doi:10.1111/apt.14284.

9. Ares J, Pellejero P, Díaz-Naya L, et al. Ascitis quilosa postlaparoscopia abdominal; revisión y descripción de un caso [Chylous asctites post abdominal laparotomy; revision and report of a case]. Nutr Hosp. 2015;31(4):1874-1878. Published 2015 Apr 1. doi:10.3305/nh.2015.31.4.8311.

Caso 73 SÍNDROME DE INTESTINO CORTO Y EL RETO DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL DOMICILIARIA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Novo Rodríguez, C.; Novo Rodríguez, M.; Guardia Baena, J.M.; Tenorio Jiménez, C.; Muñoz Garach, A.; Monroy Sánchez, J.; Ferrándiz Millón, E.; Luna López, V.; Santiago Fernández, P.; López de la Torre Casares, M.

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

CASO CLÍNICO

Mujer de 65 años con antecedentes personales de proctocolectomía total con reservorio en J + ileostomía de protección por Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) y adenocarcinoma de recto T2N0M0 en 2014. En 2015 se realiza el cierre de ileostomía. En 2018 se realiza resección del reservorio ileoanal con ileostomía terminal definitiva por tumor desmoide, quedando aproximadamente 4 metros de intestino delgado: síndrome de intestino corto (SIC) tipo 3. Desde esta última intervención en seguimiento en CCEE de Nutrición.

En febrero/20 ingresa por deshidratación, insuficiencia renal aguda y desnutrición severa en relación con ileostomía muy productiva. Se trata mediante hidratación y se inicia NP, se coloca catéter central de inserción periférica (PICC) y se adiestra para la NPD, siendo dada de alta con nutrición mixta oral + SNO + NPD durante 3 días a la semana.

En abril y mayo/21 se realiza polipectomía de varios pólipos duodenales estadio II de Spigelman. En septiembre/21 vuelve a ingresar por bacteriemia por Klebsiella oxytoca y candidemia por C. parapsilosis, asociadas a infección de catéter central.

Durante el seguimiento ha presentado una pérdida ponderal larvada en los últimos 4 años (P habitual 55 K, P en abril/22 46.1 K, T 1.58 m, IMC 18.5 K/m². PP 16% en 4 años), la bioimpedanciometría vectorial con ángulo de fase (BIVA) nos ha ido aportando información esencial para hacer cambios en su tratamiento nutricional.

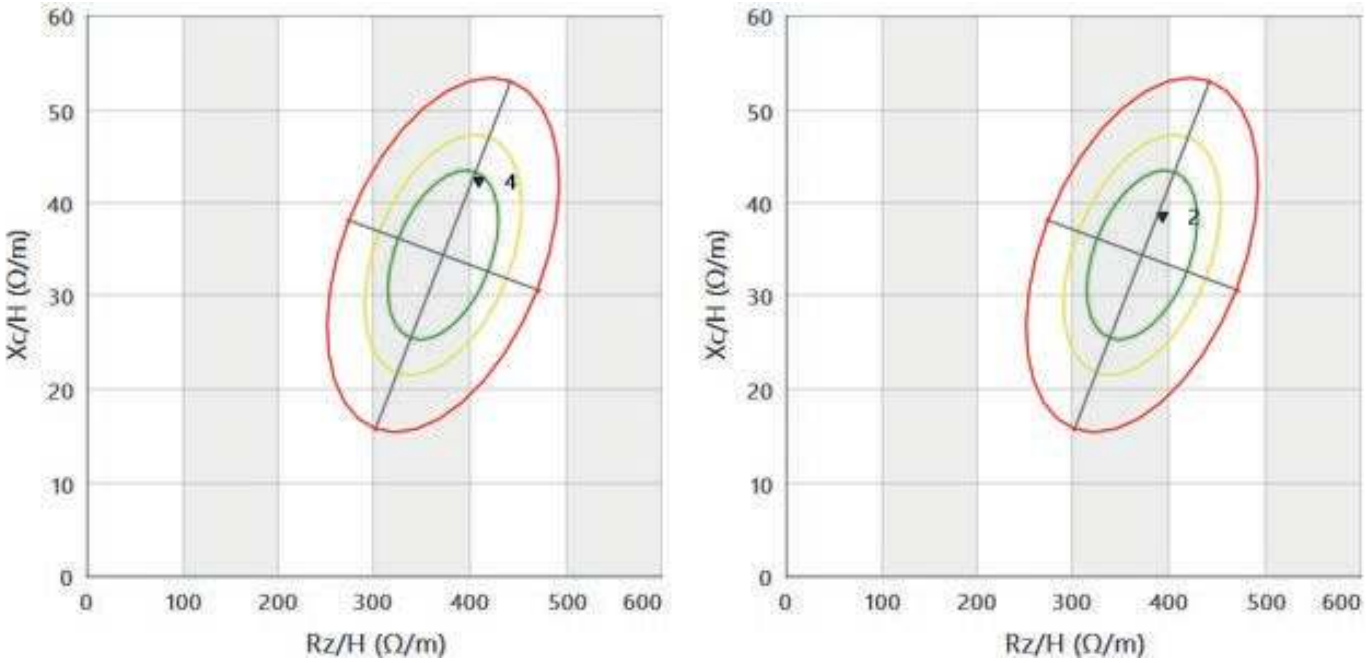
Tabla 1: ***Evolución antropométrica y de parámetros de la BIVA***

	abril/22	nov/22
Peso (K)	46.1	49.5
Talla (m)	1.58	1.58
IMC K/m²	18.5	19.8
PhA (°)	5.9	5.6
BCM (K)	20.4	20.5
Masa libre de grasa (K)	38.3	39.7
Masa grasa (K)	7.8	9.8
Agua corporal total (L)	27.9	29

En está paciente no se pudo indicar por sus antecedentes personales, pero cabe recordar la posibilidad de utilizar aGLP2 - Teduglutide en casos de SIC tipo 3 con altos requerimientos de sueroterapia y NP.

Intervenida en octubre/22 mediante mastectomía izquierda por carcinoma intraductal grado 2 de mama izquierda. Ingreso en noviembre/22 por bacteriemia por K pneumoniae asociada a catéter vascular tras manipulación reciente por cirugía de mama.

Figura 1: *Comparativa de la BIVA: izquierda en abril/22 y derecha noviembre/22*



Buena evolución desde inicio de antibioterapia y recambio de dispositivo vascular. En hemocultivos se aisla K pneumoniae ampi-R adecuándose terapia antimicrobiana a ceftriaxona.

DISCUSIÓN

La duración de la NPD oscila entre 3 meses y 34 años en adultos, según información extraída del *ASPEN's National Patient Registry for Nutrition Care*. Es esencial un adecuado dispositivo de acceso venoso central para minimizar las complicaciones y los recambios[1]. Los dispositivos de acceso venoso central usados para la infusión de la NPD incluyen: puerto de acceso venoso de implante (port), catéter central por vía periférica (PICC), y catéteres tunelizados, cada uno de ellos con sus riesgos asociados.

Las complicaciones más frecuentes de la NPD son las complicaciones mecánicas y las infecciones asociadas a los catéteres. En los inicios de la NPD, se apostaba por la retirada del dispositivo de acceso venoso central como solución tanto frente a complicaciones mecánicas como a infecciones asociadas a los catéteres. Pero la duración cada vez mayor de la NPD ha hecho que el objetivo evolucione hacia la preservación del catéter mientras se tratan dichas complicaciones. Esta preservación es beneficiosa para el paciente, pues cada inserción de un catéter venoso central limita el número de venas disponibles que pueden ser usadas para reinsertar nuevos dispositivos en el futuro. Centrándonos en el uso de antibióticos, las guías sobre catéteres de CDC recomiendan las soluciones de sellado antibiótico (concentraciones elevadas de antibiótico en el trayecto del catéter durante períodos prolongados) de forma profiláctica solo en pacientes con dispositivos de larga duración y que tengan antecedentes de múltiples infecciones relacionadas con el catéter a pesar del cumplimiento óptimo de las condiciones de asepsia[2]. Otro aspecto a tener en cuenta es la biopelícula *(biofilm)*, que se define como un grupo de microorganismos que se adhiere a una superficie envueltos en una matriz polimérica extracelular y formando un ecosistema de bacterias fuertemente adheridas, lo que permite un crecimiento bacteriano lento, la inhibición antimicrobiana del sistema

inmune y una pobre penetración del antibiótico dentro del biofilm. Este hecho conduce al uso de etanol concentrado en las infecciones relacionadas con los catéteres, ya que tiene la capacidad de penetrar en el *biofilm* y es a la vez bactericida y fungicida[3].

Asimismo, la NPD se relaciona con aumento significativo de morbilidad, incluyendo la necesidad de ingresos recurrentes para otros tratamientos o la dependencia de un seguimiento clínico de larga duración para monitorizar los objetivos[4]. Esta dependencia es relevante y ha generado un interés creciente en cuanto a la evaluación de la calidad de vida en este grupo de pacientes[5]. Muchos aspectos importantes con impacto en la calidad de vida se deben al estilo de vida tan altamente controlado por la administración nocturna de la NPD, lo que limita la movilidad, las relaciones sociales, la incorporación laboral y el descanso nocturno, desencadenando fatiga y problemas psicosociales[6-8]. Eliminar algunas de estas restricciones en el estilo de vida, por ejemplo. maximizando la necesidad de días libres de NP, se ha señalado como una forma de mejorar la calidad de vida en estos pacientes[9].

A modo de síntesis, los objetivos de los cuidados sobre la NPD son: 1. Enseñar a los pacientes a ser independientes en su cuidado; 2. Permitir la estancia en domicilio; y 3. Preservar la calidad de vida evitando hospitalizaciones y uso innecesario de recursos para tratar las complicaciones de los dispositivos de acceso venoso central.

Para proporcionar NPD efectiva y segura, un hospital debe disponer de un equipo multidisciplinar con experiencia en NPD Al menos, debería incluir un médico responsable, farmacéutico, personal de enfermería, dietista y trabajador social. Asimismo, se recomienda que exista un médico clínico experto que asegure la coordinación y gestión del equipo[10-14].

CONCLUSIONES

Estamos ante un caso en el que el adiestramiento de la paciente, así como la educación sanitaria han sido muy importantes. Destacar a su vez la utilidad de las nuevas herramientas de valoración nutricional como la BIVA para la individualización del tratamiento y monitorización de cambios en el estado de hidratación y nutrición.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kovacevich DS, Corrigan M, Ross VM, McKeever L, Hall AM, Braunschweig C. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Guidelines for the Selection and Care of Central Venous Access Devices for Adult Home Parenteral Nutrition Administration. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2019 Jan;43(1):15-31.
2. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Am J Infect Control. 2011;39(4 suppl 1):S1-S34.
3. Chambers ST, Peddie B, Pithie A. Ethanol disinfection of plasticadherent micro-organisms. J Hosp Infect. 2006;63(2):193-196.
4. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. Clin Nutr 2016;35(2): 247e307.
5. Wilburn J, McKenna SP, Heaney A, Rouse M, Taylor M, Culkin A, et al. Development and validation of the parenteral nutrition impact questionnaire (PNIQ), a patient-centric outcome measure for home parenteral nutrition. Clin Nutr 2017. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.04.004.
6. Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F, et al. ESPEN guidelines on parente-

ral nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. Clin Nutr 2009;28(4):467e79.

7. Baxter JP, Fayers PM, McKinlay AW. A review of the quality of life of adult patients treated with long-term parenteral nutrition. Clin Nutr 2006;25(4): 543e53.
8. Winkler M. Quality of life in adult home parenteral nutrition patients. J Parenter Enteral Nutr 2005;29(3):162e70.
9. Culkin A, Gabe SM, Madden AM. Improving clinical outcome in patients with intestinal failure using individualised nutritional advice. J Hum Nutr Diet 2009;22(4):290e8.
10. Ministerio de Sanidad y Política Social. Madrid: Grupo de Trabajo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria (NADYA) de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE). Guía de Nutrición Parenteral Domiciliaria en el Sistema Nacional de Salud 2009. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/docs/guiaNPD.pdf.
11. Gillanders L, Angstmann K, Ball P, Chapmann-Kidell C, Hardy G, Hope J, et al. AuSPEN clinical practice guideline for home parenteral nutrition patients in Australia and New Zealand. Nutrition 2008;24:998-1012.
12. Sataun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F, et al. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: Home parenteral nutrition (HPN) in adult patient. Clin Nutr 2009;28:467-79 .
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nutrition support for adults: Oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition; 2006. Actualizado: 22 feb 2006. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/cg32
14. Bischoff SC, Kester L, Meier R, Radziwill R, Schwab D, Thul P. Organisation, regulations, preparation and logistics of parenteral nutrition in hospitals and homes; the role of the nutrition support team - Guidelines on parenteral nutrition. Chapter 8. GMS 2009;7:1-8.

Caso 74 ALERTA EN LABORATORIO PARA NUTRICIÓN

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Moreno Martínez, M.; Romo Remigio, R.C.; De Damas Medina, M.; Sánchez Prieto, M.; Barranco Ochoa, J.D.; Prior Sánchez, I.; Segarra Balao, A.; Arraiza Irigoyen, C.; Martínez-Ramírez, M.J.

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

CASO CLÍNICO

Mujer de 55 años con adicción alcohólica y tabáquica severa ingresada por síndrome constitucional. Pérdida ponderal de 10 kg en los últimos 3 meses (peso habitual 50 kg, peso estimado 40 kg, talla 164 cm). Anorexia y franca disminución de la ingesta con respecto a la previa. Vómitos persistentes e inmediatos tras la ingesta de cualquier sólido o líquido. A su ingreso, presenta fracaso renal agudo prerrenal (creatinina 2,44 mg/dl, urea 299 mg/dl, FG 22 ml/min). Comienza disnea brusca y se aisla por sospecha de infección COVID. En angio-TC tórax se observa aumento del diámetro esofágico con abundante contenido y nivel hidroaéreo, con engrosamiento concéntrico en tercio esofágico inferior.

Dada la severa desnutrición e imposibilidad para ingesta oral, tras su estabilización respiratoria, mejoría de función renal y comprobar que los electrolitos eran normales (creatinina 1,53 mg/dl, potasio 4,1 mEq/L, calcio 9,58 mg/dl, fósforo 3,6 mg/dl, magnesio 2,46 mg/dl), se inicia nutrición parenteral periférica (NPP: 1225 kcal, 7 g nitrógeno, 138 g hidratos carbono, 50 g lípidos, 60 mEq potasio, 23 mmol P, 15 mmol Mg). No disponíamos de datos antropométricos reales, estimándose, para un peso de 40 kg, GEB 1242 kcal, GET 1615 kcal. Además, se suplementó con tiamina intravenosa.

Al día siguiente, la paciente permanecía estable desde el punto de vista respiratorio, pero en analítica se comienza a ver leve descenso de electrolitos: potasio 2,4 mEq/L, calcio corregido por albúmina 8,64 mg/dl, fósforo 2,1 mg/dl, magnesio 1,5 mg/dl, creatinina 0,5 mg/dl, PCR 222 mg/L, prealbúmina 1,8 mg/dl, albúmina 2,2 g/dl. Se incrementan los aportes en NPP: 80 mEq K, 43 mmol P y 25 mEq Mg. Sin embargo, a pesar de los ajustes, al día siguiente, nos alertan desde laboratorio por niveles críticos analíticos: potasio 2,2 mEq/L, calcio corregido por albúmina 4,64 mg/dl, fósforo 2 mg/dl, magnesio 0,69 mg/dl. La paciente se encontraba sin disnea ni signos de sobrecarga hídrica. Se decide suspender NPP y reposición de electrolitos. Ese mismo día se retiró el aislamiento respiratorio y obtuvimos antropometría real (peso 31,5 kg, IMC 11,9 kg/m2). Se recalcularon los requerimientos energéticos: GEB 1007 kcal/ día, ajustados a desnutrición severa en 705 kcal/día.

Se realiza gastroscopia, observando estenosis esofágica infranqueable sospechosa de malignidad, de la que se tomaron biopsias. Se intentó colocar sonda nasogástrica durante la endoscopia siendo imposible. Se inició tolerancia oral y sorprendentemente fue adecuada a líquidos y sólidos consistencia triturada, pero en escasa cuantía. Se iniciaron suplementos nutricionales orales hiperproteicos/hipercalóricos.

Se amplía el estudio con un tránsito gastroesofágico, visualizándose pase del contraste a vía aérea, por lo que se interrumpe la toma de contraste *(Imagen 1)*. Posteriormente, el con-

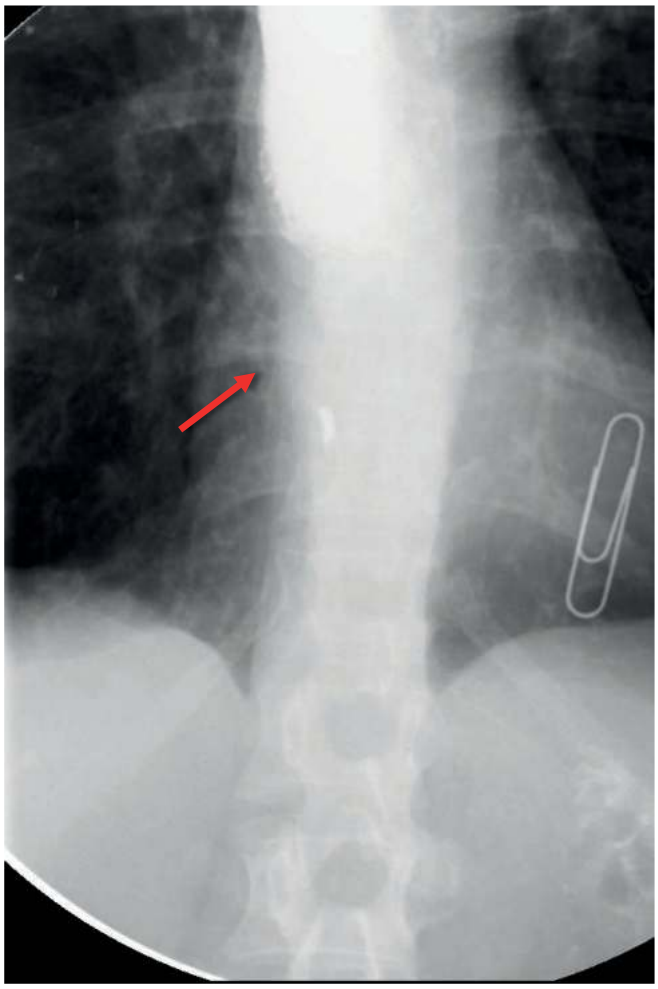
Imagen 1: ***Tránsito baritado: paso del contraste a vía aérea, contrastándose tráquea y ramas bronquiales en hemitórax derecho. Interrupción brusca a nivel esófago distal***

traste pasa por el esófago cervical y medio con una interrupción brusca a nivel distal a unos 11 cm del área diafragmática, con un mínimo paso del contraste a estómago al cabo de una hora *(Imagen 2)*. Se diagnostica de carcinoma escamoso del tercio inferior esófago-unión gastroesofágica cTxNxMx (pendiente PET-TC). Es valorada por Oncología, proponiendo tratamiento con quimioterapia/radioterapia concomitante, una vez mejore su situación clínica y nutricional. Para ello es necesario garantizar una adecuada vía de nutrición enteral, dado que la oral es insuficiente. No había sido posible colocar SNG nasoentérica, ni se podía colocar una gastrostomía percutánea o endoscópica por las características de la lesión tumoral. Por ello, se planteó en el Comité de Tumores para valorar una gastrostomía/yeyunostomía quirúrgica. Sin embargo, la paciente experimenta un deterioro clínico agudo e insuficiencia respiratoria en su domicilio, motivo por el cual termina siendo exitus.

JUICIO CLÍNICO

- Carcinoma escamoso del tercio inferior esófago-unión gastroesofágica cTxNxMx.
- Desnutrición severa relacionada con la enfermedad. Sarcopenia.
- Disfagia esofágica a sólidos.
- Síndrome de realimentación.

Imagen 2: ***Mínimo paso de contraste tras pasar la zona estenótica en esófago distal***



DISCUSIÓN

El síndrome de realimentación se produce cuando, tras un periodo de ayuno o de desnutrición prolongado, se alimenta al paciente aportando elevadas cantidades de agua y principios inmediatos de forma brusca y sin la administración concomitante de vitaminas, minerales, y oligoelementos suficientes para suplir las necesidades del aumento de la actividad metabólica. Suele ir acompañada de un incremento agudo de los fluidos circulantes y del líquido extracelular debido a la frecuente administración exógena y al movimiento de agua y sodio desde el interior de las células hacia fuera, junto con la limitada capacidad renal para eliminar el exceso de agua y sal. El aporte de hidratos de carbono puede ocasionar retención de agua y sodio que, junto al aporte elevado de agua, en un paciente con disminución subclínica del gasto cardíaco, debido a la desnutrición severa, puede originar la aparición de edemas e incluso insuficiencia cardíaca.

Un aporte excesivo de hidratos de carbono y proteínas aumenta las demandas de los micronutrientes que intervienen en las reacciones metabólicas (especialmente tiamina, potasio, magnesio y fósforo). Estos micronutrientes pasan a la célula durante la realimentación, disminuyendo rápidamente en la sangre, de forma más rápida cuanto mayor sea la replección calórico-proteica. La hipopotasemia e hipomagnesemia consecuentes pueden producir arritmias, astenia, hipotonía muscular, paresia intestinal e hipocalcemia resistente. La hipofosfatemia sólo produce clínica cuando los niveles séricos de fósforo son inferiores a 1 mg/dl: debilidad muscular, insuficiencia respiratoria, disfunción del sistema nervioso central y alteraciones hematológicas. La deficiencia de tiamina, si es acusada, puede originar clínica de Beri-Beri. Las alteraciones electrolíticas por el síndrome de realimentación pueden ser más severas en personas con diabetes tratadas con insulina, ya que el paso de glucosa al interior celular arrastra potasio y fósforo, agravando la deficiencia de estos elementos.

Aunque se ha descrito con cualquier modalidad de soporte nutricional (oral, nutrición enteral o nutrición parenteral), la administración de una nutrición parenteral hipercalórica favorece su aplicación.

El tratamiento incluye la suspensión temporal del soporte nutricional, corrección de alteraciones electrolíticas, administración de tiamina y tratamiento de la sobrecarga hídrica. El reinicio del soporte nutricional deberá ser cauteloso.

La prevención del síndrome de realimentación es imprescindible, y se hará teniendo en cuenta las siguientes premisas:

- Identificación de pacientes de riesgo: desnutrición grave, alcoholismo…
- Tratar las alteraciones hidroelectrolíticas (hipopotasemia, hipofosforemia, hipomagnesemia) que existan antes de iniciar el soporte nutricional.
- Iniciar la realimentación aportando el 25-50% de las necesidades energéticas y de los principios inmediatos. Se recomienda iniciar con 10-20 kcal/kg/día, dependiendo del riesgo de realimentación asociado. Además, es necesario aportar al menos el 100% de las necesidades de micronutrientes, en especial tiamina, fósforo, potasio, magnesio y zinc.
- Aumentar el aporte nutricional de forma progresiva durante 24-48 horas, en función de la tolerancia, hasta llegar a cubrir las necesidades del paciente en un periodo de 3-5 días.

- Controles analíticos cada 24-48 horas: potasio, fósforo, magnesio, calcio, sodio, creatinina y glucemia.

- Realizar balance hídrico diario y prestar atención a los signos clínicos de deshidratación, sobrehidratación e insuficiencia cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

- Bretón I, Motilla de la Cámara M, Cuerda C. Nutrición Parenteral. Manual de Endocrinología y Nutrición. 2018;108.
- Olveira G, Sánchez FJ. Requerimientos nutricionales en nutrición artificial y síndrome de realimentación. Manual de Nutrición Clínica y dietética. 3ª edición. Diaz de Santos;2016.237-60.

Caso 75 TCA: DESNUTRICIÓN SEVERA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

García Torres, F.; Maldonado Araque, C.; Bautista Recio, C.

- *Hospital Regional de Malaga.*

INTRODUCCIÓN

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) se clasifican y describen en el manual de diagnóstico y estadísticas de los desórdenes mentales (DSM-5). Son un conjunto de trastornos mentales que se caracterizan por la presencia continuada de una alteración del comportamiento alimentario que compromete el estado de salud y las relaciones psicosociales.[1,2]

Los TCA son muy frecuentes en la adolescencia y,, especialmente sin el tratamiento adecuado, adquieren un curso clínico de carácter crónico e incapacitante. Suponen la tercera enfermedad crónica más frecuente entre los adolescentes tras la obesidad y el asma. Si bien, no es exclusivo de este colectivo etario.[1]

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de mujer de 42 años, que ingresa a cargo de Endocrinología en noviembre de 2021, por mareo y disminución del nivel de conciencia, acompañado de alteraciones hidroelectrolíticas e hipoglucemia severa. Entre sus antecedentes personales constaban: No alergias medicamentosas conocidas. Fumadora activa. Comunicación interventricular intervenida en la infancia, bradicardia sinusal sintomática en estudio por cardiología, fractura de olécranon derecho y radio izquierdo en contexto de dicha bradicardia en abril de 2021.

Trastorno de la conducta alimentaria (TCA) tipo anorexia nerviosa (AN) restrictiva, en seguimiento en la unidad desde el año 2012, diagnosticada con 14 años. Tuvo ingreso previo en nuestro servicio en agosto de 2021 por desnutrición grave para renutrición con escasa colaboración por parte de la paciente. Aunque tenía prescrita diversa medicación en el momento del ingreso no estaba tomando ninguna.

No acudía a las revisiones en la unidad desde el alta previa, no realizaba adecuado autocuidado.

Ingresa procedente de urgencias a la que acude acompañada por un familiar al presentar mareo en domicilio sin pérdida de conciencia esa mañana. Abuso de bebidas estimulantes en los días previos. Ingresa con bajo nivel de conciencia glasgow 8,, glucemia de 23 mg/dl, y electrocardiograma con taquicardia supraventricular con extrasístoles ventriculares y pausas compensatorias. Posteriormente tras corregirse las alteraciones hidroelectrolíticas evoluciona a fibrilación auricular con respuesta ventricular conservada y, finalmente, ritmo sinusal. Durante este tiempo presenta crisis convulsiva tónico-clónica. Todo ello en el contexto de desnutrición severa por nula o escasa ingesta en el último mes, con intención de quitarse la vida.

Exploración física, al llegar a plantar dadas sus condiciones físicas no se pudo pesar (no se podía poner de pie y no colaboraba) pero se estimó peso de unos 25 Kg, el primer peso medido fueron 30 Kg , talla 1.57 cm. Deshidratación de

piel y mucosas Bradipsíquica,. TA 80/59, FC 60 lpm SatO2 99% ACR y abdomen sin hallazgos.

Análisis de sangre: glucosa 73, creatinina 0.52, FG 90, sodio 137, potasio 3.7, Calcio 7.4, Magnesio 2, AST 333, ALT 215, FA 79, bilirrubina total 0.49, PCR 3.

Debido al deterioro que presentaba y a la mala adherencia al tratamiento oral, se decide comenzar con nutrición enteral por sonda nasogástrica y se mantiene durante todo el ingreso por ingestas erráticas. Aunque también se objetiva la manipulación de la misma a lo largo de todo su uso.

Durante el ingreso presenta múltiples complicaciones que precisan de pruebas adicionales y colaboración por parte de otros especialistas entre las que destacan:

Se realizó ecografía de abdomen al objetivarse ascitis en la exploración física con resultado de líquido ascítico de probable origen hepato-renal y leve derrame pleural derecho.

RMN de cráneo lesiones isquémicas agudas en territorio de arteria cerebral media derecha con transformación hemorrágica petequial.

TAC de tórax con resultado de derrame pleural encapsulado.

Cardiología y Neurología deciden comenzar con antiagregación con apixaban.

Nefrología descarta afectación renal.

Cirugía de tórax junto con neumología realizan drenaje de derrame pleural encapsulado.

Se va de alta tras 50 dias de ingreso con IMC 16.2, con escasa conciencia de enfermedad pero con el compromiso de ella y de sus familiares de acudir a revisiones periódicas. Tras el alta mejoró el peso en los primeros meses pero luego se ha vuelto a deteriorar aunque mantiene IMC de 16 para evitar el ingreso.

DISCUSIÓN

La Anorexia nerviosa (AN) es un TCA caracterizado pot una restricción persistente de la ingesta de energia, con un peso significativamente bajo para su edad y etdad, sexo, etapa de desarrollo y activdiad fisica. añadido a un miedo extremo a la ganancia ponderal o ha convertirse en obeso. También presentan una alteración de la percepción del peso o la silueta corporal, exageración de su importancia en la autoevaluación o falta de reconocimiento persistente del peligro que comporta el bajo peso corporal.[1]

La etiopatogenia de los TCA es compleja, y probablemente resulte de la interacción de muchos factores, considerándose multifactorial, con conjunción factores genéticos, psicológicos, biológicos, sociofamiliares y culturales

La AN es la enfermedad psiquiátrica más frecuente en mujeres jóvenes. La prevalencia estimada a lo largo de la vida es tres veces mayor en las mujeres.[1,2] En los estudios llevados a cabo hasta el momento, se estima que la prevalencia de AN en españa sería del 0,3% en adolescentes de Navarra, del 0,9% en Reus y del 0,4% en Málaga.[1]

La relevancia de los TCA esta relacionada con la repercusión a nivel clínico, tanto físico como mental asociado a un incremento de la morbimortalidad y por aociarse a mayores tasas de suicidio.

Se recomienda que el manejo de estos pacientes se lleve a cabo en unidades multidisciplinares, ya que estos pacientes presentan una gran variabilidad en su presentación y diagnóstico y precisan no sólo de un tratamiento individuali-

zado, sino de un abordaje multidisciplinar y especializado., con una buena coordinación entre los miembros del equipo.[2] En este sentido, en su manejo participan, de forma general, salud mental y endocrinología.

El síndrome de realimentación, (SR) era la complicación aguda más temida en el momento de la renutrición de un paciente con desnutrición severa. Debido a la falta de consenso en su definición, las estrategias de cribado para identificar a los pacientes en riesgo son imprecisas. Por ello, el riesgo de SR es identificado subjetivamente por un médico que evalúa al paciente.

Los pacientes con riesgo de SR deben ser monitoreados más de cerca para detectar anomalías electrolíticas y recibir el tratamiento adecuado siguiendo los estándares de atención establecidos.

En cuanto a las recomendaciones para mejorar el cumplimiento terapéutico se recomienda tener en cuenta algunos aspectos[1], como son la vigilancia de la actividad física. Supervisión de las duchas y baños para garantizar la seguridad y reducir el riesgos y mantener personal de enfermería cualificado acompañando a las pacientes.

De la misma manera que con SR, el manejo inicial de los pacientes ingresados con desnutrición severa por AN eno esta establecido de manera consensuada y por ello es muy variable. En cualquier caso el tratamiento debe centrarse en la rehabilitación nutricional rápida y el aumento de peso. Se ha concluido que en los pacientes con desnutrición severa, el riesgo de SR es inferior al beneficio que se consigue con la reposición del peso rápida.

La restauración del peso se ha asociado con mejores resultados clínicos a corto y largo plazo para los adolescentes con AN, incluida la mejora en el deterioro cognitivo que facilita el tratamiento con psicoterapia y la reversión de complicaciones médicas como la disminución de la densidad ósea y el retraso del crecimiento.[4,5]

Las dos rutas principales para la rehabilitación nutricional son el plan basado en comidas y la alimentación por sonda nasogástrica, priorizando la alimentación oral acompañada o no de suplementación nutricional salvo en casos en los que la colaboración con la alimentación oral no sea adecuada, y en esos casos se plantea nutrición enteral a través de sonda nasogástrica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez-Candela C, Palma Milla S, Miján-de-la-Torre A, et all. Consenso sobre la evaluación y el tratamiento nutricional de los trastornos de la conducta alimentaria: anorexia nerviosa [Consensus document about the nutritional evaluation and management of eating disorders: anorexia nervosa]. Nutr Hosp. 2018 Mar 7;35(Spec No1):11-48. Spanish. doi: 10.20960/nh.1561. PMID: 29565628.

2. Hay P. Current approach to eating disorders: a clinical update. Intern Med J. 2020 Jan;50(1):24-29. doi: 10.1111/imj.14691. PMID: 31943622; PMCID: PMC7003934.

3. Voderholzer U, Haas V, Correll CU, Körner T. Medical management of eating disorders: an update. Curr Opin Psychiatry. 2020 Nov;33(6):542-553. doi: 10.1097/YCO.0000000000000653. PMID: 32925184.

4. Austin A, Flynn M, Richards K, Het all.. Duration of untreated eating disorder and relationship to outcomes: A systematic review of the literature. Eur Eat Disord Rev. 2021 May;29(3):329-345. doi: 10.1002/erv.2745. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32578311.

5. Cuntz U, Körner T, Voderholzer U. Rapid renutrition improves health status in severely malnourished inpatients with AN - score-based evaluation of a high caloric refeeding protocol in severely malnourished inpatients with anorexia nervosa in an intermediate care unit. Eur Eat Disord Rev. 2022 Mar;30(2):178-189. doi: 10.1002/erv.2877. Epub 2021 Dec 9. PMID: 34889001.

OBESIDAD

Caso 76 OBESIDAD Y ADOLESCENCIA, MÁS ALLÁ DE LOS PREJUICIOS

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Alzás Teomiro, C.M.; Rebollo Román, Á.; León Idougourram, S.; Moreno Moreno, P.; Molina Puerta, MJ.

- *Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.*

Presentamos el caso de un paciente de 15 años derivado por obesidad, para optimización de peso y valorar tratamiento.

Entre sus antecedentes personales destacaba un diagnóstico en la infancia de autismo con un IQ bajo (<70) en test cognitivos, una personalidad disfuncional con tendencias obsesivo-compulsivas y síndrome ansioso-depresivo. Además, sufría migraña con aura y estreñimiento crónico, con necesidad de cirugía por múltiples fisuras anales. No se habían reportado incidencias durante el embarazo.

En la historia familiar destacaba el fallecimiento precoz del padre por una crisis hipertensiva sin estudio posterior. La madre era obesa y presentó también dificultades para el aprendizaje durante la infancia.

En la historia dirigida, el paciente refería una ganancia importante y progresiva de peso desde los 8 años, con malos hábitos dietéticos, ingesta por atracones, y crisis de ansiedad diarias con colaciones de productos ultraprocesados.

A la exploración física destacaba una llamativa implantación baja de las orejas, sin otros rasgos dismórficos apreciables. Presentaba estrías nacaradas en flancos; el desarrollo puberal era correcto con un volumen testicular adecuado. Obesidad de predominio central sin signos de insulinorresistencia o hipercortisolismo. No se encontraron alteraciones neurológicas ni cardiorrespiratorias.

Su peso era de 117,8kg (p99), su talla 1,79m (p85) y su IMC era de 36,7kg/m2 (p99).

El paciente aportó múltiples pruebas complementarias, incluyendo una RMN cerebral y un TC abdominal sin alteraciones reseñables.

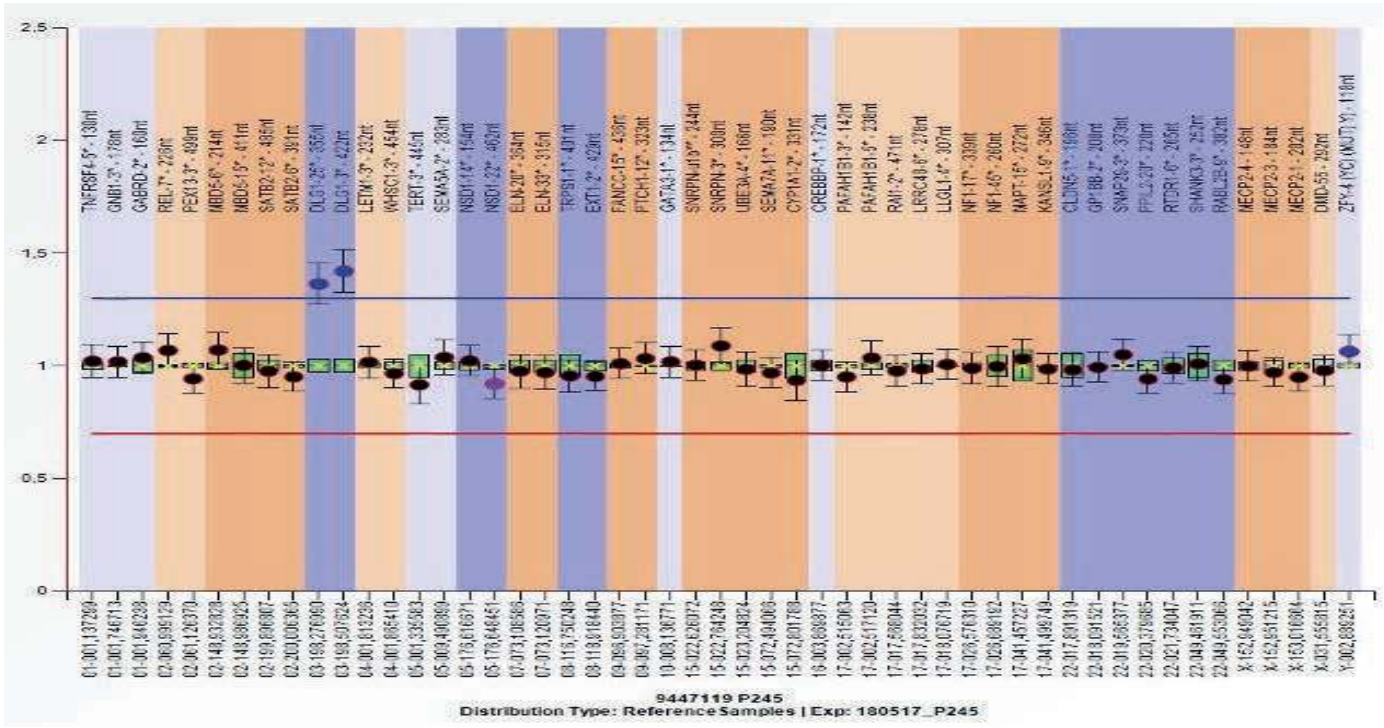
Se procedió a valorar posibles secundarismos de la obesidad, hallándose una normofunción tiroidea y una supresión adecuada de cortisol. Los parámetros nutricionales se encontraban en rango exceptuando una insuficiencia de vitamina D.

Al paciente se le entregó una dieta inicial de 1800 kcal, recomendaciones dietéticas y un seguimiento estrecho por parte de enfemería de nutrición. Además, sospechando un síndrome de Prader-Willi, se solicitó un análisis genético, en el cual no se identificó la alteración responsable; en su lugar se halló una microduplicación 3q29 que afectaba al gen DLG1. Se ofreció el análisis genético a la madre, evidenciándose la misma mutación.

DISCUSIÓN

El síndrome de microduplicación/microdelección 3q29 es un síndrome genético extraordinariamente raro, habiendo en la actualidad menos de 50 casos descritos, que cuenta con una clínica variada e inespecífica pero que se caracteriza principalmente por retraso mental leve/moderado, dismorfismos craneofaciales y

Figura 1: ***Resultado test genético con microduplicación 3q29 (gen DLG1)***



alteraciones musculoesqueléticas. Estos signos se acompañan de un amplio abanico de desórdenes psiquiátricos.

Aunque tienen una etiopatogenia similar, el síndrome por microduplicación es más infrecuente que por microdeleción, al existir probablemente un sesgo diagnóstico, teniendo el mencionado un fenotipo más leve y una clínica más heterogénea.

En el loci 3q29 parece existir una región crítica con más de 20 genes presentes, entre los que se encuentra el afecto en nuestro paciente, el DLG1.

Este gen se expresa principalmente a nivel del cristalino y el epitelio pigmentario, pero se ha evidenciado que interviene en múltiples funciones celulares y parece estar conectado al retraso intelectual.

Aunque el mecanismo no es bien conocido, parece que el exceso de expresión proteica debido a la triple carga génica que provoca la duplicación, desencadena una neurogénesis alterada y provocaría el amplio espectro clínico que presentan estos pacientes.

El fenotipo de estos pacientes es muy variado y en las series de casos descritos (tabla 1), la obesidad aparece como un rasgo que se asocia de manera frecuente a esta entidad.

La evaluación de estos pacientes dependerá del momento del diagnóstico.

En la infancia, es necesario hacer una valoración cardiológica, auditiva y oftálmica, así como hacer un seguimiento del desarrollo musculoesquelético. Además, estos pacientes requieren acompañamiento psicológico/psiquiátrico y aprendizaje adaptado. Es necesario también ofrecerles seguimiento y educación nutricional.

En adultos, por su parte, únicamente precisan de un seguimiento estrecho psicológico y nutricional.

Al diagnóstico será preciso ofrecer test genético a los progenitores, así como consejo genético si presentan deseo genésico.

Tabla 1: *Espectro clínico del síndrome microduplicación 3q29 y comparación con el paciente*

Clinical features	Frequency (%)	Patients reported	Our patient
Growth /Neurodevelopment			
Intellectual disability (IQ score<75)	92	34/37	Y
Autism	32	9/32	Y
Psychiatric disorders	50	11/22	Y
Speech delay	64	25/39	N
Delayed walking	41	14/34	N
Craniofacial dysmorphism			
Brachycephaly	23	6/26	N
Microcephaly	55	18/33	N
Low-set, posteriorly rotated ears	43	15/35	Y
High nasal bridge	72	26/36	N
Short philtrum	51	18/35	N
Ocular abnormalities *(cataracts, myopia, microphtalmia, esotropia, nystagmus)	58	11/19	N
Musculoskeletal abnormalities			
Scoliosis	28	5/18	N
Chest cavity deformity	29	10/35	N
Long/ tapered fingers	37	11/30	N
Clinodactyly	32	7/22	N
Others			
Constipation	38	3/8	Y
GERD	42	5/12	N
Heart defects	22	6/27	N
Abnormal MRI/CT imaging	27	3/11	N
De-novo	69	22/32	N
Inherited	31	10/32	Y

BIBLIOGRAFÍA

- Reis F, Pereira C, Laureano M, et al. An Unusual Psychiatric Presentation of the 3q29 Microduplication Syndrome. Cureus. 2020; 12(3): e7203. doi:10.7759/cureus.7203

- Fernández-Jaén A, Castellanos MDC, Fernández-Perrone AL, Fernández-Mayoralas DM, de la Vega AG, Calleja-Pérez B, Fernández EC, Albert J, Hombre MCS. 2014. Cerebral palsy, epilepsy, and severe intellectual disability in a patient with 3q29 microduplication syndrome. Am J Med Genet Part A 164A:2043–7.

- Cox DM, Butler MG. A clinical case report and literature review of the 3q29 microdeletion syndrome. Clin Dysmorphol. 2015; 24:89–94.

- Clayton-Smith J, Giblin C, Smith RA, Dunn C, Willatt L. Familial 3q29 microdeletion syndrome providing further evidence of involvement of the 3q29 region in bipolar disorder. Clin Dysmorphol. 2010;19(3):128–32.

- Khan, W.A., Cohen, N., Scott, S.A. et al. Familial inheritance of the 3q29 microdeletion syndrome: case report and review. BMC Med Genomics 12, 51 (2019). https://doi.org/10.1186/s12920-019-0497-4

- Aleixandre Blanquer F, Manchón Trives I, Forniés Arnau MJ, Alcaraz Mas LA, Picó Alfonso N, Galán Sánchez F. Síndrome de microduplicación 3q29. An Pediatría. 2011;75(6):409–12.

- Quintela I, Barros-Angueira F, Pérez-Gay L, Dacruz D, Castro-Gago M, Carracedo A et al. Caracterización molecular y descripción fenotípica de dos casos con aberraciones cromosómicas recíprocas en la región de los síndromes de microdeleción / microduplicación 3q29. Rev Neurol 2015;61 (06):255-60

– Willatt L, Cox J, Barber J, Cabanas ED, Collins A, Donnai D, et al. 3q29 microdeletion syndrome: clinical and molecular characterization of a new syndrome. Am J Hum Genet. 2005;77(1):154–60.

– Glassford MR, Rosenfeld JA, Freedman AA, Zwick ME, Mulle JG. Unique rare chromosome disorder support G. Novel features of 3q29 deletion syndrome: results from the 3q29 registry. Am J Med Genet A. 2016;170A(4):999–1006.

– Quintero-Rivera F, Sharifi-Hannauer P, Martinez-Agosto JA. Autistic and psychiatric findings associated with the 3q29 microdeletion syndrome: case report and review. Am J Med Genet A. 2010;152A(10):2459–67.

– Goobie S, Knijnenburg J, FitzPatrick K, Sharkey FH, Lionel AC, Marshall CR, et al. Molecular and clinical characterization of de novo and familial cases with microduplication 3q29: guidelines for copy number variation case reporting. Cytogenet Genome Res. 2008;123: 65-78.

Caso 77 NO TODA OBESIDAD ES LO QUE PARECE

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

García Sánchez, J.; Berrio Miranda, M.; Andreo López, M.C.; Peregrina Rivas, J.A.; León Utrero, S.; López-Ibarra Lozano, P.J.

- *Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada.*

INTRODUCCIÓN

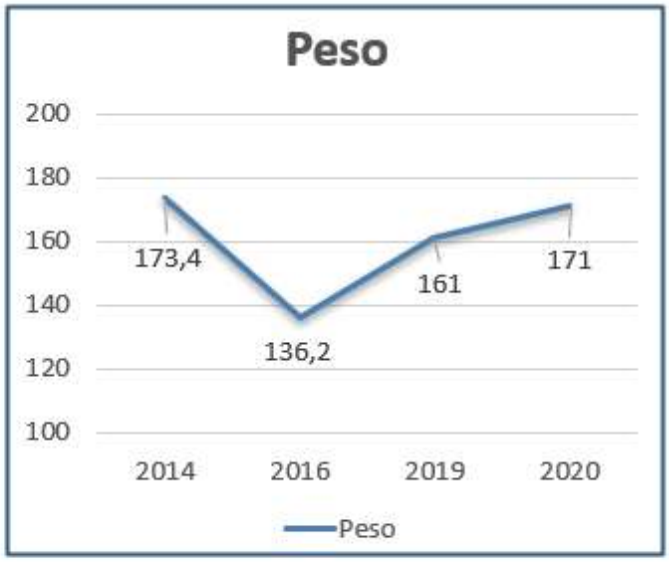
La obesidad se considera una entidad médica crónica y compleja con un importante impacto negativo en la salud con un elevado coste para el sistema sanitario. En las últimas tres décadas, su prevalencia a nivel global ha incrementado en todos los rangos de edad. Hoy en día la obesidad es entendida como una enfermedad multicausal, la cual se ve influenciada por factores genéticos, comportamentales, ambientales y endocrinometabólicos. Destacando dentro de estos últimos el hipotiroidismo, el déficit de la hormona del crecimiento, el pseudohipoparatiroidismo, el síndrome de Cushing (SC), algunos trastornos hipotalámicos y el síndrome del ovario poliquístico. Entre ellos, el SC es una enfermedad rara causada por una secreción autónoma excesiva y crónica de cortisol por parte de las glándulas suprarrenales. Debido a este hipercortisolismo, los pacientes pueden desarrollar múltiples complicaciones que conllevan una causa importante de morbimortalidad.

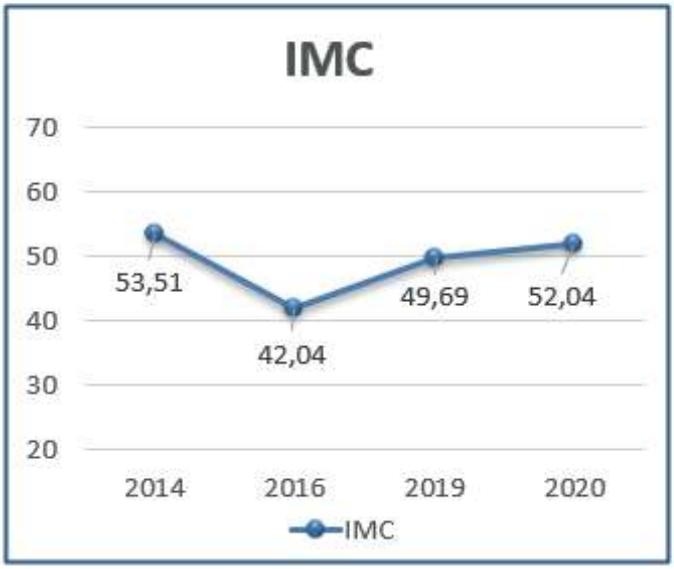
CASO CLÍNICO

Nos encontramos con un varón de 45 años con antecedentes personales de múltiples factores de riesgo cardiovascular: obesidad extrema (grado IV); hipertensión arterial (HTA), tratada con losartán 50 mg c/24h y bisoprolol 5 mg c/12h; diabetes mellitus tipo 2 con buen control metabólico en tratamiento con dulaglutida 1.5 mg una inyección subcutánea semanal; dislipemia con colesterol total de 173 mg/dL e hipetrigliceridemia de 231 mg/dL, sin tratamiento; e hiperuricemia tratada con febuxostat 80 mg c/24h.

También, sufre de hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina 125 mcg c/24h; fibrilación auricular (FA) anticoagulada con apixaban 2.5 mg c/12h; síndrome de apnea-hipopnea del sueño tratada con CPAP; y enfermedad renal crónica grado IVA2. Además, es exfumador (ICAT 18 paquetes/año) y exbebedor. En cuanto a su vida basal, es pensionista tras un accidente de tráfico en el que sufrió fractura de fémur bilateral. Presenta dificultad para la deambulación y necesita ayuda para el aseo. A destacar también, tres ingresos hospitalarios en los últimos dos años a cargo de UCI y Medicina Interna por shock séptico de diferentes orígenes (respiratorio, urinario y cutáneo).

En cuanto al capítulo de su obesidad se encuentra en seguimiento desde 2014 en consultas externas de Cirugía General y Medicina Interna, habiéndose iniciado protocolo de cirugía bariátrica con un peso de 173.4 kg, una talla de 1.80 m y un índice de masa corporal (IMC) de 53.51 kg/m^2. En los dos siguientes años, mediante medidas higiénico-dietéticas consiguió disminuir hasta un 15% su peso llegando a un IMC de 42 kg/m^2. Sin embargo, tras una lesión en la rodilla y el fallecimiento de su madre en 2017, se produce una nueva ganancia ponderal





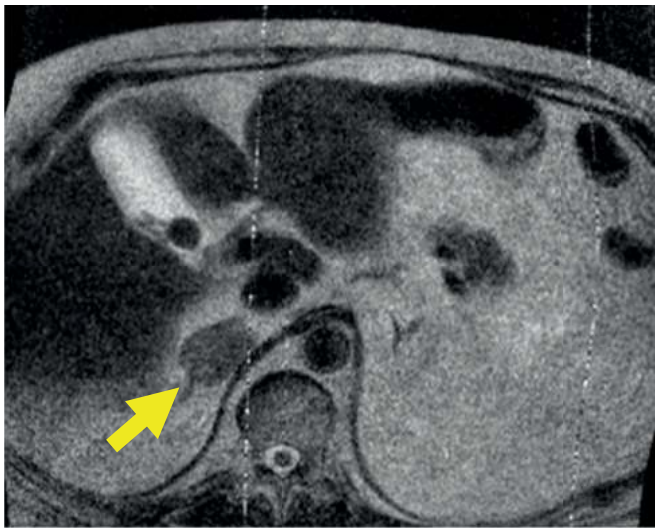
por patrones de comida desordenados y abandono de actividad física, llegando a un IMC de 49.69 kg/m². Ahí es valorado por primera vez por nuestra unidad de nutrición dándose nuevas recomendaciones de pérdida de peso y reiniciándose el protocolo de cirugía bariátrica. Es reevaluado en 2020 con una nueva ganancia de 10 kg y destacando analíticamente un cortisol salivar nocturno de 0.2 por lo que se decide repetir la determinación, pero el paciente no acude a las próximas citas.

Estando ingresado en planta de Medicina Interna un año más tarde por nuevo shock séptico urinario, tras estabilización del proceso infeccioso, se solicita valoración por parte del servicio de Endocrinología y Nutrición. A la exploración, el paciente consta de un peso de 160 kg y un IMC de 49.38 kg/m². A su vez, destacaba un fenotipo cushingoide con cara de luna llena, rubicundez facial, giba dorsal sin hirsutismo, telangiectasias, obesidad troncular y extremidades con masa muscular reducida y fragilidad capilar.

Se completa estudio de composición corporal con bioimpedanciometría vectorial, en el que se vislumbra un exceso de masa grasa con 49.4 kg/m (VN 4-9), masa libre de grasa 39.5 kg/m (VN 28-35) a expensas de un exceso de agua corporal total y una disminución del índice de masa muscular esquelética 10.4 kg/m2 (VN> 10.76) con un ángulo de fase de 3,4° que nos habla de una gran edematización y malnutrición.

Se solicita determinación de tirotropina, con niveles en rango, de cortisol basal siendo de 20.8 (NV 6,7-22.6), dos determinaciones de cortisol salival a las 23 horas, con resultados de 0,845 y 0.442 mcg/dL (VN 0.015-0.1), cortisol tras supresión con 1 mg de dexametasona siendo de 23.1 (VN<1.8) y cortisol libre urinario siendo de 65 mcg/24h (VN 5-62), pudiendo estar este falsificado por la ERC. Además, los niveles de corticotropina (ACTH) estaban suprimidos por lo que nos encontramos frente a un hipercortisolismo ACTH independiente.

Con estos resultados, se amplía el estudio mediante la solicitud de resonancia magnética de abdomen, en la que se aprecia una lesión nodular de morfología ovoide de 41 mm máximo en suprarrenal derecha, de contornos bien delimitados y de señal homogénea. El estudio se completa con gammagrafía con 131I-colesterol, apreciándose una captación progresiva del trazador a nivel de la glándula suprarrenal derecha. Así, nuestro paciente es diagnosticado de SC ACTH-independiente por adenoma suprarrenal y obesidad extrema sarcopénica.



En este momento se presenta en caso en sesión con Cirugía endocrinológica y se decide la intervención del adenoma, pero antes de realizarse la cirugía el paciente reingresa en UCI por shock séptico con fracaso multiorgánico y acaba falleciendo.

DISCUSIÓN

La obesidad está asociada a una mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular (CV). La enfermedad CV incluye la enfermedad coronaria, cerebrovascular, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca (IC) y muerte súbita. En comparación con adultos de peso normal, los que presentan IMC > 40 kg/m2 tienen un riesgo un 64% mayor de presentar DM 2, 54% mayor de HTA y 9% mayor de hipercolesterolemia. Por tanto, parece lógico pensar que el incremento en prevalencia de la obesidad está estrechamente relacionado con el aumento de prevalencia de enfermedades como DM 2, HTA y dislipemia.

Por su lado el SC tiene una incidencia de 2 a 5 casos nuevos/ año y puede cursar con complicaciones como miopatía, osteoporosis, alteraciones neuropsiquiátricas, alteración de la función sexual y reproductiva, síndrome metabólico (SM) y predisposición a infecciones graves. Estas dos últimas comorbilidades son las que mayor mortalidad suponen y quedan ejemplificadas en el caso clínico que nos ocupa.

El SC es más frecuente en pacientes con SM, que se entiende como la coexistencia de obesidad visceral, presente en el 57-100% de los pacientes con SC; resistencia a la insulina (RI), habitualmente en forma intolerancia a la glucosa y diabetes; dislipemia e HTA, asociada al 25-93% de los sujetos con SC. La RI, favorecida por el hipercortisolismo del SC, se considera la piedra angular del SM y contribuye a una disminución de la entrada de glucosa en las células musculares, lo que predispone al deterioro de masa y fuerza muscular. Esto se conoce como sarcopenia, y cuando se asocia a un IMC > 30 kg/m2, conforma la obesidad sarcopénica. Esta se relaciona con mayor fragilidad, caídas, incapacidad, hospitalización y muerte por todas las causas.

CONCLUSIÓN

Este caso se pone de manifiesto que el SC quizás sea una enfermedad infradiagnosticada en paciente con SM y ejemplifica que el retraso diagnóstico del paciente con SC condiciona un aumento de la morbimortalidad de estos pacientes. Se estima que el diagnóstico de SC ocurre una media de 2 años después del inicio de la enfermedad. El SC sin tratamiento tiene una mortalidad alta: 50% a los 5 años. Aunque el éxito terapéutico no excluye la morbilidad ni la mortalidad, el diagnóstico precoz mediante pruebas de cribado de hipercortisolismo sería fundamental para prevenirlas. A pesar de la baja incidencia del SC previamente referida, algunos autores defienden que ésta podría ser mayor si se realizara una búsqueda activa de casos en pacientes con obesidad, intolerancia a la glucosa o HTA. Para concluir, es fundamental remarcar la importancia de una óptima his-

toria clínica con anamnesis detallada y exploración física adecuada que resultan herramientas esenciales para el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, Ghaly W, Mantzoros C. Obesity as a Disease. Med Clin North Am [Internet]. 2018;102(1):13–33. Available: https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.08.004
2. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BMK, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: State of the art. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2016;4(7):611–29. Available: http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00086-3
3. Wang M, Tan Y, Shi Y, Wang X, Liao Z, Wei P. Diabetes and Sarcopenic Obesity: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatments. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11(August):1–16.
4. Isidori AM, Graziadio C, Paragliola RM, Cozzolino A, Alberto G, Colao A, et al. The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. J Hypertens. 2015;33(1):44–60.
5. Expósito MRA, Jiménez CT, Puerta MJM, García GM, Sánchez IP, Jiménez CM, et al. Despistaje rutinario de síndrome de Cushing en pacientes con obesidad mórbida; ¿es realmente necesario? Nutr Hosp. 2014;29(5):1020–3.
6. ValassiE et al. EurJ Endocrinol 2011;165(3):383-92;2. FeeldersRA et al. EurJ Endocrinol 2012;167:311.
7. FerriereA & TabarinA. Best PractRes Clin Endocrinol Metab2020. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101381.
8. Fleseriu, Mariaet al. "Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. " The lancet. Diabetes & endocrinology, S2213-8587(21)00235-7. 20 Oct. 2021, doi:10.1016/S2213-8587(21)00235-7

Caso 78 DISMINUCIÓN DE VISIÓN Y ATAXIA EN PACIENTE CON ANTECEDENTE DE CIRUGÍA BARIATRICA

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Peinado Ruiz, M.; Tous Romero, M.C.; García González, J.J.; Rodríguez De Vera Gómez, P.; Torrecillas del Castillo, E.; Martínez Brocca, M.A.

- *Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.*

La obesidad es una enfermedad globalmente extendida y en continuo crecimiento. En situaciones donde una adecuada alimentación, modificación del estilo de vida y ejercicio físico no son suficientes, la cirugía bariátrica es la estrategia más efectiva para perder peso. Ha demostrado disminuir las complicaciones asociadas a la obesidad, así como aumentar la supervivencia. Las técnicas se dividen en 3 grupos: restrictivas, malabsortivas y mixtas. Aunque la mayoría de los estudios posicionan a la cirugía malabsortiva como la más eficaz en disminución de peso y remisión de las complicaciones, las complicaciones asociadas a la malabsorción han hecho que otras técnicas, menos complicadas técnicamente como la gastrectomía vertical las hayan desplazado en uso[1].

En los pacientes con antecedente de cirugía malabsortiva, es necesario una vigilancia estrecha ante la posible aparición de complicaciones nutricionales. Deben recibir de forma profiláctica y sistemática complejos multiminerales y multivitamínicos[2]. Es fundamental informar a los pacientes de la importancia de un adecuado seguimiento por endocrinología y de las posibles consecuencias de los déficits nutricionales que pueden aparecer más de 10 años después de la intervención.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un paciente de 59 años remitido en 2021 desde consultas de Neurología por déficits vitamínicos múltiples (A, D, E) en el contexto de estudio por aparición de ataxia de instauración subaguda.

Como antecedentes personales, destacaba una intervención de derivación biliopracreatica (técnica de Scopinaro) en 2006 (14 años antes). Se intervino con IMC inicial 49 kilos/m2 (Peso 170 kilos, Talla 1,85 m).

El paciente había comenzado a estudiarse un año antes por clínica de inestabilidad y lateralización a la marcha junto con agarrotamiento y sensación de parestesias en dedos de manos y pies, acompañado de cuadro constitucional.

Además, había consultado años antes en oftalmología por lacrimeo y pérdida de visión nocturna estando en estudio por posible retinosis pigmentaria.

Tras la realización de numerosas pruebas complementarias e ingreso por neurología se llegó al diagnóstico de déficit de vitaminas liposolubles y se derivó a nuestra unidad.

En el momento de la consulta tenía un IMC 29, 8 kilos /m2 (Peso 102 kilos, talla 185 cm).

Tras comienzo de tratamiento sustitutivo con vitaminas, se produjo rápida mejoría de la ata-

xia y mejoría parcial del déficit visual, pudiendo incorporarse a su puesto laboral.

Se ha visto que la derivación biliopancreática consigue una reducción de peso de hasta un 70% a más de diez años de la intervención, sin embargo, al tratarse una técnica mixta, hay que vigilar las posibles complicaciones propias de las técnicas malabsortivas comentadas anteriormente.

La técnica de Scopinaro consiste en la realización de una gastrectomía distal junto con una resección ileal a 250 cm de la válvula ileocecal, anastomosando esta asa al remanente gástrico. Posteriormente, se realiza la anastomosis del asa biliopancreática a 50 cm de la válvula ileocecal. Este canal corto donde se unen la bilis y el jugo pancreático con el contenido alimentario modifica la absorción nutricional provocando esteatorrea, lo que en ocasiones se traduce en una excesiva pérdida de calcio, hierro, proteínas y vitaminas liposolubles[3].

El déficit proteico es la principal causa de muerte tardía en estos pacientes, sobre todo en el primer año de la cirugía (no sólo por el proceso malabsortivo, sino también por la sensación de saciedad precoz y disminución de la ingesta). Se caracteriza por la presencia de hipoalbuminemia, anemia, edemas y astenia. Las guías actuales de soporte nutricional, recomiendan un consumo proteico mayor o igual a 60 g/día.

El déficit Vitamina B12 es uno de los más frecuentes observados tras la derivación biliopancreática, siendo visto ya a los 6 meses postoperatorio. Este puede manifestarse como anemia megaloblástica, trombopenia, leucopenia y glositis. Además, puede producir degeneración combinada subaguda que afecta a los cordones posteriores de la médula espinal y los nervios periféricos, clínica que presentaba nuestro paciente por lo cual se remitió a estudio por parte de Neurología. Se recomienda para su prevención un aporte de vitamina B12 de 500-600 µg/día[4].

En cuando al déficit de vitaminas liposolubles, la hipovitaminosis D es la más frecuente (encargada de aumentar la absorción de calcio a nivel intestinal). Además de su repercusión sobre el hueso, provocando hiperparatiroidismo secundario o disminución de la masa ósea, se ha visto relacionado con el desarrollo de otras enfermedades como la diabetes mellitus o el deterioro del sistema inmunitario. Se recomienda en pacientes sometidos a cirugía bariátrica a través de técnica malabsortivas 2.000 mg de calcio/día (en dieta y como citrato cálcico, en dosis divididas)[5]. En cuando al déficit de vitamina A, es frecuente su manifestación en forma de ceguera, clínica que presentaba el paciente del caso[6].

Todo paciente que vaya a ser intervenido de cirugía bariátrica debe recibir una valoración preoperatoria para descartar déficits ya establecidos. Posterior a esta, se debe realizar un seguimiento y monitorización de los distintos valores analíticos. En el caso de la derivación biliopacreática, se aconseja control analítico cada 3-4 meses durante el primer año y posteriormente cada 6 meses7. Lamentablemente, existe una alta tasa de abandono del tratamiento de complementos vitamínicos, estimándose que sólo el 33% de los pacientes los mantienen a largo plazo, por lo que es imprescindible confirmar en cada revisión el buen cumplimiento terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diez I, Martínez C, Sánchez-Santos R, Ruiz J, Frutos M, De la Cruz F, et al. Recomendaciones de la SECO para la práctica de la cirugía bariátrica y metabólica (Declaración de Vitoria-Gasteiz,

2015). BMI-2015 [Internet]. 2015 Dec;5(3.3):842–5. Available from: www.bmi-journal.com.

2. Bordalo LA, Teixeira TFS, Bressan J, Mourão DM. [Bariatric surgery: how and why to supplement]. Rev Assoc Med Bras (1992). febrero de 2011;57(1):113-20.

3. Larrad Jiménez A, Moreno Esteban B, Sánchez Cabezudo C, Bretón I. Estudio comparativo entre la gastroplastia vertical anillada y la derivación biliopancreática de Larrad en el tratamiento de la obesidad mórbida. Cir Esp [Internet]. 1999;66(4):297–302. Available from: http://www.elsevier.es/es-revista-cirugia- espanola-36-resumen-estudio-comparativo-entre-gastroplastia-vertical-6983.

4. Amaya García Ma J. Micronutrientes en cirugía bariátrica. Nutricion hospitalaria. 1 de marzo de 2012;(2):349-61.

5. Obispo Entrenas A, Martín Carvajal F, Legupín Tubío D, Lucena Navarro F, García Caballero M, Gándara Adán N, et al. Nutr Hosp. 16 de febrero de 2016;33(1):43-6.

6. Vales Montero M. Deficiencia clínica de vitamina A tras bypass gástrico. Descripción de un caso clínico y revisión de la literatura. Nutr Hosp [Internet]. 19 de julio de 2016 [citado 27 de octubre de 2022];33(4). Disponible en: http://revista.nutricionhospitalaria.net/index.php/nh/article/view/404

7. Ziegler O, Sirveaux MA, Brunaud L, Reibel N, Quilliot D. Medical follow up after bariatric surgery: nutritional and drug issues. General recommendations for the prevention and treatment of nutritional deficiencies. Diabetes Metab. diciembre de 2009;35(6 Pt 2):544-57.

Caso 79

OBESIDAD, AMENORREA Y CIRUGÍA BARIÁTRICA: ¿CÓMO MANEJAR UNA GESTACIÓN NO PLANIFICADA?

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Herrera-Martínez, A.D.; Manzano García, G.; Muñoz Jiménez, C.; Ruiz R., J.; Calañas Continente, A.; Molina Puerta, MªJ.

- *Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.*

INTRODUCCIÓN

La obesidad durante el embarazo se asocia con una mayor incidencia de diabetes mellitus gestacional (DMG), hipertensión arterial (HTA), preeclampsia, embarazo prolongado, mayor número de cesáreas, macrosomía, malformaciones fetales y aborto espontáneo después de procedimientos de fertilidad [1]. Además, la obesidad también perjudica la recuperación después del parto.

Sin embargo, la fertilidad aumenta significativamente tras la cirugía bariátrica (CB), tanto por aumento de embarazos no planificados por mejora de la oligoanovulación como por factores psicosociales como el aumento de la libido y la autoestima [2]. También por un efecto en la reversión del síndrome de ovario poliquístico, sin embargo, estas pacientes requieren una monitorización especifica.

CASO CLÍNICO

Mujer de 32 años con obesidad desde la adolescencia sin complicaciones conocidas y ciclos menstruales irregulares; pesaba 133 Kg (IMC 53 Kg/m^2), se descartó alteración hormonal y fue derivada a cirugía bariátrica. Antes de la cirugía inició modificaciones en el estilo de vida, con pérdida de 4 Kg de peso, posteriormente realizó una dieta de muy bajo contenido calórico con una pérdida de 7 Kg adicionales. Se realizó un bypass gástrico, a los 3 meses, se confirmó ecográficamente una gestación de 14 semanas. En vista de que se realizó una inducción anestésica y una cirugía mayor, sin saberse que la paciente estaba embarazada, se planteó la posibilidad de interrupción del embarazo por el alto riesgo de malformaciones y complicaciones, sin embargo, la paciente se negó. La suplementación nutricional se ajustó según sus necesidades y la gestación. La ecografía morfofuncional de las 20 semanas no mostró alteración fetal.

Estudios reportan mayor fertilidad en pacientes con pérdida ponderal del 10% con medidas higiénico-dietéticas (88%vs54%), así como un mayor porcentaje de nacidos vivos (71%vs37%); en esta paciente, la gestación ocurrió probablemente con un porcentaje de perdida de peso menor. Se trata de una gestación que inició en el contexto de una obesidad clase 4, con el riesgo asociado (mayor riesgo de malformaciones fetales, defectos neurológicos, cardíacos, paladar hendido y aborto espontáneo), y que se desarrolla en el contexto de los primeros meses de un bypass gástrico, por lo que el feto estaría sometido a condiciones de anabolismo, con las consecuentes complicaciones, incluidos parto pretermino y retardo en el crecimiento uterino. La madre tiene mayor riesgo de malnutrición y complicaciones mecánicas, principalmente hernia interna por aumento de la presión intraabdominal. Por estos motivos, no se recomienda la gestación hasta

al menos 12-18 meses después de la cirugía. La monitorización de la gestación debe ser estrecho, se lleva a cabo entre las unidades de alto riesgo obstétrico (con especial monitorización de la curva de crecimiento, doppler umbilical e índice de flujo de líquido amniótico) y endocrinología (con especial énfasis en la corrección de déficits de vitaminas y micronutrientes).

DISCUSIÓN

La fertilidad mejora después de la CB en la mayoría de los casos. En pacientes que intentaban concebir después de la EB, un metanálisis reportó tasas de concepción espontánea de hasta el 58% [3]. Incluso las pacientes que se sometieron a terapia de reproducción asistida antes y después de la CB mostraron un mayor número de ovocitos recuperados, una mejor calidad de los ovocitos y tasas de nacidos vivos [4]. Sin embargo, los riesgos y beneficios del CB en la edad fértil deben sopesarse cuidadosamente para mejorar la salud materna y reducir el riesgo de complicaciones en la descendencia. La CB no debe considerarse como un tratamiento primario de la infertilidad [5].

En cuanto a la suplementación nutricional adecuada durante el embarazo para prevenir la desnutrición y el déficit vitamínico, el riesgo de deficiencia nutricional es mayor en casos de derivación biliopancreática (DBP) y otros procedimientos malabsortivos. En las mujeres sometidas a bypass gástrico las deficiencias más comunes son: vitamina B12 (53,4 %), ferritina (41,7 %), calcio (16,7 %), ácido fólico (16,1 %) e hierro (6,7 %) [2].

Las recomendaciones nutricionales generales para el embarazo después de la CB sugieren que se debe mantener el mismo aumento de peso durante el embarazo (basado en el IMC pregestacional) que para las mujeres de la población general, asimismo, los requerimientos de ácido fólico deben ser los mismos que en la población general durante el primer trimestre para reducir el riesgo de defectos del tubo neural, del miso modo, los suplementos de yoduro de potasio también deben ser similares a las demás gestantes. Se recomienda además una ingesta de 1200-1500 g/día de calcio y al menos 3000 UI/día de vitamina D para alcanzar niveles plasmáticos > 30 ng/dL [2].

Es importante destacar que la deficiencia de vitamina B12 parece estar asociada con un mayor riesgo de parto prematuro [6], aborto recurrente, bajo peso al nacer, retraso del crecimiento intrauterino, defectos del tubo neural y deterioro del desarrollo cognitivo [7]. Por lo tanto, debe evaluarse en cada trimestre y tratar las deficiencias en consecuencia [8].

Asimismo, la ingesta proteica recomendada para las mujeres embarazadas después de la CB es de 60 g diarios [9]. Hay poca evidencia de los efectos perjudiciales de la deficiencia proteica materna en el resultado del embarazo, principalmente la alteración del crecimiento fetal por ello se debe evaluar el crecimiento fetal con regularidad [5, 9].

Algunos estudios sugieren que que la suplementación prenatal con vitamina A reduce el riesgo de anemia materna, el riesgo de ceguera nocturna materna y de infección materna [5]. La dosis del suplemento de vitamina A no debe superar las 5.000 UI/día debido a sus efectos teratogénicos y debe administrarse en forma de betacaroteno [9, 10].

En relación a la deficiencia de vitamina E, no se conocen adversos del embarazo [11]. Otras deficiencias como el selenio, vitaminas C, B1 y B9 se han descrito en mujeres embarazadas después de CB. Además, los hijos de madres con antecedentes de CB mostraron niveles más

bajos de varios micronutrientes en la sangre del cordón umbilical, como vitamina A, calcio, zinc e hierro [11]. Sin embargo, no se disponen de pautas especificas de dosificación para el tratamiento de deficiencias de micronutrientes en embarazos post-CB [12].

La CB se asocia con ciertos riesgos para la madre y el feto. Las mujeres que desean concebir deben recibir información preconcepcional sobre los riesgos del embarazo incluidas la desnutrición, deficiencias y suplementación nutricional, riesgo de hernia interna y bebés pequeños para la edad gestacional. Es por ello que se requiere una monitorización bioquímica regular, así como y ecografías fetales (curva de crecimiento, Doppler umbilical, índice de líquido amniótico) para un adecuado seguimiento y prevenir complicaciones maternas o fetales.

REFERENCIAS

1. Scott-Pillai, R., et al., *The impact of body mass index on maternal and neonatal outcomes: a retrospective study in a UK obstetric population*, 2004-2011. BJOG, 2013. **120**(8): p. 932-9.
2. Garcia-Luna, P.P. and I. Gonzalez-Navarro, *Pregnancy after bariatric surgery: what should we tell our patients?* Endocrinol Nutr, 2014. **61**(2): p. 65-7.
3. Milone, M., et al., *Incidence of Successful Pregnancy After Weight Loss Interventions in Infertile Women: a Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature.* Obes Surg, 2016. **26**(2): p. 443-51.
4. Milone, M., et al., *Does Bariatric Surgery Improve Assisted Reproductive Technology Outcomes in Obese Infertile Women?* Obes Surg, 2017. **27**(8): p. 2106-2112.
5. Falcone, V., et al., *Pregnancy after bariatric surgery: a narrative literature review and discussion of impact on pregnancy management and outcome.* BMC Pregnancy Childbirth, 2018. **18**(1): p. 507.
6. Rogne, T., et al., *Associations of Maternal Vitamin B12 Concentration in Pregnancy With the Risks of Preterm Birth and Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data.* Am J Epidemiol, 2017. **185**(3): p. 212-223.
7. Finkelstein, J.L., A.J. Layden, and P.J. Stover, *Vitamin B-12 and Perinatal Health.* Adv Nutr, 2015. **6**(5): p. 552-63.
8. Mechanick, J.I., et al., *Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery.* Endocr Pract, 2013. **19**(2): p. 337-72.
9. Busetto, L., et al., *Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management.* Obes Facts, 2017. **10**(6): p. 597-632.
10. Strobel, M., J. Tinz, and H.K. Biesalski, *The importance of beta-carotene as a source of vitamin A with special regard to pregnant and breastfeeding women.* Eur J Nutr, 2007. **46 Suppl** 1: p. I1-20.
11. Gascoin, G., et al., *Risk of low birth weight and micronutrient deficiencies in neonates from mothers after gastric bypass: a case control study.* Surg Obes Relat Dis, 2017. **13**(8): p. 1384-1391.
12. Devlieger, R., et al., *Micronutrient levels and supplement intake in pregnancy after bariatric surgery: a prospective cohort study.* PLoS One, 2014. **9**(12): p. e114192.

Caso 80 UN CASO CON X

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Sánchez-Prieto Castillo, M.; Segarra Balao, A.; Barranco Ochoa, J.D.; Romo Remigio, R.C.; De Damas Medina, M.; Prior Sánchez, I.; Moreno Martínez, M.; Gutiérrez Alcántara, C.

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

ANTECEDENTES PERSONALES

- Varón de 48 años
- NAMC.
- Púrpura trombocitopénica idiopática en la infancia.
- Obesidad mórbida (peso máximo 213kg) tratado mediante Bypass gástrico hace más de 10 años (con técnica mixta y colecistectomía, aunque la vesícula aparece en las pruebas de imagen).
- No antecedente de DM o dislipemia pre o postcirugía.
- AF: padre con CCR, madre con cáncer de páncreas.
- Hábitos tóxicos: niega.
- Tratamiento habitual: Cianocobalamina, Dexclorfeniramina

ENFERMEDAD ACTUAL

Varón de 48 años que acude a Urgencias por ictericia.

Refiere dolor abdominal de días de evolución en epigastrio, irradiado hacia flanco derecho, de intensidad moderada. No ha presentado náuseas ni vómitos.

Asocia ictericia de 24-48 horas de evolución, con prurito. Coluria y acolia.

En ecografía de urgencia se aprecia dilatación de la vía biliar intrahepática y del colédoco por lo que se decide ingreso a cargo de Digestivo para estudio.

Mediante pruebas de imagen y biopsia endoluminal de la vía biliar se llega al diagnóstico de adenocarcinoma de cabeza de páncreas con dilatación de la vía biliar intra y extrahepática con stop brusco a nivel del colédoco.

En analítica de ingreso destaca: Colesterol 190 mg/dL, Colesterol HDL 10 mg/dL, Colesterol de LDL (calculado) 116 mg/dL, Triglicéridos 320 mg/dL; previamente no conocida la hipertrigliceridemia.

Se realiza control durante el ingreso y comparación con los previos, con los siguientes resultados:

Fecha	LDLc (mg/dL)	TG (mg/dL)	Bilirrubina total (mg/dL)	Bilirrubina directa (mg/dL)	GGT (U/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	FA (U/L)
01/04/2019	150	74	0,59	-	21	8	-	82
02/12/2021	162	61	0,51	-	22	8	-	73
28/12/2021	116	320	10,47	10,30	335	36	56	457
11/01/2022	**212**	**305**	14,1	12,69	103	30	58	268
17/01/2022	**238**	**322**	13,16	12,10	65	35	51	232

Consultan a nuestro servicio, Endocrinología, por dislipemia.

En la exploración física, no presentaba xantomas, ni xantelasmas, tampoco arco corneal. El paciente tenía un IMC 21,89 en el momento nuestra evaluación. En la anamnesis no refería antecedentes familiares de dislipemia ni enfermedad cardiovascular precoz.

Durante la revisión de todos los datos analíticos, llama la atención una dislipemia mixta, no conocida previamente y "aguda". Se detecta un aumento a gran velocidad de los niveles de colesterol LDL, que llega a duplicarse en un periodo de tiempo de aproximadamente dos semanas y paralelo al aumento de las enzimas de colestasis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Primeramente, descartamos la posibilidad de que se tratase de una dislipemia familiar, puesto que el paciente no cumple criterios diagnósticos en las escalas clínicas validadas (no antecedentes familiares, no xantomas, etc.) y se trata de una dislipemia de novo.

Una posibilidad que nos planteamos fue una dislipemia secundaria a una situación clínica aguda que la justifique. Por ejemplo: DM con mal control, hipotiroidismo franco, gestación, síndromes lipodistróficos o fármacos (isotretinoína, algunos quimioterápicos, retrovirales, etc.), pero nuestro paciente no presentaba ninguna alteración clínica ni analítica que nos hiciese pensar en alguna de estas causas.

La clave en nuestro caso era la temporalidad de la aparición de la dislipemia coincidente con el cuadro de colestasis, por lo tanto, sospechamos que pudiera ser secundaria a la alteración biliar. Esta dislipemia, bien descrita en la literatura, se relaciona con el aumento de una partícula específica, denominada lipoproteína X.

DISCUSIÓN

La patogenia para la conformación de la lipoproteína X no se conoce con exactitud. Sí se sabe que aparece debido a una acumulación de colesterol por alteración de la circulación enterohepática o por deficiencia familiar de lecitina-colesterol-aciltransferasa (LCAT) [1]. Esta alteración, además de presentarse en pacientes con colestasis como en nuestro caso clínico, también se ha observado en pacientes con nutrición parenteral a los que se les administran emulsiones ricas en fosfolípidos.

La saturación y acumulación de colesterol hace que éste se ligue a fosfolípidos (a diferencia de

lo que ocurre con la lipoproteína A aterogénica, en la que el colesterol se une preferentemente a proteínas o péptidos).

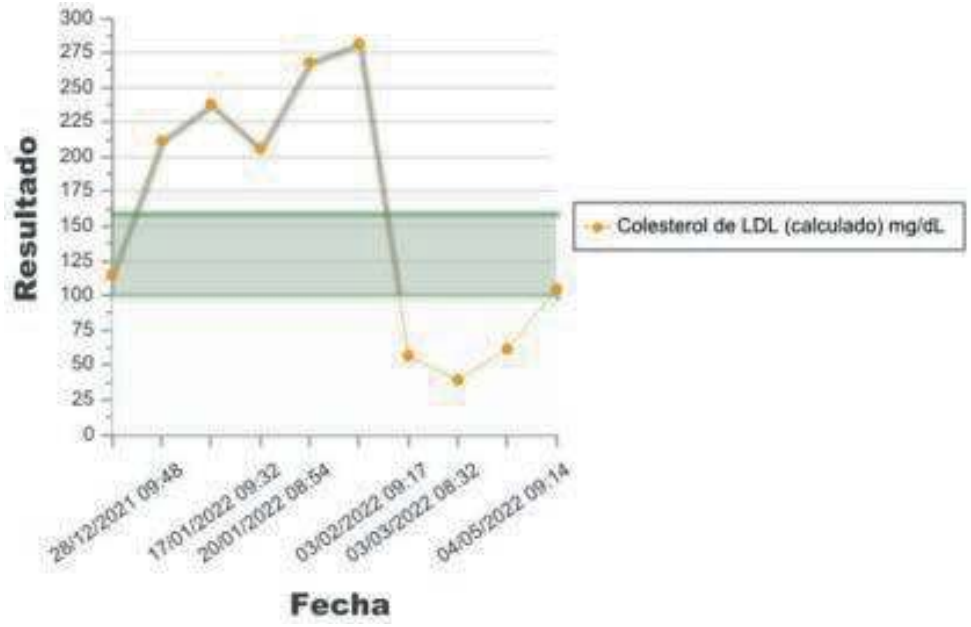
El diámetro de la lipoproteina X es de unos 30-70 nm, su composición se basa en un 66% de fosfolípidos y un 22% de colesterol no esterificado. Presenta bajo contenido en proteínas, principalmente albúmina y se acumula en núcleo (6%), triglicéridos (3%) y colesterol esterificado (3%). El principal componente proteico es la albúmina (60% del total de proteína). No contiene apoB, por lo tanto, no interacciona con el receptor de LDL [2].

La lipoproteína X inhibe la oxidación de colesterol LDL, por lo que presenta propiedades antiaterogénicas, reduciendo el riesgo aterosclerótico. Por este motivo, aunque las cifras de colesterol LDL sean muy elevadas, no aumenta el riesgo cardiovascular y no precisa estatinas de entrada ni otros tratamientos hipolipemiantes. Únicamente se ha demostrado que concentraciones demasiado elevadas de lipoproteína X podrían relacionarse con hiperviscosidad [3].

El diagnóstico bioquímico de esta patología se realiza mediante electroforesis; es caro y poco rentable, suele ser clínico en el contexto agudo de colestasis. El tratamiento consiste fundamentalmente en la resolución del cuadro obstructivo de la vía biliar, aunque en algunos casos se puede asociar colestiramina o ácido ursodeoxicólico.

El servicio de Digestivo intervino a nuestro paciente colocando una endoprótesis en el colédoco, solucionando así la obstrucción.

Tras resolución del cuadro colestásico esta fue la evolución analítica: Bilirrubina 1.6 mg/dL, GGT 151 U/L, AST 46 U/L, ALT 67 U/L, Colesterol 98 mg/dL HDL 35 mg/dL LDL 39 mg/dL Triglicéridos 118 mg/dL.



Presentamos el caso porque potencialmente es una situación clínica frecuente con un manejo claro y la sospecha inicial podría evitar numerosa cantidad de pruebas complementarias y sobretratamientos de esta dislipemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. E. Zapico-Muñiza, E. Llarguèsb, R. Bonet-Marqués, et al. Detección y caracterización de la lipoproteína X en una paciente con colestasis. Clin Invest Arterioscl 2003;15(3):106-10
2. M. L. Fernández Ruano, E. Muñoz Folla. Revisión: Lipoproteína-X. Química clínica 2002; 21 (2) 47-51
3. Sörös P, Böttcher J y cols. Lipoprotein X in patients with cirrhosis: its relationship to cholestasis and hypercholesterolemia. Hepatology 1998; 28: 1199-205.

Caso 81 ¿OBESIDAD Y REGRESION DE DIABETES, UNA SOLUCIÓN O UN NUEVO DILEMA?

AUTORES Y CENTROS DE TRABAJO

Romo Remigio, R.C.; De Damas Medina, M.; Moreno Martínez, M.; Sánchez-Prieto Castillo, M.; Segarra Balao, A.; Barranco Ochoa, J.D.; Prior Sánchez, I.; Sánchez Malo, C.

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

PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 39 años remitido por obesidad. Exfumador de 20 cigarros/dia hasta hace un año. Malos hábitos dietéticos. Ante el fracaso de las dietas las abandona con rebote del peso.

Comercial, trabaja de 7:30h a 20:00h. Escasa actividad física por horario laboral.

Antecedentes familiares: Ambos padres, con Obesidad y Diabetes Mellitus (DM).

Complicaciones:

DM tipo 2 desde hace tres años con mal control metabólico. Tratamiento con dosis máximas de Metformina-Sitagliptina y Glimepirida. Se prescribió iSGLT2 teniendo que suspenderlo por balanitis de repetición. No evidencia de complicaciones crónicas.

Hipertensión arterial en tratamiento con Losartán, Amlodipino e hidroclorotiazida. Mal control a pesar de tres fármacos.

SAOS que requiere CPAP desde 2016. Ultimo Epworth de 16 puntos. Episodios de somnolencia diurna, incluso al conducir, las cuales limitaban mucho su actividad diaria, y limitaban su oportunidad de trabajo..

Síndrome ansioso/depresivo y conductas compulsivas hacia la comida en tratamiento con Fluoxetina, Topiramato, Lorazepam y Zopliclona.

Exploración: obesidad de predominio central, perímetro de cintura 120cms, Peso 133kg. Talla 172cm. IMC 45. TA 113/75mmHg.

Analítica: HbA1C:11%. Triglicéridos:222 mg/dl. Colesterol:146 mg/dl. HDL 36mg/dl. LDL calculado 65 mg/dl.

En la primera cita suspendemos glimepirida y sitagliptina, mantenemos metformina y añadimos semaglutide semanal escalando desde 0.25 hasta 1 mg.

Se instruye al paciente sobre dieta con consejos básicos: reducción de las cantidades, comer despacio, evitar "barbaridades" y poner un toque de verde en el plato en cada comida.

Empezar con ejercicio, al menos media hora de paseo a ritmo que no le permita hablar con el compañero e ir subiendo según capacidad.

Revisión a los 6 meses. Peso:92 kg (-41 kg) IMC: 31 HbA1c: 4.5%.

Nuestra pregunta: ¿Qué has hecho para perder 41 kg en seis meses?

Su respuesta: Lo que usted me dijo. Comer de otra forma y hacer ejercicio.

Revisión a los 12 meses. Peso en la consulta: 79.8 kg (-53kg), IMC: 27. HbA1c: 4.4%. No necesita la CPAP.

DISCUSIÓN

En este caso presentamos un paciente varón con un grado de obesidad importante que condiciona la presencia de comorbilidades las cuales a su vez tienen mal control. Dentro de estas se encuentra la DM.

Se plantea el inicio de tratamiento con Semaglutide. La respuesta del paciente, superó todas nuestras expectativas, pero nos deja con muchas dudas con respecto al tratamiento.

¿Suspendemos la medicación antidiabética asumiendo que su diabetes, de momento se ha "curado"? ¿Suspendemos Semaglutide por estar en IMC <30 o lo mantenemos a dosis mínimas? ¿Continuamos la Metformina? ¿Bastará con mantener los hábitos de vida adquiridos?

El concepto de remisión de la diabetes estaba no muy claro hasta la publicación del consenso sobre la definición e interpretación de la misma en 20211. Sabemos que es necesario conseguir una pérdida de peso significativa para lograr dicha remision, y para ello existen 3 abordajes posibles: Intervenciones dietéticas o de estilos de vida, intervención farmacológica y a través de cirugía metabólica.

En dicho consenso se establece como definición de Remisión de Diabetes Mellitus la presencia de una HbA1c < 6,5% o si se usa monitorización continua de glucosa, un GMI <6,5%; y permaneciendo en ese nivel al menos 3 meses después sin el uso de tratamientos hipoglucemiantes en caso de intervención farmacológica o quirúrgica, o 6 meses sin el uso de tratamientos hipoglucemiantes en caso de intervención con estilos de vida.

Quizás el estudio más representativo en las intervenciones de estilos de vida sea el estudio DiRECT[2], donde en los resultados a 2 años mostraron que el 36% de los participantes consiguieron la remisión de diabetes, y en el análisis posthoc se destacó que la pérdida de peso de al menos 10kg era más frecuente entre las personas que presentaban la remisión. Esto justamente destaca la importancia de la pérdida de peso como principal objetivo en el caso de buscarse remisión.

Por otra parte, la alternativa quirúrgica, la cirugía metabólica, es quizás la alternativa más conocida para llegar a esta pérdida de peso significativa y conseguir remisión. Identificar a los mejores candidatos para priorizar la cirugía en ellos es importante, para ello se han diseñado modelos predictivos. En una revisión sistemática y meta análisis por Singh P3 y col; se destacaron 2 modelos que habían sido validados ampliamente en diferentes poblaciones: ABCD y DiaRem.

Con respecto a la terapia farmacológica, las terapias no insulínicas en la diabetes pueden persistir en su indicación, per por otro motivo más allá del efecto hipoglucemiante, como el tratamiento de la obesidad en el caso de los análogos de GLP-1, la presencia de Síndrome de ovario poliquístico en la Metformina y la presencia de Enfermedad renal crónica o Insuficiencia cardiaca en los iSGLT2.

En dichos casos no se puede determinar a ciencia cierta si existe remisión o es el efecto hipoglucemiante de estos fármacos lo que condiciona la disminución de la glicemia; por lo cual no se puede establecer el diagnóstico de remisión.

La aparición de nuevas terapias farmacológicas que actúan controlando el peso (como Semaglutide y Tirzepatide) y logrando no solo mejora del control glucémico sino probablemente remisión y la aparición de intervenciones de estilos de vida intensivas; han creado una nueva perspectiva con respecto al tratamiento de la DM2; y asi también controversias sobre cuando y como retirar dichos tratamientos una vez establecido el objetivo de peso.

El suspender los fármacos podría ser una opción, sin embargo, en el estudio STEP44, en paciente sometidos a Semaglutide 1 dosis semanal por 20 semanas, y luego continuada en el grupo experimental hasta las 48 semanas, mientras que el grupo control recibió placebo; se vió que, en los sujetos con una pérdida de peso promedio de 10, 6%, tras la suspensión de semaglutide a las 20 semanas; se produjo reganancia de peso de 6,9% a las 48 semanas, comparado con sujetos que continuaron el uso del fármaco, quienes perdieron adicionalmente 7,9% de peso.

Por último, con respecto a la temporalidad de la remisión, a nivel fisiológico los cambios tardan mas que la temporalidad de los 3 meses. Un estudio de Zhyzhneuskaya SV 5,y col; mostró que la funcionalidad de la célula beta se reestablece a valores similares a los de un sujeto sano alrededor del año, incrementándose progresivamente tanto la secreción máxima de insulina, como la secreción de primera fase de la misma; siendo la secreción de primera fase la que más pronto se reestablece.

Por todo ello, en este paciente se continuó el tratamiento con Semaglutida y Metformina, ya que no era posible determinar una remisión, y la retirada podría producir reganancia y reaparición de las comorbilidades de la Obesidad; acarreando más riesgos que beneficios.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Matthew C. Riddle, William T. Cefalu, Philip H. Evans, Hertzel C. Gerstein, Michael A. Nauck, William K. Oh, Amy E. Rothberg, Carel W. le Roux, Francesco Rubino, Philip Schauer, Roy Taylor, Douglas Twenefour; Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 1 October 2021; 44 (10): 2438–2444. https://doi.org/10.2337/dci21-0034

2. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. Lean, Michael E J et al. The Lancet Diabetes & Endocrinology, Volume 7, Issue 5, 344 - 355

3. Singh P, Adderley NJ, Hazlehurst J, et al. Prognostic Models for Predicting Remission of Diabetes Following Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2021;44(11):2626-2641. doi:10.2337/dc21-0166

4. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1414–1425. doi:10.1001/jama.2021.3224

5. Zhyzhneuskaya SV, Al-Mrabeh A, Peters C, et al. Time Course of Normalization of Functional ß-Cell Capacity in the Diabetes Remission Clinical Trial After Weight Loss in Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2020;43(4):813-820. doi:10.2337/dc19-0371

saedyn
Sociedad Andaluza de
Endocrinología, Diabetes y Nutrición