

ACTH. El déficit de aldosterona precede al hipocortisolismo en la mayoría de los pacientes (caso1)³. Están descritos casos de precocidad isosexual transitoria en la infancia y niñez, con elevación de testosterona para su edad, con alargamiento del pene, a veces asociado a un aumento del tamaño testicular, sin otros signos de desarrollo sexual; algunos mecanismos propuestos para este fenómeno implican al gen *NROB1* en el mecanismo de control prepuberal del eje gonadal, el estímulo mediado por la ACTH de la esteroidogénesis testicular o una hiperplasia autónoma de las células de Leydig². En el período puberal estos pacientes requerirán reemplazamiento con testosterona para el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios; dado que las anomalías del *DAX1* pueden afectar al desarrollo testicular y la espermatogénesis, el tratamiento de fertilidad mediante GnRH pulsátil y gonadotropinas es a menudo inefectivo⁴. Pueden a su vez asociar discapacidad mental (motora, lenguaje y comportamiento social). En nuestro conocimiento no existe en la literatura ningún caso reportado que describa la asociación entre *DAX-1* y déficit de GH del caso1.

Las mutaciones *DAX1* suponen el 58% de los casos de insuficiencia adrenal primaria de «etiología desconocida» en niños (neonatal - 13 años), en los cuales se han descartado causas autoinmunes, defectos en la esteroidogénesis o metabólicas⁵. A pesar de no cambiar la estrategia terapéutica, el diagnóstico molecular permite el asesoramiento genético en los familiares y estaría justificado en niños que debuten con un síndrome pierde sal de etiología no aclarada, con o sin presencia de déficit de cortisol asociado. Se requiere una elevada sospecha clínica para evitar diagnósticos erróneos y permitir un abordaje terapéutico adecuado.

Bibliografía

1. Li S N., Liu S R., Zhang S H., Yang S J., Sun S S., Zhang S M., et al. Seven Novel *DAX1* Mutations with Loss of Function Identified in Chinese patients with Congenital Adrenal Hypoplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun 23 [Epub ahead of print].
2. Landau Z, Hanukoglu A, Sack J, Goldstein N, Weintrob N, Eliakim A, et al. Clinical and genetic heterogeneity of congenital adrenal hypoplasia due to *NROB1* gene mutations. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72:448–54.
3. Wiltshire E, Couper J, Rodda C, Jameson JL, Achermann JC. Variable presentation of X-linked adrenal hypoplasia congenita. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14:1093–6.
4. Mantovani G, Ozisik G, Achermann JC, Romoli R, Borretta G, Persani L, et al. Hypogonadotropic hypogonadism as a presenting feature of late-onset X-linked adrenal hypoplasia congenita. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:44–8.
5. Lin L, Gu WX, Ozisik G, To WS, Owen CJ, Jameson JL, et al. Analysis of *DAX1* (*NROB1*) and steroidogenic factor-1 (*NR5A1*) in children and adults with primary adrenal failure: ten years' experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3048–54.

Myriam Sánchez-Pacheco^{a,*}, Oscar Moreno-Pérez^a, Ruth Sánchez-Ortiga^a, Antonio Picó^a y Francisca Moreno^b

^a Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^b Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital La Fe de Valencia, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: myriam.sanchez-pacheco@hotmail.com (M. Sánchez-Pacheco).

doi:10.1016/j.endonu.2011.05.016

Carcinoide tímico en el contexto de un síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN 1). ¿Tímectomía profiláctica?

Thymic carcinoid in the setting of a multiple endocrine neoplasia syndrome (MEN 1). Prophylactic thymectomy?

El timo es una de las localizaciones menos frecuentes de los tumores neuroendocrinos. Desde 1972 están descritos alrededor de 150 casos, el 25% asociados a síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1)¹. El carciñoide tímico se ha descrito en el 2,6- 5% de pacientes con MEN 1 en series retrospectivas².

Este tipo de tumor es más frecuente en varones, preferentemente fumadores (>95%) y suele ser no funcionante, siendo la causa más común de masa mediastínica anterior en pacientes con MEN tipo 1. Se detecta generalmente en estadios avanzados, por síntomas locales o como un hallazgo radiológico casual, teniendo un comportamiento agresivo en la mayoría de los casos.

La causa más frecuente de mortalidad en los MEN tipo 1 actuales es la malignidad potencial de los tumores neu-

roendoendocrinos gastroenteropancreáticos³ que son más frecuentes que los carciñoides tímicos. Sin embargo, desde que ha aumentado la efectividad del tratamiento de estos tumores, algunos estudios sugieren que el desarrollo de un carciñoide tímico o de otros carciñoides son los que limitan la supervivencia de los pacientes diagnosticados de un MEN tipo 1, al ser mucho más agresivos, dependiendo de su histología e invasión local^{1,2,4}.

Actualmente todavía se desconoce la historia natural, los resultados del diagnóstico precoz, supervivencia o tratamiento más adecuado.

Presentamos el caso de un paciente varón de 48 años, intervenido por vía transesfenoidal de macroprolactinoma hipofisario a los 25 años de edad, reintervenido 4 años más tarde mediante craneotomía frontoparietal izquierda completada posteriormente con tratamiento radioterápico del tumor residual. A la edad de 32 años, a raíz de sufrir un úlcus perforado, es diagnosticado de un gastrinoma pancreático multicéntrico iniciando tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y análogos de la somatostatina.

Hasta la edad de 37 años no se objetiva un hiperparatiroidismo primario por hiperplasia paratiroidea, a diferencia de lo habitual, ya que ésta suele ser la primera manifestación en los casos de MEN 1, y se le practica una paratiroidectomía total.

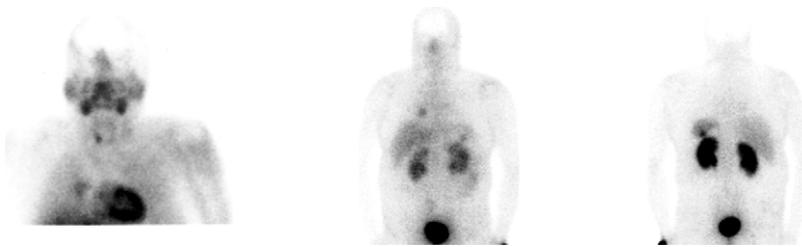


Figura 1 Gammagrafía de receptores de somatostatina, imágenes planares de cabeza, tórax y abdomen a las 4 y 24 horas. En las imágenes planares se detectan dos lesiones nodulares con elevada densidad de receptores de somatostatina en hemitórax derecho y por delante del plano inferior del bazo.

En ese mismo año, se realiza estudio genético siendo positiva la mutación familiar Q450X, presente en el exón 9 del gen del MEN 1, y posteriormente dicho estudio se amplía a todos los familiares de primer grado, siendo positivos para dicha mutación su padre y hermano.

A la edad de 38 años, se detectan dos lesiones nodulares hipercaptantes para receptores de somatostatina en la realización de una gammagrafía con octreótido de control. Una de las lesiones corresponde al gastrinoma ya conocido y la otra se localiza en mediastino anterior (figs. 1 y 2). Se decide intervenir realizando timentomía total vía esternotomía media. El resultado anatomopatológico confirma el diagnóstico de un carcinoide tímico de 5 cm que invade la cápsula. Posteriormente se administra radioterapia. Pasados seis meses de la intervención no se observa por el momento recidiva tumoral ni en la gammagrafía ni en la TAC.

Nuestro caso presenta la peculiaridad del diagnóstico de un adenoma hipofisario como primera manifestación de MEN 1. De hecho la primera manifestación más frecuente, con una penetrancia de un 100% es el hiperparatiroidismo primario. A continuación realizamos una revisión de la literatura para exponer las recomendaciones de actuación más aceptadas en pacientes con MEN 1.

En la guía de consenso publicada en 2001 para diagnóstico y tratamiento de MEN tipo 1 y tipo 2⁵ se refiere que el carcinoide tímico es más frecuente en MEN 1, sobre todo en varones, mientras que en mujeres es más frecuente el carcinoide bronquial. El carcinoide tímico es más agresivo en MEN 1 que en los casos esporádicos, y se recomienda realizar TAC o RMN para el diagnóstico precoz, sin concretar periodicidad en el seguimiento. A su vez recomiendan timentomía casi total simultáneamente a la paratiroidectomía.

En el 2003 se publica un estudio prospectivo de 85 pacientes con MEN 1¹ seguidos una media de 8 años con TAC, RMN, radiografía de tórax y desde 1994 con octreoscan.

Siete pacientes (8%) desarrollan un carcinoide tímico. En 4 pacientes el carcinoide se diagnosticó por la evaluación morfológica de rutina, en dos por síntomas clínicos de tos y dolor torácico y uno incidentalmente al realizar reoperación de paratiroides. La edad media fue de 55 años, todos hombres, y el 86% presentaban también síndrome de Zollinger Ellison. En ningún caso el carcinoide tímico fue la primera manifestación del MEN 1. Todos fueron hormonalmente inactivos. Su existencia se confirmó en el 100% de los pacientes mediante TAC o RM, en el 75% con gammagrafía de receptores de somatostatina y el 66% con radiografía de tórax. Presentaron metástasis óseas 2 pacientes (28%) que se diagnosticaron por RMN y no por gammagrafía. En el seguimiento de 1 año tras intervención en todos los pacientes hubo recurrencia radiológica de enfermedad.

En el 2005 se publica un estudio de los pacientes con MEN 1 del registro italiano⁴. Se diagnostican 7 casos de carcinoide tímico en una serie de 221 pacientes con MEN 1, 41 esporádicos y 180 familiares, es decir, una prevalencia de 3,1%. Todos los pacientes eran varones, con una edad media de presentación de 38,7 ± 9,9 años y 85% fumadores. Seis pacientes eran asintomáticos al diagnóstico que se realizó por una masa mediastínica hallada de forma casual en una técnica de imagen. No se detectó secreción hormonal en ningún caso ni síndrome carcinoide, siendo el hidroxindolacético urinario normal en todos los pacientes. Sí se detectó un ligero aumento de enolasa y cromogranina A en suero. En el seguimiento, tres pacientes murieron con metástasis difusas 60, 36 y 26 meses tras la cirugía. Un paciente tuvo metástasis locorreregionales 96 meses después de la intervención pero está estable, dos pacientes no presentan evidencia de enfermedad 28 y 120 meses después y un paciente al que se realizó timentomía profiláctica con anatomía patológica de carcinoide, está libre de enfermedad 84 meses después.

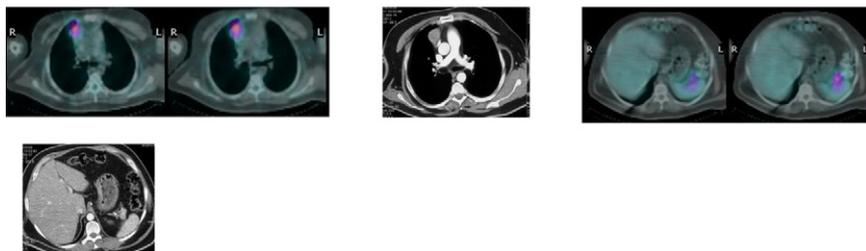


Figura 2 SPECT-TAC toraco-abdominal. Permite la localización de ambas lesiones: la lesión torácica se localiza en mediastino anterior y la lesión abdominal en la cola del páncreas (gastrinoma ya conocido y sin cambios significativos respecto a previos).

Recientemente, en el año 2009², fue analizado un grupo de 761 pacientes con MEN tipo 1 registrados por la Groupe des tumeurs Endocrines (GTE) entre los cuales 21 pacientes fueron diagnosticados de tumor tímico neuroendocrino (2,8%). Todos ellos excepto uno eran hombres y la edad media de diagnóstico de 42,7 años, siendo los 16 años la edad más joven registrada en la serie. La media de supervivencia aproximada fue de 9 años y 7 meses, con una mortalidad del 70%, lo que confirmaría el mal pronóstico de los tumores carcinoides tímicos en el contexto de un MEN tipo 1. No hubo ningún marcador específico ni sensible para la detección de dicho tumor, ni se asoció ninguna mutación genética específica. Tanto la RMN como la TAC fueron siempre positivos para el diagnóstico. Entre los 21 pacientes analizados, 11 presentaban hiperparatiroidismo previo y 6 desarrollaron un tumor carcinóide tímico después de la realización de una timectomía profiláctica vía cervicotomía media lo que puede sugerir la relativa dificultad que supone la extirpación total del timo por dicha vía de abordaje.

Con todos los datos anteriores, sería importante la realización de un diagnóstico precoz de carcinóide tímico en pacientes de ambos sexos con MEN1 mediante TAC o RMN anual y realizar timectomía total a todos los pacientes en el mismo acto quirúrgico que la paratiroidectomía en centros especializados. Estas recomendaciones se basan en el potencial agresivo de estos tumores, la ausencia de factores predictivos y la baja morbilidad de la técnica a pesar de que este tipo de tumores son poco frecuentes. Sin embargo, esta medida no previene completamente el desarrollo del carcinóide tímico, y dado que no podemos predecir cuáles son los pacientes que lo desarrollarán, todos deberían ser vigilados.

Bibliografía

1. Gibril F, Chen Y-J, Schrupp DS, Vortmeyer A, Zhuang Z, Lubensky IA, et al. Prospective study of thymic carcinoids in patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1066–81.
2. Goudet P, Murat A, Cardot-Bauters C, Emy P, Baudin E, du Boullay Choplin H, et al. Thymic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: a comparative study on 21 cases among a series of 761 MEN1 from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines). *World J Surg.* 2009;33:1197.
3. Tonelli F, Fratini G, Nesi G, Tommasi MS, Batignani G, Falchetti A, et al. Pancreatectomy in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1-Related Gastrinomas and Pancreatic Endocrine Neoplasias. *Ann Surg.* 2006;244:61.
4. Ferolla P, Falchetti A, Filoso P, Tomassetti P, Tamburrano G, Avenia N, et al. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid) in Multiple Endocrine Neoplasia type 1 Syndrome: the Italian series. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2603–9.
5. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5658.

Jara Altemir Trallero, Laura Armengod Grao, Esperanza Aguillo Gutiérrez*, Carmen Cabrejas Gómez, Julia Ocón Bretón y Blanca García García

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: esperanza.aguillo@gmail.com (E. Aguillo Gutiérrez).

doi:10.1016/j.endonu.2011.06.006

Crisis comicial en paciente diabética. ¿Hipoglucemia o efecto secundario de la monitorización continua de glucosa?

Seizure in a diabetic patient. Hypoglycemia or a side effect of continuous glucose monitoring?

La optimización del tratamiento de la diabetes mellitus conlleva un aumento de riesgo de hipoglucemia¹⁻³, que puede ser asintomática⁴. Por otro lado, las crisis comiciales pueden ser desencadenadas por hipoglucemia^{5,6}, por lo que el control en un paciente diabético y epiléptico requiere atención especial.

Presentamos una paciente con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas, parciales complejas y ausencias fotosensibles, que presentó una crisis comicial mientras portaba un dispositivo de monitorización continua de glucosa (MCG). La paciente tenía en el momento del episodio 36 años de edad, presentaba DM1 desde los 7 años y epilepsia desde los 16, con crisis habitualmente desencadenadas por estrés, privación de sueño e hipoglucemias. Para su DM, la paciente seguía tratamiento con bomba de insulina, iniciado en 2003 antes de

su primera gestación, suspendida después del parto y reiniciada en 2006 por mal control glucémico en tratamiento con múltiples dosis de análogos de insulina. La hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en los meses anteriores al ingreso era de 7,2%, pero dado que la paciente se encontraba en seguimiento pregestacional se decidió iniciar MCG intermitente para mejorar el control glucémico. Para su epilepsia, la paciente seguía tratamiento desde el año 2002 con lamotrigina (dosis 500 mg/día en la actualidad) presentando 1-2 crisis comiciales al año, habitualmente coincidiendo mayoritariamente con uno de los desencadenantes mencionados.

En julio de 2010, fue transportada en ambulancia al servicio de urgencias del hospital por haber presentado una crisis tónico-clónica a las 12 del mediodía mientras estaba en su trabajo. A su llegada la glucemia era de 147 mg/dl, encontrándose la paciente bradipsíquica, pero no presentando focalidad neurológica ni otras anomalías a la exploración. Era portadora de la bomba de infusión continua de glucosa y del glucosensor que se había insertado dos días antes. A los 30 minutos de su llegada, la paciente presentó dos episodios de las mismas características que fueron tratados con clonazepam; la glucemia concomitante era de 140 mg/dl. Se inició impregnación con ácido valproico, se sustituyó la infusión subcutánea continua de insulina por una endovenosa y se retiró el glucosensor para lectura. Cuando pudo ser