

CARTAS CIENTÍFICAS

Diabetes, tumor ovárico, hiperparatiroidismo y cáncer papilar: ¿una asociación casual?



Diabetes, ovarian tumor, hyperparathyroidism, and papillary cancer: association by chance?

Los tumores endocrinos son un grupo muy heterogéneo de neoplasias. Principalmente los tumores neuroendocrinos pueden presentarse agrupados en síndromes tumorales hereditarios, transmitidos con carácter autosómico dominante. En la actualidad están bien tipificados y se conocen las alteraciones genéticas responsables de los siguientes síndromes: MEN-1, MEN-2, síndrome de Von Hippel Lindau, neurofibromatosis tipo 1, esclerosis tuberosa, complejo de Carney, síndrome de hiperparatiroidismo y tumor de mandíbula, y síndrome de paraganglioma-feocromocitoma familiar¹.

Presentamos el caso de una paciente con varios tumores de glándulas endocrinas, que a priori podría considerarse como un caso especial de síndrome tumoral endocrino.

Se trata de una mujer de 65 años remitida al Servicio de Endocrinología de Jaén por sospecha de hiperparatiroidismo primario e hirsutismo postmenopáusico. Sus antecedentes familiares incluían madre diabética tipo 2 y dos hermanos hipertensos. Entre sus antecedentes personales destacaban HTA, vitiligo, cólicos nefríticos y menopausia a los 51 años. Refería incremento del vello facial e hipertriosis en extremidades, caída de cabello frontoparietal y aumento de la

libido desde 3 años antes. No existían datos de disfunción tiroidea ni cambios en el cuello.

En la exploración física objetivamos: peso 78 kg, IMC 32 kg/m², tensión arterial 120/70 mmHg, alopecia androgénica e hirsutismo grado 3 en la escala de Ferriman-Gallwey² con hipertriosis muy marcada en extremidades.

La analítica destacaba hipercalcemia con PTH elevada, así como testosterona por encima de la normalidad, sin otros datos patológicos (tabla 1). La gammagrafía con Tc-99m sestamibi mostró un depósito patológico en paratiroides superior derecha. La ecografía tiroidea mostró un nódulo de 2,4 × 2 × 1,5 cm en istmo, de características benignas. Concluimos el estudio con ecografía transvaginal y TAC abdomino-pélvico sin hallazgos patológicos.

Ante el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario se indicó paratiroidectomía. Durante la cirugía, se detectó un nódulo tiroideo sospechoso de malignidad, con biopsia intraoperatoria sugerente de carcinoma papilar tiroideo, que motivó una tiroidectomía total. Tras la cirugía, la paciente recibió ablación con I-131.

En revisiones posteriores la clínica de hiperandrogenismo persistía, e incluso empeoró. Ante la sospecha de un origen ovárico, y dado que las pruebas de imagen habían sido negativas, se remitió a Ginecología para una laparoscopia exploradora. Se realizó una ooforectomía bilateral, con diagnóstico histológico de tumor de células esteroides en ovario derecho, y de hipertecosis y quistes foliculares en ovario izquierdo (fig. 1).

Tras la ooforectomía, la paciente mejoró de forma manifiesta del hiperandrogenismo, con recuperación parcial del cabello y disminución del hirsutismo. En el estudio hormonal

Tabla 1 Datos analíticos antes y después de las cirugías (tiroidectomía y ooforectomía)

	Basal	Después de paratiroidectomía tiroidectomía	Después de ooforectomía
Calcio corregido (8,1-10,4 mg/dl)	11,6	10,1	9,8
PTH (7-53 pg/mL)	95,6	57	41
Testosterona (0,3-1,4 ng/dl)	2,54	3,52	0,12
FSH (16-114 UI/L)	15,7	21,9	33,35
LH (10,5-59 UI/L)	7,42	11,7	11,36
SHBG (17-125 nmol/L)	44,9	46	64,3
Índice androgénico libre (0,6-10,6)	19,63	24,43	0,65
DHEAS (μg/mL)	1,06	-	1,1

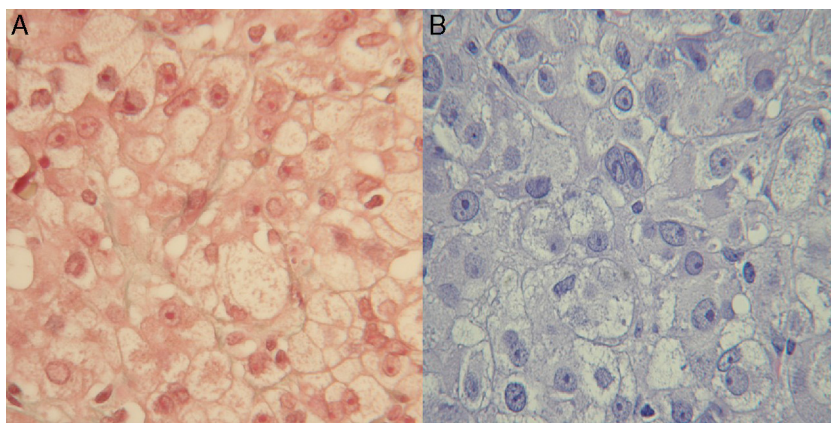


Figura 1 Tumor de células esteroides: grandes células poligonales con citoplasma vacuolado. A) Tricómico. B) H & E.

realizado 3 meses después los parámetros bioquímicos y hormonales se habían normalizado (tabla 1).

Dos años después de la ooforectomía, la paciente fue derivada nuevamente a Endocrinología por clínica cardinal de diabetes y pérdida progresiva de peso (10 kg en 4 meses), con hiperglucemia de 342 mg/dl acompañada de glucosuria y cetonuria, por lo que se inició insulinoaterapia en su centro de salud. Su estudio mostró HbA1c 12,1%, anticuerpos anti GAD y anti IA2 negativos y péptido C 1,4 ng/dl.

En poco tiempo mejoró el control metabólico y la clínica, la dosis de insulina se fue reduciendo hasta suspenderla al cabo de un año, y actualmente se mantiene en tratamiento con antidiabéticos orales con excelente control metabólico (último valor de HbA1c: 6,2%). Si bien inicialmente se pensó en una diabetes subtipo LADA por la severidad clínica de la hiperglucemia, la posterior evolución y los antecedentes familiares orientaron el diagnóstico hacia una diabetes mellitus tipo 2.

En conjunto, esta paciente fue diagnosticada de hiperparatiroidismo primario (HPP), carcinoma papilar de tiroides, tumor ovárico de células esteroides y diabetes mellitus. Estas patologías pueden darse con carácter esporádico, pero llama la atención que confluyan todas ellas fuera del contexto clínico de alguno de los síndromes tumorales endocrinos descritos hasta el momento.

Es conocida la asociación entre HPP y cáncer de tiroides: de tipo medular en el caso de los síndromes MEN I y IIA, y de tipo diferenciado fuera de estos síndromes. Existen varios casos publicados en los que durante la cirugía del HPP se descubre un carcinoma papilar de tiroides, estimándose la incidencia de HPP combinado con cáncer tiroideo no medular entre el 2-13%³. Permanece la controversia sobre si ambas patologías se diagnostican de forma coincidente o son causadas por factores de riesgo y/o cambios genéticos comunes. Se ha descrito la mutación de un protooncogén, responsable de la aparición simultánea de carcinoma papilar y medular de tiroides junto con HPP⁴. Por todo ello, se recomienda que ante un HPP se realice una ecografía cervical para descartar nódulos tiroideos subsidiarios de estudio por sospecha de carcinoma de tiroides no medular.

Nuestra paciente presentó concomitantemente un cuadro de hiperandrogenismo, que dada su obesidad y el antecedente de HPP podría haber estado relacionado con el síndrome de insulinoresistencia presente en ambas

situaciones^{5,6}. Por otra parte, está descrita la presencia de tumores hipofisarios productores de gonadotropinas asociados al MEN I, que puede ocasionar hiperestimulación ovárica^{7,8}. Sin embargo, en nuestro caso el hallazgo de gonadotropinas anormalmente bajas para la edad y estado de menopausia de la paciente orientaron el diagnóstico hacia la patología ovárica.

El tumor ovárico extirpado, llamado tumor de células esteroides, de Grawitz o corticosuprarrenaloma, se denomina así por contener residuos de corteza adrenal en su histología⁹. Aparece típicamente en mujeres adultas, en especial tras la menopausia. En el 70-80% de los casos el tumor tiene actividad androgénica y es virilizante; un pequeño porcentaje puede secretar estrógenos, y se han descrito cuadros de hipercorticismo, incluida la aparición de diabetes¹⁰, si bien en nuestro caso esta se desarrolló 2 años después de la ooforectomía.

Nuestra pregunta es hasta qué punto estos procesos son independientes entre sí y se asocian de forma fortuita, o bien si existe algún factor aún no identificado responsable de cierta predisposición al desarrollo de este tipo de endocrinopatía.

Bibliografía

- Oberg K. The genetics of neuroendocrine tumors. *Semin Oncol*. 2013;40:37-44.
- Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair in women. *J Clin Endocrinol Meta*. 1961;21:1440-7.
- Ogawa T, Kammori M, Tsuji E, Kanauchi H, Kurabayashi R, Terada K, et al. Preoperative evaluation of thyroid pathology in patients with primary hyperparathyroidism. *Thyroid*. 2007;17:59-62.
- Shifrin AL, Xenachis C, Fay A, Matulewicz TJ, Kuo YH, Vernick JJ. One hundred and seven family members with the rearranged during transfection V804M proto-oncogene mutation presenting with simultaneous medullary and papillary thyroid carcinomas, rare primary hyperparathyroidism, and no pheochromocytomas: is this a new syndrome—MEN 2C? *Surgery*. 2009;146:998-1005.
- Procopio M, Magro G, Cesario F. The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed Type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med*. 2002;19:958.
- Taylor W, Khaleeli AA. Coincident diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001;17:175-80.

7. Benito M, Asa SL, Livolsi VA, West VA, Snyder PJ. Gonadotroph tumor associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:570-4.
8. Djerassi A, Coutifaris C, West VA, Asa SL, Kapoor SC, Pavlou SN, et al. Gonadotroph adenoma in a premenopausal woman secreting folliclestimulating hormone and causing ovarian hyperstimulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:591-4.
9. Scully RC, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary and maldeveloped. In: Armed Forces Institute of Pathology. *AFIP Atlas of tumor pathology.* 1979:215-20.
10. Eladd TA, Connolly V, Cruickshank D, Kelly WF. An ovarian lipid cell tumour causing virilization and Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol Oxf.* 1996:723-5.

María Macarena Moreno Martínez, Carolina Sánchez Malo, Carmen Gutiérrez Alcántara, Cristina Montes Castillo y Piedad Santiago Fernández*

Servicio de Endocrinología, Centro Hospitalario Jaén, Jaén, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Santiago11@ono.com

(P. Santiago Fernández).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2014.06.008>

Síndrome de Dumping con hipoglucemia grave tras funduplicatura de Nissen en el adulto. Caso clínico y revisión de la literatura



Dumping syndrome with severe hypoglycemia after Nissen fundoplication in adults. Case report and literature review

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es la enfermedad esofágica más común. Su tratamiento mediante fármacos antisecretores, procinéticos y citoprotectores, sumados a medidas higiénico-dietéticas, pretende eliminar los síntomas y prevenir las complicaciones (estenosis péptica, esófago de Barrett y adenocarcinoma). Ocasionalmente se precisa tratamiento quirúrgico, siendo la funduplicatura de Nissen —o de 360° laparoscópica— la técnica antirreflujo más utilizada desde su introducción en 1991. El 86-96% de los pacientes quedan satisfechos tras esta intervención, obteniéndose similares resultados funcionales que con la técnica original laparotómica descrita por Rudolph Nissen (1956). Este procedimiento produce con frecuencia efectos secundarios debidos a la alteración anatómico-funcional, como disfagia, flatulencia, distensión e imposibilidad para eructar y vomitar (*gas bloat syndrome*).

Villet et al. describieron el síndrome de vaciamiento gástrico acelerado o síndrome de Dumping (SD) (1978) como una complicación frecuente de la funduplicatura de Nissen, presentándose hasta en un 30% de los niños sometidos a esta cirugía¹. Por el contrario, hay pocos casos descritos y bien documentados en adultos²⁻⁶.

Presentamos el caso clínico de una mujer de 21 años con un IMC de 27 kg/m², que consulta por pirosis ascendente de 8 años de evolución, regurgitaciones ácidas diarias y severas de predominio nocturno con episodios de tos y asfixia, epigastralgia y disfagia funcional leve, sin mejoría pese a tratamiento con esomeprazol (80 mg/día).

Para completar el estudio se realizó tránsito baritado (sin alteraciones) y endoscopia digestiva alta (esofagitis péptica leve y cardias incompetente). La manometría intraluminal esofágica evidenció un esfínter esofágico inferior hipotensivo (8,2 mmHg) con motilidad esofágica normal, y la pHmetría esofágica ambulatoria de 24 h objetivó un porcentaje de tiempo total con pH menor

de 4 del 17,3%, con una puntuación de DeMeester de 75,1.

Con el diagnóstico de ERGE refractaria a tratamiento médico, la paciente fue intervenida mediante laparoscopia, procediéndose al cierre de los pilares diafragmáticos y a la realización de funduplicatura de Nissen sobre tutor de 48 Fr. La evolución resultó favorable; fue alta hospitalaria al segundo día postoperatorio con tolerancia de dieta blanda.

En su domicilio, comenzó a sufrir episodios de sudoración, mareo, temblor y diarrea que ocurrían de 2 a 3 h tras las comidas, presentando glucemia capilar inferior a 50 mg/dl en diversas determinaciones. Ello retrasó su incorporación al mundo laboral y afectó a su calidad de vida.

Ante la presencia de hipoglucemias posprandiales graves se realizaron ecografía y tomografía axial computarizada abdominal, que no evidenciaron lesiones pancreáticas. El test de sobrecarga oral de glucosa mostró glucemia de 58 mg/dl a los 90 min, precedida de cifra elevada de insulina (87 nUI/ml). Los niveles de ACTH, cortisol, T4 libre y TSH fueron normales. El test de ayuno resultó negativo, descartando hiperinsulinismo endógeno secundario a insulinooma, nesidioblastosis o hiperinsulinismo pancreatogénico no tumoral. El estudio del vaciamiento gástrico mediante la administración de una dosis de 37 MBq de macroagregados de albúmina marcados con Tc99m tanto en zumo como en tortilla objetivó evacuación acelerada para líquidos. La paciente presentó buena evolución tras adoptar medidas dietéticas (evitar azúcares de absorción rápida e incorporar a la dieta hidratos de carbono complejos repartidos en 5 tomas). Permanece asintomática tras 3 años de seguimiento.

El SD fue descrito por Hertz en 1913 como efecto desfavorable de las gastroenteroanastomosis, pero durante el siglo xx se relacionó con gastrectomías, gastroyeyunostomías y vagotomías; puede producirse después de cualquier intervención sobre el estómago (funduplicatura, gastrostomía⁷ o cirugía bariátrica⁸).

El SD se caracteriza por signos y síntomas divididos en 2 etapas cronológicas. La fase temprana/osmótica (30-60 min tras la ingesta), consecuencia del vaciamiento gástrico acelerado de contenido hiperosmolar al duodeno y yeyuno, provoca salida de líquido intravasculares a la luz intestinal, ocasionando síntomas vasomotores (sudoración, astenia, palidez y debilidad) y gastrointestinales (distensión abdominal y diarrea). La liberación de serotonina, bradicipina, enteroglucagón, polipéptido pancreático, péptido YY, neurotensina y polipéptido intestinal vasoactivo ha sido rela-