

Suprarrenales y gónadas

262

ADENOMA HIPOFISARIO PRODUCTOR DE FSH Y LH EN LA EDAD PEDIÁTRICA Y PUBERTAD PRECOZ

A. Pascual y A. Capote

Los adenomas hipofisarios en niños y adolescentes son excepcionales en la edad pediátrica, de aquí el interés de nuestro caso.

Motivo de consulta: varón de 10 años, con signos de pubertad precoz, pubarcaia grado III, axilarquia grado 2, talla 1,51 cm, peso 45 kg, testes de 8 ml, pene 8 cm. Braza 1,57 segmento inferior 82 cm. Resto exploratorio normal AF: talla padre 1,72. Desarrollo padre 14 a. Talla madre 1,59, primera regla 12 años. 2 hermanas de 17 a. talla normal y 7 a. talla normal. AP: Embarazo 9 meses parto normal. PRN: 3,7 kg, TRN: 50 cm. DC: hemograma con vsq: normal, orina: normal, FSH: 3,6 U/L. LH: 3,3 U/L, PRL: 4,9 ng/ml, testosterona: 535 ng/dl, IGFBP-3 4,3, IGF-1: 240 ng/ml, cortisol 19 mcg/dl, ACTH 20 pg/ml, T-4 total 6,6 mcg/dl, T4 libre 1,2 ng/dl y TSH 3,3 mUI/ml. Edad ósea: 13 años. Fondo de ojo y campimetría normal. Resonancia cerebral preoperatorio: masa intraselar, sólida, con márgenes bien definidos, en el margen derecho de la glándula hipofisaria y desplaza el tallo hipofisario hacia lado izquierdo. No compresión del quiasma óptico. Es operado en Mayo del año 2000, el estudio histoquímico: Hipófisis: tejido fibroso que contiene nidos celulares cuya tipificación requiere estudio de marcadores. Estudio inmunológico: - CFAP (proteína ácida glial fibrilar): positivo en casos astrocitos reactivos.- LMA (antígeno epitelial de membrana): positivo. - CHK: (Cromogramina) positivo. - ALZ (Citoqueratina): negativo, -FSH (hormona folículo estimulante): positivo intenso,- LH (hormona luteinizante). Positivo débil. El perfil inmunohistoquímico corresponde a una adenoma hipofisario secretor de FSH, con reacción desmoplástica y encapsulación. (Dr. Capote Armas).

Evolución: Excelente tras la operación, con talla actual de 1,68 cm, peso: 46 kg, edad ósea: 14 años, sin precisar ningún tratamiento actualmente. Los estudios de resonancia nuclear magnética cerebral son normales en la actualidad, con desaparición de la masa intraselar 6 años después de la operación neuroquirúrgica.

Conclusiones: 1) Aportar un adenoma hipofisario productor de FSH y LH con pubertad precoz en la edad pediátrica, por lo excepcional de su incidencia. 2) Reseñar la buena evolución del paciente en la actualidad.

263

ANÁLISIS DE MUTACIONES DE 5 GENES RELACIONADOS CON LOS FEOCROMOCITOMAS Y PARANGANGLIOMAS

J.A. Díaz Pérez^a, A. Cascón^b, C. Montero-Conde^b, S. Ruiz-Llorente^b y M. Robledo^b

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos. Madrid, ^bLaboratorio de Cáncer Endocrinológico Hereditario. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas Carlos III. Madrid.

Los feocromocitomas son tumores neuroendocrinos con una alta heterogenicidad genética. Se pueden asociar a mutaciones germinales en VHL, RET y NF-1. Los paragangliomas son tumores derivados de la cresta neural, localizados sobre todo en cabeza, cuello y abdomen. En los últimos años, se han relacionado mutaciones en los genes que codifican el Complejo succi-

nato dehidrogenasa II con formas familiares de paragangliomas y feocromocitomas.

Objetivo: Búsqueda de mutaciones en 5 genes relacionados con feocromocitomas y paragangliomas: succinato dehidrogenasa B (SHDB), succinato dehidrogenasa C (SHDC), succinato dehidrogenasa D (SDHD), RET y VHL.

Métodos: El estudio se realizó en 82 pacientes que presentaban un feocromocitoma o paraganglioma (rango de edad 10-76 años), en los que fueron excluidos antecedentes personales o familiares de síndrome MEN 2 o de Von Hippel-Lindau. El análisis genético se llevó a cabo con técnica de PCR exón específica y secuenciación directa de regiones codificantes de los genes implicados (en RET se analizaron los exones 10, 11,13-16).

Resultados: Encontramos 24 mutaciones germinales, que representan un 29,3% de los pacientes estudiados: 7 mutaciones en SDHD, 7 mutaciones en SDHB, 7 mutaciones en VHL y 3 en RET. No se encontraron mutaciones en SDHC.

Conclusiones: El 29,3% de los pacientes con feocromocitomas y/o paragangliomas aparentemente esporádicos presentan mutaciones germinales, con diverso grado de penetrancia. Se debe plantear un protocolo de estudio y consejo genético en los pacientes que presenten dichas patologías. Presentaremos la correlación de los datos clínicos con los hallazgos genéticos.

Patrocinado por proyecto FISS nº P1042154.

264

DISGENESIAS GONADALES DE DIAGNÓSTICO TARDIO. DESCRIPCIÓN DE UNA SERIE

J. Yanini, A. Jover, R. Casañ, K. García, M. Gómez, E. Solá, C. Morillas, M. Muñoz y A. Hernández

S. Endocrinología Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

Introducción: Las disgenesias gonadales son alteraciones cromosómicas habitualmente diagnosticadas en la infancia como consecuencia de las alteraciones hormonales y fenotípicas con las que cursan.

Objetivos: Analizar las características y forma de presentación de las disgenesias gonadales diagnosticadas en un servicio de Endocrinología de adultos entre 1988 y 2005.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio retrospectivo sobre una muestra de 8 pacientes con disgenesia gonadal, atendiendo a la edad, forma de presentación, cariotipo y a las enfermedades asociadas.

Resultados: De los 8 pacientes diagnosticados, 6 estaban afectados de Síndrome Turner y 2 de Síndrome de Klinefelter. La media de edad al diagnóstico fue de 25 años, rango 14-61 años. El motivo de consulta fue en 4 casos por retraso del crecimiento (todos con edad igual o superior a 14 años), 2 por obesidad, 1 por amenorrea primaria y 1 por disfunción eréctil. En todos los pacientes se detectó hipogonadismo hipergonadotropo. El cariotipo de los pacientes resultó ser puro en 2 casos de S. Turner (16 y 32 años), mientras que en el resto de pacientes resultó ser un mosaicismo (4 casos de S. Turner y 2 casos de S. Klinefelter). Respecto a los estigmas característicos del S. Turner, 2 pacientes presentaron pterigium-coli y 1 cúbito valgo. Sólo un enfermo afecto de S. Klinefelter presentó relación talla-braza alterada. De todos los pacientes con S. Turner, sólo 2 recibieron tratamiento con GH (17 y 14 años), incrementándose la talla en 12 y 20 cm. De los pacientes diagnosticados de S. Turner, 2 asociaron hipotiroidismo autoinmune, 2 asociaron diabetes mellitus tipo 2 y 2 osteoporosis confirmada por densitometría ósea. En el caso de los pacientes que presentaron S. Klinefelter, no se detectaron enfermedades asociadas.

Conclusiones: Aunque las disgenesias gonadales son una patología diagnosticada habitualmente en edad pediátrica, se siguen detectando casos en la edad adulta, por lo que su diagnóstico debe ser tenido en cuenta en nuestro medio. En nuestra serie llama la atención la avanzada edad a la que se diagnosticaron la mayor parte de los pacientes, retraso diagnóstico posiblemente debido a la presencia de mosaicismos y a la escasa expresión fenotípica.

265

EFFECTOS DE LA CASTRACIÓN SOBRE EL EJE HIPÓFISO-GONADAL EN TRANSEXUALES DE MUJER A HOMBRE TRATADOS CON TESTOSTERONA

M.J. Lucio, A. Becerra, L. Enríquez¹, M.J. Zorita, L. Erdozain, F.J. Ortega, L. Medina, C. Valdés

Servicios de Endocrinología. Hospital Ramón y Cajal, Madrid, ¹Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres.

El tratamiento sustitutivo con testosterona del hipogonadismo masculino busca la dosis más adecuada para alcanzar los niveles sanguíneos más fisiológicos. En transexuales de mujer a hombre (M-a-H) el tratamiento androgénico persigue la eliminación de los caracteres sexuales femeninos y el desarrollo de los masculinos, y los niveles sanguíneos de testosterona son difíciles de predecir.

Objetivo: Analizar el efecto del tratamiento androgénico en transexuales M-a-H sobre los valores sanguíneos de testosterona y otras hormonas.

Material y métodos: En 16 transexuales M-a-H consecutivos (6 castrados y 10 no castrados) después de 25 (3-180) meses de tratamiento con testosterona (50 mg/día, en gel), estudiamos el perfil hormonal hipofisario y gonadal.

Resultados: Nuestros hallazgos muestran valores de testosterona total muy variables entre 27 y 895 ng/dl (media 432,7), mayores en castrados (516,8 ng/dl) que en no castrados (382,3 ng/dl) (p:NS). Alcanzaron valores considerados fisiológicos para hombres 4/6 (36,6%) en el grupo castrado y 5/10 (50%) en el no castrado (p: NS). Por el contrario los valores de FSH y LH fueron mayores en el primer grupo que en el segundo (31,3 +/- 8,4 frente a 12,4 +/- 4,1 UI/L, p < 0,05; y 19,4 +/- 2,6 frente a 11,3 +/- 1,8 UI/L, p < 0,05, respectivamente). En ambos grupos se había perdido la relación fisiológica inversa entre los valores sanguíneos de FSH y LH, y los de testosterona total.

Conclusiones: El tratamiento androgénico en transexuales M-a-H permite conseguir los caracteres sexuales masculinos buscados pero no consigue los niveles sanguíneos fisiológicos deseados ni de testosterona total ni de FSH y LH. Tras la castración estos valores son significativamente mayores, perdiéndose la interacción hipofiso-gonadal.

266

EFFECTOS INMUNOSUPRESORES Y ANTI-INFLAMATORIOS DEL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO ANDROGÉNICO EN PACIENTES DIABÉTICOS CON DÉFICIT ANDROGÉNICO DE COMIENZO TARDÍO

M. Cordero^a, M. Almeida^b, R.M. Burgo^a, M.T. Mories^a, J.M. Miralles^a, A. Orfao^b y J.J. Corrales^a

^aServicio de Endocrinología, ^bServicio de Citometría. Hospital Universitario. Departamento de Medicina. Salamanca.

Los efectos del tratamiento sustitutivo androgénico sobre la respuesta inmune celular masculina son mal conocidos. Nosotros analizamos, de forma prospectiva, en 13 varones diabéticos con déficit parcial androgénico de comienzo tardío

(edad 64± 6 años), los efectos seriados de un tratamiento con 150 mg de enantato de testosterona vía IM cada 15 días durante 12 meses, sobre: 1) la distribución de monocitos y 3 tipos de células dendríticas (CD33, CD16 y CD123) circulantes; 2) la capacidad *ex-vivo* de estas células profesionales presentadoras de antígenos de producir espontáneamente 3 tipos de interleucinas (IL) inflamatorias (IL-1β, IL-6 e TNF-α); y 3) su capacidad para producir *in vitro*, ahora bajo máximo estímulo con lipopolisacárido (LPS) más IFN-γ, los tres tipos de ILs. Los pacientes con diabetes de tipo 2 cumplían criterios clínicos y hormonales de déficit parcial androgénico y eran estudiados a los 1, 3, 6 y 12 meses del tratamiento. Los resultados eran comparados con los obtenidos en dichos pacientes antes del tratamiento y con 8 controles sanos de la misma edad, sexo e IMC, no tratados. Los análisis eran realizados mediante técnicas de inmunofluorescencia directa y citometría de flujo. El tratamiento sustitutivo androgénico normalizaba las concentraciones séricas de testosterona total y abolía el número relativo de monocitos circulantes produciendo espontáneamente las tres ILs inflamatorias así como la expresión intramonocitaria de las mismas; ambas variables eran detectables en controles y en pacientes antes del tratamiento. De manera similar, también abolía el porcentaje de CD 33 y CD123 productoras de IL-6 y TNFα así como la expresión intracelular de las mismas. La producción estimulada de ILs en estas células se mantenía estable y constante antes y durante el tratamiento androgénico, indicando que las células bajo estudio preservaban intacta su capacidad constitutiva de producir ILs. Nuestros resultados revelan, por primera vez, que el tratamiento sustitutivo androgénico en un modelo de déficit androgénico asociado a la diabetes de tipo 2 en varones ancianos ejerce efectos inmunosupresores y anti-inflamatorios a nivel de las células profesionales presentadoras de antígenos.

267

ESTUDIO DE DOS CASOS FAMILIARES DE PARAGANGLIOMAS CON MUTACIÓN EN SDHD

M.A. Vicente^a, L. Irigoyen^a, J. Cortés^a, M. Robledo^b, P. Alcorta^a y R. Ezquerra^a

Casos clínicos: 2 familias. 1. *Caso índice:* Mujer 22 años. Motivo consulta: acúfenos pulsátiles. Otra clínica: algún episodio sugestivo de hipotensión ortostática. RMN/TAC: 3 paragangliomas (P. yugulo-timpánico derecho 3,3 x 2 x 4,5 cm + componente extracraneal 3,7 cm; P. glomus carotídeo izquierdo 1,8 x 1,9 x 3,5 cm y derecho 0,8 x 0,5 cm). MIBG: negativo. Holter TA: normal. Catecolaminas en orina 24h: Dopamina elevada. Cromogranina A: elevada. Estudio genético: cambio de guanina por adenosina en codón 5. *Estudio familiar:* Portadores de mutación: 12/14. Enfermedad: 7/12 [glomus yugulo-timpánico (1/7), carotídeo (6/7); 2 unilaterales derechos y 4 bilaterales, siendo de mayor tamaño el derecho], mediastínico (1/7), hepático (1/7)]. Clínica: 3/7. Producción hormonal: 5/7 [Dopamina (2/5), Noradrenalina (2/5) y Normetanefrina (3/5); sin guardar relación con el tamaño]. MIBG: 8/8 negativos. 2. *Caso índice:* Varón 26 años. Motivo consulta: acúfenos pulsátiles. Otra clínica: ausente. RMN: 2 paragangliomas (P. glomus yugulo-timpánico derecho 3 cm y P. cuerpo carotídeo derecho 3,9 x 1,7 cm). MIBG: negativo. Catecolaminas en orina 24h y Cromogranina A: negativas. Estudio genético: delección de guanina en nucleótido 13712 del genómico. *Estudio familiar:* Portadores de mutación: 6/9. Enfermedad: 1/6 [glomus yugulo-timpánico y carotídeo derechos]. Clínica: 1/1. Producción hormonal: 0/1. MIBG: 6/6 negativos.

Discusión: Destacan varios hechos que contrastan en su mayoría con los datos bibliográficos: La enorme incidencia del estado de portador. La existencia de paragangliomas productores, por otro lado sin guardar relación con el tamaño tumoral. La ausencia de captación en MIBG, independientemente del tamaño y de la producción hormonal tumoral. La mayor precocidad en la aparición y el mayor tamaño tumoral en las mujeres de la primera familia. Sólo en una mujer > 50 años no hay evidencia de enfermedad, dándose el hecho de que vive en una altitud baja. La localización hepática en uno de los casos. Mayor prevalencia de la localización derecha.

Conclusión: En este tipo de patología el estudio genético es una importante ayuda no sólo para confirmar el diagnóstico sino también para el screening familiar y consejo genético, permitiendo identificar a los individuos portadores candidatos a desarrollar enfermedad (los que heredan la mutación del padre) y a llevar a cabo una detección precoz de la misma, disminuyendo el riesgo de morbi-mortalidad.

268

ESTUDIO DE LAS MUTACIONES EN EL GEN DE LA HEMOCROMATOSIS (HFE) EN MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO (PCOS) COMPARADO CON MUJERES PREMENOPÁUSICAS SANAS

J.I. Botella-Carretero^a, M. Luque-Ramírez^{a,c}, F. Álvarez-Blasco^a, J.L. San-Millán^b y H.F. Escobar-Morreale^a

^aServicio de Endocrinología y ^bGenética Molecular., Hospital Ramón y Cajal, Madrid, ^cServicio de Endocrinología, Hospital de la Princesa, Madrid.

Contexto: Las concentraciones de ferritina sérica están aumentadas en mujeres con sobrepeso y obesas diagnosticadas de PCOS, independientemente del grado de inflamación en dichas pacientes. Por tanto, parece que los depósitos de hierro podrían estar elevados en estas mujeres y contribuir a la resistencia a la insulina, característica del PCOS. Por otro lado, la hemocromatosis hereditaria es una enfermedad autosómica recesiva relativamente frecuente que causa un aumento en la absorción intestinal del hierro con una progresiva acumulación del mismo en diversos órganos.

Objetivo: Estudiar la frecuencia de las mutaciones en el gen HFE en mujeres con PCOS comparado con mujeres premenopáusicas sanas.

Material y métodos: 78 mujeres diagnosticadas de PCOS y 43 mujeres premenopáusicas sanas fueron incluidas en el estudio. Se estudiaron las dos mutaciones en el gen HFE responsables de la hemocromatosis hereditaria: homocigotos para la mutación C282Y y heterocigotos compuestos para C282Y y H63D. Para ello se realizó amplificación del ADN mediante PCR y posterior digestión mediante las enzimas de restricción BclI y PmlI respectivamente.

Resultados: La frecuencia de los distintos genotipos en mujeres con PCOS y controles no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos ($X^2 = 2,907$, $P = 0,574$). Cuatro pacientes en el grupo de las mujeres con PCOS fueron heterocigotas compuestas para C282Y y H63D frente a ninguna en el grupo control, si bien ésta diferencia no fue significativa ($X^2 = 2,281$, $P = 0,296$). Las concentraciones séricas de ferritina no mostraron diferencias entre las mujeres con distintos genotipos ($F = 0,355$, $P = 0,840$). Tampoco entre las mujeres heterocigotas compuestas frente a las demás ($F = 0,033$, $P = 0,856$), pero sí entre las mujeres con PCOS, mostrándose elevadas, frente al grupo control ($F = 7,165$, $P = 0,008$).

Conclusión: Las concentraciones séricas de ferritina se encuentran elevadas en las mujeres con PCOS frente a controles y las mutaciones en el gen HFE no parecen responsables de ésta diferencia.

269

ESTUDIO DE RECEPTOR ECTÓPICO EN EL SÍNDROME DE CUSHING ACTH INDEPENDIENTE CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL BILATERAL

J.T. Real, T. Pedro, A. Viguer, J. Sanz, M. Catalá, R. Lorente, J.F. Ascaso y R. Carmena

Servicio de Endocrinología y Nutrición Hospital Clínico Universitario de Valencia y Departamento de Medicina Universidad de Valencia.

El Síndrome de Cushing (SC) ACTH independiente supone un 10-15% de las causas de SC. En la mayor parte de los casos se objetiva un tumor adrenal unilateral y sólo en un 10% se observa una hiperplasia bilateral. En estos casos, en dos estudios multicéntricos realizados para despistaje de receptor ectópico suprarrenal se ha objetivado in vivo la presencia de receptor ectópico en el 100% de los casos.

Sujetos y métodos: Hemos diagnosticado 3 casos (3 mujeres, edades 44 (caso 1), 30 (caso 2) y 28 años (caso 3)) de SC ACTH independiente con hiperplasia nodular bilateral (1 hiperplasia micronodular y 2 macronodular) en el periodo comprendido entre los años 2001 a 2005. En dos casos se realizó un despistaje de receptor ectópico suprarrenal. En el otro la paciente y los familiares declinaron el estudio funcional (caso 3). El estudio inicial de receptor ectópico se realizó en la Unidad de Pruebas funcionales en tres días alternos de una misma semana y consistió en realizar pruebas secuenciales midiendo cortisol plasmático y otros esteroides suprarrenales cada 30 minutos durante 2 horas. *1er día:* test postural (evalúa receptores para angiotensina II, vasopresina, catecolaminas y péptido atrial natriurético) y posteriormente comida de prueba (péptidos gastrointestinales). *2º día:* test de GnRH (receptores para FSH, LH y GnRH), test de TRH (receptores para TSH, TRH y PRL) y test de ACTH (control). *3er día:* test con 1 mg de glucagon, 10 UI de desmopresina im y 10 mg de cisapride (receptor serotonina 5HT4). Se considera + un incremento del cortisol plasmático $\geq 25\%$ y diagnóstico $\geq 50\%$. En la tabla se presenta las pruebas patológicas en los 2 casos estudiados.

	Cortisol basal (μ g/dl)	Max estímulo (μ g/dl)
Test postural (2h deambulación)	7,6	20,1* (caso 2)
Test GnRH	11,8	20,5* (caso 1)
Test LH	19,0	32,1* (caso 1)
Test FSH	24,9	26,4 (caso 1)
Test vasopresina	7,2	17,9* (caso 2)
Test de GnRH con supresión de FSH y LH mediante acetato de leuprolide	19,1	35,9* (caso 1)

El caso 1 se trató con suprarrenalectomía total con curación clínica y biológica (3,5 años de seguimiento). El caso 2 se trata de un SC subclínico donde se ha optado por observación y seguimiento. En el caso 3 se practicó suprarrenalectomía unilateral con curación clínica y biológica (1 año de seguimiento).

Conclusiones: En los dos casos estudiados se ha demostrado in vivo una respuesta anormal de cortisol por la presencia de receptor ectópico. En el caso 1 a LH y GnRH y en el caso 2 a vasopresina y desmopresina (receptores V1 y V2). En los dos casos estudiados se ha demostrado in vivo una respuesta anormal de cortisol por la presencia de receptor ectópico. En el caso 1 a LH y GnRH y en el caso 2 a vasopresina y desmopresina (receptores V1 y V2).

270

EVOLUCIÓN DE PARÁMETROS DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN UNA MUESTRA DE PACIENTES TRAS LA REASIGNACIÓN DE SEXO

M. Gonzalo^a, R. Yahyaoui^b, I. Esteva^a, V. Hernando^b, I. González^a, M.J. Tapia^a, L. C-Soriguer^a, J.J. Haro^a y F. C-Soriguer^a

^aServicio de Endocrinología, Unidad de Trastornos de Identidad de Género de Andalucía (UTIG), ^bServicio de Análisis Clínicos, "M. Familiar (HVV), Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga. (SAS 171/04, RCMYNC 03-08).

Introducción: Han sido descritos ampliamente los efectos del tratamiento hormonal cruzado sobre algunos factores de riesgo cardiovascular y sobre el metabolismo óseo, pero muy poco se menciona sobre la situación de estas variables tras la gonadectomía en el proceso de reasignación sexual.

Muestra y método: Se evalúan los primeros 50 pacientes transexuales intervenidos de reasignación sexual: 41 hombre-a-mujer (THM) y 9 mujer-a-hombre (TMH), midiendo los niveles de LH, FSH, TST, Estradiol, glucemia, lípidos, a.úrico, tensión arterial e IMC antes y después de la genitoplastia con seguimiento pre y posquirúrgico de al menos 18 meses. La edad media de los pacientes es de 29 a.

Resultados: El tiempo medio de tratamiento hormonal preoperatorio ha sido de 10 años en el grupo de mujeres transexuales (THM) y de 3,3 años en el grupo de hombres transexuales (TMH). La prevalencia de autotratamiento previo a su llegada a la unidad fue del 62,5% en el grupo THM frente al 0% del grupo TMH. Se objetiva un patrón de hipogonadismo posquirúrgico (LH > 20mU/ml) en el 60% de los pacientes. La glucemia no sufre modificaciones ni entre grupos ni a lo largo del proceso evaluado. Se observa una tendencia a incrementar el colesterol total postcirugía en ambos grupos con respecto a las cifras de colesterol basal. Paralelamente se va incrementando significativamente el colesterol HDL en el grupo de THM postcirugía. No se han encontrado ds en los triglicéridos entre grupos ni a lo largo del seguimiento. Los niveles de á. úrico no son diferentes entre grupos en las fases iniciales de la evaluación, pero se observa una tendencia a incrementarse en el grupo TMH, con ds entre ambos grupos tras la genitoplastia. Las cifras medias de tensión arterial no se elevan en el seguimiento. No se incrementa significativamente el IMC durante el proceso de reasignación de sexo respecto a los datos basales en ambos grupos.

Conclusiones: 1) Se objetiva un patrón bioquímico de hipogonadismo posquirúrgico importante. 2) No se detecta un perfil de riesgo en los lípidos de ambos grupos. En THM, el incremento en el colesterol total es consecuencia del incremento de HDL debido al tratamiento estrogénico, obteniéndose la protección cardiovascular deseada. 3) Los hombres transexuales incrementan gradualmente las cifras de a. úrico en el seguimiento. 4) No se observan variaciones significativas del IMC, glucemia o tensión arterial durante el periodo evaluado.

271

FEOCROMOCITOMA MALIGNO. UN CASO

F. Casal Álvarez¹, D. León Durán², E. Fuente Martín³, C. Tusón Rovira¹, L. Cacho García¹ y J. Prieto Santiago¹

¹Servicio de Endocrinología, ²Servicio de Medicina Interna, ³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Cabueñes, Gijón.

Introducción: El feocromocitoma maligno es un tumor del tejido cromafín de la médula suprarrenal definido por la presencia de metástasis. Comprende aproximadamente el

10% de los feocromocitomas. Su pronóstico es pobre con una supervivencia aproximada del 50% a los cinco años. Presentamos un caso diagnosticado en nuestro hospital en el año 2004.

Material y método: Paciente mujer de 55 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad de Basedow. En junio de 2004 con motivo del estudio de un estreñimiento pertinaz se realiza una ecografía abdominal en la que se observa una masa suprarrenal, confirmada posteriormente mediante TAC y RNM, con dimensiones de 7,6 x 5,7 cm. La analítica mostraba noradrenalina de 697 microgramos/24 horas. Se realiza adrenalectomía derecha el 21 de septiembre de 2004 con diagnóstico por Anatomía Patológica de feocromocitoma. En el postoperatorio presenta como complicación una trombosis vascular con anulación del riñón derecho. En octubre de ese mismo año ingresa de nuevo por un síndrome coronario agudo en la Unidad de Cuidados Intensivos. Se realiza un TAC de tórax donde se aprecian múltiples nódulos subcentimétricos en ambos pulmones. El estudio hormonal mostraba cifras elevadas de adrenalina y noradrenalina. En estudios de imagen aparecen un nódulo paravertebral izquierdo y lesiones óseas vertebrales, en calota y en cadera. En el rastreo corporal con metayodobencilguanidina se objetivan múltiples acúmulos óseos compatibles con metástasis de feocromocitoma. Se revisa la biopsia apareciendo como criterios de posible malignidad el peso de la pieza (278 gramos), el embolismo vascular y la infiltración de la cápsula. Ante el mal control de las crisis hipertensivas con fenoxibenzamina se inició tratamiento con inhibidores de la síntesis de catecolaminas, la alfametilparatrosina (Demser[®]) en febrero de 2005. La paciente presenta mala evolución y se administra una única dosis de I131 metayodobencilguanidina el 25 de mayo de 2005. La paciente presenta un deterioro progresivo del estado general con mal control de la diabetes y de las crisis hipertensivas. Fallece en julio de 2005.

Conclusiones: 1. El feocromocitoma maligno es una enfermedad poco frecuente pero de mal pronóstico que se define por la presencia de metástasis. 2. El tratamiento pretende por un lado controlar las crisis hipertensivas para lo que pueden utilizar bloqueantes adrenérgicos alfa y beta, o inhibidores de la síntesis de catecolaminas como la alfametilparatrosina, y por otra parte actuar contra el tumor mediante metayodobencilguanidina y/o quimioterapia. 3. En nuestro caso destaca la recidiva temprana y el curso muy agresivo con nula respuesta a tratamiento con metayodobencilguanidina.

272

HEMOPTISIS COMO SÍNTOMA INICIAL DE UN FEOCROMOCITOMA

V. Puigdevall, L. San Martín, F. Alonso, C. Laudo, A. Martínez y C. Eguizabal

La hemoptisis es un síntoma inicial de feocromocitoma muy poco frecuente. En la presente comunicación se describe el diagnóstico de un paciente con un feocromocitoma a partir de la aparición de hemoptisis. Enfermo de 44 años diagnosticado en 2004 de: diabetes mellitus tipo 2, en tratamiento con metformina 1700 mg/día y buen control metabólico habitual (hemoglobina glicada: 6,7%), y de hipertensión arterial en tratamiento con irbersatan y cifras tensionales entre 125-140/70-80. En diciembre de 2004, sufre traumatismo con fractura de maleolo tibial en tobillo derecho, y al día siguiente episodio de mareo, disconfor abdominal y tos con esputo hemoptoico que inicialmente se diagnosticó de tromboembolismo pulmonar. Se intervino quirúrgicamente para colocación de tornillo maleolar, manteniendo cifras tensionales normales (en torno a 120/70). En agosto de 2005 acude al Servicio de

Urgencias por episodio súbito de mareo con sudoración fría profusa y palidez cutánea junto con expectoración hemoptoica limitada, durante el ingreso presenta varios episodios similares pero ya sin hemoptisis y con tensiones arteriales de hasta 170/90. Se realiza TAC torácico que muestra llamativa afectación pulmonar bilateral y difusa de predominio en campos superiores con patrón parcheado de afectación intersticial; así mismo se realiza TAC abdomino-pélvico que muestra tumoración de 4,2 cm. a nivel de suprarrenal izquierda. En el posterior, estudio funcional se detectan unos niveles de metanefrinas de: 33 mcg /24 h (rango normal: 20-345); normetanefrinas 6770 mcg /24 h (normal: 30-440) y ácido vanilmandélico: 29,30 mg/24 h (normal: 0,5-6,7). Se ha intervenido quirúrgicamente por vía laparoscópica tras preparación con fenoxibenzamina, evolucionando de forma adecuada y manteniendo controles tensionales y cifras de glucemia normales sin tratamiento farmacológico.

273

HETEROGENEIDAD DE LA EXPRESIVIDAD CLÍNICA DEL MOSAICISMO 45X/46XY

L. Golmayo, M. Martín, A. Carcavilla, M. Alonso y R. Barrio

Se han descrito un amplio espectro clínico de pacientes con mosaicismo 45X/46XY, diagnosticados después del nacimiento, espectro que incluye síndrome de Turner, disgenesia gonadal mixta, pseudo-hermafroditismo masculino y varones con fenotipo aparentemente normal. Se presentan los hallazgos clínicos, citogenéticos e histológicos de cinco pacientes con mosaicismo 45X/46XY con distinta expresividad.

	Motivo consulta	Edad	Genitales externos	Talla (DE)	T. diana (DE)	Edad ósea
Paciente 1	Ambigüedad sexual	nacimiento	Ambiguos	-2,1	-1,2	-
Paciente 2	Coartación aorta y fenotipo turneriano	1 Mes	Femenino normal	-1,9	+0,3	-
Paciente 3	Talla baja idiopática	13,5 a normal	Masculino	-2,9	-2,0	12,5
Paciente 4	Talla baja idiopática	15,6 a	Masculino normal	-2,1	+0,2	adulto
Paciente 5	Talla baja idiopática	15,5 a	Masculino normal	-3,0	+2,0	13,5

	Gónadas y genitales	Anomalías asociadas	Cariotipo sangre periférica	Histología gónadas
Paciente 1	Cintillas + útero	No	45X/46XY	Cintillas
Paciente 2	Cintillas + útero	Coartación aortas	45X/46XY (30%/70%)	Cintilla
Paciente 3	Testes 2 ml	Riñón en herradura. Madelung	45X/46XY (76%/24%)	Testículos normales
Paciente 4	Testes 12 ml/6 ml Müller +	Tiroiditis linfocitaria crónica	45X/46XY (49%/51%)	Testículos atrofia severa
Paciente 5	Testes 2 ml	Leucemia (LLA-B)	45X/46XY (86%/14%)	-

Conclusiones: 1. El mosaicismo 45X/46XY tiene una expresividad clínica variable. 2. La presencia del cromosoma Y es un factor de riesgo de degeneración maligna gonadal por lo que se aconseja gonadectomía o por lo menos biopsia gonadal. 3. En los varones con talla baja idiopática es aconsejable realizar el estudio citogenético.

274

INCIDENTALOMAS SUPRARRENALES: ESTUDIO DE RECEPTORES ANÓMALOS. RESULTADOS PRELIMINARES

E. Mena^a, M. Sahun^a, M. Ferrer^a, E. Solano^a, M.A. Navarro^b, P. Alia^b, J. Soler^a y C. Villabona^a

^aEndocrinología y Nutrición, ^bBioquímica Hormonal y Génica. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Introducción: Los tumores adrenales descubiertos de forma incidental presentan con frecuencia una hiperproducción autónoma de cortisol que se atribuye a la presencia de receptores hormonales anómalos. El objetivo de este estudio es determinar la presencia de dichos receptores en pacientes con incidentaloma suprarrenal unilateral o bilateral controlados en nuestro centro. Se presentan los resultados preliminares.

Material y métodos: Se estudian 17 pacientes con tumores adrenales que presentan características radiológicas sugestivas de adenoma, 10 unilaterales (edad: 48-70, sexo: 2 mujeres, tamaño medio: 3,32 cm) y 7 bilaterales (edad: 53-68, sexo: 6 mujeres, tamaño medio: 2,95 cm), con 2 o más de los siguientes criterios bioquímicos: elevación de cortisol libre urinario, ausencia de supresión de cortisol plasmático tras frenación con 1 mg de dexametasona, disminución de la concentración de ACTH plasmática basal. Todos los casos responden adecuadamente tras frenación débil con dexametasona. Nuestro protocolo analiza la respuesta de ACTH y cortisol tras las siguientes pruebas de provocación: comida estándar, decúbito-ortostatismo, terlipresina (agonista del receptor de vasopresina tipo V1), cinitaprida (agonista del receptor de serotonina 5-HT4), LHRH y TRH (combinadas), y ACTH₁₋₂₄. El día previo a cada prueba se administra 1 mg cada 6h de dexametasona. Se considera una respuesta parcial un aumento de cortisol de 25 al 49% y total mayor o igual a 50 % del valor basal.

Resultados: De los pacientes con incidentaloma unilateral (n = 10) 8 responden al menos a un estímulo: 5/10 al ortostatismo (respuesta parcial en 4), 1/7 a LHRH y TRH (parcial) y 2/7 a la comida estándar (1 parcial y 1 total). Entre los pacientes con incidentaloma bilateral (n = 7) 5 responden al menos a un estímulo: 4/7 al ortostatismo (parcial en 3), 1/3 a LHRH y TRH (parcial). Estas respuestas están ausentes en 4 sujetos sanos. Todos los pacientes permanecen con ACTH suprimida a lo largo del estudio.

Conclusiones: La presencia de receptores hormonales anómalos es frecuente en los tumores suprarrenales descubiertos de forma incidental. La identificación de estos receptores podría proporcionar una opción terapéutica alternativa a la cirugía.

275

INFLUENCIA DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD SOBRE LA TENSION ARTERIAL DETERMINADA POR MONITORIZACIÓN AMBULATORIA (MAPA) Y EL GROSOR INTIMOMEDIAL CAROTÍDEO (IMT) EN MUJERES HIPERANDROGÉNICAS

M. Luque-Ramírez^{a,b}, C. Mendieta Azcona^c, F. Álvarez Blasco^a, J.I. Botella Carretero^a y H.F. Escobar-Morreale^a

^aServicio de Endocrinología y Nutrición Hospital Ramón y Cajal, ^bServicio de Endocrinología y Nutrición Hospital Universitario de La Princesa, ^cServicio de Cirugía Cardiovascular Hospital La Paz. Madrid.

Introducción: La obesidad, y la resistencia a la insulina asociada, se relacionan con la hipertensión arterial y aumento del IMT. Previamente hemos demostrado como el IMT correlacio-

na con los niveles de testosterona en mujeres hiperandrogénicas. La insulinoresistencia juega un papel fundamental en la aparición del síndrome del ovario poliquístico (SOP). Este trabajo evalúa la influencia de la obesidad en los niveles de presión arterial (PA) determinada por MAPA e IMT en mujeres con hiperandrogenismo.

Sujetos y métodos: 42 pacientes con hiperandrogenismo, 36 de las cuales cumplían los criterios del NICHD para diagnóstico de SOP. Ninguna de ellas era hipertensa conocida ni tenía antecedentes personales de evento cardiovascular. Se obtuvo de ellas un perfil antropométrico, bioquímico, androgénico, metabólico y medidas de resistencia a la insulina. La PA sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM), diurna, nocturna y de las 24 horas fue determinada por MAPA (A&D TM-2430). El IMT fue valorado por eco-doppler de carótida común izquierda. El impacto del grado de obesidad (normopeso: IMC < 25 kg/m²; sobrepeso ≥ 25 - < 30; obesidad ≥ 30) sobre la MAPA y el IMT fue evaluado mediante análisis de la varianza.

Resultados: 7 pacientes (16,7%) presentaban valores por encima de la normalidad según criterios de la SEH-LELHA. En otras 7 se obtuvieron valores de IMT ≥ P75 según valores de normalidad para población española. Las cifras de PA e IMT fueron las siguientes (media ± DE):

PA (mmHg)	Normopeso (n = 10)	Sobrepeso (n = 13)	Obesidad (n = 19)	p
PAS diurna	112 ± 11	119 ± 8	120 ± 12	0,148
PAD diurna	119 ± 8	73 ± 8	72 ± 8	0,479
PAM diurna	120 ± 12	88 ± 8	87 ± 8	0,293
PAS nocturna	97 ± 5	105 ± 8	111 ± 12	0,001
PAD nocturna	56 ± 4	60 ± 5	64 ± 6	0,003
PAM nocturna	69 ± 4	75 ± 6	79 ± 7	0,021
Descenso PAM	15,6 ± 9%	14,7 ± 6,9%	9 ± 9%	0,040
IMT (cm)	0,0382	0,0435	0,0442	0,400

En 15 (35,7%) pacientes no se produjo un descenso adecuado de PAM entre periodo diurno y nocturno (patrón no *dipper*) con tendencia (p = 0,088) hacia una mayor proporción de este patrón en el grupo de obesas. Al aplicar para el análisis estadístico el modelo lineal general, con niveles de IMT como variable dependiente, grado de obesidad como variable independiente y como covariantes cifras de testosterona total (TT) y edad, los determinantes del IMT en el modelo fueron la TT (F: 4,871; p = 0,036) y la interacción TT y grado de obesidad (F: 3,374; p = 0,046).

Conclusiones: Las alteraciones de la PA nocturna en función del grado de obesidad, y la interacción del mismo con el hiperandrogenismo en relación con un marcador de aterosclerosis subclínica como es el IMT, sugieren un incremento de las medidas de prevención cardiovascular en el grupo de mujeres hiperandrogénicas obesas y podrían indicar la necesidad de MAPA para detectar estas anomalías preclínicas.

278

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL POR MUTACIÓN DEL GEN STAR

P. Revert, O. Moreno, S. Martínez, N. Arias, S. Aznar y E. Boix
Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Alicante.

Introducción: La hiperplasia adrenal congénita lipoidea (HACL) es una entidad infrecuente que se caracteriza por la supresión de la esteroidogénesis adrenal y gonadal, resultando en una insuficiencia suprarrenal severa y un pseudohermafroditismo masculino (PHM).

Caso clínico: Paciente de 27 años que consulta para control y seguimiento de patología suprarrenal. Nació espontánea tras 40

semanas de gestación, con fenotipo femenino. A los 12 meses presentó un primer episodio de náuseas, vómitos y deshidratación, iniciándose tratamiento con gluco y mineralcorticoides. A los 10 años, al ser intervenida de hernia inguinal bilateral se objetivó la presencia de testes en el canal inguinal. A los 18 años, en estadio prepuberal, se intervino para la construcción de una neovagina e inició terapia hormonal sustitutiva con desarrollo de caracteres sexuales secundarios, que continuó sin cambios hasta que acudió a nuestro hospital. EF: hiperpigmentación cutáneo-mucosa, peso 67,7 kg, talla 1,69 m, genitales externos femeninos normales en estadio postpuberal, P_H 2, S 4 y ausencia de vello axilar. RNM pélvica: ausencia de derivados del conducto de Müller (útero y trompas) y de restos gonadales. TC adrenal: glándulas atroficas de densidad grasa. En el estudio hormonal, los esteroides gonadales y andrógenos adrenales eran indetectables, con marcada elevación de las gonadotropinas hipofisarias. El eje córtico-adrenal estaba normosustituido. El cariotipo era 46XY y el estudio genético confirmó la sospecha inicial de HACL por mutación del gen StAR, CTn327-328, en el exón 3 en heterocigosis y L275P, en el exón 7 en homocigosis.

Conclusión: El diagnóstico de HACL debería sospecharse en todos los pacientes con PHM y todos los lactantes con fenotipo femenino e insuficiencia adrenal.

277

MASAS SUPRARRENALES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD NEOPLÁSICA MALIGNA EXTRA-ADRENAL

T. Montoya, P. Iglesias, J. Olivar, P. Díaz, R. Elvira e I. Pavón
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Getafe.

La aparición de una o varias masas suprarrenales (MS) es frecuente en pacientes con enfermedad neoplásica maligna, bien en la evaluación inicial o en el seguimiento. El estudio diagnóstico diferencial entre enfermedad benigna o metastásica adrenal se basa en la evaluación de sus características radiológicas y gammagráficas, y en último término la realización de PAAF.

Objetivo: Describir la concordancia entre las pruebas de imagen radiológicas y gammagráficas en pacientes con diagnóstico de MS y enfermedad maligna extra-adrenal.

Pacientes y métodos: Estudiamos 7 pacientes con el hallazgo de MS, y el antecedente común de tumor maligno. Dos pacientes presentan como tumor primario carcinoma de mama, una paciente carcinoma de mama y endometrio, y el resto tumores gastrointestinales (2 colon, 1 gástrico, 1 vesícula biliar). Se realizó un estudio hormonal (cortisol basal y tras dexametasona, ACTH, DHEAS, 17-OH-progesterona, renina y aldosterona si presentan hipertensión arterial o hipopotasemia, así como cortisol y metanefrinas en orina), con el fin de establecer la funcionalidad. Todas las MS fueron detectadas por CT de extensión o seguimiento y posteriormente se realizó gammagrafía con I¹³¹ colesterol (salvo un paciente en que se utilizó Se⁷⁵ como radio-trazador). En ningún caso se realizó PAAF.

Resultados: Todos los pacientes presentaban MS no funcionantes. En 3 casos existió concordancia radiológica y gammagráfica, que presentaban características benignas. En 2 pacientes, la imagen radiológica era altamente sugestiva de malignidad (heterogeneidad y densidad >15 unidades Hounsfield), mientras que gammagráficamente eran lesiones hiper-captantes con inhibición de la glándula contralateral, patrón propio de los adenomas. En un paciente el seguimiento demostró benignidad de la lesión, que se mantiene sin aumento de tamaño y libre de enfermedad neoplásica 6 años después. En el segundo caso, el paciente falleció 2 años después del diagnósti-

co, periodo durante el cual, no se objetivó crecimiento de la MS. En los últimos 2 casos, las MS eran radiológicamente sugestivas de adenoma, pero gammagráficamente no podía descartarse origen metastásico, ya que no captaban el radioisótopo. En un caso la ausencia del captación se atribuyó al pequeño tamaño del adenoma. En el segundo caso, no se llegó a establecer causa de la hipocaptación, sin embargo, la radiología junto a los datos clínicos apoyaban la naturaleza benigna de la lesión, que, además, presentaba difícil abordaje para la punción, decidiéndose actitud expectante, que tras un año de seguimiento sugiere benignidad.

Conclusión: Establecer con seguridad la naturaleza benigna / metastásica de las MS es, a pesar del progresivo desarrollo de las pruebas diagnósticas, de extrema dificultad. Es necesaria la colaboración entre especialistas en la toma de decisiones. El seguimiento estrecho de estos pacientes, probablemente sea la actitud que nos ayude a definir con mayor seguridad la naturaleza de la lesión.

278

METABOLISMO DEL ÁCIDO ÚRICO (NIVELES SÉRICOS Y EXCRECIÓN FRACCIONADA) EN PACIENTES TRANSEXUALES CON TRATAMIENTO HORMONAL CRUZADO

I. Esteva^a, R. Yahyaoui^b, V. Hernando^c, M. Gonzalo^a, L. C-Soriguer^a, J.J. Haro^a, M.C. Almaraz^a, M. Lainez^a y F. C-Soriguer^a

^aServicio de Endocrinología. Unidad de Trastornos de Identidad de Género de Andalucía (UTIG), ^bServicio de Análisis Clínicos, ^cM. Familiar (HVV). Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga. (SAS 171/04, RCMYNC 03-08).

Introducción: Los niveles séricos de ácido úrico, menores en la mujer el hombre, son debidos a un aumento en la mujer del aclaramiento y de la excreción renal fraccionada de ácido úrico, posiblemente influido por los estrógenos. No está descrita en la literatura la acción del tratamiento hormonal cruzado sobre el metabolismo del ácido úrico, a pesar de ser un conocido marcador independiente de riesgo cardiovascular.

Objetivos: Estudiar el efecto del tratamiento hormonal estandarizado a largo plazo sobre los niveles séricos y la excreción fraccionada de ácido úrico (EF) en una serie de pacientes transexuales atendidos en la UTIG.

Muestra y método: Estudio de cohortes en una muestra de 110 pacientes transexuales: 42 transexuales hombre-mujer (THM) y 68 mujer-hombre (TMH), que han realizado en la unidad el tratamiento hormonal cruzado estandarizado con un seguimiento de al menos 2 años. Las variables estudiadas, a la llegada (basal) y a los dos años de tratamiento, han sido la edad, el IMC, la dosis de tratamiento estrógeno y androgénico, los niveles de ácido úrico, 17 B-estradiol (pg/ml) y testosterona total (ng/ml) séricos y la EF en orina de 24 horas.

Resultados: Se observa un descenso en los niveles séricos de ácido úrico y un incremento de la EF en el grupo de THM, presentando una tendencia inversa el grupo de TMH. En la fase basal, en el grupo de THM existe correlación positiva entre los niveles séricos de 17B-estradiol y de ácido úrico y negativa entre el 17B-estradiol y la EF, invirtiéndose la correlación a los dos años de tratamiento. En el ANOVA, las variables independientes que se relacionan con la EF a los dos años de tratamiento estrogénico en THM son los niveles de á. úrico, de 17B-estradiol séricos y la dosis estrogénica, no dependiendo de la edad, del IMC ni de los niveles de testosterona. En TMH no se reproducen estas correlaciones.

Conclusiones: Los niveles de 17B-estradiol plasmáticos influyen en los niveles séricos de á. úrico a través de la EF en el

grupo Hombre a Mujer. En estos pacientes, el tratamiento estrogénico a largo plazo ha conferido un efecto protector al aumentar la excreción fraccionada de ácido úrico.

279

MUTACIÓN FAMILIAR DEL GEN DE LA PRKARIA ASOCIADA CON LA DISPLASIA ADRENAL MICRONODULAR PIGMENTADA

A. Gentil^a y M. Lucas^b

^aServicio de Endocrinología y Nutrición, ^bServicio de Biología Molecular. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Introducción: La displasia adrenal micronodular pigmentada (DAMNP) es una causa infrecuente de síndrome de Cushing ACTH-independiente, y puede formar parte del síndrome de Carney (SC). En ambas entidades se han demostrado mutaciones de la subunidad reguladora de la protein-quinasa A (PRKARIA), pero sin aparente correlación genotipo-fenotipo.

Objetivo: Demostrar la mutación de la PRKARIA y su expresividad clínica y funcional, en una familia afecta de DAMNP.

Material y método: Se valoró el caso index y nueve miembros a riesgo de la familia, para demostrar mutación del gen de la PRKARIA tras el diagnóstico de DAMNP. Se extrajo ADN de sangre de la paciente index y del resto de los nueve familiares, primeramente para un estudio de segregación y ligamiento al locus del gen de la PRKARIA. El análisis de los microsatélites se hizo mediante PCR con ³²P-dCTP y autorradiografía de alelos tras electroforesis en gel de acrilamida. Posteriormente se determinó su secuencia. Se valoró cortisol plasmático y urinario, basal y tras dexametasona, y ACTH.

Resultados: Describimos una delección de 6 pares de bases de una secuencia del tracto de polipirimidina [exón 7 IVS del (-7→-2)], del gen de la PRKARIA, en el caso index y en cuatro familiares, demostrado en tres de ellos DAMNP. En los dos familiares restantes (padre y tía del caso index), no se demostró hipercorticismismo, si bien el padre mostró en una ocasión frenación paradójica de cortisol. No se describieron manifestaciones clínicas de SC. Los familiares restantes no mostraron mutación de la PRKARIA.

Conclusiones: Una pequeña delección intrónica del gen de la PRKARIA puede causar DAMNP, con un grado variable de penetrancia y de expresividad clínica, siendo el primer defecto genético del gen de PRKARIA que tiene una asociación con un fenotipo específico.

280

PARAGANGLIOMA ABDOMINAL ESPORÁDICO RECURRENTE EN FORMA DE MÚLTIPLES METÁSTASIS VERTEBRALES

J. Olivares, C. Sainz, M. González, S. Tofé y V. Pereg

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca.

Paciente varón de 29 años con antecedentes familiares de primer grado de HTA y sin otros antecedentes de interés es remitido por HTA de 2 años de evolución con empeoramiento en los últimos 2 meses en forma de crisis hipertensivas con TA sistólica 230-250 mmHg y diastólica de 130-140 mmHg. Se acompaña de cefalea pulsátil, enrojecimiento facial, palpitaciones y sudoración. En la exploración física destaca la presencia de bocio irregular grado IB. La analítica de control objetiva únicamente calcio plasmático de 10,8 mg/dl. El estudio hormonal en plasma fue normal. La orina 24h mostraba metanefrinas 496 mcg y normetanefrinas 6700 mcg que se confirmaron en

analíticas repetidas. El ECG presentaba signos de hipertrofia ventricular izquierda. El fondo de ojo fue normal. La gammagrafía con meta-yodo-bencil-guanidina (MYBG) y RM abdominal objetivaron una masa retroperitoneal izquierda de 6x6x7cm de diámetro adyacente a psoas que desplazaba los vasos renales izquierdos supero-posteriormente, compatible con un paraganglioma izquierdo. Un mes más tarde, se extirpó la masa. La anatomía patológica confirmó el diagnóstico de feocromocitoma sin signos de malignidad. Durante los 3 años posteriores a la cirugía el paciente no acudió a seguimiento hasta que inició dolor lumbar de características mecánicas acompañado nuevamente de HTA y clínica adrenérgica. Las catecolaminas en orina volvieron a elevarse. La RM mostró una lesión osteolítica en cuerpo vertebral de T4 con glándulas suprarrenales normales. Sin embargo, la MYBG fue negativa y la PET-mostró una diseminación metastásica ósea y en partes blandas con un nódulo paraaórtico derecho. El octreoscan fue positivo, por lo que se ha iniciado tratamiento con dosis altas de somatostatina consiguiéndose una reducción de la masa tumoral. El feocromocitoma es un tumor neuroendocrino raro que se presenta clásicamente con la clínica descrita en el paciente. La tasa de recurrencia es del 33% si se trata de un feocromocitoma extra-adrenal y su tamaño es mayor de 5cm, como es nuestro caso. El lugar de recurrencia más frecuente es el hueso. Sin embargo, la presentación en forma de masa paratraqueal con múltiples metástasis a lo largo de la columna vertebral es rara. El pronóstico a largo plazo es malo. No obstante, la presencia de receptores de somatostatina y la respuesta sus análogos mejoran la esperanza de vida al reducir el tamaño tumoral y por tanto, la progresión de la enfermedad.

281

PARAGANGLIOMAS: ¿ES LA MUTACIÓN H50R ALGO MÁS QUE UN POLIMORFISMO SIN SIGNIFICACIÓN PATOLÓGICA?

S. Martínez-Hervás^a, M.L. Mansego^b, R.I. Lorente^a, T. Pedro^a, J.T. Real^a, M. Catalá^a, R. Carmena^a y F.J. Chaves^b

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia, ^bLaboratorio de Estudios Genéticos. Fundación de Investigación. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Introducción: Los paragangliomas (PGL) son tumores raros, generalmente de herencia autosómica dominante, altamente vascularizados y de crecimiento lento. Se deben a mutaciones germinales en las distintas subunidades del gen de la SDH. El síndrome PGL tipo 1 está causado por una mutación en SDHD, presenta "imprinting" materno y se asocia con PGL de cabeza y cuello, con frecuencia multifocales. El síndrome PGL tipo 3 está causado por una mutación en SDHC, y es extremadamente raro. El síndrome PGL tipo 4, causado por una mutación en SDHB se asocia con PGL infracervicales y con mayor riesgo de malignidad.

Caso clínico: Paciente de 32 años diagnosticada de PGL múltiples y de la que se estudiaron 10 familiares de primer grado. En todos los casos se secuenciaron los promotores, exones y regiones intrónicas próximas de los genes SDHD y SDHB a partir de ADN extraído de sangre periférica.

Resultados: Se localizó la variante H50R en el exón 2 de SDHD (c149AG o His50Arg) en 7 sujetos (del total de 11). A todos (enfermos, portadores asintomáticos y no portadores), se les realizó RM cérico-toraco-abdomino-pélvica y determinación en orina de 24 horas de catecolaminas y sus metabolitos. Además, a los que presentaron PGL se les realizó gammagrafía con MIBG. De los 7 sujetos que presentaron positividad, 4 son portadores asintomáticos (pueden transmitir la enfermedad,

pero no la padecen) debido a la presencia de "imprinting" materno. De los 3 restantes, un paciente ha desarrollado PGL carotídeos bilaterales y un PGL intraabdominal, y los otros 2 han desarrollado PGL carotídeos bilaterales. Los no portadores de la mutación no presentaron evidencia de PGL.

Conclusiones: Aunque la mutación H50R se considera un polimorfismo sin significación patológica, ante estos resultados sugerimos dos posibilidades: a) que en sujetos "predispuestos", dicha variante participa en el desarrollo de PGL o b) que en esta familia el polimorfismo H50R cosegrega con la mutación realmente causante. En ambos casos es útil su determinación para el estudio de la enfermedad.

282

PÉRDIDA DEL RITMO CIRCADIANO DE CORTISOL EN LA OBESIDAD MÓRBIDA

K. García^a, E. Solá^a, C. Morillas^a, R. Casañá^a, J. Yanini^a, A. Jover^a, M.J. Oliver^b, H. Peña^a y A. Hernández^a

^aS. Endocrinología^a y Laboratorio de Hormonas^b. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

Introducción: Una de las características del síndrome de Cushing (SC) es la pérdida del ritmo circadiano de cortisol. El actual consenso de diagnóstico de SC considera que la obtención de una cifra de cortisol plasmático a las 0:00 horas $\geq 1,8 \mu\text{g/dL}$ tiene una sensibilidad muy alta y $\geq 7,5 \mu\text{g/dL}$ una especificidad del 100%, con lo que se descartan los casos de pseudo-Cushing. La obesidad es una causa frecuente de síndrome de pseudo-Cushing.

Objetivo: Estudiar el ritmo de cortisol en pacientes con obesidad mórbida sin sospecha clínica de SC.

Metodología: Estudiamos a un grupo de pacientes con obesidad mórbida, ingresados para realizar dieta de muy bajo contenido calórico (VLCD) previa a cirugía bariátrica, mediante cortisol plasmático a las 0:00 horas del segundo día del ingreso, extrayendo la muestra de vía intravenosa previamente canalizada y cortisoluria en orina de 24 horas. El rango de normalidad de cortisoluria establecido por nuestro laboratorio es 25-215 $\mu\text{g}/24\text{h}$.

Resultados: Se incluyeron 32 pacientes (25 mujeres y 7 hombres), con edad media de $40,5 \pm 9,9$ años, con índice de masa corporal medio de $47,9 \pm 6,1 \text{ kg/m}^2$. El ritmo de cortisol y la cortisoluria se exponen en la siguiente tabla:

Cortisol plasmático a las 24 h	$\leq 1,8 \mu\text{g/dL}$	1,8 - 7,5 $\mu\text{g/dL}$	$\geq 7,5 \mu\text{g/dL}$
Nº pacientes (nº/%)	9/28,1	19/59,4	4/12,5
Rango de cortisol ($\mu\text{g/dL}$)	0,3 - 1,8	1,9 - 7,0	9,5 - 21,7
Rango de cortisoluria ($\mu\text{g}/24\text{h}$)	42,5 - 152,8	40,0 - 152,8	93,1 - 107,6

Conclusiones: Los pacientes con obesidad mórbida pueden presentar alteraciones en el ritmo de secreción de cortisol, con cortisol libre urinario normal. En pacientes con obesidad mórbida no podemos considerar una cifra de cortisol plasmático a las 0:00 horas $\geq 7,5 \mu\text{g/dL}$ como específico al 100% de SC.

283

PERFIL GENOTÍPICO DEL DÉFICIT DE 21 HIDROXILASA EN EL ÁREA DE VIGO

A. Casteràs^a, D. Rodríguez^b, C. Páramo^a, E. Álvarez^b, P. Álvarez^a, E. Hervás^a, L. Fajar^a y R.v. García-Mayor^a

^aServicio de Endocrinología y Nutrición, ^bServicio de Análisis Clínicos del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

Introducción: El déficit de 21 hidroxilasa es una enfermedad con herencia autosómica recesiva que presenta un perfil clínico

que abarca desde formas graves hasta las tan prevalentes formas leves de hiperandrogenismo.

Objetivo: Describir las mutaciones del gen CYP21B en nuestra área sanitaria.

Material y métodos: Se describen las características de los pacientes (n: 49) con estudio genético positivo para mutaciones en el gen CYP21B, de entre los 118 estudios realizados en los últimos 10 años en el área de Vigo. Se realizó secuenciación tras amplificación por PCR del gen CYP21B, cubriendo prácticamente el 100% de las mutaciones puntuales así como análisis por Southern Blot tras digestión con Tag I y Bgl II para la búsqueda de posibles delecciones del gen CYP21B o conversiones génicas con el pseudogen CYP21A.

Mutación	Nº casos	Varón	Mujer	Edad (años)	Porcentaje
V281L-HOM	20	2	18	20 ± 12,3	40,82%
V281L-HET	9	2	7	9 ± 8	18,37%
V281L-HET, I2G-HET	3	0	3	17 ± 9,5	6,1%
G656-HET, Q318X-HET, R356W -HET	2	1	1	6 ± 2,8	4,1%
G656-HOM	1	0	1	0	2,04%
R444X-HOM	1	1	0	0	2,04%
I2G-HET, R444X-HET	1	1	0	0	2,04%
I172N-HOM	1	0	1	2	2,04%
P453S-HOM	1	0	1	20	2,04%
DEL21B-HET	1	0	1	8	2,04%
Q318X-HET	1	0	1	60	2,04%
V281L-HOM, G656-HET	1	0	1	15	2,04%
V281L-HOM, DEL8E3-HET	1	0	1	6	2,04%
V281L-HET, I172N-HET	1	1	0	9	2,04%
V281L-HET, K74 -HET	1	0	1	10	2,04%
V281LHET, DEL21B- HET	1	0	1	8	2,04%
V281L-HET, P453S-HET	1	0	1	37	2,04%
G656- HOM, DEL 8E3 HET	1	0	1	8	2,04%
V281- HOM, HET I172N, Q318X, R356W, DUPL-A, D183E, I135N, F306T%	1	0	1	32	2,04%
Total	49	8	41	14,05	100%

Conclusiones: La mutación más frecuente hallada es la V281L en homocigosis (40,82%) que se asocia a la forma no clásica de la enfermedad y de este grupo el 90% son mujeres. La heterocigosis para V281L, que se considera un polimorfismo frecuente en la población general, se ha encontrado en nueve sujetos, también con predominancia femenina (77,7%). Las formas homocigotas para mutaciones graves son raras y se asocian con detección a edades más precoces. Cabe reseñar el amplio abanico de genotipos en la población de Vigo.

284

RELACION ENTRE CORTISOL SALIVAR Y PLASMÁTICO

S. Santos^a, J.C. Galofré^a, A. Marfá^a, A. Calleja^a, P. Restituto^b, F. Guillén-Grima^c y J. Salvador^a

^aDepartamento de Endocrinología y Nutrición, ^bServicio de Bioquímica Clínica, ^cUnidad de Medicina Preventiva. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra.

El ritmo circadiano del cortisol condiciona la interpretación de sus valores plasmáticos. Esta circunstancia puede obligar a ingresar al paciente con el consiguiente aumento de costes. Para solventar esta y otras dificultades se han ido perfeccionando diferentes ensayos de cortisol salivar (CS). Esta técnica tiene la ventaja de simplificar la recogida y conservación de muestras: es estable a temperatura ambiente y elimina el estrés de la venopunción. Asimismo CS refleja la fracción libre de la hormona. Hay pocos ensayos que cotejen ambos métodos y los resul-

tados son contradictorios. Por ello nos propusimos estudiar si existía correlación entre la concentración de cortisol plasmático (CP) y CS (Salimetrics lic, PA, USA). Se determinó de forma simultánea CS y CP en 44 muestras pertenecientes a 17 sujetos. Las extracciones se realizaron con diferentes horarios, según la patología (8, 12, 16, 20 y 24 horas). Se incluyeron 4 pacientes diagnosticados de enfermedad de Addison, 10 en los que se quería descartar hipercortisolismo y 3 controles sanos. Los resultados se muestran en media (mcg/dl) ± SD (rango). Se realizaron 16 determinaciones a las 08:00 h. El CP fue de 15,15 ± 2,52 (1,0-29,6) y CS de 1,09 ± 0,13 (0,1-2,3). Se realizaron 3 determinaciones a las 12, 16 y 20 horas, que mostraron un CP de 11,04 ± 3,84 y CS de 0,85 ± 0,34; CP de 5,63 ± 2,80 y CS de 1,05 ± 0,95; y CP de 10,83 ± 3,99 y CS de 1,51 ± 0,63, respectivamente. En 17 sujetos se realizaron mediciones a las 24:00 h, obteniéndose un CP de 7,46 ± 0,81 mcg/dl (rango: 1,3-13,0) y un CS de 0,2 ± 0,5 mcg/dl (rango: 0,1-0,7). En el 46,5% de las muestras no se detectó presencia de CS por encontrarse por debajo del límite de detección del ensayo. En el 83% de estos casos esta circunstancia se produjo cuando la cifra de CP se encontraba por debajo de 10 mcg/dL. Sólo en 4 casos en los que el CP era inferior a 10 mcg/dl se detectó cortisol en saliva y en 3 de ellos el cortisol era de origen exógeno. Se correlacionaron los datos mediante un modelo exponencial con el CP como variable dependiente y el CS como independiente. El coeficiente de regresión R era de 0,801 y el coeficiente de determinación (R²) indica que un 60,4% de la variación en el CP se puede explicar por el CS (p < 0,001). Cuando se comparan los casos de CS > 0,1 mcg/dl con los simultáneos CP según un modelo cuadrático, se encontró que el coeficiente de regresión R era de 0,826 y el coeficiente de determinación (R²) indica un 68,2% de la variación (p < 0,001). El ensayo de CS empleado, en nuestras manos, detecta su presencia en saliva en el 100% de los casos cuando CP es mayor de 10 mcg/dl, mientras que lo hace sólo en el 17% de los casos en los que CP es menor de 10 mcg/dl. Concluimos que la determinación de CS podría ser útil para descartar un posible hipocortisolismo (determinación matinal) y en el despistaje del hipercortisolismo (determinación nocturna), si bien es necesario establecer el punto de corte con este fin.

285

RESOLUCIÓN CLÍNICA DEL HIPOGONADISMO EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA A LOS DOCE MESES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

E. Santos Mazo^a, J. Quiroga^b, I. Herrero^b, B. Sangro^b, M. Iñarraiaegui^b, J. Prieto^b, M.J. Gil^c, C. Mugueta^c, G. Frühbeck^a y J. Salvador^a

^aDepartamento de Endocrinología y Nutrición, ^bDepartamento de Hepatología, ^cDepartamento de Bioquímica. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

La insuficiencia hepática cursa con estigmas clínicos de hipogonadismo entre los que se incluyen disminución del volumen testicular, disminución de líbido y disfunción eréctil. Previamente se ha descrito la presencia de afectación del eje hipotálamo hipófisis testicular que además se correlaciona con la severidad de la afectación funcional hepática.

Objetivos: Evaluar, desde el punto de vista clínico, si existe hipogonadismo en los pacientes con cirrosis hepática y su evolución al año del trasplante hepático.

Material y métodos: Se evalúa a 13 varones (edad media de 54 años) con cirrosis hepática de distintas etiologías (38% vírica, 30% enólica, 15% vírica + enólica, 7% hemocromatosis y 7% CBP), la mayoría en estadio Child Pugh B (54%), (31% en C y 15% en A). La evaluación se realiza pretrasplante y a

los 12 meses del trasplante hepático e incluye medición del volumen testicular mediante orquidómetro de Prader, cumplimentación del Índice Internacional de Disfunción Eréctil (validado internacionalmente), además de realización de las determinaciones bioquímicas habituales en este tipo de patología (pruebas de función hepática, albúmina, tiempo de protrombina).

Resultados: Se objetivan diferencias estadísticamente significativas en diferentes parámetros antes y después del trasplante. Por una parte, como era esperable, se objetiva mejoría en los parámetros que reflejan función hepática como la concentración de albúmina (mg/dl) (pretx: $3,25 \pm 0,74$, postx: $4,8 \pm 0,78$, dif: $1,6 \pm 1,3$, $p = 0,009$), Tiempo de protrombina (%) (pretx: $66 \pm 13,7$, postx: $91 \pm 6,2$, dif: $24 \pm 15,8$, $p = 0,006$), GOT (UI/L) (pretx: $59 \pm 58,7$, postx: $31 \pm 42,9$, dif: $31 \pm 30,2$, $p = 0,014$) y Bilirrubina total (mg/dL) (pretx: $3,7 \pm 3,12$, postx: $1,0 \pm 0,3$, dif: $2,2 \pm 2,08$, $p = 0,12$). Paralelamente a esta recuperación de la función hepática se observa una mejoría significativa en la puntuación del Índice Internacional de Disfunción Eréctil (pretx: $18 \pm 22,8$, postx: $57 \pm 15,5$, dif: $40 \pm 21,7$, $p = 0,001$) así como en el volumen testicular (ml) (pretx: $16,4 \pm 3,5$, postx: $24,2 \pm 3,4$, dif: $8 \pm 4,7$, $p = 0,004$). Además existe una correlación notable ($r = 0,89$, $p = 0,041$) entre la recuperación en la concentración de albúmina y el aumento de volumen testicular tras el trasplante hepático.

Conclusiones: 1) La presencia de signos clínicos de hipogonadismo es habitual en pacientes con cirrosis hepática. 2) Desde el punto de vista clínico se objetiva una mejoría notable del volumen testicular y del Índice Internacional de Disfunción Eréctil. Esto traduce una recuperación del hipogonadismo previo que se correlaciona con la recuperación de la función hepática sin precisar tratamientos sustitutivos complementarios.

Financiado por la Fundación Salud 2000 (laboratorios Sero-no).

286

UN CASO DE CARCINOMA ADRENOCORTICAL METACRÓNICO CON DIFERENCIACIÓN ONCOCÍTICA

M.J. Rodríguez Troyano, Y. López-Plasencia, M. López-Madrado, D. Marrero, A. Ojeda y F.J. Novoa

El carcinoma adrenocortical es una neoplasia poco frecuente de mal pronóstico, que generalmente sólo afecta a una glándula. En los pocos casos en los que ambas glándulas se ven afectadas, lo hacen simultáneamente. En este caso, un varón de 39 años sin antecedentes de interés, fue estudiado por un cuadro de dolor abdominal y síndrome constitucional. Analíticamente destacaba una anemia microcítica, trombocitosis y elevación de transaminasas. La TC toraco-abdominal mostró una gran masa en el polo superior del riñón derecho de 22x10cm con compresión del hilio hepático y dilatación de vías biliares intrahepáticas, sin evidencia de metástasis ganglionar o a distancia. Ningún estudio radiológico permitió establecer si el origen era renal o suprarrenal. Fue sometido a nefrectomía y adrenalectomía derecha. El estudio radiológico y hormonal postquirúrgico fue normal (cortisol libre urinario, testosterona, estradiol, DHEA-S, androstendiona, 17-hidroxiprogesterona y 11 desoxicortisol) Posteriormente abandonó el seguimiento. Cuatro años después, debido a un cuadro de dolor abdominal, se observó una masa en la glándula adrenal contralateral de 12x12cm. Clínicamente no presentaba síntomas ni signos de hipersecreción hormonal. Los hallazgos en la analítica rutinaria fueron similares al primer episodio, pero con enzimas hepáticas normales. A nivel hormonal destacaba una elevación

de DHEA-S ($> 12527\text{ng/ml}$), estradiol ($75,4 \text{ pg/ml}$), progesterona ($9,08 \text{ ng/ml}$) con un cortisol libre urinario ($64,47\text{mcg/día}$), cortisol plasmático basal ($28,09\text{mcg/dl}$), y supresión tras 1 y 8 mg de dexametasona nocturna ($3,5\text{mcg/dl}$ y $2,29\text{mcg/dl}$ respectivamente). Las características radiológicas en la TC y RMN fueron similares al primer tumor sin imágenes sugestivas de extensión metastásica. Se realizó adrenalectomía izquierda y se inició tratamiento sustitutivo con 25 mg/día de hidrocortisona y 0,1mg/día de fludrocortisona. El diagnóstico anatomopatológico en ambos casos fue de carcinoma adrenocortical con diferenciación oncocítica. El diagnóstico de carcinoma se basó en que ambos tumores reunían 7 criterios de Weiss, incluyendo invasión vascular y capsular y alto índice mitótico. Tras 24 meses de seguimiento el paciente se encuentra libre de enfermedad con estudios hormonales y radiológicos normales. La evolución favorable a pesar del diagnóstico de malignidad, concuerda con los casos descritos de carcinomas oncocíticos, indicando el comportamiento poco agresivo de este tipo de neoplasias.

287

VALOR DE LA 17OH PROGESTERONA EN EL DIAGNÓSTICO DE DÉFICIT DE 21 HIDROXILASA FORMA NO CLÁSICA: CORRELACIÓN CON GENOTIPO

A. Casteràs^a, C. Páramo^a, D. Rodríguez^b, J. de la Fuente^c, E. Álvarez^b, E. Hervás^a y R.V. García-Mayor^a

^aServicio de Endocrinología y Nutrición, ^bServicio de Hormonas de Análisis Clínicos, ^cServicio de Medicina Interna del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

Introducción: La hiperplasia adrenal congénita (HAC) por mutaciones en el gen CYP21 es un trastorno hereditario autosómico recesivo prevalente y con diferente repercusión clínica según el grado de afectación de la actividad de la enzima 21-hidroxilasa. La forma no clásica se presenta como hiperandrogenismo con gran variabilidad clínica y bioquímica. La determinación basal y estimulada de 17OH progesterona (17OHP) ha sido, hasta la disponibilidad del estudio genético, clave para el diagnóstico.

Objetivo: Establecer la utilidad diagnóstica de la 17OHP basal y estimulada en relación con el estudio genético en el manejo de la forma no clásica de HAC.

Material y métodos: Se analizan los niveles de 17OHP en relación con el genotipo en los pacientes con sospecha de HAC en los últimos 10 años en nuestra área sanitaria. Se dividen a los pacientes en grupos, detallados en tabla 1.

Grupos	Genotipos	Edad (años)	17OHP basal (ng/ml)	17 OHP 30 min	17OHP 60 min
0					
No mutación		17± 11	3,58 ± 4,45	7,41 ± 9,54	5,6 ± 2,77
N: 55					
1					
Heterocigoto simple	V281L Del 21B Q318X	14±16	5,60 ± 8,64	17,56 ± 17,77	18,5 ± 15,72
N: 11					
2					
Homocigoto	V281L P453S	19±11	23,29 ± 13,87	58,62 ± 5,61	55,68 ± 17,72
N: 20					
3					
Heterocigoto compuesto	V281L/ G656 V281L/ del8E3 V281L/ I2G V281L/ I172N V281L/ DEL21B V281L/ P453S V281L/ K74	15±10	37,02 ± 25,15	41,50 ± 42,23	46,30 ± 45,74
N: 9					

El estudio genético se realizó mediante secuenciación del gen CYP21B. La 17OHP basal y tras 250 ug de ACTH sintética se midió por RIA (DPC). El análisis estadístico se realiza con ANOVA, t de Student o U Mann Whitney cuando se consideró oportuno.

Resultados: Se estudiaron 95 pacientes, 86 mujeres y 9 varones. Cuarenta pacientes (42,1%) tenían estudio genético positivo. Los niveles de 17OHP basal fueron significativamente más altos en homocigotos y heterocigotos compuestos respecto a controles y heterocigotos simples ($p < 0,05$). No se obje-

tivan diferencias en la 17OHP basal entre heterocigotos simples y los que no tienen mutación, sin embargo en los primeros existió un aumento significativo de la 17OHP estimulada ($p < 0,05$).

Conclusiones: El estudio genético es la prueba diagnóstica definitiva en la HAC. En la forma no clásica los niveles de 17OHP nos ayudan a seleccionar a los pacientes susceptibles de test genético y nos orientan hacia el perfil genotípico subyacente. La 17OHP tras estímulo ofrecería información adicional para diferenciar heterocigotos simples de controles.