



ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



CARTAS CIENTÍFICAS

Diabetes insípida como forma de presentación atípica de leucemia mieloide aguda

Diabetes insipidus as an atypical presentation of acute myeloid leukemia

Introducción

La asociación de diabetes insípida central (DIC) y leucemia mieloide aguda (LMA) es poco frecuente, suponiendo menos del 2% del total de pacientes con DI y menos del 1% de los pacientes con LMA¹⁻⁴, con una secuencia temporal variable, pudiendo preceder, aparecer concomitante o posteriormente a la evidencia clínica de la enfermedad hematológica.

En los estudios realizados sobre dicha asociación, se describe una alta prevalencia de monosomía del cromosoma 7 y de alteraciones cariotípicas en la región 3q21q26, además de recuentos plaquetarios normales o altos⁴⁻⁹. Considerado por algunos autores como una entidad nosológica en sí misma⁸, este conjunto de hallazgos clínicos, analíticos y cariotípicos, suele presentar un mal pronóstico con alta refractariedad al tratamiento quimioterápico, con una tasa de remisión completa de LMA con monosomía del cromosoma 7 (7-) y DIC del 4%, mientras que la tasa de remisión completa de la LMA 7- sin DIC es del 48%^{7,10}.

Describimos el caso en el que la DIC precedió clínicamente cualquier otro síntoma o signo de LMA y a su diagnóstico:

Se trata de una mujer de 37 años, sin antecedentes de interés, que ingresa en el Servicio de Endocrinología por clínica de poliuria, polidipsia, y nicturia de unos 5 litros de agua al día, sintomatología que había iniciado una semana antes del ingreso. La anamnesis dirigida por aparatos fue negativa salvo cefalea de características mixtas e intensidad creciente de varias semanas de evolución tratada con corticoides durante los últimos 4 días antes de acudir.

En la exploración física la paciente estaba afebril, TA 128/87 mmHg, con pulso de 69 latidos por minuto, presentando buen estado general y normohidratada. La auscultación cardíaca y pulmonar eran normales, el abdomen era blando, no doloroso a la palpación, sin presentar hepatomegalia, esplenomegalia ni linfadenopatías. No presentaba déficits neurológicos focales.

En la analítica se apreció glucosa 97 mg/dl (71-110), urea 15 mg/dl (16-47), creatinina 0,66 mg/dl (0,66-1,10), proteínas de 8,15 g/dl (6,6-8,0), albúmina 4,37 g/dl (3,40-4,80), aspartato-transferasa 33 UI/L (10-30), alanina-transferasa 43 UI/L (7-34), gamma-glutamilttransferasa 33 UI/L (6-40), fosfatasa alcalina 52 UI/L (20-90), sodio 147 mmol/L (136,6-143,8), potasio 4,1 mmol/L (3,68-4,86), cloruro 110 mmol/L (99-109), osmolalidad plasmática 305 mOsm/kg (280-295), osmolalidad urinaria 60 mOsm/kg (500-800), sodio urinario inferior a 10mEq/L, Hb 15,6 g/dl (11,8-14,7), leucocitos $7,3 \times 10^9/L$ ($4,1-9,9 \times 10^9/L$) con 21,7% de blastos, 0,9% de metamielocitos, 24,3% de neutrófilos segmentados, 31,3% de linfocitos, 21,7% de monocitos. El estudio hormonal fue normal: TSH 0,98 mU/L (0,4-4,0), T4 libre 0,93 ng/dl (0,7-1,6), LH 5,2 U/L (fase folicular: 1,1 - 11,6; pico ovulatorio: 17-77; fase luteal: 0,1 - 14,7; menopausia: 11,3 - 39,8), FSH 3,3 U/L (fase folicular: 2,8 - 14,4; pico ovulatorio: 5,8-21; fase luteal: 2-10; menopausia: 21,7-153), prolactina 11,5 ng/ml (1,9-25,0), progesterona 3,58 ng/ml (fase folicular: 0,2 - 1,2; fase luteal: 0,95 - 21,0; menopausia: 0,20 - 1), estradiol 130 pg/ml (fase folicular: 20-100; periovulatorio: 40-400; fase luteal: 30-250; menopausia: < a 30), ACTH 44 pg/ml (5-46), cortisol 22 mcg/dl (5-25), androstendiona 4,3 ng/ml (0,5-4,7), DHEAs 314 mcg/dl (35-430), somatotropina 2,2 ng/ml (inferior a 8,0), IGF-I 102 ng/ml (94,0-307,0).

Se realizó un test de privación hídrica (prueba de Miller) durante 6 horas en el que la paciente presentó una diuresis de 3.400 ml, con elevación del sodio sérico de 147 a 158 mmol/l y una osmolalidad urinaria de 120 mOsm/kg. La administración subcutánea de 4 mcg de desmopresina objetivó un descenso progresivo de la diuresis, con normalización de la natremia, con osmolalidad urinaria máxima de 622 mosm/kg, hallazgos compatibles con una DIC. La resonancia magnética hipofisaria puso de manifiesto la ausencia de la hiperseñal propia de la neurohipófisis en T1. Tras el diagnóstico de DIC, se inició tratamiento con desmopresina con persistencia inicial de diuresis abundantes, coincidiendo con la intensa hiperhidratación durante los días de administración de la quimioterapia. Finalizado el ciclo de quimioterapia se normalizó la diuresis, precisando dosis convencionales de desmopresina.

El aspirado de médula ósea confirmó la LMA. El examen del líquido cefalorraquídeo fue negativo para infiltración del sistema nervioso central (SNC). El estudio citogenético, evidenció displasia trilineal, 45XX, inv (3) (q21;26), -7, sin

reordenamiento del gen MLL, sin duplicación en tándem del gen FLT3 ni mutación del gen NPM1. Con el diagnóstico de LMA subtipo M2 de la clasificación *French-American British Cooperative Group* (FAB), la paciente inició tratamiento quimioterápico de inducción con el esquema IDICE (citabina, idarubicina y etopósido) al que fue resistente, por lo que se requirieron 2 nuevos ciclos de rescate, alcanzando solamente una respuesta parcial. Como efectos adversos: toxicidad hematológica grado 4, mucositis grado 3, candidiasis sistémica y aspergilosis pulmonar. Posteriormente, se realizó trasplante de médula ósea alogénico de donante no emparentado sin presentar enfermedad injerto contra huésped, con una evolución desfavorable, falleciendo 2 meses después.

Aunque las manifestaciones infiltrativas sobre el SNC de las leucemias agudas son frecuentes, la aparición de DIC como primera manifestación clínica es un hallazgo muy poco comunicado. Hay autores² que consideran la DIC como la primera afectación leucémica del SNC, incluso con examen del líquido cefalorraquídeo y resonancia magnética cerebral normales.

La monosomía del cromosoma 7 y la inversión del cromosoma 3q21:q26 en la LMA constituyen un síndrome endocrino-hematológico infrecuente, pero documentado en la literatura médica, y que predispone a la aparición de DIC. La fisiopatología de la DIC secundaria a LMA no está bien definida. Se postula que la alteración endocrina puede ser secundaria a: infiltración de células leucémicas en el eje hipotálamo-hipofisario, hemorragia, trombosis, infección o migración anómala de mieloblastos leucémicos a dicha región. También se han propuesto alteraciones plaquetarias que afecten al transporte de vasopresina^{1-3,5,7,8}, o bien a disregulación de factores de transcripción⁶ con el consiguiente desarrollo de DIC en pacientes con LMA.

Las LMA con las características genéticas descritas previamente y asociadas a DIC, son una entidad con alta refractariedad al tratamiento quimioterápico, con menor respuesta, supervivencias más cortas y peor pronóstico vital.

Bibliografía

1. Calretas S, Leitao S, Cortesao E, Espadana AI, Santos RM, Porto A. Acute myelogenous leukemia presenting as diabetes insipidus. *Acta Med Port.* 2004;17:405-8.

2. Wossmann W, Borkhardt A, Gossen R, Gobel FJ, Reiter A. Acute myeloid leukemia presenting with diabetes insipidus. *Eur J Pediatr.* 2002;161:161-2.
3. Fernández I, De La Maya ME, Escalante RM, Marchante I, Pérez G, Hidalgo J, et al. Leucemias agudas y diabetes insípida. *Endocrinología.* 1997;44:296-7.
4. Curley C, Kennedy G, Haughton A, Love A, McCarthy C, Boyd A. Acute myeloid leukemia, the 3q21q26 syndrome and diabetes insipidus: A case presentation. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2010;6:77-9.
5. Breccia M, Petti MC, Ottaviani E, Mancini M, D'Elia GM, Mecarrocchi S, et al. Diabetes insipidus as first manifestation of acute myeloid leukemia with EVI-1-positive, 3q21q26 syndrome and T cell-line antigen expression: what is the EVI-1 gene role? *Br J Haematol.* 2002;118:438-41.
6. Harb A, Tan W, Wilding GE, Batiwalla M, Sait S, Wang E, et al. Acute myeloid leukemia and diabetes insipidus with monosomy 7. *Cancer Genet Cytogenet.* 2009;190:97-100.
7. Keung YK, Buss D, Powell BL, Pettenati M. Central diabetes insipidus and inv(3)(q21q26) and monosomy 7 in acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 2002;136:78-81.
8. Muller CI, Engelhardt M, Laudemberger J, Kunzmann R, Engelhardt R, Lubbert M. Myelodysplastic syndrome in transformation to acute myeloid leukemia presenting with diabetes insipidus: due to pituitary infiltration association with abnormalities of chromosomes 3 and 7. *Eur J Haematol.* 2002;69:115-9.
9. Lavabre-Bertrand T, Bourquard P, Chiesa J, Bertheas MF, Lefort G, Taib J, et al. Diabetes insipidus revealing acute myelogenous leukemia with a high platelet count, monosomy 7 and abnormalities of chromosome 3: a new entity? *Eur J Haematol.* 2001;66:66-9.
10. Joseph MC, Levin SE. Leukemia and diabetes insipidus. Case report with unexpected effect of cortisone. *BMJ.* 1956;1:1328-31.

Marina Portela^a, Lago Pinal^b, Salameo Olga^c
y Belén Dalama^{a,*}

^a Servicio de Endocrinología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^c Servicio de Hematología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bdalama@vhebron.net (B. Dalama).

doi:10.1016/j.endonu.2011.11.012

Cirugía metabólica: a propósito de 3 casos

Metabolic surgery: report of three cases

La diabetes mellitus ha sido tratada como una enfermedad crónica pero en la actualidad podría considerarse una enfermedad en la que es posible una remisión. En este sentido, definiríamos remisión como la consecución de unos objetivos glucémicos por debajo del intervalo diabético en ausencia de tratamientos farmacológicos activos o quirúrgicos. Se puede distinguir entre la remisión parcial: Hemoglobina glicosilada (HbA1c) por debajo de 6,5% y glucosa en ayu-

nas entre 100 y 125 mg/dl. O también remisión completa: HbA1c en intervalo normal y glucosa en ayunas por debajo de 100 mg/dl durante más de un año sin tratamiento farmacológico activo.

Para la remisión de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tendríamos 2 posibilidades: cirugía metabólica/bariátrica o conseguir un esfuerzo por parte del paciente en los cambios de estilo de vida mediante pérdida de peso y ejercicio físico¹.

Los objetivos de tratamiento en un paciente que consigue una remisión parcial o completa deben ser los mismos en sus comorbilidades (hipertensión arterial o dislipemia) que