

plete. Patients usually present with catabolic syndrome, hyperglycemia, hypertension, thromboembolic events and hypokalemia. The presented case showed only hypokalemia with normal-low glucose levels and blood pressure in within the range. Moreover, she had hirsutism and increased libido due to androgen secretion.

Here we report a case of a rare presentation of cortisol and androgen secretory ACC, with ulcer and upper gastrointestinal bleeding. Interestingly, earlier reports associated CS with peptic ulcer disease especially in the presence of concomitant infection with *Helicobacter pylori* or nonsteroidal anti-inflammatory drugs use.^{5,6} More recent evidence showed that probably neither exogenous nor endogenous corticosteroid excess directly causes peptic ulcer or *Helicobacter pylori* infection, with even higher mortality.^{7,8} Hypercortisolism may be associated with painless peptic ulcer disease with delayed ulcer healing, which potentially results in serious gastro-intestinal complications.⁹

More intriguingly, hypercortisolism induce a prothrombotic state that last even after cure of the CS¹⁰ by altering coagulation factors, fibrinolysis and potentially increasing the platelet account.

To the best of our knowledge this is the first report of an ACC associated with CS and hyperandrogenism that was presented as an upper gastrointestinal bleeding. It is very probable that besides hypercortisolism, the combination of other factors like the use of even prophylactic dose of ASA, the chronic inflammation of the gastric wall due to the tumoral infiltration and the infection with *Helicobacter pylori* contributed to the upper intestinal hemorrhage.

This case illustrates the importance of the differential endocrine diagnosis in hypokalemia and moreover indicates that untreated hypercortisolism is not extent from acute hemorrhagic complications. Therefore, we considered appropriate to report it to carry out an earlier diagnostic and treatment.

References

1. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger RR, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma

- in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2018;179:G1–46.
2. Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev.* 2014;35:282–326.
3. Vanbrabant T, Fassnacht M, Assie G, Dekkers OM. Influence of hormonal functional status on survival in adrenocortical carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2018;179:429–36.
4. Fassnacht M, Libé R, Kroiss M, Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:323–35.
5. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet.* 2002;359:14–22.
6. Hoshino C, Satoh N, Narita M, Kikuchi A, Inoue M. Another "Cushing ulcer". *BMJ Case Rep.* 2011;2011, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr.02.2011.3888>, bcr0220113888.
7. Hatipoglu E, Caglar AS, Caglar E, Ugurlu S, Tuncer M, Kadioglu P. Peptic ulcer disease in endogenous hypercortisolism: myth or reality? *Endocrine.* 2015;50:489–95.
8. Christensen S, Riis A, Norgaard M, Thomsen RW, Tonnesen EM, Larsson A, et al. Perforated peptic ulcer: use of pre-admission oral glucocorticoids and 30-day mortality. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:45–52.
9. Luo JC, Shin VY, Liu ESL, Ye YN, Wu WKK, So WHL, et al. Dexamethasone delays ulcer healing by inhibition of angiogenesis in rat stomachs. *Eur J Pharmacol.* 2004;485:275–81.
10. Aranda G, Fernandez-Ruiz R, Palomo M, Romo M, Mora M, Halperin I, et al. Translational evidence of prothrombotic and inflammatory endothelial damage in Cushing syndrome after remission. *Clin Endocrinol.* 2018;88:415–24.

Karla Mariaca^a, Tonet Serés-Noriega^a, Mireia Mora^{a,b,c}, Felicia A. Hanzu^{a,b,c}, Clara Viñals^{a,*}

^a Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

^b Institut d'investigacions biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Spain

^c University of Barcelona, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: vinals@clinic.cat (C. Viñals).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2021.12.006>
2530-0164/ © 2022 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Experiencia en el diagnóstico y tratamiento de prolactinomas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes



Experience in diagnosis and treatment of prolactinomas in pediatric patients and young adults

Sr. Editor:

Los adenomas hipofisarios son raros en la infancia, con una incidencia aproximada de 0,1 casos por millón de niños,

de los cuales en torno al 50% corresponde a prolactinomas. El cuadro clínico asociado está en relación con la edad, el efecto masa, la hiperprolactinemia y el déficit hormonal secundarios. El tratamiento médico es de elección, con agonistas dopaminérgicos¹. Estos suelen conseguir una disminución significativa del tamaño tumoral, normalización de prolactinemia y restauración del eje gonadal en la mayoría de los pacientes². Se realiza una revisión retrospectiva de los pacientes menores de 21 años diagnosticados de adenoma productor de prolactina durante los últimos 6 años en un hospital de tercer nivel. Se recogen las características clínicas, bioquímicas y radiológicas, así como el estudio genético y la evolución tras la instauración del tratamiento médico.

Tabla 1 Características clínicas, bioquímicas y radiológicas de la muestra

Caso	Edad al diagnóstico (años)	Sexo	Clínica	PRL (ng/ml)	Tamaño lesión (mm)	Afectación visual	Afectación otros ejes
1	11	M	Amenorrea secundaria	406	9 × 11	Sí	No
2	12	H	Talla baja	875	14 × 11	No	No
3	13	M	Talla baja	2673	20 × 24	No	Gonadotropo, tiroideo
4	16	M	Amenorrea secundaria	253,1	10 × 9	No	No
5	17	M	Amenorrea secundaria	241,3	14 × 13	No	No
6	15	H	Talla baja	2049	22 × 26	No	Gonadotropo
7	20	H	Alteración visual	3892	38 × 25	Sí	Gonadotropo
8	17	H	Retraso puberal	456,9	12 × 10	No	Gonadotropo, tiroideo
9	17	M	Amenorrea primaria	106,6	10 × 7	No	No

H: hombre; M: mujer; PRL: prolactinemia.

Un total de 9 pacientes (4 varones), con edad media de 15,3 años [11-20] y con prolactina media en reposo al diagnóstico de 1205,2 ng/ml [106,6-3892]. En los varones, la prolactinemia media fue de 1818,2 ng/ml, mientras que, en las mujeres, de 714,8 ng/ml. En todos los casos, la resonancia magnética evidenció un macroadenoma hipofisario, con un diámetro mayor promedio de 17,6 mm [22,5 en varones y 13,8 en mujeres]. Cuatro (3 varones) presentaban afectación del eje gonadotropo al diagnóstico. Además, en 2 de ellos se evidenció hipotiroidismo secundario, precisando tratamiento hormonal sustitutivo.

En cuanto a la forma de presentación clínica: amenorrea secundaria en 3 mujeres, amenorrea primaria en otro caso, talla baja en 3 (2 varones), alteración visual (hemianopsia inferior con afectación central en ojo izquierdo) en un varón y retraso puberal en otro de ellos (tabla 1).

En la exploración física, destaca el retraso en el desarrollo de caracteres sexuales secundarios, todos ellos varones.

Se realizó estudio genético a 7 de los sujetos, mediante un panel de secuenciación masiva/NGS (Ampliseq custom panel/Ion Torrent™ PGM) de las regiones exónicas e intrónicas flaqueantes y regiones 5'UTR de 9 genes relacionados con adenomas hipofisarios: MEN1, PRKAR1A, AIP, CDKN1B, GNAS, SDHB, SDHC, SDHD y DICER1. En 5 pacientes no se encontraron variantes patogénicas. En los otros 2, se halló una variante de significado incierto: c.34G>A; p.Gly12Ser en heterocigosis en el exón 1 del gen SDHD. En uno de estos, se realizó estudio a familiares (padres y hermana), objetivándose que la madre presentaba la misma variante^{3,4}. En el otro caso, no consta estudio genético a familiares. No se realizó cribado de otros tumores en el momento del diagnóstico.

Todos los pacientes fueron tratados con cabergolina, con dosis media semanal de 1,44 mg [0,5-3 mg/semanal], lográndose normalización de prolactinemia en 6 sujetos. Los otros 3 pacientes, con descenso parcial en los niveles de prolactina, continúan con ajustes progresivos en la dosis de cabergolina.

Respecto a la respuesta clínica, las mujeres con amenorrea tanto secundaria como primaria mostraron resolución a los pocos meses tras el inicio del tratamiento. Actual-

mente todas presentan un ciclo menstrual regular. De los pacientes con talla baja, uno alcanza su talla diana tras 4 años de tratamiento y en otro se observa una adecuada velocidad de crecimiento tras 2 años con cabergolina. En el caso del tercer paciente es pronto para valorar la respuesta, ya que únicamente han transcurrido 6 meses desde el inicio del tratamiento. En el paciente con afectación visual, se observa normalización campimétrica en la última exploración oftalmológica realizada a los 3 meses tras la instauración del tratamiento.

En cuanto a la evolución radiológica, en 6 pacientes se objetiva disminución progresiva de la masa sellar en el control mediante RM realizada a partir del sexto mes de tratamiento. En el resto, el diagnóstico es reciente y no se ha realizado imagen de control.

Resulta llamativa la presencia de la misma variante de significado incierto del gen SDHD en 2 pacientes (c.34G>A; p.Gly12Ser). Aunque esta variante se ha identificado en el 1% de los cromosomas de pacientes con cáncer (feocromocitoma, paraganglioma), también ha sido identificada en el 1,1% de cromosomas control europeo-americanos (en algunos individuos en homocigosis) a una frecuencia de 0,007268, que es aproximadamente 4652 veces la frecuencia alélica máxima esperada de una variante patógena de SDHD (0,0000016)), lo que sugiere que esta variante es probablemente un polimorfismo benigno. No obstante, dado que no se dispone de evidencia suficiente al respecto, se debería realizar un seguimiento estrecho de estos pacientes⁵⁻⁷. En resumen, encontramos una prevalencia similar de prolactinomas entre hombres y mujeres en edad pediátrica. La sospecha clínica debe estar presente en cualquier paciente pediátrico con talla baja y/o retraso puberal, y en mujeres con alteraciones del ciclo menstrual. Parece importante plantear estudio genético en todos los pacientes jóvenes con adenomas hipofisarios, con el fin de definir el riesgo de desarrollar otros tumores y adecuar el seguimiento específico.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Bibliografía

- Breil T, Lorz C, Choukair D, Mitnacht J, Inta I, Klose D, et al. Clinical features and response to treatment of prolactinomas in children and adolescents: a retrospective single-centre analysis and review of the literature. *Horm Res Paediatr*. 2018;89:157–65.
- Eren E, Yapıcı Ş, Çakır ED, Ceylan LA, Sağlam H, Tarım Ö. Clinical course of hyperprolactinemia in children and adolescents: a review of 21 cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3:65–9.
- Gimm O, Armanios M, Dziema H, Neumann HP, Eng C. Somatic and occult germ-line mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in nonfamilial pheochromocytoma. *Cancer Res*. 2000;60:6822–5.
- Abecasis GR, Altshuler D, Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Gibbs RA, et al., 1000 Genomes Project Consortium. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*. 2010;467:1061–73.
- Panizza E, Ercolino T, Mori L, Rapizzi E, Castellano M, Opocher G, et al. Yeast model for evaluating the pathogenic significance of SDHB SDHC and SDHD mutations in PHEO-PGL syndrome. *Hum Mol Genet*. 2013;22:804–15.
- Sasköi É, Hujber Z, Nyíró G, Likó I, Mátyási B, Petővári G, et al. The SDHB Arg230His mutation causing familial paraganglioma alters glycolysis in a new *Caenorhabditis elegans* model. *Dis Model Mech*. 2020;13:dmm044925.
- Guerrero Pérez F, Lisbona Gil A, Robledo M, Iglesias P, Villabona Artero C. Pituitary adenoma associated with pheochromocytoma/paraganglioma: A new form of multiple endocrine neoplasia. *Endocrinol Nutr*. 2016;63:506–8.

Soraya Lanes Iglesias^{a,*}, Alba Megido Armada^a,
Luis Antonio Castaño González^b,
Edelmiro Luis Menéndez Torre^b e Isolina Riaño Galán^b

^a Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^b Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Bizkaia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sorayalanes@gmail.com
(S. Lanes Iglesias).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2021.12.005>
2530-0164/ © 2022 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Mutación de IGSF1 como causa de hipotiroidismo central aislado



IGSF1 mutation as a cause of isolated central hypothyroidism

El hipotiroidismo es una entidad muy frecuente caracterizada por un déficit de producción de hormonas tiroideas. Casi todos los casos son de origen primario, es decir, originados por alteraciones en la glándula tiroides.

El hipotiroidismo central presenta una incidencia de 1 de cada 16.000-30.000 habitantes. Consiste en una deficiencia de hormonas tiroideas como resultado de una disfunción a nivel del hipotálamo, la hipófisis o de la circulación portal hipotálamo-hipofisaria. Cursa con disminución de hormona liberadora de tirotropina (TRH), tirotropina (TSH) o ambas. La TSH puede estar disminuida, inapropiadamente normal para el nivel de tiroxina o incluso levemente elevada, ya que, en ocasiones, se sintetizan formas de TSH con escasa actividad biológica¹.

El hipotiroidismo central se observa la mayoría de las veces en el contexto de un panhipopituitarismo. El hipotiroidismo central aislado es una entidad muy infrecuente, con una prevalencia estimada de 1 de cada 65.000 personas, siendo sus causas principales mutaciones genéticas y, por tanto, congénitas. La primera descripción fue la que afecta a la subunidad beta de la TSH (TSHB). Posteriormente se describieron otras como las de receptor de TRH, miembro 1 de la superfamilia de las inmunoglobulinas (IGSF1), transducina beta tipo 1X (TBL1X) y sustrato del receptor de insulina 4 (IRS4)^{1,2}. De todas ellas, la más frecuente es el déficit de IGSF1; fue descrita por primera vez en el año 2012 y recientemente se ha visto que constituye hasta un 38% de los casos de hipotiroidismo central

aislado³, estimándose una incidencia de 1 cada 100.000 habitantes/año².

Presentamos el caso de un varón de 18 años remitido a la consulta de Endocrinología por hipotiroidismo. Refería clínica de astenia progresiva e intolerancia al frío. Como antecedentes familiares se reseñaban tiroiditis autoinmune en la madre y en el abuelo materno con hipotiroidismo central aislado e hiperparatiroidismo primario. A nivel analítico destacaban T4L 0,48 mcg/dL (0,54-1,4) y TSH 1,11 mU/L (0,38-5,3). La ecografía tiroidea fue anodina y los anticuerpos antiperoxidasa negativos. El resto de las hormonas basales hipofisarias fueron normales. Se etiquetó como un hipotiroidismo central aislado y se inició tratamiento sustitutivo con levotiroxina. Se realizó una RMN hipofisaria, con hallazgo de silla turca parcialmente vacía, al igual que su abuelo.

Revisando la historia clínica, vemos que tuvo un seguimiento en Pediatría por talla baja, con diagnóstico de retraso constitucional del crecimiento y desarrollo a los 14 años, aunque con un volumen testicular en el límite superior de la normalidad (25 ml).

Teniendo en cuenta la tendencia a la macroorquidia y el antecedente del abuelo materno con hipotiroidismo central aislado se sospechó un déficit de IGSF1, realizándose el estudio genético específico mediante la técnica Next Generation Sequencing (NGS) de toda la región codificante y de las regiones intrónicas flanqueantes de los genes IGSF1, FOXE1, NKX2-5, PAX8 y TSHR asociados a hipotiroidismo. Dicho estudio resultó positivo para la mutación en IGSF1 (NM.001170961.1:c.2431.2432del p.(Met811Glufs*)). Tras estos hallazgos, se informó al médico responsable del seguimiento ambulatorio del abuelo, pero se desconoce si este aceptó someterse al estudio genético.

El déficit de IGSF1 presenta una herencia ligada al cromosoma X y cursa de forma principal con hipotiroidismo central aislado congénito de gravedad variable (TSH vari-