

SUPRARRENALES Y GÓNADAS

251

FRECUENCIA DE PORTADORES DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA (HSC) EN POBLACIÓN GENERAL: ESTUDIO EN PAREJAS A RIESGO

B. Ezquieta Zubicaray, L. Santomé Collazo, B. Ferreiro Fernández, R. Muñoz Pacheco, D. García González y C. Casado Funez

Lab. de Diagnóstico Molecular. H. Gregorio Marañón, Madrid.

Objetivo: Estudio de parejas de pacientes y portadores de HSC para descartar/documentar la situación de portador de mutación grave (MG) a fin de valorar la indicación de tratamiento prenatal. Valoración del estudio molecular limitado al análisis de mutaciones puntuales.

Metodología: Se estudiaron 185 sujetos (40 mujeres y 145 varones) cuyo DNA fue extraído y analizado mediante técnicas de análisis directo del gen CYP21A2: cribado de 10 mutaciones puntuales recurrentes complementado por estudio de deleciones, conversiones y duplicaciones del gen (Southern pC21/3c y primer-extensión semicuantitativa, Ezquieta et al Pren Diagn 2006). En 40 muestras se realizó estudio complementario de secuenciación. Todos ellos eran parejas de casos índice ó de familiares (48 formas clásicas CL, 137 formas no clásicas NC de deficiencia de esteroide 21 hidroxilasa).

Resultados: En 21 casos (11%) se detectó mutación leve (20 V281L, 1 P453S), similar a la frecuencia detectada en muestras del cribado neonatal (Ezquieta et al Med Clin 2005) y un varón resultó homocigoto V281L, confirmando que se trataba de una forma NC. En 4 sujetos (2,2%) se detectó mutación grave: 655G, Q318X, conversión grande del gen y doble mutación Q318X+R356W. En el resto el cribado molecular resultó negativo, tres (1,5%) de ellos fueron positivos para el alelo normal que presenta duplicación del gen e incluye la mutación Stop318. En 40 sujetos (todas las parejas de forma CL y 25 parejas de portadores MG) el estudio de secuenciación también fue negativo. El estudio molecular de los casos índice confirmó el diagnóstico de las 48 CL, 19 formas no pierde sal, documentando MG en ambos alelos; y 103 formas NC. Sólo en el 66% de los casos se documentó MG.

Conclusiones: 1) El estudio molecular de HSC debe incluir el análisis de deleciones, conversiones y duplicaciones del gen para evitar falsos positivos y negativos en el análisis de portadores (2%). 2) El análisis molecular de parejas resulta necesario cuando existe mutación severa en un alelo: familiares portadores CYP21A2+, formas NC heterocigotas compuestas con MG (al menos 1/3) y formas CL. El estudio de secuenciación en población general descartó mutaciones infrecuentes graves, aunque sí detectó múltiples polimorfismos. 3) La frecuencia de portadores HSC detectada es concordante con la esperada para MG (1:50) y la observada para V281L en cribado neonatal.

252

CARCINOMA SUPRARRENAL. ESTUDIO DE SIETE CASOS

R. Domínguez Fernández, B. Pérez Arroyo, I. Quiroga López, L. García-Valdecasas Vázquez, P. Valderrábano Herrero, N. Escamilla Fernández¹, J. Alcañiz Ferrando, T. Lucas Morante y J. Estrada García

Servicio de Endocrinología y Nutrición. ¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

Objetivos: Determinar características epidemiológicas, clínicas, métodos diagnósticos, tratamiento y evolución de una serie de carcinomas suprarrenales (CS).

Metodología: Evaluar de manera retrospectiva los casos de CS diagnosticados en nuestro hospital desde el año 1996 hasta el 2006.

Resultados: Se evaluaron 7 pacientes (4 mujeres). La edad media al diagnóstico fue 49,14 años (24-67 años). De los 6 pacientes evaluados endocrinológicamente, 4 eran funcionantes. Se demostró hipercortisolismo en dos pacientes, hipercortisolismo e hiperandrogenismo en uno e hipercortisolismo, hiperandrogenismo y elevación de estrógenos en otro. Cuatro presentaban dolor lumbar. El diagnóstico de sospecha se realizó con TC abdominal. El tamaño mediano de las lesiones fue 9 cm. La localización más frecuente fue derecha. Al diagnóstico dos pacientes presentaban enfermedad diseminada. Se operaron 6 casos (5 mediante laparotomía subcostal y uno mediante lumbotomía). El diagnóstico definitivo fue mediante estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica, salvo en uno que fue por biopsia de un nódulo pulmonar. El score de Weiss fue mayor o igual a 3 en todos los casos (3-8). El peso mediano fue 337,5 gramos (60-500). El estadio tumoral fue II en cuatro pacientes, III en uno y IV en dos. La supervivencia libre de enfermedad tras la cirugía fue 11 meses. Cuatro pacientes desarrollaron metástasis durante el seguimiento. La localización fue pulmón en seis pacientes, hígado en tres, ganglios linfáticos en tres, retroperitoneo en dos, riñón en dos, hueso en uno y pared abdominal en uno. Un paciente se reintervino por recidiva local. Tres pacientes fueron tratados con mitotane y tres con quimioterapia (cisplatino y etopósido). Se realizó radioterapia antiálgica sobre una lesión ósea. Sólo dos pacientes siguen vivos, con una mediana de seguimiento de 15 meses. La supervivencia global mediana fue 13 meses, siendo 31 meses en estadio II y 7,5 meses en estadio IV (p 0,064, NS). La supervivencia fue menor en los pacientes de mayor edad (> 60 7,5 vs < 60 33,8, p 0,077, NS).

Conclusiones: El CS es un tumor poco frecuente y con escasa supervivencia. La mayoría son funcionantes y producen hipercortisolismo con mayor frecuencia. El estadio II fue el más habitual y las metástasis más frecuentes las pulmonares. Los factores pronósticos más importantes son la resección quirúrgica completa (p 0,053, NS) y el estadio (II vs IV, p 0,064, NS).

253

CARCINOMA CORTICOADRENAL. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE FACTORES PRONÓSTICOS EN UNA SERIE DE PACIENTES CONSECUTIVOS

M.D. Moure Rodríguez, L. Nattero Chávez, B. Santana Durán, E. Larraña Barrera, M. Marazuela Azpíroz, A. Gómez Pan y M. Lúque Ramírez

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Introducción: El carcinoma corticoadrenal (CCA) es un tumor poco frecuente de mal pronóstico (incidencia anual: 1-2 casos/10⁶ habitantes). Un 60% son hormonalmente activos, siendo el síndrome de Cushing con o sin virilización la principal forma de presentación. El estadio al diagnóstico es el factor pronóstico más importante. La resección quirúrgica completa es el tratamiento de elección. En el presente trabajo describimos una serie de casos, evaluando la relación entre estadiaje clínico-patológico y mortalidad en pacientes diagnosticados de CCA.

Material y métodos: Estudio retrospectivo en el que se incluyeron 9 casos consecutivos con diagnóstico histológico de

CCA (periodo de inclusión: 1992-2007). Los pacientes fueron divididos en 2 grupos; Grupo A (n = 3): pacientes no fallecidos (n = 2) o en los que su causa de fallecimiento fue distinta a la progresión del carcinoma (n = 1); Grupo B (n = 6): pacientes fallecidos debido a progresión tumoral. Se recogieron las siguientes variables: forma de presentación, actividad hormonal, estadio (MacFarlane modificado), estudios radiológicos, análisis histopatológico (Weiss score), tipo de tratamiento realizado y tiempo de supervivencia.

Resultados: En 4 (44%) de 9 pacientes la lesión fue un hallazgo incidental en el contexto de otros procesos concomitantes. En 2 (22%) su forma de presentación fue dolor abdominal. Dos (22%) tumores fueron funcionantes, ambos co-secretores: aldosterona-cortisol (Grupo A), andrógenos-cortisol (Grupo B). El tamaño tumoral fue menor entre los pacientes del grupo A ($8,8 \pm 2,5$ vs $13 \pm 5,3$ cm del grupo B), que presentaron menos signos radiológicos de malignidad. De acuerdo al MacFarlane modificado, todos los pacientes del grupo A se encontraban en estadio II mientras que en el grupo B el 50% fueron estadio III y IV, respectivamente. La resección completa del tumor se consiguió en todos los pacientes salvo en 2 (22%) casos (Grupo B). De acuerdo con el Weiss score, todos los pacientes fallecidos a causa del CCA, presentaban una puntuación ≥ 6 puntos. Los pacientes que fallecieron a causa del tumor presentaron una supervivencia media desde el diagnóstico de 11 ± 10 meses.

Conclusión: El CCA presenta una baja tasa de supervivencia. La presentación clínica y las características de imagen ayudan a la diferenciación entre lesiones benignas y malignas. Los sistemas de estadije validados y las características anatomo-patológicas, permiten identificar los pacientes que presentarán peor pronóstico.

254

FEOCROMOCITOMA-PARAGANGLIOMA. EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO

I. López Cobo, M. Recasens Sala, E. Costa Lima, M. Lería Gelabert, G. Gifré Mas Blanch y W. Ricart Engel

Unidad de Diabetes, Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona.

Objetivos: 1) Describir las formas de presentación y localización de los feocromocitomas-parangangliomas (FP) diagnosticados en nuestro centro desde el 1985, 2) Comparar la frecuencia de complicaciones intraoperatorias entre los pacientes con tumores funcionantes tratados con alfabloqueantes respecto los no tratados, 3) Analizar la sensibilidad de las pruebas de imagen realizadas (RM y gammagrafía con I^{123} -metayodobencilguanidina) 4) determinar la prevalencia de formas familiares y formas malignas entre los casos.

Metodología: Estudio descriptivo de los datos clínicos, analíticos y técnicas de imagen obtenidos de pacientes diagnosticados de FP entre 1985 y 2007, procedentes de consultas externas de endocrinología, del registro catalán de tumores y de los archivos del servicio de Anatomía patológica de nuestro hospital. Para estudio comparativo se usa el test exacto de Fisher para variables cualitativas y la prueba U de Mann-Whitney para cuantitativas. Se describe como lesión sugestiva de feocromocitoma por RM la hiperintensidad en T2 y chemical shift negativo.

Resultados: 1) Se analizan los datos de 30 pacientes (18 feocromocitomas y 12 paragangliomas), 11 hombres y 19 mujeres, con una media de edad al diagnóstico de 54,4 años (26-82). Las manifestaciones iniciales fueron: 30% sudoración, 5% cefalea, 33,3% hipertensión sostenida, 30% crisis hipertensiva, 33,3%

hipotensión, 13,3 % incidentaloma, 10% hallazgo en el contexto de estudio familiar, 20% palpitaciones y 50% otros síntomas. Localización: 8 suprarrenal derecha (26,7%), 6 suprarrenal izquierda (20%), 4 bilaterales (13,3%), 4 extrarrenales abdomen (13,3%), 5 cabeza y cuello (16,7%), 1 caso torácico (3,3%) y 2 casos raquis (3,7%). 2) complicaciones intraquirúrgicas: taquicardia en 13% tratados vs 33% en no tratados (diferencias no significativas), crisis hipertensiva en 33% tratados vs 50% no tratados (no significativa), crisis hipotensora 20% tratados vs 16% no tratados (no significativa). 3) La sensibilidad de la RM para detección de tumores sugestivos fue de 90,9% (10/11) y la sensibilidad de la gammagrafía para la detección de tumores funcionantes fue de 91,6% (11/12) 4) Formas familiares: 8 casos familiares (26,7%), (21,4% si se excluyen casos detectados por cribado familiar), 7 de los cuales por MEN2A y un caso por enfermedad de Von Hippel Lindau. Formas malignas en el 13,3%.

Conclusiones: Los FP constituyen tumores neuroendocrinos de baja incidencia con presentación clínica y localización muy variable, frecuentemente asociados a formas familiares. Las pruebas de imagen tienen una elevada sensibilidad. Precisamos de estudios con mayor número de pacientes para obtener conclusiones significativas.

255

ANTAGONISTAS DEL CALCIO EN EL MANEJO PRE-QUIRÚRGICO DEL FEOCROMOCITOMA

D. Benaiges Boix¹, M. Fernández Miró¹, J.J. Chillarón Jordán¹, M. Prados Pérez¹, J. Flores Le-Roux¹, J. Puig de Dou¹, M.J. Carrera Santaliesta¹, A. Goday Arno¹, L. Trillo Urrutia², J.A. Lamsfus², J. Sancho Insenser³ y J.F. Cano Pérez¹

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. ²Servicio de Anestesiología y Reanimación. ³Servicio de Cirugía general. Hospital Universitario del Mar. Barcelona.

Introducción: Tradicionalmente, en el manejo pre-quirúrgico del feocromocitoma se ha utilizado el alfa-bloqueo seguido del beta-bloqueo.

Objetivos: Evaluación de la utilización de antagonistas del calcio en el manejo pre-quirúrgico del feocromocitoma.

Material y métodos: Estudio prospectivo. Diez pacientes. Período de estudio: 2 años. Monitorización del tratamiento según cifras de PA obtenidas mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) realizada en el momento del diagnóstico y semanalmente durante el mes previo a la cirugía. Objetivos: PA < 160/90 y FC < 100. Todos los pacientes recibieron inicialmente tratamiento con nifedipino, 2 pacientes fueron tratados con doxazosina por edemas. En 5 pacientes no se alcanzaron los objetivos por lo que se añadió doxazosina. Se inició beta-bloqueantes si alguna FC > 100.

Resultados:

	Doxazosina (n = 2)	Nifedipino (n = 3)	Doxazosina + nifedipino (n = 5)
Nº paroxismos inicial	42,5 ± 36,1	4,0 ± 2,6†‡	28,3 ± 22,5
Nº de paroxismos final	8,0 ± 1,4	2,3 ± 2,1†	11,2 ± 7,1
Descenso nº paroxismos	34,5†‡	1,7	17,1
PA promedio inicial	128/80	107/70†‡	144/87
FC promedio inicial	90	85	78
PA promedio final	116/71	106/68†‡	125/80
FC promedio final	77	80	76
PA máxima intraoperatoria	260/120	215/116	201/100
PA promedio postoperatoria	140/63	100/47	110/54
Volumen postoperatorio (ml/12 h)	1825	1417	1625

†p < 0,05 comparando grupo de nifedipino con doxazosina. ‡p < 0,05 comparando grupo de doxazosina + nifedipino con nifedipino.

La PA media inicial (en primera MAPA) y final (semana previa a la cirugía) fue significativamente menor en el grupo de pacientes tratado con nifedipino comparado con los otros 2 grupos. El número de paroxismos inicial fue significativamente menor en el grupo que recibió tratamiento con nifedipino comparado con los otros dos grupos. No se hallaron diferencias significativas en el control de la PA intraoperatoria. La PA postoperatoria fue comparable entre ambos grupos sin diferencias en el aporte de volumen. Ningún paciente presentó complicaciones en el postoperatorio.

Conclusiones: Hemos observado un mejor control de la PA previa a la cirugía en los pacientes tratados únicamente con antagonistas del calcio sin diferencias en las cifras máximas de PA durante el acto quirúrgico.

256

ESTUDIO COMPARATIVO DEL TRATAMIENTO HORMONAL PROLONGADO EN HOMBRES TRANSEXUALES: TESTOSTERONA CONVENCIONAL VERSUS UNDECANOATO DE TESTOSTERONA

R. Carrasco López, R. Yahyaoui Macías, I. González Molero, M.C. Almaraz Almaraz, J. Martínez Tudela, J. Lara Montenegro, T. Bergero Miguel, J. Torres Corpás y I. Esteva de Antonio

Unidad de Trastornos de Identidad de Género de Andalucía (UTIG), S.Endocrinología y Nutrición, Hospital U. Carlos Haya, Málaga.

Objetivo: De una muestra total de 223 Transexuales Mujer-a-Hombre en la UTIG, se selecciona una cohorte de 36 hombres transexuales comparando los cambios clínicos y endocrino-metabólicos producidos durante el tratamiento prolongado (5 años con testosterona convencional: cipionato o propionato i.m., parches o gel), con los mismos parámetros tras cambiar el tratamiento a Undecanoato trimestral i.m. (Reandron®) durante 1-2 años.

Metodología: En fase basal (sin tratamiento cruzado anterior) y cada 6 meses a lo largo del estudio, se ha realizado una evaluación antropométrica (peso, talla, cintura/cadera, impedanciometría), medida de la T. arterial, eje gonadal, perfil lipídico, perfil hepático, uricemia y excreción urinaria de úrico, hemograma y perfil tiroideo.

Resultados: Dos pacientes abandonan el tratamiento con Reandron, uno por incremento del acné y otro por nerviosismo. No se ha producido ningún evento cardiovascular a lo largo del seguimiento con ninguno de los tratamientos. Se observan, además de los esperados cambios fenotípicos, modificaciones hormonales y metabólicas evidentes durante la primera fase (en tratamiento con diversas testosteronas), con elevación significativa de los niveles de ácido úrico (y descenso de la excreción fraccionada), incremento de creatinina, bilirrubina total y todos los parámetros hematológicos de la serie roja (hematíes, hemoglobina y hematocrito). Se objetivan asimismo cambios antropométricos pero sin ds. frente a la basal. La testosterona media en esta primera fase es 7,1 ng/ml y se constata un descenso significativo de los niveles de estradiol y LH. Durante el tratamiento con Reandron continúan aumentando los niveles de ácido úrico; la bilirrubina y los parámetros hematológicos se estabilizan. Hay mayores cambios en el perfil graso y antropométricamente en esta segunda fase se observan cambios significativos de peso. Los niveles medios de testosterona tras el Reandron se mantienen similares a la primera fase terapéutica (7,7 ng/ml), pero se objetiva mucha menos dispersión de los valores en esta fase que en las mediciones con tratamiento convencional.

Conclusiones: La incorporación reciente de preparados de testosterona de liberación más prolongada aporta mayor comodi-

dad a estos pacientes pero es necesario evaluar su seguridad y eficacia con estudios prospectivos. Con similar efecto clínico no han aparecido importantes efectos secundarios en este período. Son más estables los niveles de testosterona con Undecanoato. Se han objetivado algunos marcadores de seguridad frente a otros hallazgos que deberán ser reevaluados a mayor plazo.

257

¿DESCIENDE LA CALIDAD SEMINAL EN ESPAÑA? RESULTADOS DE UN ESTUDIO MONOCÉNTRICO LONGITUDINAL REALIZADO A LO LARGO DE 30 AÑOS

J.J. Corrales Hernández, J.M. Palacio Mures, M. Cordero Díez, A.I. Sánchez Marcos, P. Rodríguez Martín, M.T. Mories Álvarez, J. Hernández Hernández¹ y J.M. Miralles García

¹*Servicios de Endocrinología y Ginecología. Departamento de Medicina. Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.*

Objetivos: Analizar la evolución de la calidad seminal en un área geográfica de 351.326 habitantes del Oeste de España, en sujetos normospermicos sanos, en los últimos 30 años.

Metodología: Analizamos los parámetros seminales (medias de 2 o 3 muestras por caso) en 612 sujetos consecutivos remitidos a nuestro Servicio, desde 1978 hasta 2007, dentro de un protocolo de evaluación de subfertilidad 1ª o 2ª en la pareja. La Unidad centraliza la evaluación de fertilidad masculina del área. Todos los individuos eran andrológicamente normales tras un estudio integral protocolizado. Los análisis de semen eran interpretados, siempre, a lo largo de 30 años, por la misma persona, con las mismas técnicas (OMS). Se controlaban elementos de confusión tales como la edad y el periodo de abstinencia. Del total de sujetos, 98 tenían fertilidad previa y en 127 casos había causas femeninas de infertilidad. Los pacientes eran agrupados en 6 grupos (de periodos consecutivos de 5 años), o en 28 grupos (por año de diagnóstico, el primero acumulando los años 78,79 y 80). Se han realizado estudios estadísticos de conjunto de los grupos, de comparación de pares de grupos, correlaciones lineales, de Spearman o de Pearson, dependiendo de la distribución.

Resultados: Los parámetros obtenidos en cada uno de los 6 grupos (años 78-82,83-87,88-92,98-02 y 03-07) son: n casos (36, 47, 70, 115, 245 y 92); edad (30,9 ± 7, 30,2 ± 5, 31,6 ± 4, 32,5 ± 4, 33,7 ± 5 y 34,6 ± 5 años), densidad (111 ± 85, 126 ± 75, 121 ± 60, 111 ± 48, 99 ± 47 y 112 ± 46 millones/mL), motilidad progresiva (62 ± 10, 48 ± 7, 50 ± 7, 52 ± 5, 55 ± 8 y 58 ± 9%) y morfología normal (62 ± 12, 58 ± 14, 62 ± 12, 58 ± 11, 61 ± 13 y 66 ± 8 %), duración de la infertilidad (3,2 ± 2,3, 3 ± 1,8, 2,8 ± 1,7, 2,6 ± 1,7, 2,4 ± 1,6 y 2,1 ± 1,1 años). Analizados los 6 grupos en conjunto, había diferencias estadísticamente significativas para las edades y para cada uno de los parámetros seminales (p = 0,01 como mínimo). La comparación de pares de grupos mostraba que las edades, motilidad y morfología normal eran significativamente superiores mientras que la duración de la subfertilidad y el volumen eran significativamente inferiores en los pacientes evaluados en los últimos 10 años que en los primeros 10 años. La edad media en los 6 grupos de pacientes aumentaba significativamente y la duración media de la subfertilidad se reducía a lo largo del estudio (r = 0,90, p < 0,01, r = - 0,99, p < 0,0001, respectivamente). Los análisis de correlación (en 28 grupos) mostraban un descenso progresivo de la densidad (r = - 0,44, p = 0,01) y un aumento de la motilidad progresiva a lo largo del estudio (r = 0,37, p = 0,04). La edad al diagnóstico no se relacionaba con los parámetros seminales.

Conclusión: El estudio de 612 casos consecutivos de sujetos sanos andrológicamente normales indica un descenso de la

densidad relativa y del volumen y un aumento de la motilidad progresiva y del porcentaje de formas normales en los últimos 30 años.

258

EFFECTO DE UN ANTICONCEPTIVO ORAL VERSUS METFORMINA SOBRE EL ESTADO DE INFLAMACIÓN CRÓNICA DEL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

M. Luque-Ramírez^{1,2}, J.I. Botella-Carretero¹, F. Álvarez-Blasco¹, R. Sanchón¹, E. Martínez-Bermejo¹ y H.F. Escobar-Morreale¹

¹Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal y CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas CIBERDEM; ²Hospital de La Princesa, Madrid.

Objetivos: Evaluar la influencia de un anticonceptivo oral de perfil antiandrogénico con efecto neutro sobre la sensibilidad insulínica frente a un fármaco que produce una importante mejoría en la misma, la metformina, sobre el estado de inflamación crónica presente en las mujeres con síndrome del ovario poliquístico (SOP).

Metodología: 34 mujeres consecutivas con SOP fueron asignadas aleatoriamente a recibir un anticonceptivo oral con 35 µg de etinil-estradiol y 2 mg de acetato de ciproterona (Diane³⁵ Diario) o metformina (850 mg 2 veces al día) siendo evaluadas basalmente, tras 12 y 24 semanas de tratamiento mediante valoración antropométrica y determinaciones hormonales que incluyeron el índice de sensibilidad insulínica a partir de los valores de glucosa e insulina de una sobrecarga oral de glucosa estándar. Los niveles séricos de IL-6 y proteína C reactiva (PCR) se determinaron mediante ELISA e inmunoquimioluminiscencia automatizada ultrasensibles, respectivamente. El recuento total de leucocitos y neutrófilos fue evaluado mediante un analizador automático. Los cambios en estos parámetros a lo largo del periodo de seguimiento fueron analizados mediante un modelo lineal general para medidas repetidas, realizando un análisis por intención de tratar para compensar las pérdidas de pacientes.

Resultados: No existieron diferencias entre ambos tratamientos ni cambios estadísticamente significativos respecto a la evaluación basal en los niveles de PCR, recuento leucocitario y de

neutrófilos totales tras 24 semanas de tratamiento. La concentración sérica de IL-6 disminuyó a lo largo del estudio en el global de pacientes (Wilks' λ : 0,711; F = 4,869; P = 0,017, (fig. 1); análisis por intención de tratar: Wilks' λ : 0,740; F : 5,441; P = 0,009); este cambio fue consecuencia del descenso observado en sus niveles en la rama de tratamiento con metformina, al observar una interacción estadísticamente significativa entre el efecto de la visita de evaluación y la rama de tratamiento (Wilks' λ : 0,794; F = 3,113; P : 0,063, (fig. 1); análisis por intención de tratar: Wilks' λ : 0,766; F : 4,722; P : 0,016).

Conclusiones: Diane³⁵ Diario no presenta un efecto deletéreo sobre el estado inflamatorio crónico del SOP, mientras que la administración de metformina se acompaña de un descenso de los niveles de IL-6, lo que podría contribuir a la mejoría de la sensibilidad insulínica observada con este fármaco en las pacientes con SOP.

Financiación. ISCIII (FIS PI 050341 y REDI-MET06/0015/0007) y ayuda económica de Hospital Ramón y Cajal.

259

INCIDENTALOMAS ADRENALES: ESTUDIO EVOLUTIVO HORMONAL Y CLÍNICO-RADIOLÓGICO

C.M. Causso Larriena, J. Basterra Gortari, M. Toni García, M.J. Goñi Iriarte, J. Lafita Tejedor y L. Forga Llenas

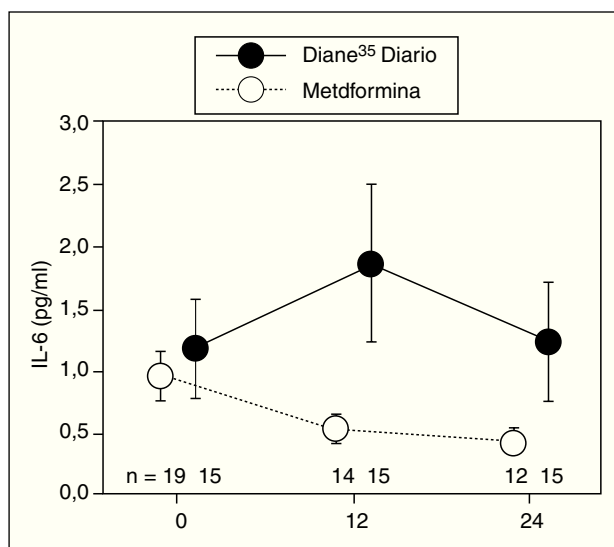
Hospital de Navarra, Pamplona.

Los adenomas no funcionantes son la causa más frecuente de incidentaloma adrenal. Su manejo actual se enfoca en el tamaño, funcionalidad y características radiológicas. En pacientes con incidentalomas adrenales, se ha observado con frecuencia un incremento de la prevalencia de factores que constituyen el síndrome metabólico. Hoy en día, persiste controversia sobre la posible evolución de estos adenomas a hipercortisolismo subclínico cuyo diagnóstico continúa siendo objeto de discusión.

Objetivos: Analizar los parámetros hormonales iniciales como predictores de la aparición de eventos cardiovasculares, crecimiento del tumor o funcionalidad autónoma. Asimismo, evaluar validez del seguimiento hormonal y radiológico a largo plazo.

Metodología: Se estudiaron 15 pacientes, 8 varones y 7 mujeres con una media de edad al diagnóstico de $58,36 \pm 4,99$ años e IMC inicial $27,7 \pm 3,11$ Kg/m². Se realizó valoración hormonal inicial (catecolaminas libres urinarias, cociente aldosterona/renina, cortisol plasmático, UFC, S-DHEA, prueba de supresión nocturna) con resultados dentro de la normalidad. Asimismo, estudio hormonal y radiológico evolutivo con periodicidad mínima anual durante un tiempo medio de $11,27 \pm 3,51$ años (IC95%: 9,32-13,21). El análisis estadístico para comparar medias y proporciones utilizó el Test de Wilcoxon o U-Mann Whitney y el test exacto de Fisher; respectivamente. La correlación de Spearman para calcular correlaciones.

Resultados: No hubo cambios significativos en los valores de cortisol plasmático, ACTH, UFC, DHEA-S ni diferencias en tamaño y/o estado hormonal en función de la localización del adenoma suprarrenal durante el seguimiento. Se observó un incremento medio de glucemia (p = 0,001) sin obtenerse correlación significativa con la secreción de cortisol plasmático. Un aumento significativo (p = 0,045) del tamaño de la masa de 0,45 cm no se correlacionó con cambios hormonales (p = 0,79) ni un mayor tamaño al diagnóstico condicionó a un incremento posterior del cortisol (p = 0,58). En el seguimiento, 2 pacientes desarrollaron cardiopatía isquémica, 1 enfermedad arterial periférica y 2 ictus. No hubo asociación entre el crecimiento o no de la masa y la aparición de HTA. Asimismo, los que desarro-



llaron HTA no presentaron mayor incremento de cortisol. En dos casos se realizó suprarrenalectomía unilateral indicada por incremento de tamaño.

Conclusiones: En nuestros pacientes, no observamos hipersecreción autónoma durante el seguimiento a 11 años. Asimismo, no hubo relación entre las características hormonales y/o bioquímicas basales y los datos evolutivos de tamaño, secreción hormonal y aparición de eventos cardiovasculares. El seguimiento bioquímico y radiológico de los incidentalomas a largo plazo parece ser no costo-efectivo según nuestros resultados.

260

INCIDENTALOMAS SUPRARRENALES, LA EXPERIENCIA EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS

M. Romero Muñoz¹, A. Sebastián Ochoa¹, D. Fernández-García², A. García Martín¹, F. Escobar Jiménez¹, M. Quesada Charneco¹

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ²Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

Introducción: La prevalencia de incidentalomas suprarrenales en las consultas de endocrinología ha aumentado en los últimos años. La mayoría son lesiones benignas y no funcionantes sin embargo, hasta el 20% pueden presentar hiperfunción subclínica. Además, aunque se describe un crecimiento de las lesiones casi en el 9% de los casos, la incidencia de carcinoma suprarrenal suele ser menor al 0,1%.

Objetivo: Estudio descriptivo de los pacientes atendidos en nuestro servicio de endocrinología en los últimos 5 años para valoración de incidentaloma suprarrenal.

Pacientes: 56 pacientes (38 mujeres, 18 varones) remitidos al Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario San Cecilio en los últimos 5 años para estudio de incidentaloma suprarrenal. Todos fueron confirmados con TAC. Se realizó determinación basal de perfil corticotropo (cortisol basal, ACTH, CLU, cortisol tras 1mg de dexametasona, DHEAs), catecolaminas y metanefrinas en orina; aldosterona y actividad de renina plasmática.

Resultados: La edad media fue de $62,61 \pm 10,6$ años con un IMC dentro del rango de obesidad ($30,88 \pm 4,9$ kg/m²), el 58% eran hipertensos. La técnica de imagen al diagnóstico fue una TAC en 71%, RMN en 17%, y ecografía abdominal en el 12%. El 85% presentaron incidentalomas unilaterales (45% derecho, 40% izquierdo) frente a un 15% bilaterales. El tamaño tumoral al diagnóstico fue de $2,63 \pm 1,4$ cm con un 21% mayores de 4 cm. Presentaron criterios radiológicos de benignidad el 51%, de malignidad el 5,7% y el 44% restante fueron clasificados de "no concluyentes". Desde el punto de vista funcional; el estudio del eje corticotropo mostró al menos un valor alterado en el 25% de los pacientes, sin embargo sólo el 7% presentó alteración en dos valores. Un único paciente mostró aumento de catecolaminas. En ningún caso el ratio aldosterona/actividad de renina plasmática estuvo elevado. De los 32 pacientes en seguimiento (6-48 meses), se evidenció crecimiento tumoral en 11, de los cuáles en ningún caso se demostró hiperfunción. Tres fueron finalmente intervenidos con diagnóstico histológico de adenoma cortical no funcionante, feocromocitoma y carcinoma suprarrenal.

Conclusiones: El aumento creciente de esta patología en la práctica clínica habitual hace necesario una adecuada monitorización tanto de la secreción hormonal como del tamaño tumoral a fin de optimizar el correcto abordaje de esta patología. Sería aconsejable una mayor adherencia a las guías de práctica clínica para el manejo de estos pacientes, dada la diversidad de criterios seguidos en su estudio, seguimiento y tratamiento.

261

INCIDENTALOMAS SUPRARRENALES Y RIESGO CARDIOVASCULAR

M. Quesada Charneco¹, A. Sebastián Ochoa¹, M. Romero Muñoz¹, D. Fernández-García², M. Cortés¹ y F. Escobar Jiménez¹

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ²Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

Introducción: Estudios recientes han descrito un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con hipercortisolismo subclínico. Además, se ha sugerido la existencia de dicho riesgo en incidentalomas suprarrenales no funcionantes.

Objetivo: Valorar la relación existente entre las características clínicas de los incidentalomas suprarrenales y distintos factores de riesgo cardiovascular.

Pacientes: Estudiamos 52 pacientes (36 mujeres, 16 varones; edad media $61,35 \pm 10,2$ años) que fueron derivados al servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario San Cecilio de Granada para valoración morfofuncional de incidentaloma suprarrenal. A todos los pacientes se les determinó los datos antropométricos básicos, TA, perfil lipídico, catecolaminas y metanefrinas en orina, estudio eje corticotropo, aldosterona y actividad de renina plasmática y se realizó TAC suprarrenal para confirmar la imagen.

Resultados: El tamaño tumoral al diagnóstico fue de $2,59 \pm 1,4$ cm. Dentro de los datos antropométricos, el IMC medio estaba dentro del rango de obesidad ($31,26 \pm 4,9$ kg/m²), TAs $123,6 \pm 16,5$ y TAd $75,8 \pm 11,5$. La prevalencia de HTA fue de 58%, diabetes 26%, obesidad 49% y dislipemia 31%. El tamaño fue superior en pacientes hipertensos (p: 0,012), diabéticos (p: 0,04), obesos (p: 0,5) y dislipémicos (p: 0,5). Encontramos una correlación directa entre tamaño tumoral y la presencia de HTA (p: 0,04) y diabetes (p: 0,05) ajustados por edad. Los pacientes que presentaban mayor número de factores de riesgo cardiovascular tenían un tamaño mayor de la lesión. No existió correlación entre los valores hormonales y el tamaño tumoral. En los 23 pacientes seguidos, aumentó la prevalencia de HTA en 6,6%, de diabetes en un 62,5%, de obesidad en un 16,6% y de dislipemia en un 56,3%. No se correlacionaron los cambios con los cambios en el tamaño tumoral.

Conclusiones: Existe relación entre el tamaño tumoral y los distintos factores de riesgo cardiovascular. Ésta puede ser debida a una secreción suprarrenal autónoma no evidenciada por los tests hormonales actuales y/o por una secreción cíclica. Estudios prospectivos deben valorar si la exéresis tumoral mejora el pronóstico cardiovascular de estos pacientes.

262

INCIDENTALOMA ADRENAL: UN MOTIVO DE CONSULTA CADA VEZ MÁS FRECUENTE EN ENDOCRINOLOGÍA

M. Lopez Iglesias, A. Marco Martínez, E.M. Cruces Vega, A. Vicente Delgado, E. Castro Martínez, J. Sastre Marcos, E. Maqueda Villain, B. Cánovas Guillemín y J. López López
Sección Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Toledo.

Introducción: El hallazgo incidental de masas adrenales es un motivo de consulta cada vez más frecuente en los servicios de endocrinología, sin embargo no hay un consenso sobre la aproximación diagnóstica y el seguimiento de esta patología.

Objetivo: Describir las características de los pacientes con incidentalomas suprarrenales seguidos en las consultas de endocrinología del área sanitaria de Toledo.

Pacientes y métodos: Se estudian retrospectivamente 70 pacientes, 44,3% varones, edad media $64,2 \pm 11,1$ años, tiempo medio de seguimiento 40,9 semanas. Analizamos las características clínicas de los pacientes, el aspecto radiológico de las lesiones (forma, textura, tamaño, densidad y velocidad de eliminación del contraste), la evaluación hormonal y la actitud terapéutica adoptada.

Resultados: 50% eran obesos, 44,3% dislipemia, 58,6% HTA y 44% diabetes mellitus (DM) o glucemia basal alterada (GBA). La técnica radiológica de diagnóstico incidental fue el TAC en 95,7% (ecografía en 4,3%). El 88,6% unilaterales. El 72,9 % medían < 3 cm, 20% 3-4 cm y 7,1% > 4 cm, ninguno tenía signos radiológicos de malignidad. Inicialmente se determinó el cortisol libre urinario o el test de supresión con DXM en el 87,14 % de los pacientes, 17 (27,8%) fueron patológicos, y 11(18%) resultaron falsos positivos. Se valoraron catecolaminas en 92,8% (sólo 1 resultado elevado), el índice aldosterona/ARP en 70% (elevado en 27,1%), y andrógenos en 40% (ninguno patológico). Finalmente 60 pacientes (85,7%) se diagnosticaron de adenomas no funcionantes, 5 (7,1%) síndrome de Cushing preclínico, 2 (2,9%) hiperplasia nodular y 2 (2,9%) mielolipomas. 11 (15,7%) pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente, todos ellos por laparoscopia. 5 eran adenomas no funcionantes intervenidos por crecimiento o tamaño > 4 cm, 4 pacientes con síndrome de Cushing preclínico desde el inicio, 1 adenoma inicialmente no funcionante y 1 hiperplasia nodular que habían evolucionado hacia síndrome de Cushing preclínico.

Conclusiones: 1. Los pacientes con incidentalomas adrenales son de edad avanzada. 2. Suelen diagnosticarse por TAC y en una proporción elevada son adenomas no funcionantes que no precisan cirugía. 3. Consideramos necesario el establecimiento de guías para la evaluación y seguimiento clínico con el fin de optimizar los recursos.

10,5 cm (izquierda) sin refuerzo con contraste. Se insiste con conducta quirúrgica, negándose nuevamente a cualquier procedimiento invasivo. RMN 2006 y 2007: Quiste suprarrenal izquierdo franca reducción del volumen. A la fecha la paciente persiste sin síntomas.



Conclusiones: La presencia de quistes suprarrenales bilaterales es infrecuente y más aún la reducción espontánea de uno de ellos sin manifestaciones clínicas tales como dolor agudo por ruptura o shock por sangrado. La asociación de neoplasias y quistes representa un desafío dado que no existen en la actualidad criterios diagnósticos definidos. Por este motivo, es de elección la laparoscopia como método de exploración y terapéutica.

264

GESTACIÓN A TÉRMINO EN ENFERMEDAD DE ADDISON CON MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO MEDIANTE DETERMINACIÓN DE CORTISOL SALIVAL. CASO CLÍNICO

I. Sangil Monroy¹, D. Ruiz Ochoa¹, M. Piedra León¹, C. Pesquera González¹, C. Sánchez Ovejero², L. Vázquez Salví¹, A. Berja Miguel¹, M.T. García-Unzueta² y J.A. Amado Señaris¹

¹Sección de Endocrinología. ²Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Introducción: En el embarazo normal se activa el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA) con aumento del cortisol, CBG, ACTH y aldosterona (niveles máximos en el último trimestre 2-3 veces superiores a los normales). El embarazo en la insuficiencia suprarrenal es poco frecuente y se considera de alto riesgo si el tratamiento no es el adecuado siendo de elección la hidrocortisona (HC) asociada o no a un mineralocorticoide. Existe un mayor riesgo de crisis suprarrenal en el 1º trimestre en caso de gestantes no diagnosticadas o infratratadas y durante el parto.

Caso clínico: Mujer de 31 años con antecedentes de hipotiroidismo primario, vitiligo y enfermedad de Addison autoinmunes que recibía tratamiento con HC (30 mg/día repartida en tres dosis) y levotiroxina 125 µg/día. Gestación durante 2007 presentando en la semana 10 astenia intensa, PA de 110/74 mmHg, hiponatremia (125 mEq/L) e hiperpotasemia (5,1 mEq/L) normalizándose tras aumentar la dosis de HC a 45 mg/día. En la semana 32 presenta una amenaza de parto pretérmino transcurriendo el resto del embarazo sin incidencias. La gestación finaliza a las 37 semanas y 4 días pautándose durante el parto 50 mg de HC ev cada 12 horas. El recién nacido pesó 3,350 kg., sin presentar malformaciones ni otros problemas salvo hipoglucemia transitoria que se resolvió con sueroterapia. En el 2º trimestre de la gestación determinamos el cortisol plasmático (valores normales 4,3-22,4 µg/dl) y salival basal y en las cuatro horas siguientes a la toma de HC de la mañana (10 mg). El cortisol basal plasmático fue de 2 µg/dl y el salival del 0,24 µg/dl. En la 1ª h tras la toma de HC el cortisol plasmático fue de 36 µg/dl y el salival de > 2 µg/dl. En la 2ª h el cortisol plasmático fue de 31 µg/dl y el salival de > 2 µg/dl. En la 3ª h el cortisol plasmático fue de 24 µg/dl y el salival de 1,49 µg/dl. En la 4ª h

263

QUISTES SUPRARRENALES BILATERALES: REDUCCIÓN ESPONTÁNEA ASINTOMÁTICA

M. Leal Reyna, P. Alba, S. Fidalgo y R. Lutfi

Servicio de Endocrinología: Complejo Médico Policial (PFA), "Churruca-Visca", Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

Introducción: Los quistes suprarrenales son infrecuentes. Suelen ser incidentales (5%) La bilateralidad se describe en el 8% de los casos. Más frecuente en mujeres entre la 4ª y 5ª década de la vida. Se clasifican en: pseudoquistes, endoteliales, epiteliales y parasitarios. Pueden asociarse a neoplasias. Debe evaluarse función adrenal y características imagenológicas para determinar la conducta terapéutica.

Caso clínico: Paciente de sexo femenino que consulta en 1992 a los 31 años de edad por dolor abdominal en flanco izquierdo. Se visualiza en tomografía computada imagen quística suprarrenal derecha e izquierda de 7 y 8 cm respectivamente. Centellograma renal: riñón derecho descendido por formación extrínseca. Se descarta disfunción hormonal. Marcadores tumorales negativos. PPD negativa. Equinococis G. negativo Radiografía de tórax normal. Punción de quiste izquierdo: Citología con autólisis celular sin tejido tumoral, DHEAS menor de 200 µg/dl y androstenediona 1,2 ng/ml. Se indica conducta quirúrgica. La paciente se niega por encontrarse asintomática. Control anual sin modificaciones funcionales ni en imágenes. Desarrolla hipertensión arterial tratada con enalapril y carvedilol. RMN (2005) en ambas suprarrenales formación quística, la mayor de

el cortisol plasmático fue de 19 µg/dl y el salival de 1,13 µg/dl. Además, determinamos cortisol salival a las 19:00 (toma de HC a las 14:00 h) y a las 23:00 h (toma de HC a las 22:00 h) resultando ambos > 2 µg/dl. El cortisol plasmático se determinó por quimioluminiscencia (Advia Centaur, Siemens) y el cortisol salival se determinó mediante RIA (Siemens) tras recogida de saliva en un reservorio (Salivette Sarsdet).

Discusión: La experiencia en el manejo de la enfermedad de Addison en el embarazo es escasa y son pocos los casos comunicados. Teóricamente se esperarían mayores necesidades de glucocorticoides (GC) dada la activación del eje HHA en el embarazo normal a pesar de lo cual muchos autores no recomiendan modificación de dosis. Nuestra paciente presentó un cuadro compatible con hipocortisolismo sin causa explicable, atribuyéndose a la gestación, que cedió tras el aumento de dosis de GC. Con el tratamiento sustitutivo estándar no se obtiene un perfil similar al ritmo circadiano de cortisol tal y como se objetiva en nuestra paciente. El cortisol salival no aporta resultados distintos a pesar de que obvia muchas de las limitaciones de la determinación del cortisol plasmático por correlacionarse mejor con la fracción libre; en nuestra paciente obtenemos un perfil muy similar al cortisol sérico pero con la ventaja de posibilitar múltiples determinaciones a lo largo del día.

265

ADAPTACIÓN PSICOSEXUAL Y SOCIAL DE LA MUJER CON FORMA CLÁSICA DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÉNITA (DÉFICIT DE 21 HIDROXILASA)

A. Casteràs Román, M.C. Páramo Fernández, L. Fajar Rodríguez, B. Mantiñán Gil, P. Sánchez Sobrino, R. Luna Cano y R.V. García-Mayor

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

Introducción: La forma clásica del déficit de 21-hidroxilasa, es una patología infrecuente (1/150000 rnv), tratándose en el 75% de los casos de la forma pierde sal, que cursa con déficit de gluco- y mineralocorticoides, así como ambigüedad genital en las niñas. Las correcciones quirúrgicas genitales a menudo reiteradas, así como las exploraciones ginecológicas en la adolescencia, pueden afectar negativamente al desarrollo psicosexual y adaptación social. La rareza y pérdida de seguimiento médico de algunas de estas pacientes en la transición a la vida adulta, conlleva generalmente a una escasa experiencia en su manejo. Presentamos dos pacientes adultas afectas de HAC pierde sal, seguidas en la consulta de endocrinología.

Caso 1: Mujer de 18 años. Mutación en CYP21B: G656/Q318X/R235W. Ambigüedad genital neonatal. Clitoridoplastia a los 2 años. Dilataciones vaginales periódicas. Menarquia a los 13 años, ciclos regulares. Descompensaciones frecuentes en infancia por infecciones. Psicosocial: rendimiento escolar malo, pobres relaciones afectivas extrafamiliares. No actividad sexual. T: 1,43 m, P: 66,5 kg. Linfedema MMII. Estudio hormonal actual: 17OHP 74,7 ng/ml, ARP: 3,27 ng/ml/h, androstendiona 2,9 ng/ml.

Caso 2. Mujer de 30 años. Mutación en CYP21B: Delección CYP21B/del8pb. Ambigüedad genital neonatal. Clitoridoplastia y vaginoplastia a los 4 y 7 años. Incontinencia urinaria permanente. Menarquia a los 11 años, baches amenorreicos. Epilepsia. Múltiples ingresos por descompensación en infancia y en edad adulta. Osteoporosis. Pérdida de seguimiento endocrinológico en la adolescencia y adulto joven. Psicosocial: desestructuración de la personalidad, conductas de desinhibición e hipersexualidad, desatención de la higiene, depen-

dencia familiar. Incumplimiento de las pautas de tratamiento. T 1,58 m, P: 69 kg. Hirsutismo severo, hiperpigmentación melánica. E. hormonal actual: 17OHP: 200, ARP: 20, Androstendiona: 8.

Comentarios: La virilización genital y su tratamiento condicionan actitudes anormales hacia la sexualidad, que se traducen en menor tasa de actividad sexual, y mayor tendencia a relaciones no heterosexuales¹. La adaptación social en estudios previos se ha reportado en general satisfactoria², aunque destacamos la particularidad de cada paciente, como el caso 2, caracterizado por una completa desestructuración vital. La timidez social es uno de los rasgos más constantes en la esfera psicológica, reflejado en el caso 1. El manejo de los pacientes con forma clásica de HAC debe ser multidisciplinar y especializado, respondiendo a los diferentes requerimientos de la adolescencia y del adulto. La optimización del tratamiento esteroideo así como la normalización de la ovulación son fundamentales en la vida de la mujer a largo plazo.

266

EFICACIA DE ANÁLOGOS DE GnRH EN LA PREVENCIÓN DEL FALLO OVÁRICO PRECOZ INDUCIDO POR CICLOFOSFAMIDA EN LUPUS

P. Revert Marrahí¹, R. Sánchez Ortega¹, J. López-Gómez², O. Moreno Pérez¹, F. Sivera Mascaró², S. Martínez Fuster¹, N. Arias Mendoza¹, V. González Sánchez¹ y A. Picó Alfonso¹

¹Sección de Endocrinología y Nutrición. ²Sección de Reumatología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante.

Introducción: El fallo ovárico precoz (FOP) es un efecto adverso irreversible del tratamiento con ciclofosfamida (Cyc) en mujeres con lupus eritematoso sistémico (LES). Diversos estudios sugieren que la administración concomitante de análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) previene el desarrollo de FOP.

Objetivos: Evaluar la prevalencia de FOP (amenorrea > 1 año, FSH > 40 U/L en < 40 años) y alteración de la reserva ovárica (ARO, FSH y/o LH > 2 DE) en pacientes con LES que han recibido tratamiento con Cyc asociado o no a análogos de la GnRH (triptorelina).

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo de 28 pacientes con LES (15 aGnRH, 13 controles). La Cyc se administró en 6-12 pulsos intravenosos, en intervalos de 3-4 semanas, a dosis de 0,5-1 g/m² (ajustada según leucocitos y función renal). La triptorelina, vía intramuscular a dosis de 0,060 mg/Kg cada 28 días desde el primer al último pulso de Cyc. Se evaluó fórmula menstrual (FM), función del eje gonadotropo, hiperandrogenismo/emia, insulinresistencia e índice de daño corporal acumulado por el LES (SLICC).

Resultados: Ambos grupos fueron comparables en todas las variables estudiadas excepto el tiempo de evolución del LES (16,7 [5-32] vs 9 [2-19] años) y el tiempo de seguimiento tras el tratamiento con Cyc (10,1 [5-18] vs 1,9 [0,5-4,2] años) en controles y casos respectivamente. No hubo datos sugerentes de hiperandrogenismo ni insulinresistencia. El grupo de casos recibió de forma concomitante tratamiento con Cyc y triptorelina (dosis 17,5 g [p25 13,6, p75 20,9] y 0,063 mg/kg/mes [p25 0,5, p75 0,65] respectivamente), durante un periodo de 9 meses (p25 6, p75 18). Una paciente presentó FOP a los 33 años (4 meses tras Cyc), y 3 pacientes ARO (1, 1,5 y 3 años tras Cyc). En el grupo control 3 pacientes presentaron FOP (3,6 años tras Cyc) y una ARO (9 años tras Cyc).

Conclusiones: El riesgo relativo de presentar FOP fue 3 veces superior en pacientes sin tratamiento con análogos de GnRH, si

bien el tiempo de seguimiento tras Cyc en este grupo control fue superior. Son necesarios estudios aleatorizados para confirmar el beneficio real de esta terapia concomitante.

267

FRENACIÓN DE PUBERTAD PRECOZ EN EL SÍNDROME DE TURNER

M.J. Rodríguez Troyano, M. Martín Frías, M. Alonso Blanco, P. Ros Pérez, B. Ezquieta Zubizaray¹ y R. Barrio Castellanos
Unidad de Endocrinología y Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. ¹Servicio de Bioquímica. Laboratorio de diagnóstico molecular. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Introducción: En el síndrome de Turner (ST) el fallo ovárico está presente en la mayoría de las pacientes. Sin embargo más de un 30% experimentan pubertad espontánea aunque tardía, un 16% progresan a menarquia y un 2-5% se mantienen fértiles. La asociación con pubertad precoz es muy infrecuente, con tan sólo 4 casos descritos en la literatura. Todos ellos con mosaicismo.

Paciente: Niña de 8 años remitida por talla baja, nacida de embarazo normal con peso al nacimiento de 3150 g (P25-50) y longitud de 49 cm (P50). De siempre talla en P3, mostraba rasgos turnerianos confirmándose el diagnóstico con cariotipo 30% 45X0/70% 46XX. Presentaba inicio puberal confirmado con test de GnRH, con botón mamario bilateral sin pubarquia ni axilarquia. La talla era de 117,5 cm (P3), peso de 24 kg (P75) y edad ósea (EO) de 8^{6/12} años. La función tiroidea y cardiaca fueron normales, se descartó enfermedad celiaca, otras causas de PP y marcadores del cromosoma Y. La predicción de talla adulta fue de 146,7 cm (-2,6 DE) con talla diana de 162,5 cm (+0,1 DE). Se inició tratamiento con GH a 50 µg/kg. Tras 1 año se evidenció una rápida evolución de la maduración ósea (EO: 10^{9/12}) con empeoramiento de la predicción de talla adulta a 141,5 cm (-3,4 DE) por lo que se inició tratamiento con 70 µg/kg/28 días de triptorelina para frenación de la pubertad, lográndose enlentecer la maduración ósea y mejorar la predicción de talla adulta en 15,5 cm por encima de la predicción previa al inicio del tratamiento. La evolución se muestra en la tabla. A los 8 meses de suspender la triptorelina presenta la menarquia, persistiendo ciclos menstruales regulares a los 21 años.

Edad (años)	8 ^{6/12}	9 ^{9/12}	10 ^{11/12}	13	13 ^{10/12}	15 ^{4/12}	21
Talla (cm)	117,5	126,8	135	146,5	150	155	157
Predicción talla (cm)	146,7	141,5		157,2			
	-2,6 DE	-3,4 DE		-0,9 DE			
Vel. crec. (cm/año)		9,3	8,2	5,9	4,6	2	0
EO (ByP)	8 ^{6/10}	10 ^{9/10}	11	12	12 ^{6/10}		
FSH/LH (mUI/ml)		4,2/1,2	1,8/0,45	0,96/0,17	1,44/0,22		4,85/2,11
E2 (pg/ml)	70	9,5	16,7	10,3	11		72,2
Estadio Tanner	S2	S2-3 P1	S1 P1	S1 P2	S5 P5	S5 P5	
		A1 R0	A1 R0	A2 R0		A3 R1	A3 R1
Triptorelina		70 µg/kg/28d	=	=	Retirada		
GH	50 µg/Kg/día	=	=	=	=	Retirada	
Menarquia					14 ^{6/12}		

Conclusiones: Este caso apoya la necesidad de tratar la PP en el ST con compromiso de la talla final para mejorar su pronóstico, sin compromiso aparente, a corto plazo, de la función ovárica.

268

SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD A LOS ANDRÓGENOS: ANÁLISIS GENÉTICO-MOLECULAR DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS

J. Silva Fernández¹, C. Quinteiro García², C. Heredia Ramírez¹, L. Castro-Feijóo¹, L. Loidi Fernández de Trocóniz², P. Cabanas Rodríguez¹, R. Varela Cives³, J. Barreiro Conde¹ y M. Pombo Arias¹

¹U. de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia. Dpto de Pediatría. Hospital Clínico Universitario (CHUS) y Universidad de Santiago de Compostela (USC). ²U. de Medicina Molecular. FPGMX. ³Servicio de Cirugía Pediátrica. CHUS y USC. Santiago de Compostela.

Introducción: El síndrome de insensibilidad a andrógenos (AIS) es una entidad rara ligada al cromosoma X en la cual individuos 46 XY presentan una resistencia a la acción de los andrógenos por mutación de su receptor. Podemos encontrar formas completas con un fenotipo genital externo totalmente femenino (CAIS), formas parciales caracterizadas por la presencia de genitales ambiguos (PAIS) y formas leves (MAIS) reconocidas como causa relativamente frecuente de infertilidad masculina. El diagnóstico molecular se basa en la identificación de mutaciones en el gen del receptor de andrógenos (AR), un gen de copia única localizado en el cromosoma Xq11-12 que se expande en 90 kb y codifica para una proteína de 910-919aa.

Métodos: Se estudió en cuatro pacientes con diagnóstico AIS el gen AR. Para ello se realizó amplificación mediante PCR de los exones 2 al 8 del gen y de sus zonas de corte y empalme. Posteriormente se efectuó caracterización por secuenciación cíclica.

Resultados: *Paciente 1:* mutación Val866Leu (GTG→TTG) del exón 7 del gen, en la porción del receptor que actúa en la dimerización después de su unión al ligando. *Paciente 2:* mutación INVSDS, G→T,+1. En el análisis se encontró una mutación puntual en el lugar dador de corte y empalme al inicio del intrón 2, lo que ocasionaría una proteína defectuosa al perder todos los aas codificados por el exón 2 apareciendo una alteración en la pauta de lectura introduciendo 10 aa sin sentido seguidos de un codón de parada. *Pacientes 3 y 4* (hermanas): mutación 308insAT produciéndose un desplazamiento de la pauta de lectura que lleva a un codón de parada que origina una proteína truncada de solo 318 aa de la región N-terminal, perdiéndose la región C-terminal de la zona de regulación de la transcripción, la zona de unión al ADN y la zona de unión al ligando. Esta mutación no ha sido previamente descrita.

Conclusiones: El análisis del gen AR puede hacerse por procedimientos no invasivos en ADN de leucocitos de sangre periférica y puede ser el único método de diferenciación entre las formas esporádicas y familiares de resistencia androgénica. El análisis mutacional del gen AR es de gran importancia para la caracterización completa del Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos.

269

COMPARACIÓN DE LA TESTOSTERONA LIBRE CON EL ÍNDICE ANDRÓGENICO LIBRE EN MUJERES

E. Madany¹, E. Maffiotte Oramas¹, J. Quevedo Juanals², S. Díaz Medina², M. Riesco Prieto¹ y V. Pereg Macafaga²

¹Servicio de Análisis Clínicos. ²Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca.

Introducción: Las hormonas más representativas en la evaluación androgénica de la mujer son: deshidroepianandrosterona

(DHEA) o su forma sulfatada (DHEAS), la androstenodiona y la testosterona (T). La Testosterona total (Tt) se encuentra: 65-78% unida a la SHBG (Globulina Enlazante de Hormonas Sexuales), 20-32% unida a albúmina y menos de un 2% en forma libre (TL). Como las variaciones en los niveles de las proteínas de transporte pueden afectar a la concentración de T circulante, se miden los niveles de SHBG como suplemento a las determinaciones de Tt. El "índice androgénico libre" (FAI) es un indicador útil del estado androgénico anormal, ya que valora la relación entre T y SHBG, pero no considera la constante de afinidad y la fracción unida a la albúmina.

Objetivo: Mejorar la valoración analítica del síndrome androgénico femenino, sustituyendo la determinación de FAI por TL.

Material y métodos: Se analizaron 109 mujeres procedentes de Atención Primaria a las que se valoró Tt y SHBG y se calculó FAI y TL. La Tt se determinó por quimioluminiscencia directa (Advia Centauro, Siemens) y la SHBG por quimioluminiscencia indirecta (Immolute 2000, Siemens). La TL se calculó con el algoritmo de Vermeulen que es una ecuación de segundo grado basada en la ley de acción de masas y que considera un ligando (T) y dos proteínas de transporte (SHBG y albúmina). *Ecuación:* $FT = ([T] - (N \times [TL])) / (K_1 \{SHBG - [T] + N[TL]\})$, donde K_1 : constante de asociación a SHBG y $N = K_2 C_a + 1$ (K_2 : constante de asociación a la albúmina; C_a : concentración de la albúmina). *Método estadístico:* Correlación de Passing-Bablok.

Resultados: De las 109 mujeres estudiadas un 67% ($n = 73$) presentaban valores normales de FAI (VR: 2,5-10) y TL (VR: 0-37 pmol/L), observándose una buena correlación ($r = 0,923$). Un 20% de los casos ($n = 22$) presentaba valores patológicos para ambas determinaciones, pero en este caso se obtenía una correlación de 0,661. Mientras que un 13% de los casos presentaron resultados discordantes entre FAI y TL, el 11% ($n = 12$) presentaban elevada la TL pero no el FAI y el 2% ($n = 2$) a la inversa.

Conclusiones: 1.- En un 87% de los casos se obtienen valores equiparables por ambos métodos, aunque sólo se detecta una buena correlación a valores normales. 2.- La determinación de TL es más sensible, por tanto creemos que debe sustituir definitivamente al FAI en los estudios de hiperandrogenismo.

270

TESTOSTERONA Y SÍNDROME METABÓLICO EN HOMBRES: NUESTRA EXPERIENCIA

R. Valdés Carrillo, A. Hernández Yero y R. Barrios Hernández
Hospital Universitario Abel Santamaría Cuadrado, Pinar del Río, Cuba.

Las causas del síndrome metabólico son complejas, los niveles de testosterona (T) en hombres muestran correlaciones positivas con el colesterol-HDL y correlaciones negativas con los triglicéridos, colesterol total y colesterol-LDL, más acentuada la negatividad con IMC, la circunferencia de la cintura y la cantidad de grasa visceral.

Objetivo: Demostrar incidencia de hipotestosteronemia y el papel de los andrógenos en el diagnóstico y tratamiento de la obesidad visceral en hombres.

Material y método: Examinamos 30 hombres con síndrome metabólico (índice de masa corporal 30,1 a 32,4 kg/m²) con una media de edad de 42,5 años \pm 3,3 años, se realizan mediciones antropométricas y se midieron T, prolactina, lipidograma, glucemia en ayunas y post-prandial. A 15 pacientes se administran enantato de testosterona (100 mg) 1 amp IM mensual por 6 meses, los 15 restantes no recibieron tratamiento hormonal, pues sirvieron como controles.

Resultados: Después de 6 meses de tratamiento hormonal se encontró una correlación negativa entre el IMC y las concentraciones de T, el IMC disminuyó más de un 15%, el colesterol total, triglicéridos y la glucemia post-prandial disminuyeron durante el tratamiento con testosterona, el colesterol-HDL aumentó durante el tratamiento con T, el grupo control no presentó estas variaciones.

Conclusiones: La baja concentración de testosterona en hombres es un componente del síndrome metabólico complejo. Pero la sustitución con T lleva una disminución de la masa de grasa visceral, corrigen la dislipidemia. La administración de testosterona debe ser considerada en el tratamiento del síndrome metabólico en hombres.

271

INTERACCIÓN ENTRE RITONAVIR Y CORTICOIDE INHALADO: UNA CAUSA INFRECUEnte DE SÍNDROME DE CUSHING EN VIH

C. Moreno Rengel, A. Izuzquiza Etxezarreta, E. Ugarte Abasolo, N. Egaña Zunzunegui, F. Goñi Goicoechea y J.R. Elorza Olavegoya

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Basurto, Bilbao, Vizcaya.

Objetivo: Describir una causa poco común de Síndrome de Cushing exógeno en VIH.

Metodología: Se describen 2 casos de pacientes que acudieron a Consulta de Endocrinología para estudio de Síndrome de Cushing.

Caso 1: Varón de 32 años, con VIH estadio A2 de 3 años de evolución, asma en tratamiento con broncodilatadores a demanda, exADVP, esteatosis hepática y VHC+. Tratamiento actual: budesonida inhalada, terbitalina, benzodiazepinas, metadona, didanosina, lamivudina, lopinavir y ritonavir. Refería aumento de peso (40 kg) y aparición de estrías rojizas de forma difusa desde hacía un año, tras cambio de antirretrovirales (efavirenz por lopinavir/ritonavir). No astenia, ni cefalea, ni alteración visual. TA 150/90, peso 109,3 kg, talla 178 cm, BMI 34.49, facies de luna llena, no bocio, redistribución de la grasa con predominio troncular, estrías rojizas en abdomen, tórax y brazos. Analítica: cortisoluria < 1,00 µg/dL, cortisol 8 horas < 1,00 µg/dL, ACTH 5 pg/ml. No se pudo realizar test de ACTH por hematoma en zona de extracción. Todo ello sugería síndrome de Cushing exógeno, por lo que se suspendió de forma progresiva la budesonida inhalada y posteriormente se pautó Hidrocortisona oral hasta que las cifras de cortisol fueron detectables. El paciente aún permanece con hidrocortisona oral a dosis baja a la espera de realización de test de ACTH y recuperación del eje.

Caso 2: Mujer de 37 años, exADVP, VIH de larga evolución, trombopenia severa 2 años antes que requirió altas dosis de corticoides (1 mg/kg) durante 2 meses, con Cushing yatrogénico e insuficiencia suprarrenal posterior que precisó dosis sustitutivas de hidrocortisona oral durante 6 meses. DM 2. VHC. Asma bronquial. Tratamiento: metadona, benzodiazepinas, metformina, lopinavir/ritonavir, zidovudina, lamivudina, salmeterol y fluticasona inhalada. Ingresa por cuadro de edemas generalizados y aumento de peso, tras introducción unos meses antes de fluticasona. Exploración física: TA 150/100 mmHg, fenotipo cushingoide, estrías rojizas en abdomen, abundante vello facial. Analítica: ACTH 8 horas 5 pg/ml, test de ACTH: cortisol basal < 1 µg/dL que aumenta a 9 µg/dL al cabo de 1 hora. Testosterona total < 0,20, cortisoluria indetectable. Se suspende ritonavir y fluticasona y se cambia por fosamprenavir. Se inicia tratamiento con prednisona oral en pauta descendente.

Resultados: Aportamos 2 casos de síndrome de Cushing por interacción entre el inhibidor de la proteasa ritonavir y corticoide inhalado (fluticasona y budesonida) a nivel del citocromo p450 3A4. Hasta la fecha sólo se han publicado casos aislados con fluticasona, pero no con budesonida. Se desarrolla de forma gradual a lo largo de meses, sobre todo en pacientes con lipodistrofia asociada, con desarrollo de insuficiencia suprarrenal severa si se suspenden.

272

EVALUACIÓN DE LA MEMORIA EN PACIENTES CON HIPERCORTISOLISMO ENDÓGENO ANTES Y DESPUÉS DE INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

A. Madrazo-Atutxa¹, J. León-Carrión², M.A. Mangas-Cruz¹, A. Soto-Moreno¹, A. Pumar¹, A. León-Justel³, J.F. Martín-Rodríguez², A. Caro-Pérez¹, M.R. Domínguez-Morales⁴ y A. Leal-Cerro²

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. ²Laboratorio de Neuropsicología Humana, Universidad de Sevilla. ³Laboratorio, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. ⁴Centro de Rehabilitación de Daño Cerebral (CRECER), Sevilla.

Objetivos: El exceso de glucocorticoides en el cerebro esta asociado a déficit de memoria. El objetivo de este estudio es determinar si los pacientes con enfermedad de Cushing muestran mejoras en el funcionamiento de la memoria después del tratamiento con cirugía. Se evaluarán a los pacientes en dos variables: volumen de memoria inmediato y diferido, con el objetivo de evaluar procesos de aprendizaje y consolidación.

Metodología: Han sido estudiadas 8 mujeres adultas, con una media de edad de 33,14 años, todas ellas con enfermedad de Cushing ACTH dependiente, que se estudiaron antes y después de cirugía después de cumplir criterios de curación. El 25% tenían un nivel de educación de estudios primarios, el 62,5% un nivel de educación de estudios secundarios y 12,5% de estudios superiores. El diagnóstico de exceso de glucocorticoides previo a la cirugía se realizó mediante la determinación de cortisol libre urinario de 24 horas (> 300 nmol/L), valor de cortisol plasmático nocturno (> 207 nmol/L), cortisol nocturno en saliva ($> 7,5$ nmol/L) y mediante la presencia de gradiente central de ACTH (CSSPI) (> 2). Los déficits de memoria han sido evaluados a través de la Curva de Memoria de Luria-Revisada (LMW-R). La evaluación se realizó al diagnóstico de hipercortisolismo e inmediatamente después a la normalización del mismo.

Resultados: Los resultados preliminares cambios en la memoria de los pacientes después de la normalización de cortisol, aunque dichos resultados sólo mostrasen una tendencia hacia la significación (P empírica $< 0,1$; Pruebas no paramétricas de medidas repetidas). El análisis de potencia indica que esta tendencia resultaría significativa (P $< 0,05$) si incrementásemos el tamaño muestral a 26 pacientes. Para verificar la hipótesis de las mejoras en la consolidación mnésica tras la normalización de los niveles de cortisol, se realizó un ANOVA 2×2 de medidas repetidas. Dicho análisis no mostró una interacción significativa, aunque sí hubo un aumento del volumen mnésico, tanto en memoria inmediata como diferida, tras la normalización del cortisol (Ps = 0,008).

Conclusiones: Los resultados son consistentes con la literatura la cual indica que los pacientes no mejoran en la memoria a corto plazo (Forget, 2000; Brunner, 2005) tras la normalización del cortisol. No obstante la tendencia de los índices hacen que esta conclusión se deba tomar con cautela y haría falta ampliar el estudio a un mayor número de pacientes.

273

INCIDENCIA DEL SÍNDROME DE CUSHING

J. Playán Usón, P. de Diego García, F. Losfablos Callau, C. Zapata Adiego, C. Crespo Soto, P. Trincado Aznar y R. Albero Gamboa

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Objetivos: Evaluar la incidencia de Síndrome de Cushing endógeno en los últimos 17 años en un Área Sanitaria.

Metodología: Nuestro Hospital tiene un Área Sanitaria de referencia de 560000 habitantes, donde son valorados la práctica totalidad de los pacientes con enfermedad de Cushing, bien por ser estudiados inicialmente en nuestro servicio de Endocrinología y Nutrición o por ser remitidos para realización de senos petrosos y/o cirugía transesfenoidal. También son valorados la mayoría de los pacientes que presentan síndrome de Cushing ACTH independiente por ser el primer hospital de nuestra comunidad autónoma que introdujo la cirugía laparoscópica suprarrenal. Hemos revisado las historias clínicas de todos los pacientes diagnosticados de síndrome de Cushing en los últimos 17 años (1990-2007); en todos ellos constaba la edad, el sexo y el diagnóstico etiológico.

Resultados: Han sido diagnosticados de síndrome de Cushing endógeno 64 pacientes con los siguientes diagnósticos: enfermedad de Cushing: 47 pacientes (edad media 43 años, 39 mujeres y 8 hombres). Cushing ectópico: 4 pacientes (edad media 68 años, 3 mujeres y 1 hombre). Adenoma suprarrenal: 11 casos (edad media 41 años, 8 mujeres y 3 hombres). Carcinoma suprarrenal: 2 casos (edad media 50 años, 2 mujeres). La incidencia de enfermedad de Cushing es de $4,66 \times 10^6$ habitantes/año y del síndrome de Cushing de origen suprarrenal es de $1,19 \times 10^6$ habitantes/año.

Conclusiones: 1. la incidencia de Enfermedad de Cushing en nuestra serie es similar a las descritas en la literatura: $4,66$ vs $5-10$ casos $\times 10^6$ habitantes/año. 2. La incidencia de síndrome de Cushing de origen suprarrenal es inferior a las descritas en la literatura: $1,19$ vs 2 casos $\times 10^6$ habitantes / año. 3. La incidencia de carcinoma suprarrenal es muy baja, relación carcinoma/adenoma: $2/11$ vs aproximadamente $1/1$ en la literatura revisada. 4. El síndrome de Cushing ectópico en nuestra zona está relacionado con tumores carcinoides, dado que los carcinomas pulmonares de células pequeñas no se controlan en nuestro servicio.

274

UTILIDAD DEL CORTISOL EN SALIVA EN EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE CUSHING

M. Lahera Vargas¹, C. Aragón Valera², A. Paniagua Ruiz¹, G. Pérez López¹, R. Sanchón Rodríguez¹ y C. Varela da Costa²

¹Servicio de Endocrinología. Hospital Ramón y Cajal.

²Servicio de Endocrinología Hospital Infanta Sofía, Madrid.

Introducción: Muchos de los signos y síntomas del Síndrome de Cushing (SC), están presentes en otras patologías como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) mal controlada, el alcoholismo y la depresión. Excluir el diagnóstico de SC supone un reto en estas situaciones. Se sabe que una de las alteraciones más precoces en el SC es la pérdida del ritmo circadiano de secreción de cortisol con desaparición del nadir nocturno. El cortisol plasmático nocturno (CPN) tiene una alta especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de SC. El cortisol salivar nocturno (CSN) correlaciona con CPN y ofrece la ventaja de poder ser recolectado de forma ambulatoria. El objetivo de nuestro estudio es validar el CSN como prueba de cribado en SC y su relación con las pruebas clásicas: cortisol libre urinario

en 24 h (CLU) y cortisol tras supresión nocturna con 1 mg de dexametasona (DXM1).

Pacientes y método: Se realizaron determinaciones de CSN a las 23h en 15 DM2 obesos con mal control metabólico, 22 controles sanos, un pseudocushing alcohólico y 5 SC (3 pacientes con enfermedad de Cushing, un SC ectópico y un adenoma suprarrenal). Se escogió como punto de corte un valor dos veces superior al normal (8,6 nMol/L). Los pacientes DM2, el pseudocushing y los SC fueron sometidos a las pruebas de cribado clásicas CLU y DXM1 (punto de corte 1,8 µg/dL); además en los pacientes que fueron hospitalizados se realizó medición de CPN (punto de corte 7,5 µg/dL).

Resultados: El CSN fue inferior a 8,6 Mol/L en 22/22 controles, 15/15 DM2 y 1/1 pseudocushing alcohólico (2,8 y 3,2 nMol/L). Los DM2 mostraron un valor de CSN mayor que el grupo control ($3,9 \pm 1,7$ vs $0,9 \pm 0,62$ nMol/L; $p < 0,05$), siendo $> 4,3$ nMol/L en ambas determinaciones en 2/15 DM2 (rango 4,47-7,57 nMol/L) y en 0/22 controles. Todos los pacientes con SC mostraron valores de CSN > 10 nMol/L ($16,9 \pm 8,02$ nMol/L, rango 10,3-35,6 nMol/L), valor superior a los del grupo control ($p < 0,05$). Ninguno de los pacientes DM2 ni el pseudocushing presentaron CLU elevado, alteración que sí presentaron todos los SC. Tres de 15 DM2 no suprimieron con DXM1. El cortisol plasmático nocturno fue $< 7,5$ µg/dL en 15/15 DM2 (media $4,15 \pm 1,17$ µg/dL, rango 2,12-6,83).

Conclusión: La DXM1 con el punto de corte recomendado en la actualidad ofrece una elevada tasa de falsos positivos. Tanto el CLU como el CSN son excelentes pruebas de cribado para el SC.

275

FEOCROMOCITOMA MALIGNO. DOS CASOS

F. Casal Álvarez¹, C. Oves Costales², D. León Durán³, E. Fuente Martín⁴, C. Tusón Rovira¹, L. Cacho García¹, J. Prieto Santiago¹ y N. Valdés Gallego¹

¹Servicio de Endocrinología, ²Medicina Familiar y Comunitaria, ³Servicio de Medicina Interna, ⁴Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Cabueñes, Gijón.

Objetivos: 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 dos casos diagnosticados recientemente en nuestro hospital.

Metodología y resultados: *Caso 1:* Paciente mujer de 55 años. En junio de 2004 se realiza una ecografía abdominal en la que se observa una masa suprarrenal de 7,6 cm, confirmada posteriormente mediante TAC y RMN. La analítica mostraba noradrenalina de 697 microgramos/24 horas. Se realiza adrenalectomía derecha con diagnóstico por Anatomía Patológica de feocromocitoma. Se realiza un TAC de tórax donde se aprecian múltiples nódulos subcentimétricos en ambos campos pulmonares. El estudio hormonal mostraba cifras elevadas de adrenalina y noradrenalina y en estudios de imagen aparecen un nódulo paravertebral izquierdo y lesiones óseas múltiples. Estos hallazgos se confirman en el rastreo corporal con metayodobencilguanidina (MIBG), siendo 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 alfametilparatirosina (Demser®) en febrero de 2005. La paciente presenta mala evolución y se administra una única dosis de I131 MIBG el 25 de mayo de 2005. La paciente presenta un deterioro progresivo y fallece en julio de 2005. *Caso 2:* Paciente mujer de 51 años. En 2001 presenta en TC de abdo-

men una masa suprarrenal derecha de 8 cm, con cifras de catecolaminas en orina de 24 horas de: adrenalina 35 µg, noradrenalina 233 µg. Se realiza adrenalectomía derecha con diagnóstico de Anatomía Patológica de feocromocitoma, con normalización posterior de las cifras de catecolaminas, hasta noviembre de 2003, cuando se eleva la noradrenalina. En 2004 RMN normal y comienza con crisis hipertensivas por lo que se trata con α y β bloqueantes. En febrero de 2005 en rastreo corporal con MIBG se observa captación patológica en suprarrenal derecha. La gammagrafía con octeoscan fue normal. En mayo de 2006 la RMN muestra signos de recidiva local y lesiones en diafragma, hígado y riñón derecho. Es descartada para tratamiento quirúrgico por Urología. En 2007 recibe 4 dosis de I131 MIBG. Actualmente está a tratamiento con Demser® desde diciembre de 2007 con aceptable control y seguimiento en consultas externas.

Conclusiones: El feocromocitoma maligno es una enfermedad poco frecuente que se define por la presencia de metástasis, de difícil diagnóstico inicial y mal pronóstico. El tratamiento pretende por un lado controlar las crisis hipertensivas con bloqueantes adrenérgicos y por otra parte actuar contra el tumor mediante MIBG. En los dos casos la utilización de alfametilparatirosina ha sido eficaz para controlar la sintomatología con mejoría del estado general y buena tolerancia.

276

INFLUENCIA DE LA PREPARACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL FEOCROMOCITOMA SOBRE PARÁMETROS HEMODINÁMICOS PERIOPERATORIOS

L. Nattero, D. Rodríguez Moure, B. Santana Durán, A. Azcárate Villalón, R. Carraro, A. Arranz, A. Gómez-Pan y M. Luque-Ramírez

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

Objetivo: La preparación prequirúrgica del feocromocitoma ha disminuido drásticamente su mortalidad perioperatoria. No existe consenso en algunos aspectos como la necesidad del empleo de α -bloqueantes o antagonistas del calcio, ya que, el grado de evidencia de las recomendaciones es escaso, sin olvidar que el empleo de estos fármacos se puede asociar a complicaciones hemodinámicas durante la cirugía y postoperatorio inmediato. En este trabajo evaluamos en una serie de pacientes intervenidos de feocromocitoma con una preparación prequirúrgica protocolizada la evolución hemodinámica perioperatoria.

Metodología: N: 11 pacientes (edad: 53 ± 16 años; tamaño tumoral: 7 ± 3 cm) con diagnóstico bioquímico e histológico de feocromocitoma benigno, intervenidos en 10 de los casos por vía laparoscópica. Todos recibieron bloqueo con fenoxibenzamina (17 ± 6 días) y propanolol (4 ± 4 días). En aquellos que por efectos secundarios del α -bloqueo no alcanzaron objetivos de PA completaron el tratamiento con un antagonista del calcio (nifedipino). Se recogen las dosis y duración del tratamiento preoperatorio, relacionándose con la necesidad de tratamiento vasoactivo y parámetros hemodinámicos durante el periodo perioperatorio.

Resultados: Nueve de 11 (82%) pacientes habían presentado crisis adrenérgicas en su evolución. En 7 (64%) pacientes se administró nifedipino prequirúrgicamente. PA prequirúrgica: decúbito: $118 \pm 20/72 \pm 12$ mmHg; ortostatismo: $97 \pm 20/60 \pm 15$ mmHg. Ni las concentraciones urinarias de catecolaminas ni el tamaño tumoral se relacionaron con dosis ni tiempo de administración de fenoxibenzamina o propanolol. Siete (64%) pacientes presentaron cifras de PAS y PAD durante la intervención > 160 mmHg y < 80 mmHg, respectivamente, sin diferencias con el resto de sujetos en la dosis de fármacos administrada prequirúrgicamente. Los niveles máximos de PAS durante el acto quirúrgico

gico correlacionaron inversamente con la dosis de fenoxibenzamina prequirúrgica (r : -0,714; P = 0,014) y directamente con el tiempo de preparación con propanolol (r : 0,630; P = 0,038). La dosis de fenoxibenzamina se relacionó directamente con el volumen de fluidos administrados durante el acto quirúrgico (r : 0,557; P = 0,075). La administración de nifedipino no se relacionó con ningún parámetro hemodinámico durante el acto quirúrgico. En el postoperatorio inmediato la dosis de nifedipino prequirúrgica se relacionó de forma directa y significativa con el número de episodios hipertensivos; el tiempo de administración prequirúrgico de propanolol con el número de episodios hipotensivos postquirúrgicos; y el tiempo de administración de fenoxibenzamina con la frecuencia cardíaca máxima y su dosis con el número de horas de estancia en el Servicio de Reanimación. No se registraron complicaciones vasculares severas ni mortalidad con un seguimiento medio de $2,8 \pm 2,6$ años.

Conclusiones: El doble bloqueo prequirúrgico en nuestra serie de pacientes se relaciona con una baja tasa de morbi-mortalidad perioperatoria. La administración de un antagonista del calcio parece presentar escasos beneficios. Las complicaciones relacionadas en algunos pacientes con el empleo de propanolol sugieren la necesidad de individualizar los casos en que debe ser administrado.

277

UTILIDAD DE LA MAPA EN EL ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LOS FEOCROMOCITOMAS ADRENALAS ASINTOMÁTICOS

M. Prados Pérez¹, M. Fernández Miró¹, J.J. Chillarón Jordán¹, D. Benaiges Boix¹, J. Flores Le-Roux¹, J. Puig de Dou¹, M.J. Carrera Santaliesta¹, A. Goday Arno¹, L. Trillo², J.A. Lamsfus², J.Sancho³ y J.F. Cano Pérez¹

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. ²Servicio de Anestesiología y Reanimación. ³Servicio de Cirugía general. Hospital Universitario del Mar. Barcelona.

Introducción: Entre un 15 y un 20% de los feocromocitomas son clínicamente asintomáticos al diagnóstico. La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) puede contribuir a detectar de forma fidedigna alteraciones en la presión arterial (PA).

Objetivos: Evaluar la utilidad de la MAPA en la detección de feocromocitomas asintomáticos. Comparar el registro de presión arterial y las características clínicas (niveles de metanefrinas, tamaño tumoral) de los feocromocitomas asintomáticos respecto los sintomáticos.

Material y métodos: Estudio prospectivo de cohortes. Se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes diagnosticados de feocromocitoma en el periodo entre febrero 2005 y octubre de 2007, cuatro de ellos asintomáticos. Se realizó MAPA semanal durante el mes previo a la cirugía, ajustando el tratamiento con nifedipino y posteriormente doxazosina para mantener PA < 160/90 y FC < 100 lpm.

Resultados:

	PA media		PA máxima		FC máxima		Nº paroxismos	
	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final
Sintomático	124/74	116/75	248/127	210/128	177	158	23	7
Asintomático	132/86	120/73	198/138	177/125	144	125	24	9

La cifra media de metanefrinas en orina y el tamaño tumoral medio fueron significativamente mayores en los pacientes sintomáticos comparado con los asintomáticos (3437 vs 755, $p=0,03$ y 5,4 vs 3,1 cm, $p = 0,03$) respectivamente. La PA máxima intraoperatoria fue de 200/120 en los pacientes asintomáticos y de 260/135 en los sintomáticos, siendo la PA diastólica significativamente mayor en el grupo de pacientes sintomáticos

($p = 0,03$). No hubo diferencias en la PA media ni en el aporte de volumen entre ambos grupos en el postoperatorio.

Conclusiones: La MAPA permite detectar paroxismos hipertensivos en el 100% de los feocromocitomas aparentemente asintomáticos. A pesar del buen control pre-quirúrgico no se observa que ello disminuya el riesgo de crisis hipertensivas durante la intervención.

278

FALSO POSITIVO EN LA DETERMINACIÓN DE CATECOLAMINAS EN PLASMA Y ORINA CAUSADO POR LA TOMA DE DOXAZOSINA

T. Ruiz de Azua Arteché¹, I. Bilbao Garay¹, F. Vázquez San Miguel¹, A. Aniel Quiroga² y S. Gaztambide Saenz¹

Servicio de Endocrinología (1) y Laboratorio de Hormonas (2), Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya.

Introducción: Los tumores secretores de catecolaminas representan un 0,2% de los casos de Hipertensión Arterial (HTA) secundaria. Tras la sospecha clínica, la prueba diagnóstica de cribado inicial consiste en la determinación de catecolaminas y metanefrinas en orina. Aunque, las nuevas técnicas de análisis como la HPLC (High Performance Liquid Chromatography) con detección electroquímica han logrado suprimir muchas de las interferencias, existen todavía casos de falsos positivos. Las principales interferencias las causan fármacos. **Caso:** Varón de 55 años remitido desde el Servicio de Cardiología por hallazgo de catecolaminas elevadas en plasma y orina durante el estudio de HTA. Presentaba una HTA con mal control a pesar de distintas pautas de fármacos antihipertensivos. No existían crisis paroxísticas de HTA ni otros datos sugestivos de hiperproducción de catecolaminas. Se le realizó una determinación de catecolaminas y metanefrinas en plasma y orina encontrando cifras elevadas de Noradrenalina. Una TAC abdominal (tomografía axial computerizada) que no encontró nada patológico. Se derivó a consultas de Endocrinología donde tras analizar los fármacos que el paciente tomaba se decidió suspender la Doxazosina y repetir el estudio (ver tabla).

	Con doxazosina	Sin doxazosina	Valores de referencia
Adrenalina en plasma (pg/ml)	61	15	20-60
Noradrenalina en plasma (pg/ml)	1966	744	300-650
Dopamina en plasma (pg/ml)	92	8	10-150
Adrenalina en orina (mg/24 h)	18	<4	0-18
Noradrenalina en orina (mg/24 h)	232	78	1-76
Dopamina en orina (mg/24 h)	411	246	0-390
Ac. vanil mandélico en orina (mg/24 h)	—	6,5	2-9

Conclusiones: La doxazosina puede dar falsos positivos en la determinación de catecolaminas en sangre y en orina fundamentalmente con elevación de noradrenalina. Se debe revisar cuidadosamente la medicación del paciente a la hora de solicitar e interpretar los resultados de catecolaminas.

279

PARAGANGLIOMA PARAVERTEBRAL ASOCIADO A MUTACIÓN EN EL GEN SDHB

N. Fernández Romero, T. De Grado Manchado, M.V. Velasco Cano, P. De Miguel Novoa y J.A. Díaz Pérez

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Introducción: Los paragangliomas son tumores de células cromafines extraadrenales. La mayoría son esporádicos, también

los hay familiares, asociados a mutaciones en los genes VHL, RET (MEN-II), NF-1. Actualmente se han identificado mutaciones para los genes que codifican la succinildeshidrogenasa (enzima mitocondrial de la cadena respiratoria) SDHB, C y D, causantes de paragangliomas.

Caso clínico: Mujer de 32 años, que desarrolló preeclampsia a los 19 años y posterior HTA de mal control con crisis hipertensivas, en tratamiento con 3 antihipertensivos (IECA, β -bloqueante, Ca-antagonista). Refería dolor dorsal derecho de años de evolución. En unidad de HTA se realizan: Rx de tórax: masa paravertebral derecha. TC tórax contraste: Masa paravertebral derecha D5-D8 de 8 cm de diámetro y necrosis en su interior. Imagen lítica en hemicuerpo D7. Metanefrinas/Cr 83,7 Ug/g (0,1-260), normetanefrinas/Cr 2276 Ug/g (0,1-560), Cromogranina A 3,5 (< 4 nmol/L), renina, aldosterona y test de captopril normales. γ -grafía SPEC-TC con MIBG-I123 masa paravertebral con captación positiva compatible con paraganglioma. Diagnosticada de paraganglioma secretor se inicia obstrucción previo a la cirugía. Se reseca la masa en bloque y fragmentos óseos del cuerpo vertebral, quedando resto quirúrgico no reseccionable a nivel del agujero de conjunción. AP: positiva para sinaptofisina y cromogranina. Ki 67 2%. Estudio genético para el gen SDHB (1p36): mutación heterocigota en el axón 2 (delección 5 bases C166-170 ICCTCA) que ha sido descrita y demostrada su asociación con la enfermedad. Actualmente la paciente continúa hipertensa, con tratamiento farmacológico y pendiente de tratamiento con I131-MIBG.

Comentario: Las mutaciones en el gen SDHB se asocian a paragangliomas abdominales y torácicos con un comportamiento agresivo y alto grado de malignidad. El 50% de los pacientes desarrollan metástasis. Entre 12-24% de los tumores que aparecen sin historia familiar previa se deben a mutaciones insospechadas de estos genes. Sería conveniente la realización del estudio genético para conocer el pronóstico y plantear un tratamiento definitivo.

280

TUMOR MIOFIBROBLÁSTICO RETROPERITONEAL O CARCINOMA SUPRARRENAL

R. Villar Vicente, M. Durán Poveda, M. Medina García, A. García Muñoz, A. Esteban Peris¹, J. Tardío Dovao², A. Castaño Pascual², F. Fernández Bueno, P. Artuñedo Pe, E. Cancer Minchot³, G. Cánovas Molina³, A. Rivera Díaz y F. Pereira Pérez

¹Servicio de Cirugía General. Servicio de Diagnóstico por la Imagen. ²Servicio de Anatomía Patológica. ³Unidad de Endocrinología. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid.

Introducción: El tumor miofibroblástico inflamatorio constituye una neoplasia rara que engloba una variedad de entidades clínicas muy diversas. Su localización más habitual es la pulmonar siendo las localizaciones extrapulmonares muy raras. La presencia de dicho tumor a nivel suprarrenal y renal es muy infrecuente.

Objetivos: Presentar un caso clínico de una paciente de 45 años portadora de un tumor miofibroblástico retroperitoneal (TMR) que simulaba una masa suprarrenal de aspecto maligno que invadía el riñón izquierdo y que requirió tratamiento quirúrgico ante la sospecha de carcinoma suprarrenal.

Caso clínico: Mujer de 45 años remitida desde endocrinología para tratamiento quirúrgico de tumoración suprarrenal izquierda. Hematimetría y bioquímica normal. Normofunción suprarrenal. *Ecografía-TAC:* Nódulo suprarrenal izquierdo de 24 mm compatible con adenoma (12 UH). Masa suprarrenal izquierda de 48 x 38 mm con calcificación parcial, márgenes mal

definidos y desflecados, con aumento de la densidad de la grasa perirrenal a nivel del polo superior, con engrosamiento de la fascia de Gerota compatible con neoplasia suprarrenal (30 UH). *RMN:* Imagen de partes blandas compatible con tumor y adenoma de 25mm. Suprarrenalectomía y nefrectomía radical izquierda por masa que infiltra riñón y adrenal. AP definitiva: TMR inflamatorio de 6 cm que infiltra focalmente la mitad superior del riñón izquierdo y adrenal formado por células fusiformes de hábito fibroblástico sin atipias ni mitosis. Vasculitis obliterante, trombos de fibrina y ganglios linfáticos retroperitoneales rodeando la glándula suprarrenal e infiltrando el riñón. Expresión positiva de las células fusiformes para actina de músculo liso, calponina, CD68 y negatividad para ALK, actina muscular específica, desmina, caldesmón, CD117, CD34, proteína S-100, melan-A, citoqueratinas (AE1/AE3, 34BE12, CK7), EMA, CNA42, CD23 y proteína p53. Adenoma cortical suprarrenal de 4 cm con área de necrosis con tejido fibroso ampliamente calcificado y osificación secundaria. Asintomática a los seis meses del po.

Conclusión: El TMR es una entidad muy infrecuente siendo la cirugía el tratamiento de elección. Las recidivas se asocian a resecciones incompletas. Su rareza y expresividad clínico radiológica obliga a realizar el diagnóstico diferencial con el carcinoma suprarrenal.

281

EVALUACIÓN DE UNA UNIDAD DE CIRUGÍA ENDOCRINA: ANÁLISIS DE LA CIRUGÍA DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL

A. García Muñoz Najar

Servicio de Cirugía General. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid.

Introducción: La patología de la glándula suprarrenal es subsidiaria en ocasiones de tratamiento quirúrgico. La técnica quirúrgica se ha modificado en parte gracias al advenimiento de la cirugía laparoscópica lo que supone una ventaja evidente para el paciente al precisar menor analgesia, producir un mejor resultado estético y una precoz reincorporación laboral. No obstante, esta nueva vía de abordaje no pretende ni debe modificar los planteamientos generales de la cirugía de la glándula suprarrenal.

Objetivos: Análisis descriptivo retrospectivo de todos los pacientes intervenidos de patología suprarrenal en la Unidad de Cirugía Endocrina de un hospital público de segundo nivel de reciente creación que atiende a una población de 211376 habitantes analizando los diferentes abordajes quirúrgicos.

Material y métodos: Pacientes procedentes de consulta de endocrinología y nefrología. Periodo: enero de 2005 hasta la actualidad. Pacientes intervenidos: 14. Mujeres: 12. Varones: 2. Antecedentes personales endocrinos: obesidad (3), hipercolesterolemia (6), síndrome metabólico (1), síndrome de silla turca vacía (1), DMNID (1). Forma de presentación: manifestaciones gastrointestinales: dolor abdominal y lumbar izquierdo (1); manifestaciones cardiovasculares: HTA (8); manifestaciones endocrinas: síndrome metabólico (1); hallazgo radiológico (incidentaloma) (5); síndrome de Cushing (3). Pruebas diagnósticas: pruebas de función adrenal: CLU/test de Nugent, CAo de 24 h. Si HTA: ALD/ARP (6). Estudios radiológicos: ecografía abdominal (2), RMN abdominal (5), angio RMN renal (1). TC abdominal (14). Juicio clínico: hiperaldosteronismo primario por adenoma cortical productor de aldosterona (síndrome de Conn) (4); incidentaloma suprarrenal (3); quiste suprarrenal izquierdo (1); síndrome de Cushing (5); feocromocitoma (1).

Resultados: Tratamiento: Quirúrgico: 14. Técnica convencional con cuatro trócares (laparoscopia) y cirugía abierta estándar: adrenalectomía izquierda laparoscópica lateral transperitoneal (6); adrenalectomía derecha laparoscópica lateral transperitoneal (5); adrenalectomía y nefrectomía izquierda anterior transperitoneal abierta por sospecha de carcinoma suprarrenal (1); adrenalectomía derecha laparotómica (2). Anatomía patológica: adenoma cortical suprarrenal (9): tamaño medio 3,48 cm (1,2-4,2 cm); hiperplasia nodular con macronódulo dominante de 2,5 cm; quiste mesotelial suprarrenal izquierdo de 4,5 cm; tumor miofibroblástico retroperitoneal (6 cm); carcinoma cortical adrenal; feocromocitoma.

Conclusiones: La adrenalectomía laparoscópica es uno de los procedimientos quirúrgicos más aceptados en la actualidad. Su superioridad sobre la cirugía abierta está aún por definir, no obstante, la rápida experiencia acumulada dada su reproducibilidad y los buenos resultados clínicos obtenidos hacen de ella la mejor opción técnica en la mayoría de los pacientes que requieran la extirpación de una o ambas glándulas suprarrenales. Pensamos que el abordaje laparoscópico debe estar proscrito ante la sospecha de carcinoma suprarrenal. En nuestra experiencia se utilizó la vía abierta para 2 tumores malignos y para un feocromocitoma de tamaño grande no subsidiario para la laparoscópica.