

lo que lo convierte en un test potencial en el diagnóstico diferencial de neoplasias paratiroides atípicas, con histología equívoca o no concluyente. Las mutaciones somáticas de otros genes también podrían jugar un papel en la patogénesis del CP. La hipercalcemia es la causa principal de morbilidad y mortalidad por carcinoma de paratiroides. El diagnóstico de carcinoma no suele estar disponible antes de la cirugía. El diagnóstico histológico es a menudo difícil. El tratamiento de elección del CP es la cirugía. Los tratamientos no quirúrgicos del CP tienen resultados decepcionantes. Las recurrencias o metástasis también se pueden tratar quirúrgicamente, a menudo con fines paliativos con el objetivo de controlar la hipercalcemia. El cinacalcet puede ser eficaz para reducir el calcio sérico en este contexto<sup>11</sup>. El CP suele ser un tumor de crecimiento lento, pero alrededor de un tercio de los pacientes presentan un curso rápidamente progresivo. Es frecuente el desarrollo de recidiva local en el cuello después de la cirugía aparentemente exitosa.

En resumen, presentamos una nueva familia afecta del síndrome HPT-JT. A diferencia de otras familias previamente descritas, nosotros no encontramos una baja penetrancia del HPT entre las mujeres afectas. Sí hemos encontrado alta incidencia de otra serie de tumores benignos y malignos en los afectados de más edad.

## Bibliografía

1. Wassif WS, Farnebo F, Teh BT, Moniz CF, Li FY, Harrison JD, et al. Genetic studies of a family with hereditary hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50:191-6.
2. Guarnieri V, Scillitani A, Muscarella LA, Battista C, Bonfitto N, Bisceglia M, et al. Diagnosis of parathyroid tumors in familial isolated hyperparathyroidism with HRPT2 mutation: implications for cancer surveillance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2827-32.
3. Carling T, Udelsman R. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. *J Intern Med*. 2005;257:27-37.
4. Carling T, Udelsman R. Parathyroid tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 2003;4:319-28.
5. Masi G, Barzon L, Iacobone M, Viel G, Porzionato A, Macchi V, et al. Clinical, genetic, and histopathologic investigation of CDC73-related familial hyperparathyroidism. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15:1115-26.
6. Simonds WF, Robbins CM, Agarwal SK, Hendy GN, Carpten JD, Marx SJ. Familial isolated hyperparathyroidism is rarely caused by germline mutation in HRPT2, the gene for the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:96-102.
7. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:485-93.
8. Marcocci C, Cetani F, Rubin MR, Silverberg SJ, Pinchera A, Bilezikian JP. Parathyroid carcinoma. *J Bone Miner Res*. 2008;23:1869-80.
9. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, Forsberg L, Presciutti S, Bailey-Wilson J, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet*. 2002;32:676-80.
10. Shattuck TM, Välimäki S, Obara T, Gaz RD, Clark OH, Shoback D, et al. Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 2003;349:1722-9.
11. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, Peacock M, Shoback DM, Smallridge RC, et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3803-8.

Brenda Veiguela, María Luisa Isidro\*, Segundo Jorge y Belén Ruano

*Servicio de Endocrinología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España*

\*Autor para correspondencia.

*Correo electrónico:* ma.luisa.isidro.san.juan@sergas.es (M.L. Isidro).

doi:10.1016/j.endonu.2010.04.002

## Aparición de diabetes mellitus tipo 1 durante el tratamiento con interferón alfa: dos casos clínicos

### Type 1 diabetes developing during alpha-interferon therapy: Report of two cases

Los interferones (IFN) son glucoproteínas con efectos antivirales, antiproliferativos e inmunomoduladores. El alfa-IFN se emplea en el tratamiento de la hepatitis crónica B (VHB) y C (VHC), la leucemia de las células peludas y el sarcoma de Kaposi.

Está bien documentado que el tratamiento con  $\alpha$ -IFN puede producir efectos adversos, principalmente relacionados con la dosis total ( $>200$  MU) y la duración de la terapia ( $>16$  semanas). Se han observado diferentes

complicaciones autoinmunes, incluyendo enfermedades endocrinológicas, como las tiroidopatías o la diabetes mellitus (DM) 1. Desde 1985 en que se describió el primer caso de hipotiroidismo asociado a  $\alpha$ -IFN, la inducción de enfermedades tiroideas autoinmunes ha sido ampliamente estudiada. En cambio, tras la primera descripción de DM1 asociada a IFN en 1992<sup>1</sup>, los casos descritos son pocos. Se ha postulado que este podría ser un factor precipitador de la respuesta inmune celular de tipo Th-1, que contribuiría al desarrollo de DM1 por activación de los linfocitos CD4 y destrucción de la célula beta<sup>2</sup>.

Describimos dos pacientes que desarrollaron DM1 durante el tratamiento con  $\alpha$ -IFN por una hepatitis crónica por VHC. La primera era una mujer de 44 años sin historia familiar de DM que fue diagnosticada de VHC (genotipo 1) tras múltiples transfusiones sanguíneas en el período posparto. Los valores de glucemia basal (GB) fueron normales hasta un año previo al inicio del tratamiento con  $\alpha$ -IFN. En 2006, al iniciar

terapia combinada con peginterferón  $\alpha 2a$  (180  $\mu\text{g}$ /semana) y ribavirina (1.000 mg/d) se observó un aumento de la GB desde 8,6 mmol/l hasta 19,2 mmol/l en la sexta semana de tratamiento. El tratamiento antiviral se suspendió al aparecer síntomas clásicos de diabetes y la paciente fue derivada al servicio de Endocrinología, iniciándose insulino-terapia en pauta bolo-basal. En el análisis de sangre realizado entonces se evidenció una hemoglobina glucosilada ( $\text{HbA}_{1c}$ ) del 8,8% (normal: 4,5–5,8%), péptido C inferior a 166 pmol/l (normal: 300–900) y anticuerpos antidescarboxilasa del ácido glutámico (GAD) de 961,5 U/ml (normal: <3,9). Asimismo, se determinaron anticuerpos anti-GAD en muestra de suero recogida previamente al inicio de la terapia siendo el título de 1.095,65 U/ml. Tras conseguir un buen control metabólico ( $\text{HbA}_{1c}$  del 5,5%), se reinició el tratamiento con IFN y ribavirina unos meses después, sin observarse empeoramiento del control glucémico. La segunda paciente era una mujer de 62 años con una infección crónica por VHC (genotipo 1b) y antecedentes familiares de enfermedad de Graves materna y DM2 en el abuelo que inició tratamiento con peginterferón  $\alpha 2b$  (100  $\mu\text{g}$ /semana) y ribavirina (1.000 mg/d) en 2006 (GB de 5,3 mmol/l). Tras 16 semanas de tratamiento, el análisis sanguíneo mostró un incremento de la GB hasta 21,8 mmol/l, suspendiéndose dicha terapia. Fue remitida entonces al servicio de Endocrinología, refiriendo síntomas de poliuria y polidipsia de varias semanas de evolución. Se inició tratamiento con monodosis nocturna de insulina basal, requiriendo posteriormente insulina preprandial. Las pruebas de laboratorio mostraron los siguientes resultados:  $\text{HbA}_{1c}$  del 6,7%, péptido C de 762 pmol/l y anticuerpos anti-GAD de 1.359,40 U/ml. Igualmente, se realizó el estudio retrospectivo de los anticuerpos anti-GAD (1.011,7 U/ml) de la muestra de sangre obtenida previamente al tratamiento con IFN. En analíticas posteriores se determinó el péptido C, que disminuyó hasta 196 pmol/l. Actualmente, la paciente presenta un control metabólico subóptimo ( $\text{HbA}_{1c}$  del 8,6%) con múltiples dosis de insulina y sin haberse reiniciado la terapia con IFN.

Es ampliamente conocido que los pacientes con VHC presentan una prevalencia superior de DM2, sobre todo asociada a mayor puntuación del Child-Pugh y a la edad del paciente<sup>3</sup>. La DM1 no se ha relacionado por sí misma al VHC. De hecho, se ha publicado que la prevalencia de los anticuerpos anticitoplasma del islote pancreático, anti-GAD y antitirosina fosfatasa en pacientes infectados por el VHC es similar al de la población general, aunque valores levemente positivos de anticuerpos antiinsulina pueden ser más frecuentes (42%), como también ocurre en otras infecciones víricas<sup>4</sup>.

La prevalencia de DM1 de nueva aparición durante el tratamiento con  $\alpha$ -IFN en pacientes con VHC es muy baja, variando entre el 0,1–0,7%<sup>5,6</sup>. También se ha publicado algún caso en pacientes con VHB, como el descrito por Lu et al, aunque su prevalencia es todavía menor<sup>7</sup>. Es más frecuente en varones genéticamente predispuestos (antígenos leucocitarios humanos DR3 y DR4), pero su fisiopatología sigue sin estar demasiado clara.

En 1992, Fabris publicó que el tratamiento con IFN producía una destrucción autoinmune de las células beta-pancreáticas con amplificación de una agresión inmunológica ya presente (fenómeno de aceleración)<sup>1</sup>. De hecho, se

ha sugerido que el tratamiento con  $\alpha$ -IFN podía amplificar solo este fenómeno autoinmune en pacientes con valores elevados de anticuerpos antiinsulina asociados a otros marcadores de inmunidad pancreática<sup>4</sup>. De todos modos, no está claro que el IFN pueda inducir seroconversión en pacientes genéticamente predispuestos sin anticuerpos previos positivos, aunque hay algún caso publicado que lo apoyaría<sup>8</sup>. En el mismo sentido, es conocido que durante el tratamiento con  $\alpha$ -IFN, la prevalencia de marcadores de inmunidad pancreática puede aumentar, aunque de modo no significativo, desde un 3 hasta un 7% al finalizar la medicación<sup>3</sup>. Aunque está bajo discusión, parece que el IFN también tendría otro efecto diabetogénico, induciendo resistencia a la insulina y alteración de la tolerancia a la glucosa que, indirectamente, podrían acelerar esta destrucción pancreática<sup>9</sup>. Gori et al<sup>10</sup> describieron un varón con virus de la inmunodeficiencia humana que presentó hiperglucemia con autoinmunidad pancreática negativa tras 2 semanas de haber iniciado tratamiento con  $\alpha$ -IFN por un sarcoma de Kaposi. La hiperglucemia se resolvió tras suspender el tratamiento, sugiriendo que la DM transitoria podía ser secundaria a la resistencia a la insulina inducida por el IFN.

La DM1 puede aparecer en cualquier momento tras haber iniciado el tratamiento con  $\alpha$ -IFN, pero suele hacerlo en los 6 primeros meses. La presentación clínica más típica es la tríada cardinal, aunque hay algunos casos publicados de cetoacidosis diabética<sup>5,7</sup>. En la mayor parte de pacientes se suspende el tratamiento con  $\alpha$ -IFN y se requiere insulino-terapia de por vida; la necesidad de insulina transitoria solo se observó en pocos casos<sup>2</sup>. Estos datos sugieren que en algunos pacientes el ataque inmune es parcialmente reversible tras la interrupción del tratamiento.

Se ha propuesto también la realización de un cribado de autoinmunidad pancreática previo al inicio del tratamiento con  $\alpha$ -IFN para identificar los pacientes con riesgo elevado de desarrollar DM1. Los pacientes con uno o más autoanticuerpos pancreáticos podrían ser informados del potencial riesgo que tienen de desarrollar DM antes de iniciar el tratamiento con  $\alpha$ -IFN y decidir si se someten a este. De todos modos, dado el coste que tendría la realización sistemática de tales anticuerpos, asociado al hecho de que se han descrito casos de viraje inmunológico tras el tratamiento con  $\alpha$ -IFN, otra propuesta es la monitorización frecuente de los valores de glucemia, sobre todo durante los 3 primeros meses, tal y como se plantea en algún estudio<sup>8</sup>.

Así pues, el tratamiento con  $\alpha$ -IFN debería administrarse con cautela, valorando el riesgo-beneficio individual en cada paciente. Las pacientes que aquí se describen ilustran respectivamente el agravamiento de una diabetes autoinmune ya existente y el inicio de hiperglucemia en una paciente con autoinmunidad, pero sin alteración metabólica.

## Bibliografía

1. Fabris P, Betterle C, Floreani A, Greggio NA, De Lazzari F, Naccarato R, et al. Development of type 1 diabetes mellitus during interferon alpha therapy for chronic HCV hepatitis. *Lancet*. 1992;340:548.

2. Fabris P, Floreani A, Tositti G, Vergani D, De Lalla F, Betterle C. Review article: Type 1 diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C before and after interferon therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:549–58.
3. Mehta SH, Strathdee SA, Thomas DL. Association between hepatitis B virus infection and diabetes mellitus. *Epidemiol Rev.* 2001;23:302–11.
4. Betterle C, Fabris P, Zanchetta R, Pedini B, Tositti G, Bosi E, et al. Autoimmunity against pancreatic islets and other tissues before and after interferon-alpha therapy in patients with hepatitis C virus chronic infection. *Diabetes Care.* 2000;23:1177–81.
5. Recasens M, Aguilera E, Ampurdanes S, Sánchez Tapias JM, Simó O, Casamitjana R, et al. Abrupt onset of diabetes during interferon-alpha therapy in patients with chronic hepatitis C. *Diabet Med.* 2001;18:764–7.
6. Primo Vera J. Pegylated-interferon-induced diabetes mellitus type 1 in two patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:69.
7. Lu YY, Shi BY, Guo H. Abrupt onset of type one diabetes mellitus during recombinant interferon-alpha 2b therapy in a patient with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol.* 2008;14:4713–5.
8. Tosone G, Borgia G, Gentile L, Cerini R, Conte MC, Orlando R, et al. A case of pegylated interferon alpha-related diabetic ketoacidosis: Can this complication be avoided? *Acta Diabetol.* 2007;44:167–9.
9. Koivisto VA, Pekkonen R, Cantel K. Effect of interferon on glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes.* 1989;38:641–7.
10. Gori A, Caredda F, Franzetti F, Ridolfo A, Rusconi S, Moroni M. Reversible diabetes in patient with AIDS-related Kaposi's sarcoma treated with interferon alpha-2a. *Lancet.* 1995;345:1438–9.

Irene Vinagre<sup>a,\*</sup>, Mercedes Rigla<sup>a</sup>, Xavier Torras<sup>b,c</sup>,  
Jaime Enríquez<sup>b</sup> y Rosa Corcoy<sup>a,d</sup>

<sup>a</sup>*Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España*

<sup>b</sup>*Servicio de Digestivo, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España*

<sup>c</sup>*CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España*

<sup>d</sup>*CIBER Bioingeniería, Biomateriales y Nanotecnología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España*

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ivinagre@santpau.cat (I. Vinagre).

doi:10.1016/j.endonu.2010.03.016

## Deficiencia aislada de tirotropina adquirida. Un hallazgo excepcional de incierta etiología

### Isolated adult thyrotropin deficiency. An unusual finding of unknown etiology

La deficiencia de tirotropina (TSH) como origen del hipotiroidismo constituye una excepción en la práctica clínica y, en la mayoría de los casos, se enmarca en un déficit antehipofisario múltiple. Este defecto plurihormonal es usualmente secundario a una lesión estructural, tumoral o vascular, o bien se debe al tratamiento de un proceso selar o paraselar. La deficiencia aislada de TSH se identifica en la infancia en portadores de mutaciones en la subunidad  $\beta$  de la TSH<sup>1</sup> o en el receptor de la hormona estimulante de la secreción de TSH (TRH)<sup>2</sup>. Su detección aislada en la vida adulta constituye un enigma para el clínico, particularmente al tratar de establecer su etiología.

Detallamos el caso de un paciente diagnosticado de déficit aislado de TSH en la edad adulta y planteamos su posible etiología sobre la base de los hallazgos clínicos, analíticos y radiológicos.

Un varón de 46 años sin antecedentes relevantes fue remitido al encontrarse una tiroxina libre (T4L) baja con TSH normal en una analítica de control. Retrospectivamente, refería astenia moderada que atribuía a la sobrecarga laboral, sin variaciones en el peso ni el ritmo intestinal. No presentaba síntomas de disfunción adrenal ni hipogonadismo y negaba el consumo reciente de fármacos. En sendos

análisis distanciados por una semana se evidenciaban T4L de 5,9–6,0 pmol/l (valores normales: 12–26), con TSH simultáneas normales (2,54–2,66 mUI/l), anticuerpos antiperoxidasa tiroidea negativos y dislipemia de fenotipo IIA (colesterol de las lipoproteínas de baja densidad: 197 y 190 mg/dl), sin anemia ni alteraciones iónicas. Su fenotipo era normal, con talla acorde a las tallas familiares, y tensión arterial normal.

Tras pautar L-tiroxina con cobertura esteroidea, el estudio de función hipofisaria descartó la afectación de otros ejes (cortisol tras 250 µg de adrenocorticotropina endovenosa: 27,2 µg/dl; testosterona: 5,57 ng/ml; hormona luteotropa y foliculoestimulante: 4,6 y 10,2 UI/l, respectivamente; prolactina: 12 µg/l, y somatomedina-C: 131 ng/ml [VN: 109–238]). Tras retirar la terapia seis semanas, se reevaluó al paciente con un test de TRH, con concentración basal de 2,23 y pico de 3,28 mUI/l a los 20 min del estímulo. Una resonancia magnética (RMN) selar evidenció una lesión hipofisaria hipodensa de 4 mm lateral izquierda, mal definida y no captante, y con el tallo hipofisario desviado a la derecha (figs. 1 y 2). Tras reiniciar L-tiroxina, a los 3 meses refería disminución de la astenia, mayor temperatura corporal y aumento de la frecuencia deposicional. La cifra de colesterol de lipoproteínas de baja densidad se redujo hasta 120 mg/dl. En los sucesivos controles se ha mantenido asintomático, con niveles de testosterona, cortisol e IGF-I normales. En la RMN, pasados 12 meses, persistía la imagen inicial. Reinterrogado, no aportaba datos previos de interés y en el archivo histórico se localizó una analítica, tres años antes de la primera consulta, en la que aparecía la dislipemia que respondió al tratamiento.

El hipotiroidismo central, definido como una T4L plasmática baja con valores normales de TSH, tiene una prevalencia