

7. Nguyen NP, Borok TL, Welsh J, Vinh-Hung V. Safety and effectiveness of vascular endoprosthesis for malignant superior vena cava syndrome. *Thorax*. 2009;64:174–8.
8. Roels P, Vincken W, DeGreve J, Vanhaelst L. Superior vena cava syndrome caused by benign intrathoracic goiter. *Acta Clin Bel*. 1983;38:329–32.
9. Sancho JJ, Kraimps JL, Sánchez-Blanco JM, Larrad A, Rodríguez JM, Gil P, et al. Increased mortality and morbidity associated with thyroidectomy for intrathoracic goiters reaching the carina tracheae. *Arch Surg*. 2006;141:82–5.

Katty Manrique Franco*, Elena López-Mezquita Torres, Leonor Sánchez García, Carmen Aragón Valera y Olga Sanchez-Vilar Burdiel

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Fundación Jiménez Díaz-Capio, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: manrique_fr@yahoo.es

(K. Manrique Franco).

doi:10.1016/j.endonu.2010.07.004

Síndrome de DiGeorge con hipocalcemia transitoria leve

DiGeorge syndrome with mild episodic hypocalcemia

El síndrome de DiGeorge afecta a uno de cada 4.000 a 9.700 nacidos vivos^{1,2}. La alteración genética responsable se ha hallado en la delección de la región 22q11.2, por lo que actualmente se engloba dentro del grupo de trastornos del síndrome de delección 22q11. Principalmente se describen malformaciones cardíacas, inmunodeficiencia, hipocalcemia, malformaciones en paladar con insuficiencia velofaríngea, dificultad para el aprendizaje y retraso del desarrollo. Otras asociaciones menos frecuentes son las malformaciones genitourinarias, enfermedad psiquiátrica y alteraciones osteoarticulares³. Como acrónimo se utiliza CATCH 22 (*Cardiac defects, Abnormal facial features, Thymic hypoplasia, Cleft palate and Hypocalcemia*).

Presentamos el caso de una paciente de 30 años remitida a consulta de Endocrinología por bajo peso. Como antecedentes personales constan: ductus arterioso intervenido a los 5 meses de edad, temblor con rasgos atípicos mioclónicos, paladar ojival, fractura de ambas rótulas, escoliosis lumbar, hipercifosis e hiperlordosis, condromalacia rotuliana, fibromialgia reumática, fenómeno de Raynaud bifásico, anemia y trombopenia leve oscilante, endometriosis y adenoidectomía. Sin hábitos tóxicos. Trabaja en empresa para discapacitados. Como antecedentes familiares de interés existen casos de neoplasias malignas, no de sordera o ceguera precoz ni enfermedades hereditarias conocidas. En la anamnesis dirigida niega pérdidas rápidas de peso, cambio reciente en la ingesta o hábitos incorrectos de alimentación. Realizaba natación que ha interrumpido por debilidad. Niega síntomas gastrointestinales. Se encuentra asintomática desde el punto de vista tiroideo y de función suprarrenal. Niega polidipsia. Oligomenorrea sin mejoría tras la intervención de endometriosis ni bajo anticonceptivo oral. La paciente muestra su preocupación por infecciones respiratorias frecuentes, con unas tres neumonías al año objetivadas por su médico de Atención Primaria, sin atragantamientos previos. Meses antes se le indicó valproato por parte de Neurología. Toma diariamente ibuprofeno por dolores osteoarticulares. Exploración física: peso de 43,5 kg con talla de 163 cm, IMC de 16 kg/m². Disminución de masa muscular con fuerza conservada. Tensión arterial en decú-

bito supino 100/60 mmHg y en posición sentada 105/60 mmHg. Pulso 84 lpm, rítmico. Facies alargada con microstomía. Sin paresia de oculomotores. No se palpa bocio. Sin hiperpigmentación cutánea. Auscultación cardiopulmonar normal. No se palpan masas abdominales. Sin edemas. En el estudio endocrinológico obtenemos resultados normales en cuanto a función tiroidea, eje hipofisoadrenal, metabolismo hidrocarbonado y catecolaminas-metanefrinas en orina, con función renal y hepática normales. La analítica no muestra alteraciones en los parámetros nutricionales habituales y oligoelementos. Sin embargo, encontramos hipocalcemia (8,0 mg/dL, valores normales 8,6-10,2), sin hipoalbuminemia acompañante, fósforo normal y calcidiol disminuido (15 mcg/L, VN 19-57) sin elevación compensatoria de parathormona (28 ng/L, VN 12-72). El magnesio determinado simultáneamente también es normal. La diuresis total en 24 horas es menor de 1.000 mL en varias ocasiones, por lo que tomamos el cociente calcio/creatinina en orina reciente. En los estudios analíticos practicados con anterioridad los valores de calcemia están casi siempre dentro del rango de normalidad, con una determinación de parathormona (tabla 1), proteínas y albúmina también normales. Se revisa la historia pediátrica confirmando las neumonías de repetición desde los 15 meses de edad. Además consta resultado de Mantoux positivo, cultivos positivos para *Giardia lamblia*, e infecciones víricas comunes de la infancia. En este momento se emiten los diagnósticos de sospecha de bajo peso sin causa endocrinológica evidenciada, déficit leve de vitamina D y posible síndrome tipo CATCH 22. Mediante tratamiento dietético personalizado se consigue una ganancia de peso adecuada. En el servicio de Genética se confirma la sospecha clínica, emitiendo el diagnóstico de "síndrome de delección 22q11.2". En la ecografía abdominal no se detectan malformaciones del sistema urinario. En la siguiente revisión presenta calcemia normal sin suplementación oral de calcio o vitamina D, y sin cambios en cuanto a su sintomatología. El estudio de inmunocompetencia queda a cargo de Hematología. Por nuestra parte programamos el seguimiento analítico del metabolismo fosfocálcico para instaurar tratamiento en función de sus niveles de calcio, fósforo, calcidiol, calcitriol y densidad mineral ósea.

Resulta infrecuente la edad a la que la paciente fue diagnosticada. Los pacientes con síndrome de DiGeorge suelen diagnosticarse en edad pediátrica por cardiopatía congénita, hipocalcemia sintomática, infecciones recurrentes o

Tabla 1 Evolución analítica de metabolismo fosfocálcico.

Determinación	Valores normales	Febrero 2004	Noviembre 2004	Noviembre 2006	Julio 2007	Mayo 2008	Noviembre 2009	Diciembre 2009	Junio 2010
Calcemia (mg/dL)	8,6-10,2	8,4	9,1	—	8,8	—	8,9	8,0	9,4
Fosforemia (mg/dL)	2,7-4,5	3,4	—	—	4,0	—	4,1	3,5	3,9
Calcidiol (mcg/L)	19-57	—	—	—	—	—	—	15	Muestra insuficiente
Calcitriol (pg/mL)	16-56	—	—	—	—	—	—	40	35
Parathormona (ng/L)	12-72	—	—	—	—	33	—	28	41
Cociente Ca/Creat en orina reciente (mg/dL)	< 0,14	—	—	—	—	—	—	19,92/225,61* = 0,088	26,7/189,02 = 0,141
Magnesio (mg/dL)	1,6-2,6	—	—	—	2,0	—	—	1,8	—

—: determinación no solicitada; *: con presencia de piuria.

no habituales, y/o fenotipo característico⁴. La paciente presentada tenía 30 años y desde el primer momento llamaba la atención las frecuentes neumonías que refería, así como el fenotipo típico y la intervención de ductus arterioso; sin embargo, no existía un diagnóstico establecido de hipocalcemia. Las infecciones respiratorias podrían haberse atribuido a problemas en la deglución dada su malformación facial. El resto de los antecedentes personales hacían suficientemente verosímil el cuadro sindrómico expuesto, o al menos nos obligaban a descartarlo.

En cuanto a la hipocalcemia, en ningún informe anterior o pediátrico se mencionaba una posible correlación con sus síntomas neurológicos. Además, su hipocalcemia no era constante en todos los estudios analíticos solicitados previamente, como puede ocurrir en casos de expresión parcial o atípica del síndrome. Hasta aquí se puede deducir que nos hallamos dentro del 40% de los pacientes sin alteración manifiesta del calcio. La paciente no describía claramente parestesias, su familiar negaba convulsiones en la infancia, y hasta el momento de nuestra valoración no se había emitido un diagnóstico definitivo de sus temblores por parte de Neurología. Las alteraciones neurológicas aparecen en un 8%, y se asume que la hipocalcemia es el agente causal en el 68% de los pacientes con crisis epilépticas³. Por tanto, nuestra paciente puede pertenecer a ese pequeño porcentaje de manifestaciones neurológicas con expresión atípica, en los momentos de hipocalcemia transitoria. También encontramos deficiencia de calcidiol en análisis recientes, había recibido tratamiento con valproato durante unas semanas y consultaba por bajo peso, por lo que podíamos haber pensado en un problema primariamente nutricional o de metabolismo de vitamina D. Sin embargo, al determinar la parathormona en presencia de hipocalcemia en ningún caso resultó elevada para compensar otra alteración, lo que llevó a la sospecha de una insuficiencia primaria de paratiroides al menos parcial.

Probablemente conforme aumenta la edad a la que se sospecha este cuadro sindrómico, más atípica es la expresión fenotípica, ya que los casos inequívocos desde el punto de vista clínico se han diagnosticado antes. Cabe pensar que los especialistas que atendieron previamente a nuestra paciente no se plantearon este diagnóstico por la presentación poco habitual que mostró en cuanto a hipocalcemia. Por ello, la sospecha debe provenir de pocos datos clásicos concordantes y con rasgos atípicos, tal y como ocurre en otro caso previamente publicado que se diagnosticó a los 15 años⁵. Con un diagnóstico precoz en nuestra paciente hay que suponer que se habría vigilado y tratado la hipocalcemia episódica, y se habrían atenuado las osteoartralgias debidas a sus malformaciones esqueléticas con un tratamiento rehabilitador.

Se ha observado suficiente heterogeneidad en la expresión fenotípica de pacientes con la delección 22q11.2⁶. Parece no existir un claro acuerdo en su nomenclatura, ya que hay múltiples denominaciones. Más bien se asume que son diferentes expresiones de la misma alteración⁷. Como clasificación funcional preferimos la que identifica por un lado a los pacientes con síndrome Velo-Cardio-Facial como aquellos que presentan principalmente alteraciones estructurales cardíacas con dismorfia facial, y por otro, los pacientes con síndrome de DiGeorge como aquellos con aplasia-hipoplasia tímica y paratiroidea. Por tanto, en nues-

tro caso se trataría de una forma intermedia entre ambos grupos.

Bibliografía

1. Wilson DI, Cross IE, Wren C, Scambler PJ, Goodship J. Minimum prevalence of 22q11 deletions. *Am J Hum Genet.* 1994;55:A169.
2. Tézenas Du Montcel S, Mendizabai H, Aymé S, Lévy A, Philip N. Prevalence of 22q11 microdeletion. *J Med Genet.* 1996;33:719.
3. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet.* 1997;34:798–804.
4. Di George AM. Congenital absence of the thymus and its immunological consequences: concurrence with congenital hypoparathyroidism. *Birth Defects.* 1968;4:116–21.
5. Moreno Izco F, Zuazo Zamalloa E, González Alvarado S, Bereciartu Irastorza P. Síndrome de delección 22q11: un fenotipo en expansión. *Neurología.* 2009;24:69–71.
6. Gothelf D, Frisch A, Michaelovsky E, Weizman A, Shprintzen RJ. Velo-Cardio-Facial Síndrome. *J Ment Health Res Intellect Disabil.* 2009;2:149–67.
7. Robin NH, Shprintzen RJ. Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.2. *J Pediatr.* 2005;147:90–6.

Amaya Sainz de los Terreros^{a,*} y Álvaro Cecilio^b

^a Servicio de Endocrinología, Hospital García Orcoyen, Estella, Navarra, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital García Orcoyen, Estella, Navarra, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: amaya_st@hotmail.com

(A. Sainz de los Terreros).

doi:10.1016/j.endonu.2010.09.011

Manejo del hipotiroidismo secundario a inhibidores de la tirosina quinasa: descripción del tratamiento en tres escenarios clínicos distintos

Management of hypothyroidism secondary to tyrosine kinase inhibitors: description of treatment in three distinct clinical settings

El desarrollo farmacológico de los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) es relativamente reciente, y actualmente constituyen el tratamiento de primera o segunda línea de algunos tumores sólidos y hematológicos¹. Varios estudios han demostrado que los ITK son capaces de inducir alteraciones tiroideas entre el 30 y el 80% de los pacientes tratados, variando esta proporción según las series^{2–5}.

Los mecanismos propuestos para el desarrollo de hipotiroidismo durante el tratamiento con ITK son: atrofia tiroidea inducida por el fármaco de forma directa (tiroiditis-citotoxicidad frente a autoinmunidad) o inhibiendo su vascularización, depleción progresiva de las reservas tiroideas e inhibición de la captación de yodo.

Existen recomendaciones para el manejo del hipotiroidismo inducido por ITK⁶ pero ninguno está basado en evidencia científica sino en observaciones de la práctica clínica habitual y en estudios retrospectivos. Presentamos 3 distintos escenarios clínicos de hipotiroidismo inducido por ITK valorado en nuestras consultas externas.

Caso 1

Mujer de 62 años con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal (GIST) metastásico. Inicialmente en tratamiento con imatinib (sin presentar alteración de la función tiroidea), que se cambió por fracaso terapéutico a sunitinib 50 mg vo c/día durante 4 semanas y descanso de 2 semanas (régimen 4-2). En la analítica extraída durante la tercera

semana del cuarto ciclo presentaba hipotiroidismo subclínico asintomático (TSH 7,90 uUI/mL FT₄ 1,2 ng/dL FT₃ 32 pg/mL) con anticuerpos antitiroideos (AcAT) negativos, por lo que se remitió a consultas externas de endocrinología para valoración. Como la analítica era de la tercera semana del ciclo, se programó analítica para el inicio y el final del siguiente ciclo. La analítica del día 1 del ciclo tras las 2 semanas de descanso fue normal (TSH 4,00 uUI/mL FT₄ 1,4 ng/dL FT₃ 3,9 pg/mL AcAT negativos) y la analítica del último día del ciclo fue compatible con hipotiroidismo subclínico asintomático sin criterios de tratamiento (TSH 6,80 uUI/mL FT₄ 1,4 ng/dL FT₃ 3,6 pg/mL AcAT negativos), repitiéndose este patrón en los 2 ciclos siguientes, por lo que se decidió observación clínica sin tratamiento sustitutivo.

Caso 2

Mujer de 44 años con diagnóstico de timoma pleural ectópico estadio IV. Inicialmente en tratamiento con sunitinib 50 mg vo c/día (uso compasivo) en régimen 4-2, que se redujo al finalizar el tercer ciclo por crisis hipertensiva (previo al tratamiento era normotensa). No tenía analítica de la función tiroidea previa al final del tercer ciclo. En su primera visita a la consulta de endocrinología presentaba analítica del final del tercer ciclo compatible con hipotiroidismo subclínico (TSH 12,80 uUI/mL FT₄ 1,0 ng/dL FT₃ 2,6 pg/mL) y AcAT negativos. La paciente estaba en tratamiento con sunitinib 25 mg vo a días alternos (sin descanso), y enalapril 20 mg vo. Refería astenia moderada a intensa, además de ganancia ponderal no cuantificada e intolerancia al frío. Se inició tratamiento con levotiroxina (LT4) 125 mcg vo c/día porque estaba en tratamiento continuo sin descanso, y por tanto no se podía valorar la función tiroidea al inicio ni al final del ciclo. En la décimo segunda semana de tratamiento con LT4 presentaba normofunción tiroidea (TSH 4,50 uUI/mL FT₄ 1,4 ng/dL FT₃ 3,0 pg/mL AcAT negativos) e importante mejoría de la clínica asténica. Por tanto, se continuó con el mismo tratamiento sustitutivo.