

secundario resulta difícil. La presencia de adenopatías cervicales, la edad avanzada de la paciente y los antecedentes neoplásicos nos pueden orientar hacia un tumor metastásico, aunque el diagnóstico de certeza lo dará la positividad para tiroglobulina en el caso del carcinoma anaplásico<sup>7</sup>. En nuestro caso, la edad de la paciente, el rápido crecimiento del bocio previamente conocido, y la consistencia pétreas eran más sugerentes de carcinoma anaplásico que de metástasis. Habitualmente el diagnóstico de metástasis tiroideas suele corresponder a estudios avanzados de la enfermedad y su pronóstico suele ser de pocos meses de vida<sup>5</sup>. Aunque el tratamiento sea paliativo, la cirugía tiroidea puede mejorar los síntomas y la calidad de vida de estos pacientes.

En conclusión, ante un paciente con antecedentes neoplásicos y un nódulo tiroideo se recomienda la necesidad de realizar una evaluación citológica por punción aspiración por aguja fina para descartar posible origen metastásico<sup>7</sup>.

## Agradecimientos

Al Dr. Miguel Paja Fano por su gran ayuda al realizar este y muchos otros trabajos.

## Bibliografía

1. Lam KY, Io CY. Metastatic tumors of the thyroid gland: a study of 79 cases in Chinese patients. *Arch Pathol Lab Med*. 1998;122:37-41.
  2. Haugen BR, Nawaz S, Cohn A, Shroyer K, Bunn PA, Liechty DR, et al. Secondary malignancy of the thyroid gland: a case report and review of the literature. *Thyroid*. 1994;4:297-300.
  3. Erdogan G, Cesur Y, Unal M, Ortac F, Balci M. Choriocarcinoma metastasis in the thyroid gland. *Thyroid*. 1994;4:301-3.
  4. Nakhjavani MK, Gharib H, Goellner JR, Van Heerden JA. Metastasis to the thyroid gland. A report of 43 cases. *Cancer*. 1997;79:574-8.
  5. Papi G, Fada G, Corsello SM, Corrado S, Rossi ED, Radighieri E, et al. Metastasis to the thyroid gland: prevalence, clinicopathological aspects and prognosis: a 10 year experience. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66:565-71.
  6. Lin J, Weng H, Ho Y. Clinical and pathological characteristics of secondary thyroid cancer. *Thyroid*. 1998;8:149-53.
  7. Owens C, Basaria S, Nicol TL. Metastatic breast carcinoma involving the thyroid gland diagnosed by fine-needle aspiration: a case report. *Diagn Cytopathol*. 2005;33:110-5.
- Nerea Egaña <sup>a,\*</sup>, Catalina Socias <sup>b</sup>, Tomasso Matteucci <sup>b</sup>, Ismene Bilbao <sup>c</sup>  
y Mariano Alvarez-Coca <sup>c</sup>
- <sup>a</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Zumárraga, Zumárraga, Guipúzcoa, España  
<sup>b</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Bidasoa, Irún, Guipúzcoa, España  
<sup>c</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Donostia, Donostia-San Sebastián, Guipúzcoa, España
- \* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [nereaega@yahoo.es](mailto:nereaega@yahoo.es) (N. Egaña).
- doi:10.1016/j.endonu.2011.09.009

## Paciente con diabetes e hipoacusia

### Patient with diabetes and impaired hearing

Presentamos el caso de una mujer de 34 años remitida para valoración de su diabetes mellitus (DM). Sus antecedentes personales eran: hipoacusia bilateral, otitis media crónica izquierda, pre-excitación anteroseptal asintomática con coronarias normales, y DM diagnosticada a los 24 años por hiperglucemia leve. Entre sus antecedentes familiares destacaban: abuela materna con DM y epilepsia; madre con DM desde los 21 años e hipoacusia; tío materno con DM e hipoacusia, y un hermano diabético diagnosticado a los 30 años también con hipoacusia. La madre había fallecido durante un episodio de hipoglucemia, y la abuela a los 36 años durante una crisis comicial (fig. 1).

Fue tratada inicialmente con hipoglucemiantes orales (metformina y sulfonilureas), y en los últimos 4 años con insulina, siempre con mal control glucémico. No refería complicaciones metabólicas agudas o crónicas. La exploración física fue normal con un índice de masa corporal de 23 Kg/m<sup>2</sup>. En las exploraciones complementarias se objetivó: hemoglobina glucosilada 7,9%, péptido C 0,22 ng/ml (valores de referencia: 1,00-4,00), y anticuerpos anti-descarboxilasa del ácido glutámico (GAD65), anti-citoplasma de células pancreáticas (ICA), anti-tirosina-fosfatasa (IA-2) y anti-insulina negativos. Teniendo en

cuenta los antecedentes familiares y los datos de su DM, se realizó un estudio genético del ADN mitocondrial (mtDNA) en sangre (leucocitos). Empleando el método de secuenciación directa del gen tRNA<sup>Leu</sup> (ácido ribonucleico transferente), se detectó la mutación 3243A > G en mtDNA con unos niveles aproximados de heteroplasmia del 31%. Por el método de PCR-RFLP (reacción en cadena de la polimerasa y polimorfismos del tamaño de los fragmentos de restricción mediante detección microfluídica en Bionalyzer 2100 [Los Ángeles, EE.UU.]), la heteroplasmia fue del 30%. Se diagnosticó de diabetes e hipoacusia de herencia materna (MIDD), iniciándose tratamiento con coenzima Q10 150 mg/día, y optimizando la terapia insulínica. No se realizó biopsia muscular para el estudio de la cadena respiratoria ni para la detección de fibras rojas rasgadas puesto que se trataba de una prueba invasiva y no aportaba datos adicionales en cuanto al diagnóstico y al tratamiento. Como comorbilidades asociadas al síndrome, se confirmó una hipoacusia perceptiva con umbral medio a 65 decibelios (dB) en el oído derecho y una hipoacusia mixta con umbral perceptivo medio a 65 dB en el oído izquierdo. Presentaba un impedimento auditivo monoaural estimado derecho del 63%, monoaural estimado izquierdo del 95% y biaural estimado del 65%. El fondo de ojo y el ecocardiograma fueron normales, y la microalbuminuria normal.

Se dedujo que su hermano, madre, tío y abuela eran portadores de la mutación 3243A > G. Su madre y abuela habían

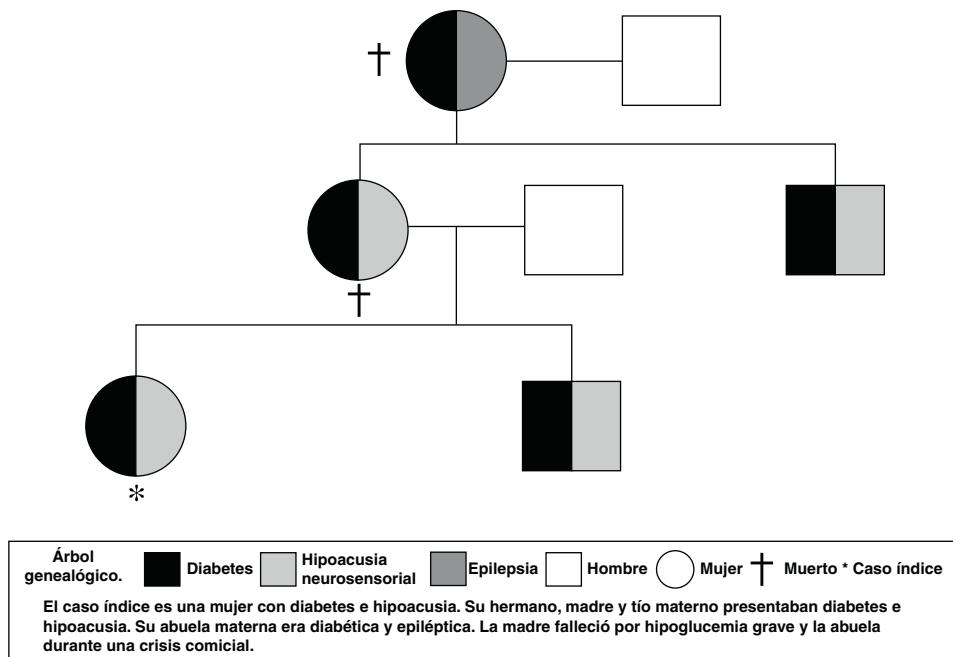


Figura 1 Árbol genealógico del caso descrito.

fallecido por complicaciones asociadas a la misma. Se realizó consejo genético a la paciente y se recomendó estudio genético del hermano y el tío.

La diabetes mitocondrial<sup>1</sup> representa entre el 0,2 y el 2% de todas las formas de diabetes. Su herencia es materna. La mutación causante más frecuente es la 3243A>G (sustitución de adenina por guanina en la posición 3243) del gen tRNA<sup>Leu</sup> del mtDNA. Existen de 2 a 10 copias de mtDNA por célula (poliplasmia). En este tipo de síndrome coexisten copias de mtDNA mutado y no mutado en la misma célula (heteroplasmia). La proporción de mtDNA mutado y el tejido en que se encuentra condicionan el fenotipo. Si existen bajos niveles de heteroplasmia presentarán solo MIDD. A mayores niveles de heteroplasmia desarrollarán, además de lo anterior, el síndrome de MELAS (encefalomiopatía, epilepsia, acidosis láctica y episodios similares a ictus).

Las células con altas tasas de replicación tienden a seleccionar mitocondrias sanas (ej. leucocitos de sangre periférica), mientras que las células de baja tasa de replicación tienden a acumular mitocondrias anormales (por ejemplo, células musculares, células de la mucosa oral, y células del epitelio urinario). Es conveniente, por tanto, realizar el estudio de la mutación en estas últimas.

La diabetes mitocondrial tiene una penetrancia del 100%. La edad media de presentación es de 38 años. Mayores niveles de heteroplasmia condicionan un inicio más precoz. Se origina por una disminución de la secreción de insulina estimulada por la glucosa no mediada por mecanismo autoinmune<sup>2</sup>. La secuencia de acontecimientos<sup>3</sup> sería: 1) la sustitución de adenina por guanina en la posición 3243 del mtDNA produce una dimerización del tRNA que ocasiona una alteración de la aminoacetilación; 2) aumento de la degradación mitocondrial de las proteínas codificadas por el mtDNA; 3) reducción de la actividad de los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria; 4) reducción de

la síntesis de adenosín trifosfato (ATP); 5) disminución del cociente adenosín trifosfato/adenosín difosfato (ATP/ADP), y 6) reducción de la secreción de insulina (a través de los canales de potasio dependientes de ATP) e hipotéticamente apoptosis de las células β. Puede ser confundida tanto con una DM tipo 1, como con una DM tipo 2. Siempre requerirán insulina, habitualmente tras una media de 3,9 años de evolución. Suelen desarrollar complicaciones microvasculares<sup>4</sup> (retinopatía 8%, nefropatía 28%) y complicaciones macrovasculares<sup>4</sup> (cardiopatía isquémica 7%, enfermedad vascular periférica 4%). El tratamiento consiste en secretagogos de la insulina y posteriormente insulina. Debe evitarse la metformina por el elevado riesgo de acidosis láctica que presentan estos pacientes. El consumo de hidratos de carbono debe ser apropiado puesto que las hipoglucemias desencadenan episodios similares a ictus.

La hipoacusia neurosensorial<sup>4,5</sup> se presenta a una edad media de 33,2 años, antes, a la vez o después que la diabetes. Las estructuras del oído más afectadas son la estriá vascular y las células ciliadas. Condiciona una pérdida de audición progresiva y casi universal. Hay una mayor progresión en varones y en aquellos con mayor nivel de heteroplasmia. El tratamiento consiste en el implante coclear.

La miopatía se manifiesta como dolor y debilidad en miembros inferiores, y fibras rojas rasgadas en la biopsia del músculo esquelético.

La epilepsia es debida a la hiperexcitabilidad originada por el decremento energético. Para su tratamiento se deben evitar aquellos fármacos que disminuyan los niveles de L-carnitina (benzodiacepinas, ácido valproico, fenitoína, fenobarbital) y emplear en su lugar propofol, si es necesario. Pueden aparecer episodios similares a ictus, también denominados «ictus metabólicos», por aumento del ácido láctico en la zona que ocasiona un descenso del pH y un aumento del flujo sanguíneo. En la arteriografía no se demuestra oclusión de los grandes vasos cerebrales y no presentan un límite

territorial específico. Pueden ser desencadenados por hipoglucemia, fiebre o enfermedad intercurrente.

Pueden desarrollar proteinuria<sup>6</sup> que se suele confundir con una nefropatía diabética. Histológicamente presentan: glomeruloesclerosis focal y segmentaria, con glomérulos hialinizados y necrosis de los miocitos de las arteriolas y arterias pequeñas.

Otras alteraciones posibles en este síndrome son: síndrome de pre-excitación, hipertrofia del ventrículo izquierdo, miocardiopatía dilatada<sup>7</sup>, distrofia macular retiniana, pseudo-oclusión intestinal, alteraciones neuropsiquiátricas, acidosis láctica y complicaciones durante el embarazo (prematuridad, placenta ácreta)<sup>8</sup>.

El diagnóstico se basa en la realización de estudios moleculares en los que se pretende buscar la mutación del mtDNA. Se pueden emplear dos técnicas: secuenciación y PCR-RFLP.

El tratamiento consiste en la administración de coenzima Q10, que es un transportador de electrones de la cadena respiratoria, y actúa como un antioxidante, protegiendo a los fosfolípidos de la membrana celular y al colesterol de las lipoproteínas de baja densidad del daño oxidativo causado por los radicales libres. Su administración, a dosis de 150 mg/día, durante tres años retrasa la aparición de la insulopenia y de la pérdida de audición y reduce los niveles de lactato post-ejercicio<sup>9</sup>. Otros autores no han corroborado estos hallazgos<sup>10</sup>. Se deben usar con precaución las estatinas, pues disminuyen los niveles de coenzima Q10. Existen tratamientos adicionales que se han empleado en otros síndromes mitocondriales: arginina, L-carnitina y complejos multivitamínicos.

En conclusión, aunque la prevalencia de la diabetes mitocondrial en la población diabética es baja, es importante diagnosticarla por su diferente pronóstico y tratamiento. Se debe sospechar cuando existe una historia personal y/o familiar de diabetes y sordera, complicaciones microvasculares que no se correlacionan con la duración de la diabetes, y en todo paciente diabético delgado con autoinmunidad pancreática negativa.

## Bibliografía

1. Maassen JA, Jahangir RS, Janssen GM, Raap AK, Lemkes HH, t'Hart LM. New insights in the molecular pathogenesis of the

maternally inherited diabetes and deafness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35:385-96.

2. Salles JE, Kasamatsu TS, Dib SA, Moises RS. Beta-cell function in individuals carrying the mitochondrial tRNA leu (UUR) mutation. *Pancreas.* 2007;34:133-7.
3. Maassen JA, Hart L, Van Essen E. Mitochondrial diabetes. Molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes.* 2004;53: 103-9.
4. Guillausseau PS, Bassin P, Dubois-LaForgue D, Timsit J, Virally M, Gin H, et al. Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study. *Ann Intern Med.* 2001;9:721-8.
5. Uimonen S, Moilanen JS, Sorri M, Hukkanen IE, Majamaa K. Hearing impairment in patients with 3243A>G mtDNA mutation: phenotype and rate of progression. *Hum Genet.* 2001;108:284-9.
6. Jansen JJ, Maassen JA, van der Woude FJ, Lemmink HA, Van den Ouwendijk JM, t'Hart LM, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu(UUR)) gene associated with progressive kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:1118-24.
7. Majamaa-Voltti L, Peuhkurinen K, Korttalainen ML, Hukkanen IE, Majamaa K. Cardiac abnormalities in patients with mitochondrial DNA mutation 3243A>G. *BMC Cardiovasc Disord.* 2002;2:12.
8. Hosono T, Suzuki M, Chiba Y. Contraindication of magnesium sulfate in a pregnancy complicated with late-onset diabetes mellitus and sensory deafness due to mitochondrial miopathy. *J Matern Fetal Med.* 2001;10:355-6.
9. Suzuki S, Hinokio Y, Ohtomo M, Hirai M, Hirai A, Chiba M, et al. The effects of coenzyme Q10 treatment on maternally inherited diabetes mellitus and deafness, and mitochondrial DNA 3243 (A to G) mutation. *Diabetologia.* 1998;41:584-8.
10. Silvestre-Aillaud P, Vendan D, Paquis-Fluckinger V, Pouget J, Pelissier JF, Desneuelle C, et al. Could coenzyme Q10 and L-carnitina be a treatment for diabetes secondary to 3243 mutation of mtDNA? *Diabetologia.* 1995;38:1485-6.

Elena García\*, Raquel Sánchez, Myriam Partida, M. Luisa de Mingo, María Calatayud, Guillermo Martínez y Federico Hawkins

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elenagarciafer@hotmail.com (E. García).

doi:10.1016/j.endonu.2011.08.006

## Lupus, enfermedad de graves y vasculitis. A propósito de un caso

### Lupus, graves' disease, and vasculitis. A case report

La enfermedad tiroidea autoinmunitaria (ETAI), caracterizada por la presencia de anticuerpos dirigidos contra antígenos tiroideos, está asociada a una serie de trastornos reumatólogicos no-órgano específicos; tales como, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide y síndrome de Sjögren<sup>1,2</sup>. Por ejemplo, en la población general, la

prevalencia de hipotiroidismo subclínico (HSC, T4 normal con TSH elevada) es de 4,3%<sup>3</sup>; sin embargo, en pacientes con LES, esta prevalencia se eleva hasta 11-13%<sup>4,5</sup>. Asimismo, la prevalencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) en la población general es de 10-12%<sup>3,6</sup>, pero en los pacientes con LES se eleva a 17-23%<sup>4,5</sup>. En general, el hipotiroidismo clínico o subclínico es frecuente en los pacientes con LES, y representan más del 87,5% de las alteraciones de la función tiroidea en pacientes con LES<sup>5,7</sup>. Con respecto a la enfermedad de Graves (EG), esta es menos frecuente tanto en la población general (0,5%)<sup>3</sup> como en los pacientes con LES (1,7%)<sup>1</sup>.