

de casos registrados de adenomas hipofisarios en la NF1 es muy reducido, no se incluye en el listado de estos síndromes genéticos. De hecho se puede plantear la pregunta de si esta asociación es únicamente fortuita o si por el contrario está relacionada con la capacidad de la NF1 de favorecer la aparición de tumores.

La NF1 está causada por mutaciones del gen NF1 que codifica la neurofibromina, proteína con un efecto supresor tumoral ya que regula negativamente al protooncogen p21 ras. La pérdida de funcionalidad de la neurofibromina mutada incrementa la actividad de ras y, consecuentemente, de vías de señalización dependientes de esta como Raf/MEK/ERK (MAPK) y Akt/mTOR. Estas 2 vías interaccionan entre sí e intervienen de forma clave en la regulación de la proliferación y crecimiento celular¹¹. Estas alteraciones están implicadas en el amplio espectro de manifestaciones clínicas de la NF1, incluyendo la aparición de tumores³.

En los adenomas hipofisarios esporádicos no suelen observarse mutaciones en los genes de los síndromes genéticos antes mencionados. Por el contrario, en los últimos años, en su patogenia se están implicando alteraciones en las vías de señalización celular PI3 K/Akt/mTOR y Raf/MEK/ERK¹². En tal sentido, se ha observado aumento de la expresión de B-Raf y Akt en adenomas hipofisarios, así como incremento de la actividad de algunos componentes que se activan a partir de los mismos¹³.

Así pues, tanto en la patogenia de los tumores asociados a la NF1 como en los adenomas hipofisarios esporádicos parecen estar implicadas alteraciones comunes en determinados puntos de las vías de señalización celular, relacionadas con el crecimiento y la génesis tumoral. Pese a que hay pocos casos descritos de acromegalia u otros adenomas hipofisarios en la NF1, estos datos sugieren que esta asociación no sea puramente casual y aunque con escasa frecuencia esta enfermedad parece favorecer también la aparición de este tipo de tumores.

Bibliografía

1. Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genet Med.* 2010;12:1-12.
2. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics.* 2000;105:608-14.

3. Lodish MB, Stratakis CA. Endocrine tumours in neurofibromatosis type 1, tuberous sclerosis and related syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:439-49.
4. Duchowny MS, Katz R, Bejar RL. Hypothalamic mass and gigantism in neurofibromatosis: treatment with bromocriptine. *Ann Neurol.* 1984;15:302-4.
5. Fuqua JS, Berkovitz GD. Growth hormone excess in child with neurofibromatosis type 1 and optic pathway tumor: a patient report. *Clin Pediatr (Phila).* 1998;37:749-52.
6. Drake AJ, Lewis SP, Boffet E, Crowne EC. Growth hormone hypersecretion in a girl with neurofibromatosis type 1 and an optic nerve glioma: resolution following chemotherapy. *Horm Res.* 2000;53:305-8.
7. Drimmie FM, MacLennan AC, Nicoll JA, Simpson E, McNeill E, Donaldson MD. Gigantism due to growth hormone excess in a boy with optic glioma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53:535-8.
8. Kurozumi K, Tabuchi A, Ono Y, Tamiya T, Ohmoto T, Furuta T, et al. Pituitary adenoma associated with neurofibromatosis type 1: case report. *No Shinkei Geka.* 2002;30:741-5.
9. Main KM, Sehested A, Feldt-Rasmussen U. Pegvisomant treatment in a 4-year-old girl with neurofibromatosis type 1. *Horm Res.* 2006;65:1-5.
10. Josefson J, Listemik R, Fangusaro JR, Charrow J, Habiby R. Growth hormone excess in children with neurofibromatosis type 1 associated and sporadic optic pathway tumors. *J Pediatr.* 2011;158:433-6.
11. Gottfried ON, Viskochil DH, Couldwell WT. Neurofibromatosis Type 1 and tumorigenesis: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Neurosurg Focus.* 2010;28:E8.
12. Suojun Z, Feng W, Dongsheng G, Ting L. Targeting Raf/MEK/ERK pathway in pituitary adenomas. *Eur J Cancer.* 2011, doi:10.1016/j.ejca.2011.11.002.
13. Dworakowska D, Wlodek E, Leontiou CA, Igreja S, Cakir M, Teng M, et al. Activation of RAF/MEK/ERK and PI3 K/AKT/mTOR pathways in pituitary adenomas and their effects on downstream effectors. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16:1329-38.

Antoni Checa Garrido y Carlos del Pozo Picó*

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 11774cpp@comb.cat (C. del Pozo Picó).

doi:10.1016/j.endonu.2012.01.020

Hipogonadismo hipogonadotropo en un varón con síndrome de McCune-Albright

Hypogonadotropic hypogonadism in a male with McCune-Albright syndrome

El síndrome de McCune-Albright (SMA) es una condición heterogénea e infrecuente causada por la mutación postcigótica, somática y esporádica del gen GNAS que codifica la subunidad alfa estimuladora (α_s) del receptor acoplado a proteína G¹. Clínicamente, este síndrome consta de una tríada caracterizada por displasia fibrosa ósea, manchas café con leche y endocrinopatías hiperfuncionantes tales como

pubertad precoz, hipertiroidismo, exceso de hormona de crecimiento (GH), hiperprolactinemia e hipercortisolismo; sin embargo, con al menos 2 de 3 características clínicas se hace el diagnóstico de SMA^{1,2}.

Presentamos el caso de un paciente varón de 16 años de edad, natural y procedente de Mérida - Venezuela, sin antecedentes familiares de consanguinidad y con antecedentes personales de múltiples fracturas de fémur secundarias a displasia fibrosa poliostótica diagnosticada a los 3 años, quien consultó a la unidad de Endocrinología por presentar talla alta, refiriendo además cefalea holocraneana continua, de fuerte intensidad e hiposmia acentuada en los últimos años.

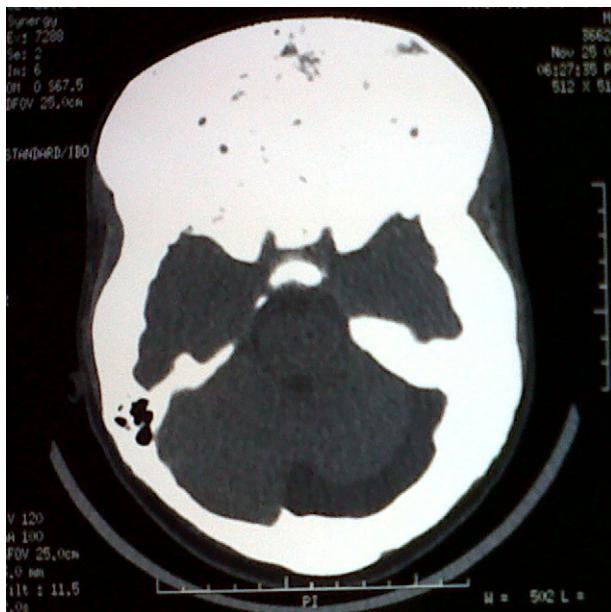


Figura 1 Imagen de tomografía computarizada del paciente descrito en que se observa un aumento de volumen de la masa ósea en bóveda craneana y estructuras de la región frontal, orbitaria y mastoidea compatibles con displasia fibrosa.

Al examen físico presentaba un peso de 93 kg (mayor del percentil 97), talla 183 cm (mayor del percentil 97), con un potencial genético de talla (suma de la talla de ambos padres + 12,5 cm/2) de 169 ± 10 cm, índice de masa corporal (IMC) de $26,6 \text{ kg/m}^2$ y presión arterial $120/70 \text{ mmHg}$. Se evidenció manchas café con leche de 5,5 y 7 cm de diámetro en la región posterior del cuello y en el glúteo derecho, respectivamente, ambas de bordes irregulares. Además, mostraba deformidad craneofacial caracterizada por macrocefalia, prominencia frontal e hipertelorismo, y presencia de tutores externos en ambos miembros inferiores debido a múltiples fracturas. Destacaba distribución androide del vello corporal, con testes de 25 ml cada uno.

Se solicitaron análisis de laboratorio en los que se encontró una glucemia en ayunas normal, calcio: $8,8 \text{ mg/dL}$ (valor normal (VN): 8,7-10,3), magnesio $2,1 \text{ mg/dL}$ (VN: 1,40-2,40), fósforo $2,2 \text{ mg/dL}$ (VN: 2,7-4,5 mg/dL), hormona paratiroidea $35,1 \text{ pg/mL}$ (VN: 10-69), fosfatasa alcalina $1.396,1 \text{ UI/L}$ (VN: 98-271), somatotropina (GH) basal $7,1 \mu\text{g/L}$ (VN: 0-2,5), GH a las 2 horas postcarga con 75 gr de glucosa de $5,4 \mu\text{g/L}$ (VN: menor de 1), IGF-1 (del inglés, insulin-like growth factor): 725 ng/mL (VN: 72-385), tirotropina y tiroxina libre normales, cortisol basal $8,7 \mu\text{g/dL}$ (VN: 5-25), prolactina 57 ng/mL (VN hombres: 0-15), hormona folículoestimulante $0,35 \text{ mUI/mL}$ (VN: 0,7-11), hormona luteinizante $0,2 \text{ mUI/mL}$ (VN: 0,8-7,6) y testosterona total: $92,8 \text{ ng/dL}$ (VN: 286-1.511). La radiografía de mano y muñeca izquierda reveló una edad ósea de 15 años. Además, se solicitó tomografía computarizada, observándose aumento de volumen de la masa ósea en bóveda craneana y estructuras de la región frontal, orbitaria y mastoidea compatibles con displasia fibrosa, y engrosamiento de los huesos de la región sellar lo cual no permitió una adecuada visualización de la hipófisis (fig. 1). No se pudo realizar

resonancia magnética hipofisaria con gadolinio debido al uso de tutores externos y clavos endomedulares en miembros inferiores. Se indicó, por tanto, campimetría computarizada que mostró índices de confiabilidad y umbral foveal normal bilateral; sin embargo, en el campo visual del ojo derecho se observó una discreta disminución de la sensibilidad retiniana, mancha ciega aumentada de tamaño y escotoma focal temporal superior compatible con lesión prequiasmática de dicho ojo. Por su parte, el ojo izquierdo presentó una discreta disminución de sensibilidad retiniana, con mancha ciega de tamaño normal y sin escotomas.

En vista de los hallazgos clínicos, analíticos y pruebas de imagen se indicó octreotide LAR 20 mg mensual, cabergolina 0,5 mg 2 veces a la semana, undecanoato de testosterona 1.000 mg trimestral, y ácido zoledrónico 5 mg anual. El paciente se reevaluó al cabo de 3 meses, refiriendo mejoría leve de la cefalea y evidenciando un valor de GH basal de $2,4 \mu\text{g/L}$, GH a las 2 horas postcarga con 75 g de glucosa: $2,5 \mu\text{g/L}$, IGF-1 basal: 105 ng/mL , prolactina: 37 ng/mL , testosterona total: 1.290 ng/dL y fosfatasa alcalina: $1.126,2 \text{ UI/L}$. Ante estos resultados se aumentó la dosis de octreotide LAR a 30 mg mensual, manteniendo igual el resto de las indicaciones médicas.

Este paciente presentaba un SMA debido a la coexistencia de displasia fibrosa poliostótica, manchas café con leche y endocrinopatías como exceso de GH e hiperprolactinemia. La prevalencia de esta enfermedad se desconoce, pero se estima que sea de 1/100.000 a 1/1.000.000 de nacidos vivos, siendo más frecuente en el sexo femenino¹. Por su parte, la displasia fibrosa puede ser monostótica cuando compromete un solo hueso o poliostótica cuando compromete más de 2 huesos, siendo la primera forma más frecuente y evidenciándose en el 7% de los tumores benignos óseos^{1,2}.

Aproximadamente, el 20% de los pacientes que cursan con SMA presentan exceso de GH, observándose en los mismos una elevada prevalencia de hiperprolactinemia concomitante (71-92%). El 33% de ellos es debido a un microadenoma de hipófisis, y el resto a hiperplasia de las células mamosomatotropas³. El exceso de GH es particularmente deletéreo en pacientes con SMA debido a que puede acelerar la displasia fibrosa, especialmente en los huesos craneofaciales, pudiendo provocar pérdida de la visión y la audición³. El tratamiento de primera línea ante el exceso de GH y la hiperprolactinemia es médico, a través del uso de análogos de somatostatina y agonistas del receptor D2 de dopamina, ya que en caso de presentarse adenomas hipofisarios el tratamiento quirúrgico (transesfenoidal) no es efectivo debido al engrosamiento masivo de la base del cráneo como consecuencia de la displasia fibrosa craneofacial³; sin embargo, cabe mencionar que la respuesta al tratamiento médico con cabergolina y octreotide LAR en este grupo de pacientes suele ser consistente pero inadecuada, no alcanzando en la mayoría de los casos los criterios de control hormonal⁴. De acuerdo al consenso de criterios de curación de acromegalia publicado en el año 2010, se considera que existe control de la enfermedad cuando los niveles de GH al azar son menores de $1 \mu\text{g/L}$, con niveles normales de IGF-1 para sexo y edad. En caso de discrepancias entre estas pruebas se recomienda determinar GH 2 horas sobre-carga con 75 g de glucosa cuyo valor debe ser inferior a $0,4 \mu\text{g/L}$ ⁵. Destacamos que este paciente al ser reevaluado 3 meses después de instaurada la terapéutica con octreo-

tide LAR presentó un valor de GH basal de 2,4 µg/L, con una GH a las 2 horas postcarga de 2,5 µg/L, lo cual a pesar de tener un IGF-1 normal, manifestó una respuesta inadecuada al análogo de somatostatina y motivó el incremento de la dosis a 30 mg mensual.

La endocrinopatía más frecuente en el SMA es la pubertad precoz, pero se han descrito de manera excepcional algunos casos de hipogonadismo central en ambos sexos^{6,7}. En el paciente descrito, la causa debe ser adquirida, ya que presenta buena virilización y un volumen testicular adecuado. Destaca en la anamnesis funcional la hiposmia, la cual frecuentemente se asocia a hipogonadismo en el síndrome de Kallman, pero en este caso, posiblemente se deba a la esclerosis craneal severa que oblitera el cartílago cribiforme del hueso etmoides lesionando por consiguiente las fibras olfatorias. Si bien es cierto que este paciente presentaba hiperprolactinemia, sus concentraciones no eran tan elevados como para explicar el hipogonadismo, por lo cual es probable que la causa pudiera estar asociada a la lesión de las células gonadotropas debido a la displasia fibrosa de la silla turca.

En cuanto a la displasia fibrosa, esta ocurre por mutación del gen GNAS, y cursa con proliferación y diferenciación anormal de los osteoblastos en conjunto con un aumento de la actividad osteoclástica. Además, esta mutación se asocia con un aumento en la expresión del factor de crecimiento fibroblástico 23, el cual incrementa la excreción renal de fosfato, provocando hipofosfatemia y agravando el defecto de mineralización ósea^{2,8}. Destacaremos que en este paciente se evidenció una leve hipofosfatemia al momento de su ingreso. Basado en el conocimiento fisiopatológico de la enfermedad, ha tomado vigencia en los últimos años el uso de bifosfonatos en pacientes con displasia fibrosa, siendo el pamidronato y el ácido zoledrónico los agentes más utilizados^{9,10}. El pronóstico de la enfermedad polostótica suele ser bueno; sin embargo, en pacientes con SMA que cursan con exceso de GH este tiende a empeorar². El seguimiento se hace en base a marcadores de recambio óseo como la fosfatasa alcalina, los cuales están elevados en presencia de actividad de la enfermedad, y tienden a disminuir en respuesta al tratamiento antiresortivo².

Bibliografía

- Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:12.
- Chapurlat RD, Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22:55-69.
- Akintoye S, Chebli C, Booher S, Feuillan P, Kushner H, Leroith D, et al. Characterization of gsp-mediated growth hormone excess in the context of McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5104-12.
- Horvath A, Stratakis CA. Clinical and molecular genetics of acromegaly: MEN1, Carney complex, McCune-Albright syndrome, familial acromegaly and genetic defects in sporadic tumors. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008;9:1-11.
- Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3141-8.
- Chung KF, Alaghband-Zadeh J, Guz A. Acromegaly and hyperprolactinemia in McCune-Albright syndrome—evidence of hypothalamic dysfunction. *Am J Dis Child.* 1983;137:134-6.
- Shires R, Whyte MP, Avioli LV. Idiopathic hypothalamic hypogonadotropic hypogonadism with polyostotic fibrous dysplasia. *Arch Intern Med.* 1979;139:1187-9.
- Razzaque MS. The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5:611-9.
- Plotkin H, Rauch F, Zeitlin L, Munns C, Travers R, Glorieux FH. Effect of pamidronate treatment in children with polyostotic fibrous dysplasia of bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4569-75.
- Mansoori LS, Catel CP, Rothman MS. Biphosphonate treatment in polyostotic fibrous dysplasia of the cranium: case report and literature review. *Endocr Pract.* 2010;16:851-4.

Marcos M. Lima-Martínez*, Victor Gil, Maracelly Mederico y Roald Gómez-Pérez

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marcoslimamedical@hotmail.com (M.M. Lima-Martínez).

doi:10.1016/j.endonu.2012.01.023

Hipoglucemia facticia

Factitious hypoglycemia

La hipoglucemia se define como un nivel de glucosa plasmática inferior a 50 mg/dl¹. No obstante, dependiendo de donde se mida la glucosa (sangre venosa o capilar) la definición de hipoglucemia puede variar. El punto de corte del nivel de glucosa que desencadena la respuesta fisiológica a la hipoglucemia y los síntomas derivados de esta también pueden tener variaciones. El diagnóstico de hipoglucemia se basa en la tríada de Whipple: baja concentración de glucosa en sangre, síntomas de hipoglucemia y mejoría de los síntomas una vez se normaliza la glucemia. Los síntomas de hipoglucemia se dividen en adrenérgicos: taquicardia, pal-

pitaciones, temblores, sudoración, palidez y ansiedad, y no adrenérgicos o neuroglucopénicos: hambre, cefalea, debilidad, alteraciones visuales, confusión, letargia, convulsiones e incluso coma¹. La causa más frecuente en nuestro medio es el tratamiento hipoglucemante (hipoglucemiantes orales e insulina). Otras posibles causas son: la insuficiencia renal terminal, sepsis, déficits hormonales, grandes tumores mesenquimales, insulinoma, enfermedades metabólicas congénitas, etc. En ocasiones se detectan niveles plasmáticos de glucosa en rango de hipoglucemia sin que se acompañen de manifestaciones clínicas. Tales casos pueden deberse a una inadecuada percepción de los síntomas de hipoglucemia o a una «falsa hipoglucemia». A continuación, se presenta el caso de un paciente con una causa poco común de hipoglucemia.