

Ante una hipereosinofilia debe descartarse su origen clonal y persistir en la búsqueda de posibles alteraciones clonales hematológicas que pueden aparecer tras meses o años de evolución del proceso.

Ángel Segura Huerta, Beatriz Romera Barroso^a, Ana Yuste Izquierdo y Jorge Aparicio Urtasún

Servicios de Oncología Médica y ^aMedicina Interna. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

- Oliver JS, Deol I, Morgan DL, Tonk VS. Chronic eosinophilic leukemia and hypereosinophilic syndromes. *Cancer Genet Cytogenet* 1998; 107: 111-117.
- Vriese AS, Kips JC, Vogelaers DP, Vandewoude H, Cuvelier CA, Colardyn FA. Pitfalls in the diagnosis of hypereosinophilic syndrome: a report of two cases. *J Intern Med* 1997; 241: 165-170.
- Bain BJ. Eosinophilic leukaemias and the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 1996; 95: 2-9.
- Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994; 83: 2759-2779.
- Goh KO, Ho FS, Tso SC, Ma J. Is hypereosinophilic syndrome a malignant disease? *Cancer* 1985; 55: 2395-2399.
- Troxell ML, Mills GM, Allen RC. The hypereosinophilic syndrome in acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1984; 54: 1058-1061.
- Ruiz Argüelles GJ. Laboratory measurement of human cytokines. *J Int Fed Clin Chem* 1995; 7: 12-15.
- Owen WF, Rotherberg ME, Peterson J, Weckler PF, Silberstein D, Sheffer AL et al. Interleukin 5 and phenotypically altered eosinophils in the blood patients with hypereosinophilic syndrome. *J Exp Med* 1989; 170: 343-348.
- Menssen HD, Renkl HJ, Rieder H, Bartelt S, Schmidt A, Notter M. Distinction of eosinophilic leukaemia from idiopathic hypereosinophilic syndrome by analysis for Wilms' tumour gene expression. *Br J Haematol* 1998; 101: 325-334.
- Calvo R, Ribera JM, Milla F, Granada I, Orts M, Battle M et al. Leucemia aguda mielomonocítica con eosinofilia e inversión del cromosoma 16, estudio de 6 casos. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 182-185.

Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 asociada con carcinoma tímico. Estudio clínico y genético de un caso

Sr. Editor: El carcinoma tímico es una neoplasia con unos 150 casos publicados desde su descripción¹, el 25% de ellos asociados al síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1)². Caracterizado por su incidencia en varones, la ausencia de producción hormonal y su comportamiento agresivo, el tumor tímico se detecta habitualmente por los síntomas locales o como un hallazgo radiológico^{3,4}, de forma simultánea o posterior al MEN1. Presentamos un caso en el que el diagnóstico del carcinoma precedió 5 años al del MEN1. Aportamos su estudio clínico, bioquímico, radiológico y genético, este último todavía novedoso en esta asociación.

Varón de 37 años diagnosticado 5 años antes de un tumor carcinoma tímico al consultar por dolor torácico e intervenido en dos ocasiones. En la primera se resecó una masa de 9,5 cm diagnosticada de carcinoma tímico con infiltración vascular, por lo que recibió radioterapia. Tres años después se reintervino una recidiva local, y a los 2 años se evidenció una nueva masa mediastínica de 1,5 cm en la TC, con un tumor de 1,5 cm en la suprarrenal izquierda y una imagen de 2 cm en la cola pancreática. El estudio



Fig. 1. Imagen tardía (3 h) de la gammagrafía de paratiroides con ^{99m}Tc-MIBI. Hipercaptación sugestiva de adenoma paratiroides inferior derecho. Se visualizan ambos lóbulos tiroideos con un área hipercaptante en la mitad inferior del lóbulo derecho (flecha), y sobre ellos las glándulas salivales en el macizo facial.

bioquímico realizado al paciente demostró una hipercalcemia asociada, no presente anteriormente, por lo que nos consultó. Su padre y dos tíos paternos habían fallecido de hemorragias digestivas, con historia previa de úlcus. El paciente estaba asintomático, salvo una leve pirosis; no refería síntomas de hipoglucemia, nefrolitiasis, alteración del ritmo intestinal ni lipomas cutáneos. La exploración física no presentaba hallazgos. La calcemia era de 11,83 mg/dl (VN: 8-10,4), con fosforemia de 0,77 mg/dl (VN: 2-4,5), PTH de 373 pg/ml (VN: 10-60) y calcioria elevada. La cortisoluria era normal (72 µg/24 h), así como la función tiroidea, la gonadal y las cifras de IGF-I, prolactina, actividad de renina, aldosterona y DHEA. El ácido 5-hidroxiindolacético urinario estaba mínimamente elevado (10,5 mg/24 h; VN < 10). La gastrina fue de 144 pg/ml (VN < 100) con respuesta parcial a la secretina (pico de 177). La cromogranina A (CgA) fue de 108,3 ng/ml (VN: 18-98), el péptido intestinal vasoactivo (VIP) de 13 pm (VN < 0,3), y el polipéptido pancreático (PP) de 138 pM (VN < 100). La RM de sila turca fue normal y en la gammagrafía con ^{99m}Tc-MIBI se veía una hipercaptación en polo inferior derecho tiroideo (fig. 1). El rastreo con octreótida marcada indicaba una acumulación del trazador en la región paracardíaca derecha y en la cola pancreática. El estudio molecular del gen MEN1 (11q13) realizado por secuenciación automática, con cebadores específicos de ADN flanqueantes de todos los exones del gen⁵, detectó una mutación en el exón 7, con cambio de G por A en el codón 341 (Trp341STOP) que originaba un truncamiento en la proteína menin.

El MEN1 clásico incluye tumores paratiroides, pancreáticos e hipofisarios. La asociación de tumores carcinoides, suprarrenales y lipomas cutáneos es menos frecuente, y su expresión fenotípica no se correlaciona con las alteraciones genéticas descritas desde la fecha de identificación del gen responsable⁶. Nuestro paciente carecía de afección hipofisaria, pero tenía un tumor suprarrenal y el carcinoma tímico era previo a la expresión del MEN. Además, el hiperparatiroidismo había progre-

sado rápidamente, con evidencia gammagráfica de una paratiroides tumoral dominante como dato más llamativo. Todos estos hallazgos lo convierten en un caso excepcional en su presentación y evolución. El tumor pancreático, probable origen de los marcadores elevados (incluido el VIP asintomático, probablemente no bioactivo) se interpretó como un gastrinoma en función de la gastrina basal y su respuesta parcial tras secretina. Destaca la visualización del tumor carcinoide y el pancreático con octreótida, ya descrito anteriormente⁷, y propuesto como prueba de elección. Otros autores sugieren la utilidad de emplear el ^{99m}Tc-MIBI con esa función^{8,9}, pero en nuestro paciente no fue útil, probablemente por la gran captación paratiroides. Por último, destaca la alteración genética hallada, distinta de otras publicadas¹⁰. En conclusión, de acuerdo con estos datos parece indicado vigilar la posible aparición de un carcinoma tímico en el seno de un MEN1, tanto como de un MEN1 en el caso de un carcinoma tímico, y plantea la necesidad de realizar tiectomía profiláctica en la cirugía paratiroides de los casos con MEN1.

Miguel Paja Fano, Fernando Goñi Goicoechea, Alfredo Yoldi Arrieta y J. Ramón Elorza Olabegoya

Sección de Endocrinología. Departamento de Medicina Interna. Hospital de Basurto. Bilbao. Vizcaya.

- Rosai J, Higa E. Mediastinal endocrine neoplasm of probable thymic origin related to carcinoid tumor. Clinicopathologic study of 8 cases. *Cancer* 1972; 29: 1061-1074.
- Teh BT. Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med* 1998; 243: 501-504.
- Martínez Cerezo FJ, Garreta J, González T, Paridiña M, Galle P, Miralbes M. Carcinoide tímico asociado con neoplasia endocrina múltiple tipo 1. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 21-23.
- Kondo R, Yamada T, Makiuchi A, Numanami H, Takasuna K, Machida E et al. A case of thymic carcinoid with multiple endocrine neoplasia type 1. *Kyobu Geka* 1999; 42: 875-888.
- Agarwal SK, Kester MB, Debelenko LV, Heppner C, Emmert-Buck MR, Skarulis MC et al. Germline mutations of the MEN1 gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and relatives. *Hum Mol Genet* 1997; 7: 1169-1175.
- Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Oluferimi S-E, Collins F, Emmert-Buck MR et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1. *Science* 1997; 276: 404-407.
- Satta J, Ahonen A, Parkkila S, Leinonen L, Apaja-Sarkkinen M, Lepojarvi M et al. Multiple endocrine neoplasia-associated thymic carcinoid tumour in close relatives: octreotide scan as a new diagnostic and follow-up modality. Two cases reports. *Scand Cardiovasc J* 1999; 33: 49-53.
- Pérez-Monte JE, Brown ML, Clarke MR, Watson CG, Carte SE. Parathyroid hyperplasia, thymic carcinoid and pituitary adenoma detected with technetium-99m-MIBI in MEN type 1. *J Nucl Med* 1997; 38: 1767-1769.
- Mari C, Leon J, Farrerons J, Matías-Guiu X, Tembl A, Martin JC et al. Thymic carcinoid and parathyroid hyperplasia detection with ^{99m}Tc-MIBI in MEN type 1. *J Endocrinol Invest* 1999; 22: 803-807.
- Miyachi A, Sato M, Matsubara S, Ohye H, Kihara M, Matsusaka K et al. A family of MEN1 with a novel germline missense mutation and benign polymorphisms. *Endocr J* 1998; 45: 753-759.