

requerimientos de insulina<sup>3</sup> y con supresión importante de glucagón<sup>2</sup>. Su utilización como tratamiento post-operatorio en enfermedad metastásica puede reducir la progresión de la enfermedad<sup>8</sup>.

Los regímenes quimioterápicos que incluyen interferón alfa, estreptozotocina, doxorubicina y 5-fluoracilo han conseguido respuestas dispares; en algunas series la respuesta bioquímica o radiológica se ha conseguido hasta en el 50% de los casos<sup>1,3</sup>. En casos de enfermedad metastásica, con fracaso previo del tratamiento quimioterápico, el tratamiento con everolimus ha demostrado ser eficaz en la estabilización de la enfermedad<sup>9</sup>.

La supervivencia está condicionada por la presencia de metástasis a distancia, la edad y el grado histológico<sup>10</sup>. En dos de las series más amplias publicadas, la supervivencia media en casos de enfermedad metastásica al diagnóstico fue de 4,9 años<sup>3</sup> y la supervivencia global a 5 años del 76%<sup>1</sup>.

## Bibliografía

- Kindmark H, Sundin A, Grandberg D, Dunden K, Skogseid B, Janson ET, et al. Endocrine pancreatic tumors with glucagon hypersecretion: a retrospective study of 23 cases during 20 years. *Med Oncol*. 2007;24:330–7.
- Van Beek AP, de Haas ERM, van Vloten WA, Lips CJM, Roijers JFM, Canninga-van Dijk MR. The glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema: a clinical review. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:531–7.
- Wermers RA, Fatourech V, Wynne AG, Kvols LK, Lloyd RV. The glucagonoma syndrome: clinical and pathology features in 21 patients. *Medicine*. 1996;75:53–63.
- Echenique-Elizondo M, Tuneu A, Elorza JL, Martínez de Lizardury I, Ibáñez J. Síndrome del glucagonoma y pseudoglucagonoma. *Cir Esp*. 2004;76:318–24.
- Pujol R, Wang CE, el-Azhary RA, Su WPD, Gibson LE, Schroeter AL. Necrolytic migratory erythema: clinicopathologic study of 13 cases. *Int J Dermatol*. 2004;43:12–8.
- Vauleon E, Egrettau J, Boucher E, Desfourneaux V, Bretagne JF, Raoul JL. Glucagonoma: a recent series of 7 cases. *Bull Cancer*. 2004;91:637–40.
- Vinik AI, Woltering EA, Warner RPP, Caplin M, O'Dorisio TM, Wiseman GA, et al. NANETS Consensus Guidelines for the Diagnosis of Neuroendocrine Tumor. *Pancreas*. 2010;39:713–34.
- Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al., PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009;27:4656–63.
- Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Kvols LK, Rougier P, Ruszniewski P, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:69–76.
- Bilimoria KY, Talamonti MS, Tomlinson JS, Stewart AK, Winchester DP, Ko CY, et al. Prognostic score predicting survival after resection of pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg*. 2008;247:490–500.

Raquel Guerrero Vázquez<sup>a,\*</sup>, Rosario Oliva Rodríguez<sup>a</sup>, Juan Ignacio Cuenca Cuenca<sup>b</sup>, Felicia Sánchez Alberdi<sup>c</sup> y Elena Navarro González<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Investigación Biomédica de Sevilla, Sevilla, España

<sup>b</sup> Unidad de Gestión Clínica de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Investigación Biomédica de Sevilla, Sevilla, España

<sup>c</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Investigación Biomédica de Sevilla, Sevilla, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico:

[raquel.guerrero.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:raquel.guerrero.sspa@juntadeandalucia.es)

(R. Guerrero Vázquez)

doi:10.1016/j.endonu.2010.10.013

## Déficit parcial de ACTH asociado a esclerosis múltiple

### Partial adrenocorticotropin hormone deficiency associated with multiple sclerosis

La insuficiencia suprarrenal secundaria aislada es una entidad poco frecuente, salvo en los casos asociados a tratamiento esteroideo prolongado<sup>1</sup>. En adultos se relaciona con traumatismos craneales o hipofisitis linfocítica de probable origen autoinmune. Presentamos el caso de una paciente con déficit parcial de hormona adrenocorticotropa (ACTH) asociado a esclerosis múltiple (EM), asociación no descrita previamente en la literatura. La EM es una enfermedad neurodegenerativa de gran heterogeneidad clínica producida por un proceso inflamatorio desmielinizante del sistema nervioso central de probable origen autoinmune, siendo la

primera causa de discapacidad por enfermedad en adultos jóvenes.

Mujer de 39 años con historia de dos episodios de días de duración de focalidad neurológica, el último de ellos hace un año, por lo que había sido estudiada realizándose resonancia magnética cerebral y cervical que objetivó múltiples lesiones de sustancia blanca. Estos hallazgos eran compatibles con enfermedad desmielinizante, cumpliendo los criterios diagnósticos de EM<sup>2</sup>. Se inició en ese momento tratamiento con bolos de corticoides y, posteriormente, tratamiento con copolímero A.

Acude un año después a la consulta refiriendo mareos frecuentes, astenia e intolerancia al calor. Aporta una analítica realizada coincidiendo con dicha clínica que evidencia una glucemia basal de 48 mg/dl. Afirma que los síntomas ceden con la ingesta y refiere que comenzaron previo al inicio del tratamiento con copolímero A. Actualmente no sigue ningún tratamiento. A la exploración física: talla 162 cm, peso

**Tabla 1** Resultados de las pruebas funcionales.

Sobrecarga oral de glucosa (75 g)						
Glucemia (mg/dL)	Basal: 82			A los 120 min: 67		
Estimulación con ACTH (Test de Synacthen®)						
	Basal	30 min		60 min		
Cortisol (mcg/dL)	4,4	14,2		19,2		
ACTH (pg/mL)	23	—				
DHEA (mcg/dL)	166					
Prueba de hipoglucemia insulínica						
	Basal	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min
Cortisol (mcg/dL)	5,0	4,2	4,1	7,2	12,8	7,8
ACTH (pg/mL)	20	19	19	38	27	22
GH (ng/mL)	0,3	0,2	0,3	8,2	8,7	3
IGF-1 (ng/mL)	230					
Glucemia	85	34				

57 kg, IMC 21,7, tensión arterial 90/60 mmHg, sin otros datos de interés.

Las pruebas complementarias realizadas mostraron un hemograma y una bioquímica normales, glucemia 82 mg/dL, insulina 7,67 mcUI/mL (9,3-29,1), HOMA 1,5, péptido C 1,8 ng/mL (1-1,5), TSH 1,3 mcUI/mL (0,3-5), T4L 1 ng/dL (0,8-1,7), IGF-1 195 ng/mL (109-284), ACTH 16 pg/mL (9-54), cortisol 3,3 mcg/dL (6,5-21), DHEA 166 mcg/dL (80-350). Se realizó la prueba de sobrecarga oral con 75 g de glucosa que descartó la existencia de una pre-diabetes. Ante la sospecha de una insuficiencia suprarrenal, se realizó la prueba de estimulación con ACTH con respuesta en el límite bajo de la normalidad. Los anticuerpos anti-suprarrenal fueron negativos. Teniendo en cuenta el nivel de cortisol basal bajo con ACTH normal, se realizó una prueba de hipoglucemia insulínica para descartar una insuficiencia suprarrenal secundaria. Los resultados se exponen en la [tabla 1](#). La respuesta de GH estaba dentro del rango de normalidad. En tiempo 60' el cortisol basal respondió ligeramente, pero de forma global se observó que la ACTH y el cortisol apenas se modificaron tras la hipoglucemia intensa (34 mg/dL a los 30 minutos) controlada con glucómetro. Se demostró, por tanto, una insuficiencia parcial de secreción de ACTH o insuficiencia suprarrenal secundaria parcial. Se realizó una nueva resonancia magnética, sin hallarse alteraciones a nivel hipofisario. Los anticuerpos antihipofisarios fueron positivos ([fig. 1](#)). Se inició tratamiento con hidrocortisona, inicialmente a 20 mg/día repartido en tres dosis, con desaparición de la sintomatología. Por otra parte, no ha presentado nuevos brotes de EM tras un año de seguimiento.

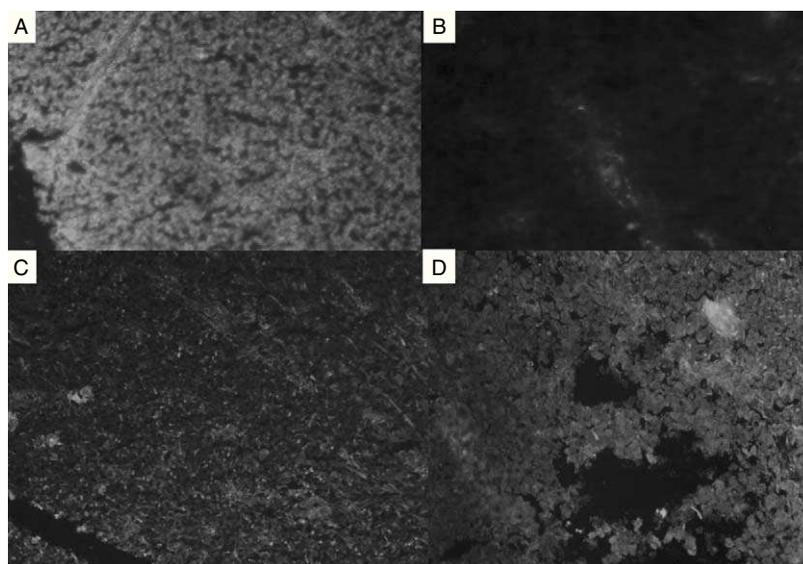
## Discusión

Existen diferentes causas de hipoglucemia de ayuno en el paciente no diabético, entre ellas la insuficiencia suprarrenal y el déficit de hormona de crecimiento, por lo que deben incluirse dentro del diagnóstico diferencial. La insuficiencia suprarrenal secundaria aislada en el adulto se atribuye a etiología autoinmune en los casos en que se ha descartado

su origen traumático. Suele debutar con síntomas inespecíficos como astenia, anorexia, pérdida de peso y tendencia a la hipoglucemia. Se ha publicado su asociación a otras enfermedades como infertilidad primaria, enfermedad de Crohn, miastenia gravis, poliquistosis renal, ataxia espino-cerebelosa tipo 3 e hipertensión intracraneal idiopática, la mayoría de ellas de probable origen autoinmune<sup>3</sup>.

El cortisol plasmático basal es la prueba de elección como despistaje de insuficiencia suprarrenal; cuando es > 18 mcg/dL se excluye el diagnóstico. Con valores entre 3 y 8 es necesario realizar el test de estimulación con 250 µg de ACTH, que sería normal si el cortisol a los 30 minutos es > 21, límite algo mayor que para descartar la insuficiencia primaria. Sin embargo, una respuesta normal no excluiría el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal secundaria. El test de la hipoglucemia insulínica es la prueba más fiable para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal secundaria, siendo además el mejor predictor de la capacidad de secreción de ACTH en respuesta al estrés<sup>1</sup>. El tratamiento se basa en la sustitución con glucocorticoides, controlando de forma fundamentalmente clínica la respuesta al tratamiento.

La participación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) ha sido estudiada en enfermedades autoinmunes, entre ellas en la EM. Mason et al<sup>4</sup> compararon ratas con baja respuesta del eje HPA al estrés con otras con respuesta normal, objetivando que las primeras eran más susceptibles a la encefalitis alérgica experimental, modelo *in vitro* la desmielinización por mecanismo inmune. Asimismo, también se constató experimentalmente la importancia de la activación del eje para la recuperación tras la desmielinización. Por tanto, en un principio se planteó la posibilidad de que los pacientes con EM pudieran tener una hipoactividad del eje que les haría más susceptibles a padecer la enfermedad. Sin embargo, en estudios posteriores se ha hallado una activación crónica del eje<sup>5</sup>; incluso se ha planteado su implicación pronóstica, de modo que una mayor hiperactivación se asocia a las formas de peor pronóstico<sup>6</sup>. En las placas desmielinizantes podría producirse una descarga de sustancias



**Figura 1** Anticuerpos antihipofisarios (inmunofluorescencia indirecta, sobre hipófisis de mono, kit «euroimmun»). A) Control positivo. B) Control negativo. C y D) Caso problema.

inflamatorias que actuarían sobre las neuronas que regulan la producción de CRH, influyendo secundariamente en el resto del eje. Otra posible explicación sería la afectación hipotalámica existente en la EM, como se ha demostrado en estudios anatomopatológicos<sup>7</sup>, o por la interrupción o la desmielinización de las vías relacionadas con la regulación de CRH. No obstante, si bien se ha objetivado que los pacientes con EM muestran una mayor activación de las neuronas productoras de CRH comparado con controles sanos, las lesiones activas hipotalámicas, en cambio, se correlacionan con una menor activación de las neuronas CRH e hipoactividad del eje, lo que iría en contra de esta última hipótesis<sup>8</sup>.

A pesar de que el origen del déficit aislado de ACTH es en muchos casos desconocido, se considera de mecanismo autoinmune. En nuestra paciente, la presencia de otra enfermedad autoinmune nos hace plantear esta etiología como posible causante del déficit de ACTH. La positividad de los anticuerpos antihipofisarios parece ir a favor de esta hipótesis, aunque por el momento estos anticuerpos no se han considerado buenos marcadores de la enfermedad por su baja sensibilidad y especificidad diagnóstica, así como por su variabilidad según el momento de la enfermedad y el método diagnóstico empleado para su detección<sup>9</sup>. La asociación de la EM con las enfermedades autoinmunes más frecuentes (artritis reumatoide, enfermedad tiroidea autoinmune, miastenia gravis, psoriasis) es bien conocida. La causa farmacológica en relación con el tratamiento con copolímero A es poco probable, dado que no cumple el criterio de temporalidad, habiendo aparecido los síntomas antes del inicio de este tratamiento. Por otra parte, exceptuando los tres bolos de metilprednisolona recibidos el año previo durante el brote de EM, la paciente no recibió tratamiento esteroideo por vía oral ni tópica. Otra posibilidad sería la supresión del eje secundaria a la afectación difusa del sistema nervioso central existente en la EM, bien por un mecanismo lesional de estructuras clave involucradas en el eje, o bien por un mecanismo inflamatorio desde las placas de desmielinización. En este sentido, los estudios

realizados<sup>5,10</sup> ponen de relieve la existencia de alteraciones del eje HPA en los pacientes con esclerosis múltiple que podrían ser relevantes en al menos un subgrupo de pacientes y que apoyarían la última hipótesis.

## Bibliografía

1. Reimondo G, Bovio S, Allasino B, Terzolo M, Angeli A. Secondary hypoadrenalism. *Pituitary*. 2008;11:147–54.
2. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald” criteria. *Ann Neurol*. 2005;58:840–6.
3. Andrioli M, Pecori G, Giraldi F, Cavagnini F. Isolated corticotrophin deficiency. *Pituitary*. 2006;9:289–95.
4. Mason D, MacPhee I, Antoni F. The role of the neuroendocrine system in determining genetic susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis in the rat. *Immunology*. 1990;70:1–5.
5. Erkut ZA, Hofman MA, Radid R, Swaab DF. Increased activity of hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurons in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 1995;62:27–33.
6. Then Bergh F, Kümpfel T, Trenkwalder C, Rupprecht R, Holsboer F. Dysregulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis is related to the clinical course of MS. *Neurology*. 1999;53:772–7.
7. Huitinga I, De Groot CJA, Van der Valk P, Kampherst W, Tilders FJ, Swaab DF. Hypothalamic lesions in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2001;60:1208–18.
8. Huitinga I, Erkut Z, van Beurden D, Swaab F. Impaired hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and more severe multiple sclerosis with hypothalamic lesions. *Ann Neurol*. 2004;55:37–45.
9. Moya Chimenti A, Álvarez Doforno R, Villaroel Bajo Á, Frutos R, Pallardo Sánchez LF, Álvarez Escolá C. Anticuerpos antihipofisis en pacientes con sospecha de hipofisitis autoinmune. *Endocrinol Nutr*. 2010;57:160–4.
10. Gold SM, Raji A, Huitinga I, Wiedemann K, Schulz KH, Heesen Ch. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity predicts disease progression in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2005;165:186–91.

Jordi A. Matías-Guiu<sup>a,\*</sup>, Ana Ramos-Leví<sup>b</sup> y Concepción Sanabria-Pérez<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jordimatiasguiu@hotmail.com](mailto:jordimatiasguiu@hotmail.com)

(J.A. Matías-Guiu)

doi:10.1016/j.endonu.2010.11.004

## Miocardiopatía catecolamínica desencadenada por un feocromocitoma

### Catecholamine-induced cardiomyopathy triggered by pheochromocytoma

El feocromocitoma es un tumor productor de catecolaminas que procede de las células cromafines del sistema nervioso simpático. Su prevalencia no es bien conocida, se estima que se presenta en 1-2/100.000 adultos/año, y supone un 0,3-1,9% de las causas secundarias de hipertensión arterial de la población general. Constituye una causa frecuente de incidentaloma suprarrenal, representando el 6,5% de dichos tumores<sup>1</sup>.

El aumento de las concentraciones sanguíneas de catecolaminas produce múltiples efectos en distintos órganos. La presentación clínica típica del feocromocitoma incluye cefalea, palpitaciones, sudoración e hipertensión arterial. Otras manifestaciones, como dolor abdominal, shock, síndrome de distrés respiratorio, edema pulmonar e hipertermia ocurren de forma menos frecuente. La elevación de catecolaminas puede provocar daño estructural y bioquímico en el miocardio. Esta afectación se denomina miocardiopatía catecolamínica.

Presentamos el caso de un feocromocitoma que se diagnosticó por una miocardiopatía catecolamínica y revisaremos brevemente la afectación cardíaca por catecolaminas.

Se trata de una mujer de 48 años, ex fumadora, con antecedentes personales de hipertensión de difícil control y dislipidemia en tratamiento, que ingresa en el servicio de Endocrinología y Nutrición de nuestro Hospital para estudio y control de un feocromocitoma.

En abril de 2008 acudió a Urgencias de otro hospital por un episodio de varios días de evolución caracterizado por crisis de dolor retroesternal opresivo, no irradiado, que no se modificaba con la inspiración profunda ni con los cambios posturales o cafinitrina sublingual. Refería un cuadro compatible con infección de vías respiratorias superiores desde hacía tres semanas, sin sensación distérmica ni fiebre termometrada. La exploración física (EF) fue normal y el ECG objetivó un ritmo sinusal a 75 lpm con ondas T picudas de V3 a V5 y onda T negativa en aVL. Se detectó leucocitosis de  $20,1 \times 10^9/L$ , elevación del fibrinógeno (447 mg/dL), glucemia 219 mg/dL, creatinina 1,63 mg/dL y un aclaramiento calculado (FG) de 36 mL/min, urea 56 mg/dL, CK 491 U/L, troponina T 3,63 ng/mL, colesterol total 283 mg/dL, c-HDL 85 mg/dL, c-LDL 183,6 mg/dL y triglicéridemia de 72 mg/dL. Ingresó en la UCI con el diagnóstico de síndrome coronario agudo. El ecocardiograma mostró hipo-

cinesia global del ventrículo izquierdo, más marcada a nivel de segmentos anteroseptales, medioapicales y posteromediales, con una FE del 40%. El cateterismo cardíaco mostró coronarias normales y una FE del 42%. Durante su estancia en la UCI se normalizaron los hallazgos del ECG, los marcadores de daño miocárdico y la función renal.

Una semana después se realizó un ecocardiograma que mostró una recuperación *ad integrum* y causó alta hospitalaria con los diagnósticos de miopericarditis, hipertensión y dislipidemia. Se pautó como tratamiento enalapril 5 mg/día y simvastatina 20 mg/día.

En junio de 2009 acude de nuevo a Urgencias del mismo hospital por presentar un cuadro de dos días de evolución de mal estado general, náuseas, vómitos, artralgias y fiebre de 37,8°C. Desde hacía 24 h presentaba palpitaciones y dolor retroesternal opresivo irradiado hacia ambos miembros superiores. Durante el último año había padecido varias crisis de hipertensión de difícil control, alternando con cuadros de sensación de desvanecimiento coincidiendo con medidas de presión arterial (PA) de 90/60 mmHg. Además, refería palpitaciones, insomnio, nerviosismo, cefalea, astenia y pérdida de 5 kg en los últimos 4 meses. No contaba piloerección ni sudoración.

En la EF destacaba un mal aspecto general y palidez cutánea. Presentaba una PA de 170/110 mmHg. El ECG mostró un ritmo sinusal a 90 lpm con descenso del ST en cara anterior e inferior. En el análisis de Urgencias destacaban: CK 757 U/L, troponina T 3,37 ng/mL, CK-MB 82 UI/L, creatinina 1,4 mg/dL (FG: 43 mL/min). La radiografía de tórax mostró hilos ingurgitados con redistribución vascular.

En el ecocardiograma se observó una hipocinesia grave de segmentos septal anterior, basal, inferior y posterior con función sistólica normal. Durante su estancia en la UCI permaneció clínicamente estable, desapareciendo el dolor y con tendencia a la hipotensión. Las enzimas cardíacas y la función renal se normalizaron. Ante la sospecha de un nuevo episodio de miopericarditis se inició tratamiento antiinflamatorio y se le dio el alta al Servicio de Medicina Interna donde, para descartar una neoplasia, se solicitó una tomografía computarizada toracoabdominal con contraste que descubrió una masa heterogénea en la glándula adrenal derecha de 44 mm de diámetro máximo. La gammagrafía con <sup>123</sup>I-MIBG mostró un aumento de captación en la glándula suprarrenal derecha y no se observaron alteraciones significativas en otras localizaciones.

Con estos resultados, la paciente fue remitida a nuestro centro para estudio y control de un posible feocromocitoma. En nuestro servicio la EF fue normal. Se solicitó en orina de 24 h: ácido vanilmandélico 25,4 mg/24 h (2,9-11), normetanefrina 3.615,3 µg/24 h (105-354), metanefrinas 4.376,7 µg/24 h (74-297), metanefrinas totales 8.380,8 µg/24 h (0-