

octreótido, verapamilo, y diazóxido⁸, aunque en general se recomienda abordaje quirúrgico en caso de hipoglucemias graves.

Otro grupo de pacientes en los que la pancreatometomía parcial revela a menudo nesidioblastosis en la pieza quirúrgica son aquellos pacientes sometidos a cirugía bariátrica que años después desarrollan hipoglucemias hipersinsulinémicas posprandiales.

Tampoco en estos está completamente definida la etiopatogenia del trastorno pero se han postulado varios mecanismos: la presencia de alteraciones previas en la función de la célula beta que habían permanecido enmascaradas y asintomáticas debido a la insulinoresistencia de la obesidad, o bien la hiperplasia patológica de las células beta en respuesta a determinados factores humorales que se ven aumentados tras el *by-pass* gástrico. Concretamente se ha visto un incremento excesivo del GLP-1 en respuesta a una comida mixta en individuos con esta complicación, comparados con sujetos sometidos a *by-pass* que no habían presentado hipoglucemias⁹.

Es posible que exista algún nexo patogénico común entre el NIPHS espontáneo y la nesidioblastosis secundaria a la cirugía bariátrica, aunque tal nexo es desconocido. Por ahora, únicamente se ha descrito un aumento de factores de crecimiento y receptores de factores de crecimiento en páncreas de pacientes de ambos tipos respecto a páncreas control¹⁰.

En definitiva, aunque la forma habitual de presentación del hiperinsulinismo es la hipoglucemia de ayuno, existen ciertos casos de hipoglucemias posprandiales, sobre todo cuando son graves y se acompañan de neuroglucopenia, que nos obligan a considerar la existencia de nesidioblastosis, no solo en pacientes intervenidos de cirugía bariátrica sino también como fenómeno espontáneo.

Bibliografía

1. Service FJ, Natt N, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, Andrews JC, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1582-9.
2. Dunne MJ, Kane C, Shepherd RM, Sanchez JA, James RF, Johnson PR, et al. Familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and mutations in the sulfonylurea receptor. *N Engl J Med.* 1997;336:703-6.
3. Won JG, Tseng HS, Yang AH, Tang KT, Jap TS, Lee CH, et al. A Clinical features and morphological characterization of 10 patients with noninsulinoma pancreatogenous hypoglycaemia syndrome (NIPHS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65:566-78.
4. Karnauchow PN. Nesidioblastosis in adults without insular hyperfunction. *Am J Clin Pathol.* 1982;78:511-3.
5. O'Shea D, Rohrer-Theurs AW, Lynn JA, Jackson JE, Bloom SR. Localization of insulinomas by selective intraarterial calcium injection. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:4501-5.
6. Service GJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med.* 2005;353:249-54.
7. Clancy TE, Moore Jr FD, Zinner MJ. Post-gastric bypass hyperinsulinism with nesidioblastosis: subtotal or total pancreatectomy may be needed to prevent recurrent hypoglycemia. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:1116-9.
8. Spanakis E, Gagnoli C. Successful medical management of status post-Roux-en-Y-gastric-bypass hyperinsulinemic hypoglycemia. *Obes Surg.* 2009;19:1333-4.
9. Goldfine AB, Mun EC, Devine E, Bernier R, Baz-Hecht M, Jones DB, et al. Patients with neuroglucopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4678-85.
10. Rumilla KM, Erickson LA, Service FJ, Vella A, Thompson GB, Grant CS, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis: histologic features and growth factor expression. *Mod Pathol.* 2009;22:239-45.

Teresa Antón Bravo*, Cristina Familiar Casado, Araceli Ramos Carrasco, Inmaculada Moraga Guerrero, Angel Luis Marco Mur

Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario de Móstoles, Móstoles, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

E-mail address: tantonb1978@hotmail.com

(T. Antón Bravo).

doi:[10.1016/j.endonu.2011.07.008](https://doi.org/10.1016/j.endonu.2011.07.008)

Insuficiencia mitral de etiología desconocida en paciente de 20 años

Mitral regurgitation of unknown etiology in a 20-year-old patient

Mujer de 20 años que acude a urgencias por presentar desde hacia 3 días un cuadro de ansiedad, palpitaciones, ortopnea y disnea paroxística nocturna. No presenta edemas en miembros inferiores, ni disminución de la diuresis. No refiere cefalea, ni hipersudación, ni cuadro infeccioso en los días previos. Como antecedentes destaca, enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) IIb, con amaurosis bilateral secundaria a angiomas retinianos múltiples desde los 14 años. No se

realizó el cribado y seguimiento del síndrome ya que por motivos personales la paciente decidió no acudir a las revisiones periódicas.

La exploración clínica destaca estado general regular. TA 125/70 mmHg; FC 120 lpm; SatO₂ 96% (FiO₂ 21%); Temperatura 36,5°. En la auscultación cardiaca se objetivan ruidos rítmicos, con soplo sistólico panfocal grado IV/VI, más audible en foco mitral e irradiado hacia axila. Resto de la exploración clínica por aparatos y sistemas dentro de la normalidad.

En el electrocardiograma se objetiva taquicardia sinusal a 120 lpm, sin alteraciones en la conducción auriculoventricular ni intraventricular, ni alteraciones en la repolarización. En el análisis practicado destaca NTproBNP de 2.948,7 pg/ml (Valores normales (VN): 0-125 pg/ml) y un CA 12,5 de 180,5

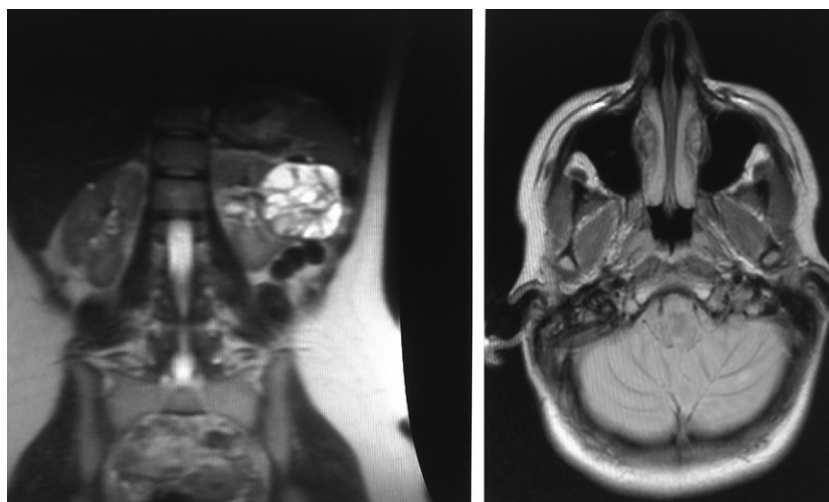


Figura 1 2A) RM abdominal axial. Tumoración quística heterogénea en riñón izquierdo, de $7,6 \times 6,2$ cm de diámetro. 2B) RM cerebral. Lesiones hipercaptantes, situadas en el hemisferio cerebeloso izquierdo, una de unos 5 mm y la otra más periférica de 3 mm, que corresponden a pequeños hemangioblastomas cerebelosos.

U/ml (VN 0-35 U/ml), ambos marcadores de congestión y de conocido valor pronóstico en la insuficiencia cardíaca. No se encuentran alteraciones destacables en el resto de parámetros estudiados. La función tiroidea, el perfil lipídico y los marcadores de autoinmunidad son normales. En la radiografía de tórax se observa una silueta cardíaca de tamaño normal con un patrón reticular bilateral sugerente de edema intersticial. Tras los hallazgos descritos, se realiza una ecocardiografía transtorácica, en la que destaca una ligera dilatación ventricular izquierda con FEVI (Fracción de eyección del ventrículo izquierdo) moderadamente deprimida (45%) (VN para su edad 60%) y una insuficiencia mitral grave grado IV/IV con válvula de aspecto normal (fig. 1A).

Ante el diagnóstico de insuficiencia mitral de etiología desconocida, ingresa en el servicio de Cardiología, iniciándose tratamiento con betabloqueante y diurético. En las primeras 48 horas de hospitalización, presenta ligera mejoría de la disnea, con mayor tolerancia al decúbito. Posteriormente, la paciente presenta crisis de ansiedad con sudoración profusa y palpitaciones realizándose electrocardiograma que muestra taquicardia sinusal a 135 lpm. Dado que se trata del primer episodio clínico de insuficiencia mitral, en paciente joven y con mejoría de la clínica, se sospecha origen secundario, solicitándose análisis con autoinmunidad y catecolaminas en orina que son positivas (ácido vanil mandélico $17,5$ mg/24 h (VN $2,9$ - $11,0$ mg/24 h), metanefrinas totales $3012,5$ μ g/24 h (VN 0 - 1000 μ g/24 h), normetanefrina $2987,5$ μ g/24 h (VN 105 - 354 μ g/24 h), catecolaminas totales $657,5$ μ g/24 h (VN 217 - 575 μ g/24 h), noradrenalina $467,5$ μ g/24 h (VN 23 - 105 μ g/24 h), dopamina $177,5$ μ g/24 h (VN 190 - 450 μ g/24 h).

Estos resultados indican la presencia de feocromocitoma y justifican el cuadro clínico. Con este diagnóstico de sospecha en contexto de síndrome de von Hippel Lindau, la paciente pasa a cargo de Servicio de Endocrinología. Se completa el estudio solicitándose RM abdominal y RM cerebral. En la primera, se objetiva una masa suprarrenal izquierda de $2,3$ cm de diámetro bien delimitada sugestiva de feocromocitoma (fig. 1B). Del mismo modo se informa de una tumoración quística heterogénea en riñón izquierdo,

de $7,6 \times 6,2$ cm de diámetro, en la glándula pancreática se aprecian numerosas formaciones con señal quística tanto en cabeza, cuello como en cola (fig. 2A). La RM cerebral muestra dos pequeñas lesiones hipercaptantes, situadas en el hemisferio cerebeloso izquierdo, una de unos 5 mm y la otra más periférica de 3 mm, que corresponden a hemangioblastomas cerebelosos (fig. 2B). Una vez realizado el diagnóstico de imagen se contacta con servicio de Urología para planear el abordaje quirúrgico. Se inicia la preparación preoperatoria con dosis crecientes de fenoxibenzamina hasta alcanzar los 20 mg/12 h. Posteriormente, la paciente presenta un cuadro de palpitaciones, objetivándose taquicardia sinusal que se controla con propranolol a dosis de 20 mg/12 h. Una vez alcanzada la estabilidad clínica se decide la intervención quirúrgica. Es intervenida 20 días después practicándose una nefrectomía radical y suprarrenalectomía por vía laparoscópica. La paciente no presenta complicaciones inmediatas, objetivándose una mejoría de las cifras tensionales, así como de las palpitaciones. El estudio anatómopatológico mostró un feocromocitoma y un carcinoma renal de células claras. Se solicita un estudio bioquímico posquirúrgico en el que se objetivó la normalización de las catecolaminas y metanefrinas en orina. Destacar que la paciente no presenta antecedentes familiares y que el análisis genético mediante MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) de ADN leucocitario mostró que la paciente es portadora de una delección del exon 3 del gen VHL en heterocigosis, no existiendo dudas sobre su predisposición al síndrome de VHL. Se concluye, dado que los familiares no están afectados, que es una mutación *de novo*. Posteriormente ingresó en Neurología por hipoestesia en hemisferio derecho siendo diagnosticada de hemangioblastoma intramedular (febrero 2011), en seguimiento por neurocirugía. Actualmente, la paciente se encuentra asintomática desde el punto de vista cardiovascular realizándose ecocardiografía de control en la que se objetiva ausencia de insuficiencia mitral y FEVI normal.

El síndrome de VHL es una enfermedad de origen genético de herencia autosómica dominante. El gen afectado es el VHL que se encuentra en el brazo corto de cromosoma

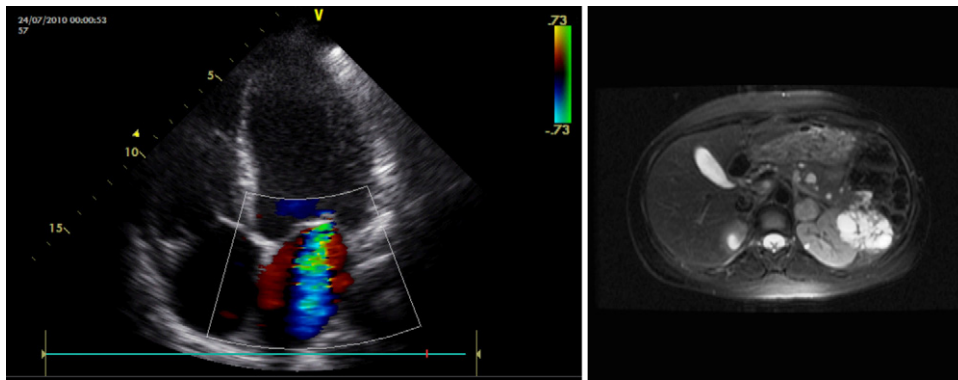


Figura 2 1A) Ecocardiografía transtorácica (plano apical 4C). Insuficiencia mitral. 1B) RM abdominal corte transversal. Masa suprarrenal izquierda de 2,3 cm de diámetro bien delimitada sugestiva de feocromocitoma (señalada con flecha roja).

3 (3p25-26)¹. Solo un 20% de casos con VHL es familiar, por tanto, existe gran número de mutaciones *de novo*. En cuanto a las manifestaciones de la enfermedad se incluye la presencia de hemangiomas retinianos (50%), cerebelos y medulares (30%), carcinoma de células renales (70%), feocromocitoma, tumores pancreáticos, policitemia (15%), etc. En este caso, la paciente presentaba como manifestaciones del síndrome: angiomas retinianos múltiples, feocromocitoma, carcinoma de células renales, hemangioblastomas cerebelosos y medulares. El feocromocitoma en el VHL tiene una presentación diferente que en el feocromocitoma aislado. Para el despistaje del mismo, se recomienda hacer pruebas bioquímicas anuales desde los 10 años a todo sujeto afecto de VHL. Éste aparece con una frecuencia aproximada del 10-20% según los estudios publicados. Es importante incidir en que hasta en la mitad de los casos será de carácter bilateral, aunque estos son raramente malignos. En cuanto a su presentación clínica, hay que destacar que hasta un tercio de los mismos se diagnostica en fase asintomática. Esto se explica por el seguimiento que se realiza a estos pacientes y porque son tumores con menor producción de catecolaminas que los feocromocitomas esporádicos². La afectación cardíaca puede ser la principal manifestación clínica del feocromocitoma en forma de miocardiopatía catecolamínica, debida al efecto tóxico de las catecolaminas y sus productos de oxidación sobre el miocardio, de forma directa o mediado por el receptor beta adrenérgico³. Las características clínicas de la miocardiopatía relacionada con el feocromocitoma incluyen: hipertensión arterial, cardiomiopatía hipertrófica o dilatada, insuficiencia cardíaca (por efecto directo de las catecolaminas en los pulmones que aumentan la permeabilidad capilar pulmonar, el tono venoso pulmonar y producen daño en el endotelio capilar pulmonar), aturdimiento miocárdico, alteraciones en el electrocardiograma, arritmias cardíacas y paro cardíaco⁴. El pronóstico de la cardiomiopatía catecolamínica asociada a feocromocitoma depende de la identificación precoz y del tratamiento. El reconocimiento de la cardiomiopatía por catecolaminas debida a feocromocitoma es impor-

tante, ya que su tratamiento difiere de otras formas de insuficiencia cardíaca, presentando mala tolerancia a los betabloqueantes. A este aspecto, hay que añadir que en la mayoría de casos, tras el tratamiento, el miocardio vuelve a la normalidad en unos meses. El tratamiento de elección del feocromocitoma es la cirugía, previo bloqueo alfa-adrenérgico, como sucedió en el caso presentado⁵.

Bibliografía

1. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003;361:2059-67.
2. Eisenhofer G, Walther MM, Huynh TT, Li ST, Bornstein SR, Vortmeyer A, et al. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1999-2008.
3. Brouri F, Findji L, Mediani O, Mougenot N, Hanoun N, Le Naour G, et al. Toxic cardiac effects of catecholamines: role of beta-adrenoceptor downregulation. *Eur J Pharmacol*. 2002;456: 69-75.
4. Kassim TA, Clarke DD, Mai VQ, Clyde PW, Mohamed Shakir KM. Catecholamine-induced cardiomyopathy. *Endocr Pract*. 2008;14:1137-49.
5. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4069-79.

Juan Caro^{a,*}, M. Inmaculada Navarro-Hidalgo^a, Clara Bonanad^b, José T. Real^a y Juan F. Ascaso^a

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universitat de Valencia, Valencia

^b Servicio de Cardiología, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universitat de Valencia, Valencia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juancaro84@gmail.com (J. Caro).

doi:10.1016/j.endonu.2011.10.004