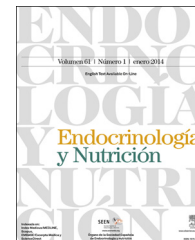




Endocrinología y Nutrición

www.elsevier.es/endo



CARTAS CIENTÍFICAS

Tumor carcinoide sobre teratoma ovárico quístico



Carcinoid tumor on cystic ovarian teratoma

Los tumores carcinoides ováricos son tumores extremadamente raros que asientan con gran frecuencia sobre un teratoma quístico. Estos pueden desarrollar un síndrome carcinoide en ausencia de metástasis hepáticas, al evitar la circulación enterohepática.

Presentamos el caso de una mujer de 59 años, con antecedentes de hipertensión arterial bien controlada con enalapril, y reflujo gastroesofágico tratado de forma crónica con omeprazol y cinitaprida, que refería episodios casi diarios de *flushing* facial iniciados 2 años antes. Eran autolimitados, de unos 5-10 min de duración y no seguían ningún patrón horario ni se relacionaban con la toma de medicamentos o alimentos. No se acompañaban de hiper o hipotensión arterial, cefalea, diarrea o broncoespasmo, pero sí refería palpitaciones durante los mismos. La paciente los diferenciaba respecto a los síntomas vasomotores que anteriormente había desarrollado tras la menopausia a los 52 años. Aquéllos consistían en sensación generalizada de calor no asociada a sudoración o eritema facial, que había desaparecido espontáneamente a los 55 años (2 años antes de iniciar la clínica actual). No refería síndrome constitucional asociado. La exploración física fue normal. Se solicitó determinación de calcitonina en sangre y metanefrinas, normetanefrinas y 5-hidroxiindolacético

en orina. Los valores de 5-hidroxiindolacético se mostraron repetidamente elevados junto con una elevación leve y discontinua de normetanefrinas (tabla 1). La calcitonina fue normal. Ante estos hallazgos se determinó cromogranina A en plasma, con un valor de 265 ng/ml ($N < 134$). Ante la sospecha de tumor carcinoide se realizó tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética toracoabdominal, que mostraron una lesión aneja axial derecha de 6 cm, informada como probable teratoma. Por otra parte, mediante ecografía pélvica transabdominal se observó una tumoración de $3,5 \times 4$ cm en relación con el ovario izquierdo. Ante la heterogeneidad de los resultados se solicitó una gammagrafía con ^{111}In -Pentetreotide (Octreoscan®), que mostró un foco de hipercaptación del trazador en región pélvica paramedial izquierda (fig. 1). Con el objetivo de mejorar la sintomatología mientras se planificaba la cirugía se inició tratamiento con análogo de somatostatina (lanreótido 60 mg cada 28 días por vía subcutánea profunda), con reducción en la frecuencia e intensidad de los episodios. Tras descartar afectación valvular cardíaca mediante ecocardiografía se realizó una anexectomía bilateral. En el estudio histológico se encontró un tumor carcinoide de tipo insular de bajo grado (G1) asentado sobre un teratoma quístico maduro en anejo izquierdo con Ki-67 1-2%, bajo índice mitótico y tinción positiva para cromogranina y sinaptofisina en el estudio inmunohistoquímico. El ovario derecho presentaba un teratoma maduro sin tumor carcinoide asociado. Tras la intervención desaparecieron los episodios de *flushing* y los niveles de 5-hidroxiindolacético y normetanefrinas se

Tabla 1 Concentración de metanefrinas, normetanefrinas y 5-hidroxiindolacético en orina

	Febrero 2009	Junio 2009	Noviembre 2009	Marzo 2010	Diciembre 2010	Marzo 2011
Metanefrinas; nmol/mgCr (N: 0-0,9)	0,9	0,7	0,6	0,8	0,4	0,7
5-OH-indolacético; nmol/mgCr (N: 0-34)	49	45	69,9	79	12	13
Normetanefrinas; nmol/mgCr (N: 0-2)	3,2	1,8	2,8	1,6	0,8	1,6

Intervención quirúrgica realizada en octubre de 2010.

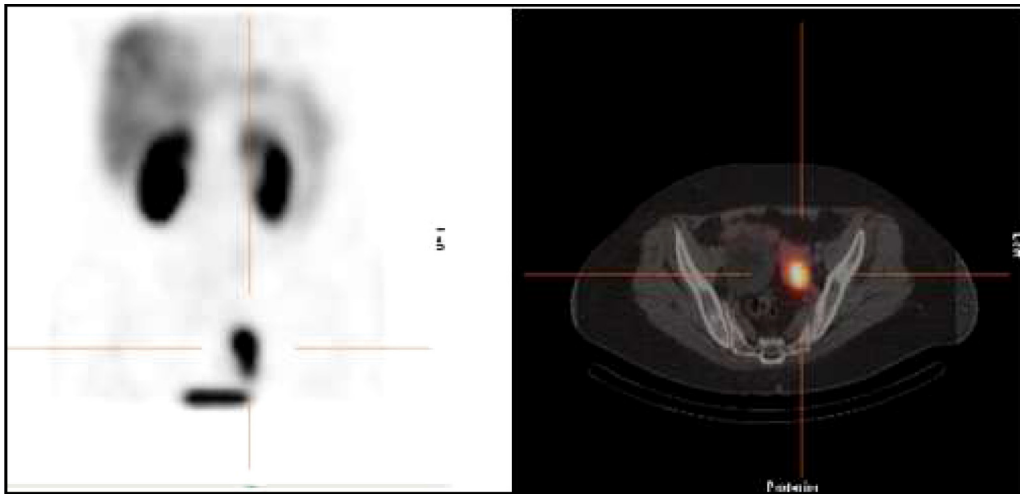


Figura 1 Octreoscan® cuerpo entero/SPECT-TAC abdomen.

normalizaron. El Octreoscan® y TAC a los 6 meses de la cirugía fueron normales. Aunque se produjo un marcado descenso en la concentración sérica de cromogranina A, esta permaneció ligeramente elevada (150-154 ng/dl; N < 134). Teniendo en cuenta que el resto de pruebas complementarias no hacían sospechar recidiva tumoral, se pensó en una interacción medicamentosa como origen de dicho aumento. Por ese motivo, se suspendió el tratamiento con omeprazol 3 semanas antes de las analíticas de control, normalizándose en esta ocasión la cromogranina A (63,3 y 37 ng/ml; N: 19,4-98,1). Tras 3 años desde la intervención quirúrgica la paciente continúa asintomática y las pruebas complementarias han sido normales hasta la fecha.

Los tumores carcinoides son poco frecuentes, con una incidencia anual aproximada de 8 casos por 100.000 personas¹. Únicamente el 1-2% de estos tumores tiene su origen en el tejido ovárico², donde frecuentemente asientan, como en el caso que presentamos, sobre un teratoma quístico o tumor dermoide³. Según ciertos estudios esto les confiere mejor pronóstico que aquellos que no asientan sobre un tumor germinal⁴.

Aunque la sintomatología del síndrome carcinoide es muy característica este solo se produce en un pequeño porcentaje de los tumores carcinoides. El tumor carcinoide ovárico insular, subtipo histológico que presentaba nuestra paciente, es el más frecuente y el único que se asocia con síndrome carcinoide hasta en un tercio de los casos^{5,6}.

En nuestro caso, la edad de la paciente nos obligaba a incluir la menopausia en el diagnóstico diferencial del *flushing*. Aunque en la mayoría de las mujeres los sofocos desaparecen de forma espontánea a los pocos años de la instauración de la menopausia, pueden persistir hasta en un 30% de las mujeres por encima de los 60 años, y en un 9% de aquellas de más de 70⁷. Sin embargo, en nuestra paciente los sofocos habían desaparecido a los 3 años de la menopausia, y nunca se habían acompañado de eritema facial como el que presentó posteriormente en el contexto del síndrome carcinoide.

La cromogranina A es una proteína que se encuentra en las vesículas neurosecretoras de las células de los

tumores neuroendocrinos. Actualmente se considera el mejor marcador bioquímico para el seguimiento de estos tumores debido a su alta sensibilidad⁸. Sin embargo, presenta menor especificidad, y existen diversas condiciones en las que puede elevarse ligeramente, como la insuficiencia renal o hepática. El uso crónico de inhibidores de la bomba de protones se considera la causa fundamental de elevación de cromogranina A sin relación con un tumor neuroendocrino. La disminución de la acidez conlleva a un aumento en la liberación de gastrina y a la hiperplasia de las células enterocromafines y consecuentemente al aumento de cromogranina A. En nuestro caso, la toma crónica de omeprazol dificultaba la interpretación de los valores de cromogranina A en el seguimiento. Tal como recomienda la literatura, se suspendió dicho tratamiento con la intención de obtener un valor fiable del marcador⁹.

Bibliografía

1. Buda A, Giuliani D, Montano N, Perego P, Milani R. Primary insular carcinoid of the ovary with carcinoid heart disease: Unfavourable outcome of a case. *Int J Surg Case Rep.* 2012;3: 59-61.
2. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg.* 2004;240: 117-22.
3. Davis KP, Hartmann LK, Kenney GL, Shapiro H. Primary ovary carcinoid tumors. *Gynecol Oncol.* 1996;61: 259-65.
4. Soga J, Osaka M, Yakuwa Y. Carcinoids of the ovary: An analysis of 329 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res.* 2000;19: 271-80.
5. Lenicek T, Tomas D, Soljacić-Vranes H, Kraljević Z, Klarić P, Kos M, et al. Strumal carcinoid of the ovary: Report of two cases. *Acta Clin Croat.* 2012;51:649-53.
6. Talerma A. Carcinoid tumors of the ovary. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1984;107:125-35.
7. Huang AJ, Grady D, Jacoby VL, Blackwell TL, Bauer DC, Sawaya GF. Persistent hot flushes in older postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2008;168:840-6.
8. Seregini E, Ferrari L, Bajetta E, Martinetti A, Bombardieri E. Clinical significance of blood chromogranin A

measurement in neuroendocrine tumors. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 2:S69–72.

9. Korse CM, Muller M, Taal BG. Discontinuation of proton pump inhibitors during assessment of chromogranin A levels in patients with neuroendocrine tumours. *Br J Cancer.* 2011;105:1173–5.

Mariana Tomé Fernández-Ladreda^{a,*},
Guillermo Martínez de Pinillos Gordillo^a,
Francisco Pichardo López de Haro^b y
María Victoria Cózar León^a

^a Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Valme, Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, Sevilla, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Valme, Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marianatomefl@yahoo.es

(M. Tomé Fernández-Ladreda).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2014.04.003>

A hidden cause of virilization in postmenopausal women



Una causa oculta de virilización en mujeres postmenopáusicas

Virilizing ovarian tumors are very infrequent, representing less than 0.2% of all cases of hyperandrogenism and less than 1% of ovarian tumors.¹ Two women with severe hyperandrogenism who turned out to have a Leydig cell tumor are reported.

Our first patient was a 50-year-old woman with a 5-year history of weight gain of 20 kg, secondary amenorrhea, acne, hirsutism and progressive virilization (male-pattern alopecia, clitoromegaly and deepening of the voice). On physical examination, she revealed moon facies, buffalo hump, thin and wrinkled skin and abdominal purple red striae. Ferriman–Gallwey hirsutism score was 18. Plasma ACTH and cortisol, and urinary free cortisol were increased. Hormonal assessment is summarized in Table 1. Very high testosterone, slightly high androstenedione (4.59 ng/mL, normal 0.3–3.5) but normal dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) levels (1.25 mcg/mL, normal 0.35–4.3) were detected. FSH and LH levels were 27.4 and 13.4 IU/L respectively (normal range for postmenopause 20–100 IU/L). Dexamethasone suppression tests (1 and 8 mg) were diagnostic of Cushing's disease; magnetic resonance imaging (MRI) revealed a 7 mm microadenoma in the right lateral margin of the pituitary gland, which was resected by transsphenoidal surgery. One month after surgery, she complained of no improvement of her symptoms. Remarkably high testosterone levels, slightly elevated androstenedione (3.89 ng/mL) but normal DHEA-S (2.15 mcg/mL) were found (Table 1). These findings could indicate either an ovarian origin of hyperandrogenism or persistence of Cushing's disease. Although other diagnoses, such as ovarian hyperthecosis, could not be excluded, the rapid onset and very high levels of androgens suggested an ovarian tumor. Pituitary MRI could match with either tumor persistence or postsurgical changes; neck, thorax and abdominal CT scan and pelvic transvaginal ultrasound failed to find any mass. Bilateral laparoscopic oophorectomy was performed. A pure Leydig cell tumor of 12 mm was found on histological examination of the left ovary. Alpha-inhibin immunohistochemical staining was found to be positive. Total and free testosterone levels returned to the

normal range (Table 1), and the patient referred improvement in her voice, hair loss, acne and hirsutism, together with development of hot flushes. As hormonal findings suggested persistent Cushing's disease, MRI was performed showing a focal area of low intensity signal on non-contrast T1 suggesting a remaining microadenoma. Some months later the patient finally agreed to a new transsphenoidal pituitary surgery; unfortunately, the adenoma was not found and hypercortisolism persisted (Table 1). A new MRI revealed a 3 mm microadenoma in the posterolateral right area of the pituitary; Gamma Knife radiosurgery was then delivered, with a maximum irradiation dose of 33.33 Gy. Along the following months the patient lost 10 kg, her general condition improved and hormonal levels finally normalized (Table 1).

The second patient was a 60-year-old woman referred to the Endocrinology clinic due to 5-year complaints of male pattern alopecia, hirsutism and deepened voice. Hormonal evaluation showed increased total (8.58 and 4.86 ng/mL) and free testosterone levels (16 and 13.7 pg/mL); gonadotropin levels were low for postmenopausal state (luteinizing hormone 2.5 IU/L, follicle-stimulating hormone 3.84 IU/L). Other androgens remained within the normal range: androstenedione 2.92 ng/mL, DHEAS 0.81 mcg/mL. A CT scan and transvaginal ultrasound revealed no enlargement or mass in abdomen or pelvis. Considering the differential diagnosis of ovarian hyperthecosis vs ovarian tumor both ovaries were removed. A Leydig cell tumor of 15 mm was found in the right ovary, with positive staining for alpha-inhibin. After surgery, free and total testosterone levels fell to 0.7 pg/mL and 0.22 ng/mL. The physical changes gradually reversed and she suffered hot flushes.

Virilizing ovarian tumors are an unusual cause of hyperandrogenism; however, rapidly worsening signs of virilization in a postmenopausal woman should prompt an urgent diagnostic work-up for an androgen-secreting tumor. Peripheral total testosterone higher than 2 ng/mL (>7 nmol/L), or 3–4 times higher than the upper limit of normal range may be a cut-off level for ovarian neoplasm suspicion.² One study has shown that testosterone level >8.67 nmol/L (2.5 ng/mL) had 100% sensitivity for ovarian neoplasm, together with 98% specificity.³ Our initial differential diagnosis also considered stromal hyperthecosis. Pure Leydig cell tumors typically occur in postmenopausal women, with hirsutism or virilization in 75% of cases. These tumors are typically small at presentation,¹ so imaging studies are often not useful for