

estimulada previas a la radioablación, las características histológicas y la uni- o bilateralidad del tumor ovárico, así como el pronóstico favorable o desfavorable durante el curso evolutivo de la enfermedad⁴.

En nuestro caso solo existía afectación tumoral unilateral en el ovario izquierdo con características teratomatosas; el RCT tras la terapia ablativa con radioyodo (¹³¹I) únicamente objetivó la captación en el lecho cervical y no enfermedad metastásica avanzada; por último, los niveles de tiroglobulina previos a la ablación tiroidea con radioyodo no resultaron excesivamente elevados (16 ng/ml). Además, tras 6 años de seguimiento clínico, la paciente permanece libre de posibles recidivas tumorales. Todo ello conduce a pensar que este caso posee las características clínicas propias de dos neoplasias primarias sincrónicas.

Aunque el manejo terapéutico del estruma ovárico maligno resulta controvertido, lo que sí es aconsejable es la realización de una ecografía cervical y la práctica de una PAAF tiroidea si se detecta algún nódulo tiroideo. La tiroidectomía total debiera recomendarse ante la mínima sospecha de un nódulo tiroideo maligno⁵.

La coexistencia sincrónica de un estruma ovárico maligno y un cáncer papilar de tiroides suele condicionar un pronóstico favorable, a diferencia de lo que puede acontecer en caso de enfermedad metastásica de uno u otro origen. El principal obstáculo a la hora de establecer recomendaciones sobre el manejo clínico de este sincronismo tumoral radica en su rareza y en la inexistencia de una evidencia científica sólida.

Bibliografía

1. Guanipa Sierra W, Fernández Catalina P, Álvarez Martínez M, Figueroa López R. *Struma ovarii* con histología maligna: un caso con carcinoma papilar de tiroides. *Endocrinol Nutr.* 2011;58:48–51.
2. Chan SW, Farrell KE. Metastatic thyroid carcinoma in the presence of struma ovarii. *Med J Australia.* 2001;175:373–4.
3. Leite I, Cunha TM, Figueiredo JP, Félix A. Papillary carcinoma arising in struma ovarii versus ovarian metastasis from primary thyroid carcinoma: A case report and review of the literature. *J Radiol Case Rep.* 2013;7:24–33.
4. Leong A, Roche PJR, Paliouras M, Rochon L, Trifiro M, Tamilia M. Coexistence of malignant struma ovarii and cervical papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4599–605.
5. McGill JF, Sturgeon C, Angelos P. Metastatic struma ovarii treated with total thyroidectomy and radioiodine ablation. *Endocr Pract.* 2009;15:167–73.

Pablo Fernández Catalina*, Antonia Rego Iraeta, Mónica Lorenzo Solar y Paula Sánchez Sobrino

Servicio de Endocrinología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pablo.fernandez.catalina@sergas.es (P. Fernández Catalina).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2016.05.002>

Opciones reproductivas en pacientes con osteogénesis imperfecta. A propósito de 2 casos de la misma familia con una nueva mutación en *COL1A1*



Reproductive options in osteogenesis imperfecta. A two cases report in the same family with a new mutation in *COL1A1*

La osteogénesis imperfecta (OI) es un trastorno genético caracterizado por fragilidad ósea debido generalmente a una mutación en los genes *COL1A1* o *COL1A2* que codifican para la cadena α del colágeno tipo 1, la principal proteína del hueso¹⁻⁴.

Describimos 2 pacientes afectados de OI (padre e hija), cuyo estudio genético reveló un cambio c.3607C>T (p.Gln1203*) en el gen *COL1A1* no descrito hasta ahora. Revisamos las posibles opciones reproductivas.

Caso 1

Varón de 55 años diagnosticado de OI tras nacer su hija afectada (fig. 1). Ha presentado al menos 10 fracturas hasta los 14 años y varias luxaciones. Ha sido diagnosticado de sordera mixta. Exploración: talla 158 cm, escleras azules, dientes normales, no presenta deformidades óseas. Analítica: calcio, fósforo y creatinina normales, 25OH-vitamina

D: 16 ng/ml, con PTHi: 65.,7 pg/ml (VN: 15-65) y calciuria en 24 h: 260 mg.

Densidad mineral ósea medida por densitometría (DEXA): T-score medio en columna lumbar (CL) -2,2 (-3,7 en L4). Se recomendó tratamiento con alendronato más calcio y vitamina D con buena respuesta (T-score en CL tras 4 años de tratamiento -0,9).

El estudio genético reveló mutación en gen *COL1A1*: c.3607C>T (p.Gln1203*).

Caso 2

Mujer de 21 años, hija del paciente número 1, diagnosticada de OI al nacimiento. Durante su gestación se detectaron tibias incurvadas y retraso del crecimiento intrauterino (peso al nacer: 2 kg). Presentó su primera fractura a los 4 días de vida, y varias posteriormente, sobre todo en los miembros inferiores, hasta los 16 años.

A los 7 años la DEXA mostró una Z score -2,83 en CL; recibió pamidronato intravenoso y posteriormente alendronato oral hasta los 14 años, con ascenso de Z score en CL hasta +1,2, manteniéndose normal desde entonces. Exploración: talla 157 cm, escleras azules, dientes normales, no presenta deformidades y la audición es normal.

Por su preocupación sobre la forma de herencia de su enfermedad y sus opciones con vistas a una futura maternidad, se hizo estudio genético dirigido, que confirmó que

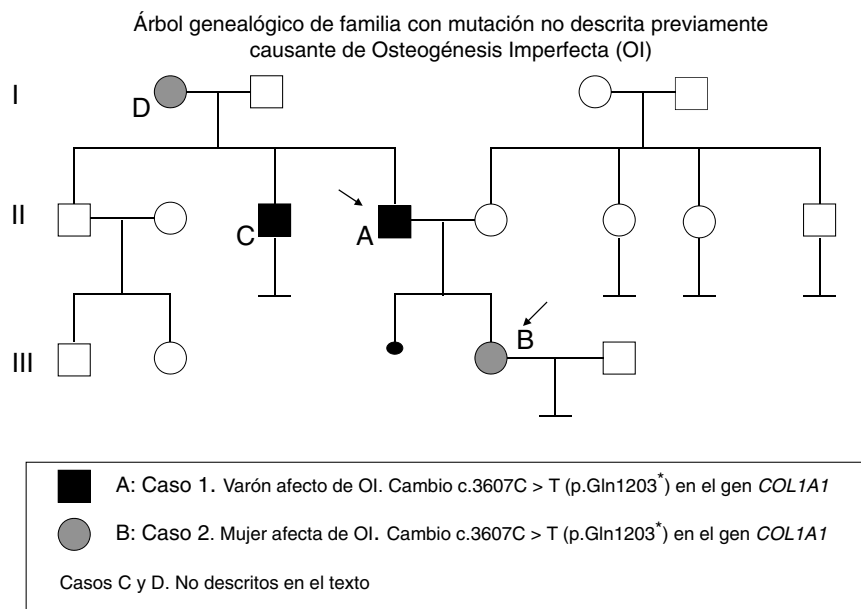


Figura 1 Árbol genealógico de familia con mutación no descrita previamente causante de osteogénesis imperfecta (OI).

es portadora de la mutación detectada previamente en su padre. Se realizó asesoramiento genético.

La fragilidad ósea es la característica principal de la OI, determinando múltiples fracturas sin traumatismo o con traumatismo mínimo, y deformidades progresivas en los casos más graves. Otros signos son talla baja, escleras azules, dentinogénesis imperfecta e hipoacusia en adultos.

El diagnóstico suele ser precoz. En niños y adolescentes los bifosfonatos intravenosos han demostrado eficacia en reducir fracturas, mejorar el dolor, la movilidad y talla final. Sin embargo, muchos pacientes llegan a adultos sin diagnóstico. La mayoría de los adultos afectados tienen osteoporosis, siendo el tratamiento de elección los bifosfonatos⁵⁻⁷.

Generalmente la OI es causada por mutaciones en genes que codifican para las cadenas $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del pro-colágeno tipo 1 (genes COL1A1 y COL1A2) con herencia autosómica dominante, aunque también se han identificado otros genes implicados como CRTAP y LEPRE-1, que dan lugar a formas infrecuentes de enfermedad con herencia autosómica recesiva. Al menos se conocen otros 11 genes relacionados: OSX, SERPINH1, PPIB, FKBP10, BMP1, CREB3L1, IFITM5, SERPINF1, SPARC, TMEM38B y WNT1^{3,4,8}.

Se han descrito más de 1.500 mutaciones diferentes. En nuestros pacientes se detectó mutación en el gen COL1A1: c.3607C>T (p.Gln1203*), que supone un cambio de aminoácido e glutámico por un codón de parada en la posición 1203 que genera una proteína trunca. Este cambio nucleotídico no ha sido descrito previamente en la bibliografía como asociado a OI, pero dado el efecto deletéreo que produce en la proteína es probable que sea su causa.

La mujer fue informada de la forma de herencia dominante y del riesgo de transmisión de su enfermedad (50% en cada embarazo). En los casos en los que se logra identificar la alteración el asesoramiento genético se completa con información sobre las opciones reproductivas^{9,10}. En este caso las alternativas son:

Diagnóstico genético preimplantacional (DGP): tras un tratamiento de fertilización *in vitro* permite testar genéticamente los embriones y seleccionar los sanos. Es necesario conocer la mutación responsable de la enfermedad en esa familia, y obtener, mediante biopsia embrionaria, uno o 2 blastómeros del embrión. Se realiza diagnóstico genético molecular buscando la mutación conocida en los embriones y los no afectados son seleccionados para su transferencia al útero, lo que permite tener un hijo sin la enfermedad genética. El DGP es posible en España desde la aprobación de la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, y está incluido dentro de las prestaciones del Sistema Nacional de Salud. El principal argumento a favor de la realización del DGP es que evita el trauma del aborto y disminuye el estrés asociado con la espera del resultado del diagnóstico prenatal. En su contra supone un proceso largo, con un grado de efectividad bajo (15-20%) y elevadas tasas de embarazo múltiple, la posibilidad de manipulación de los embriones, la seguridad aún debatida de la biopsia de embriones y el alto coste.

Fertilización *in vitro* con óvulos de donante: sustituyendo el gameto del progenitor afecto por un gameto sano anónimo. Óvulos y espermatozoides son fecundados fuera del útero y el embrión es transferido al útero de la madre donde se implantará, libre de enfermedad.

Concebir un hijo y realizar un diagnóstico prenatal con técnicas como la biopsia de corion o la amniocentesis genética, que permiten obtener células fetales sobre las que dirigir estudios genéticos de OI. Si el feto porta la mutación no existe cura, tan solo la posibilidad de un aborto terapéutico.

Procedimientos no invasivos, como la detección de ADN circulante fetal en sangre materna, resultan prometedores.

Otras opciones de maternidad son el embarazo natural asumiendo riesgos o la adopción. La paciente está valorando pros y contras de estas alternativas.

Otra preocupación de mujeres con OI que reciben tratamiento con bifosfonatos durante la edad fértil es su seguridad en relación con futuras gestaciones, dado que permanecen durante años en la matriz ósea y traspasan la barrera placentaria. La supresión del recambio óseo podría ocasionar hipocalcemia fetal. Los datos en mujeres son escasos, pero en los casos descritos no se presentaron efectos adversos graves¹¹. Está por establecer cuál es el periodo de seguridad.

Bibliografía

1. Marini JC. Osteogenesis imperfecta: Comprehensive management. *Adv Pediatr*. 1988;35:391–6.
2. Plotkin H. Syndromes with congenital brittle bones. *BMC Pediatr*. 2004;4:16–21.
3. Prockop DJ, Kivirikko KI. Heritable diseases of collagen. *N Engl J Med*. 1984;311:376–86.
4. Gajko-Galicka A. Mutations in type I collagen genes resulting in osteogenesis imperfecta in humans. *Acta Biochim Pol*. 2002;49:433–41.
5. Castillo H, Samson-Fang L. Effects of biphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: An AACPDm systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51:17–29.
6. Shapiro JR, Thompson CB, Wu Y, Nunes M, Gillen C. Bone mineral density and fracture rate in response to intravenous and oral bisphosphonates in adult osteogenesis imperfecta. *Calc Tissue Int*. 2010;87:120–9.
7. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7. CD005088.
8. Steiner RD, Adsit J, Basel D. COL1A1/2-Related osteogenesis imperfecta. 2005 Jan 28. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015.
9. Gil Fournier B. Importancia del diagnóstico genético en la osteogénesis imperfecta. *VdeC*. 2009;30:2.
10. Pepin M, Atkinson M, Starman BJ, Byers PH. Strategies and outcomes of prenatal diagnosis for osteogenesis imperfecta: A review of biochemical and molecular studies completed in 129 pregnancies. *Prenat Diagn*. 1997;17:559–70.
11. Green SB, Pappas AL. Effects of maternal bisphosphonate use on fetal and neonatal outcomes. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71:2029–36.

Isabel Pavón de Paz^{a,*}, Belén Gil Fournier^b,
Cristina Navea Aguilera^a, Sara Gómez Rodríguez^a
y María Soraya Ramiro León^b

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

^b Servicio de Genética, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pavonisa@yahoo.es (I. Pavón de Paz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2016.04.002>

Glucocorticoid resistance syndrome caused by two novel mutations in the *NR3C1* gene



Síndrome de resistencia a los glucocorticoides causado por dos nuevas mutaciones en el gen *NR3C1*

Glucocorticoid resistance (GCCR, OMIM #615962) is a rare condition characterized by generalized, partial, target tissue resistance to glucocorticoids. Cortisol action mediated by the glucocorticoid receptor (GR) is decreased, with a compensatory elevation of circulating ACTH. This increases the production of glucocorticoids, mineralocorticoids and adrenal androgens.¹ The diurnal rhythm of cortisol is maintained but in an elevated level and no adequate cortisol suppression is observed after 1 mg dexamethasone (DXM) test.¹

The molecular basis of GCCR has been related to mutations in the *NR3C1* gene, located on 5q31–q32, which encodes for the GR (Fig. 1A).

In this letter, we report two novel heterozygous mutations in the *NR3C1* gene in two unrelated patients in whom glucocorticoid resistance was suspected.

Biochemical values obtained from the patients are shown in Table 1. In both cases, these pointed to an ACTH-dependent Cushing's syndrome. No pituitary lesion was observed in either patient's magnetic resonance

imaging (MRI). Bone densitometry was also normal in both cases.

Patient 1 was a 12-years old girl referred to the endocrinologist after her pediatrician observed a clinically irrelevant white stretch mark on the right thigh and, afterwards, a high basal cortisol level. Menarche occurred at the age of 11 and she referred regular periods. Physical evaluation was normal (weight in percentile 75, height in percentile 90 and Tanner stage IV for pubertal development). Her blood pressure was normal. She presented mild hirsutism. Physiological causes for elevated cortisol levels were excluded. As she remained asymptomatic, no therapeutic attitude was taken. Subsequent evaluations showed no physical or biochemical changes. Hormone studies were performed in the patient's parents. Her mother had slightly elevated cortisololemia (27 µg/dl), with normal DHEA-S, testosterone and 17-Hydroxyprogesterone values. Plasma cortisol level after 1 mg oral DXM administration overnight was 3.7 µg/dl. Father's results were normal.

Patient 2 was a 41-years-old woman referred to the endocrinologist for hirsutism in 1998. She presented regular menses with no other symptoms or signs of Cushing's syndrome. She was depressed after her mother's terminal disease. She chose electrolysis for permanent hair removal after unsuccessful medical treatment. In 2012, she claimed an increment of the hirsutism, chronic fatigue and anxiety. Physical examination was normal except for the hirsutism (weight 50.6 kg, height 154 cm, BMI 21.3 kg/m²,