

"Patología endocrina múltiple: a propósito de un caso"

Cristina Tejera Pérez, MIR 4 Endocrinología y Nutrición
CHUB
22/04/2014

Mujer de 34 años



- Masas suprarrenales bilaterales.

Antecedentes personales

- No alergias conocidas
- No HTA, no DM, no DLP.
- Bocio multinodular eutiroideo (varias PAAF benignas)
- ITU de repetición.
- G1A0V1 (varón 11 años, sano)
- Medicación: no realiza actualmente (ha tomado ACHO hasta hace un año: etinilestradiol 0,035 mg con ciproterona 2 mg)
- Antecedentes familiares: padre fallecido a los 52 a por TBC; 2 tías maternas con patología tiroidea autoinmune.

Enfermedad actual

Médico de Atención Primaria

- ITU de repetición

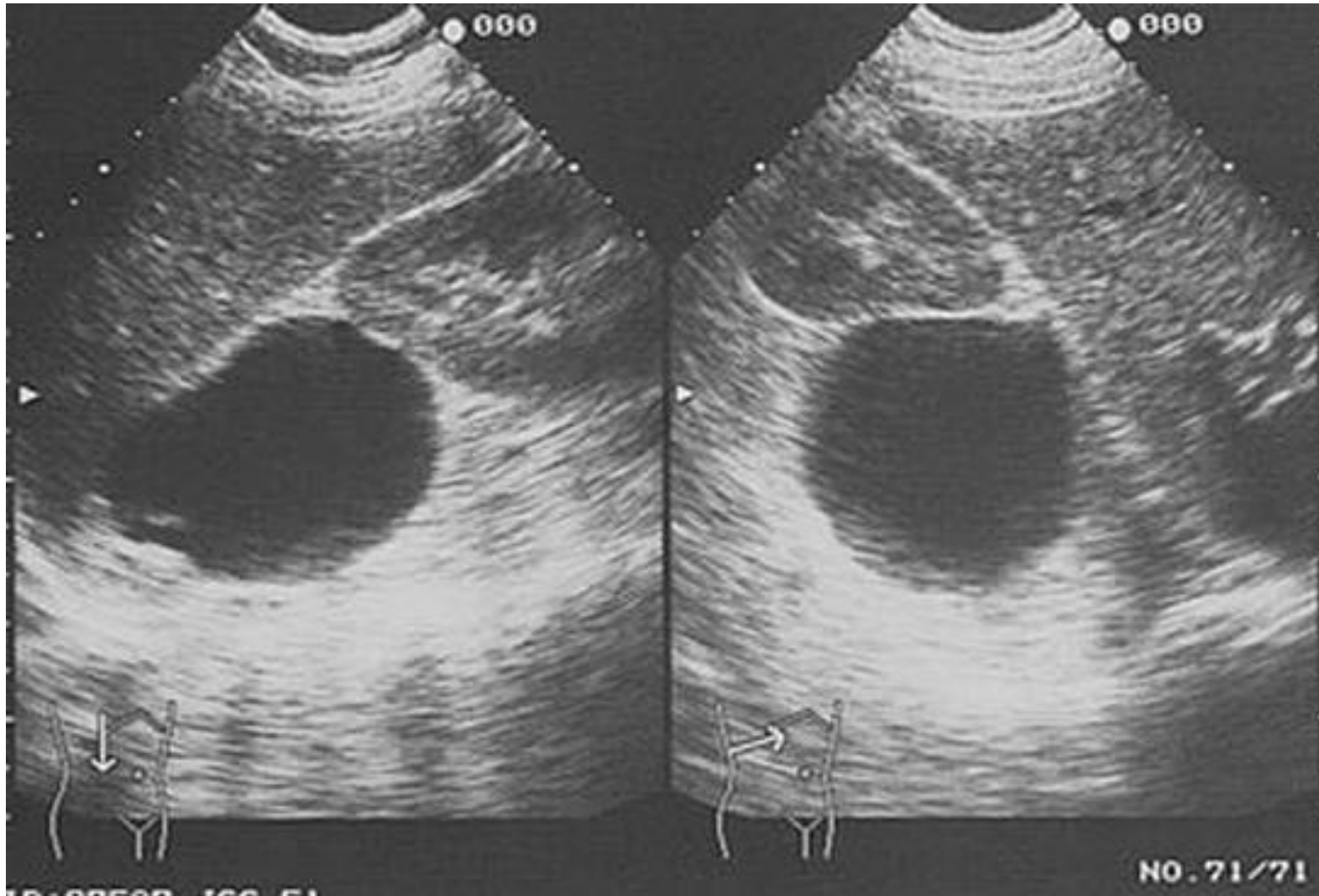
Urología

- Ecografía
- Descarta patología Urológica

Endocrinología

- Presencia de dos masas suprarrenales.

Enfermedad actual



Enfermedad actual

- Amenorrea de 1,5 meses → test de gestación urgente: positivo
- No síntomas ni signos de hiper ni hipofunción adrenal, tampoco otra clínica endocrinológica ni general.
- Se inicia estudio de las masas adrenales → incidentalomas suprarrenales

Otras pruebas complementarias



- Hemograma: **Hb 10,7 g/dL, hto 31,2%, VCM 86,4 fl, HCM 28,6 pg; leucocitos 14.300/mm³ (fórmula normal),** plaquetas 361.000/ mm³
- Bioquímica: función hepatorenal e iones normales.
- Lipidograma: normal



- Hematuria microscópica y leucocituria, resto normal.

Exploración física

- BEG, VOC, PA 112/75, 95 lpm, no hipotensión ortostática. Afebril y eupneica en reposo.
- Lesión tipo líquen plano en parte superior de la espalda.
- Cabeza y cuello: bocio grado III, con nódulo de 4 cm en LTI (lóbulo tiroideo izquierdo) y otro nódulo de unos 2 cm en LTD (lóbulo tiroideo derecho).
- Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen: normal.
- Miembros inferiores sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda

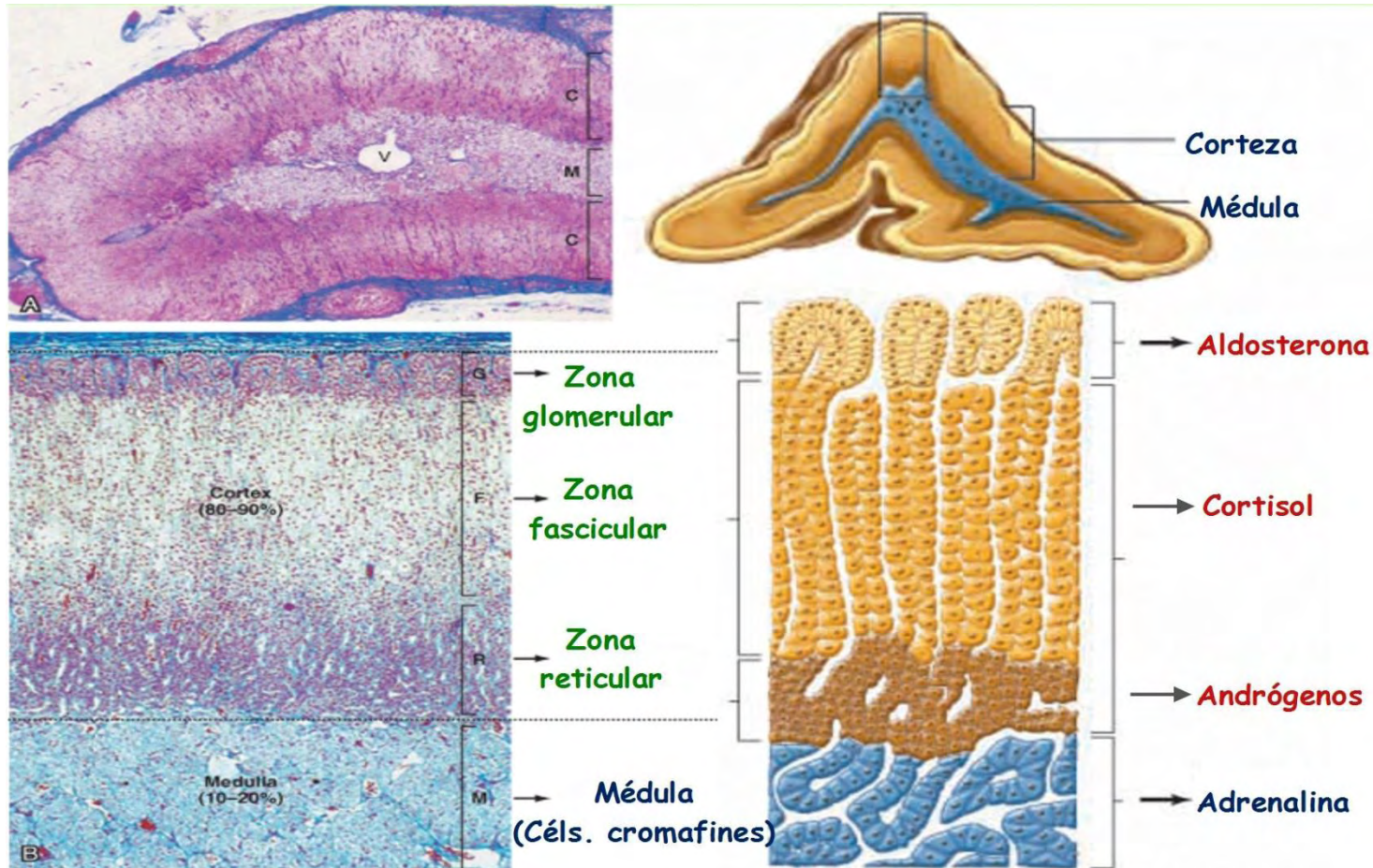


Problemas

- Lesiones suprarrenales bilaterales a estudio.
- BMN con dos nódulos predominantes.
- Líquen cutáneo.
- Anemia normocítica normocrómica.



Problemas: **lesiones suprarrenales**



Prevalencia: 0,2-7% → en aumento por el auge de estudios radiológicos.

Lesiones suprarrenales

Type	Average (%)	Range
Clinical studies*		
Adenoma	80	33–96
Non-functioning	75	71–84
Cortisol secreting	12	1.0–29
Aldosterone secreting	2.5	1.6–3.3
Pheochromocytoma	7.0	1.5–14
Carcinoma	8.0	1.2–11
Metastasis	5.0	0–18
Surgical studies**		
Adenoma	55	49–69
Non-functioning	69	52–75
Cortisol secreting	10	1.0–15
Aldosterone secreting	6.0	2.0–7.0
Pheochromocytoma	10	11–23
Carcinoma	11	1.2–12
Myelolipoma	8.0	7.0–15
Cyst	5.0	4.0–22
Ganglioneuroma	4.0	0–8.0
Metastasis	7.0	0–21

1) ¿ Es benigna o maligna?

2) ¿ Es funcional o no?

- Clínica
- Pruebas bioquímicas
- Pruebas de imagen

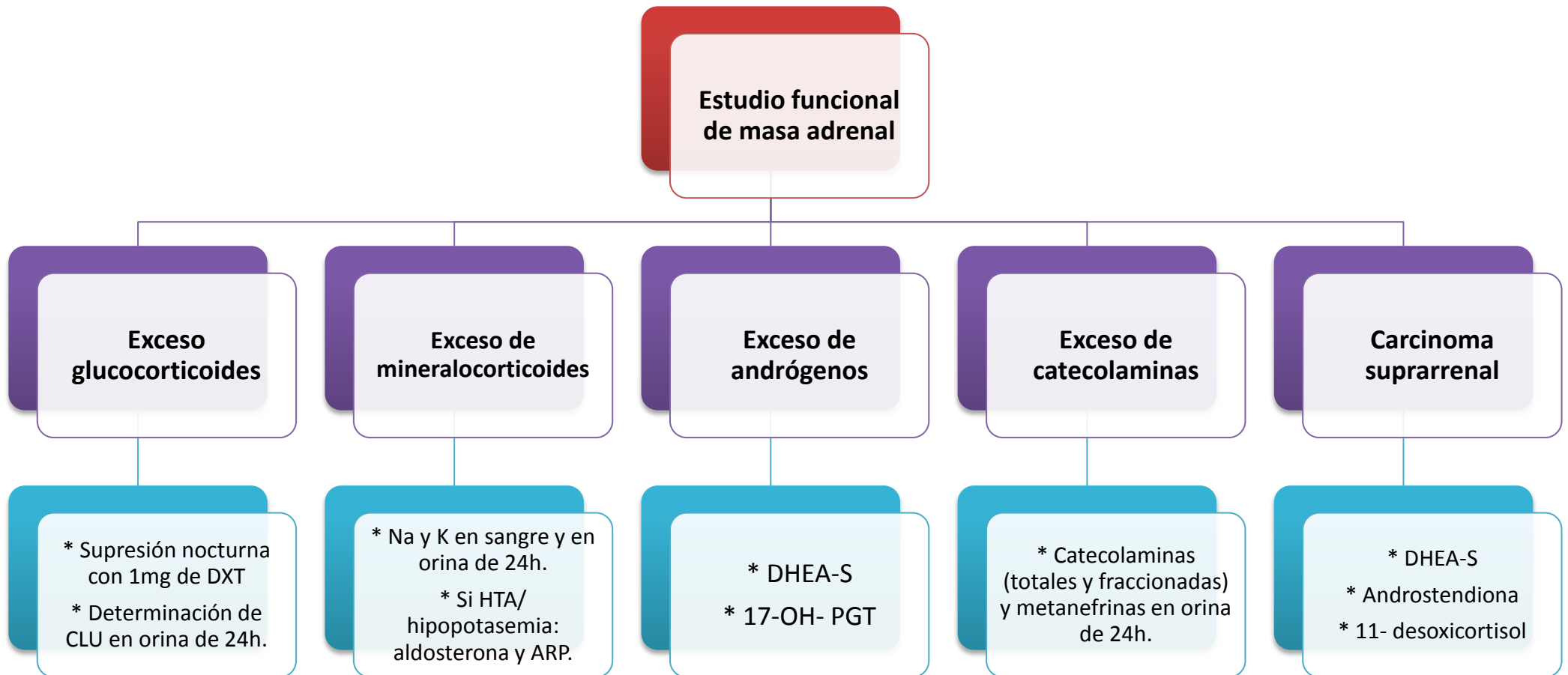
Lesiones suprarrenales: **clínica**

Asintomática

Table 1. Symptoms and Signs Suggestive of Adrenal Hyperfunction or Malignant Disease.

Disorder	Symptoms	Signs
Cushing's syndrome	Patient may be asymptomatic if disease is subclinical; symptoms may include weight gain with central obesity, facial rounding and plethora, supraclavicular and dorsocervical fat pads, easy bruising, thin skin, poor wound healing, purple striae, proximal muscle weakness, emotional and cognitive changes (e.g., irritability, spontaneous tearfulness, depression, and restlessness), opportunistic and fungal infections, altered reproductive function, acne, and hirsutism	Hypertension, osteopenia, osteoporosis, fasting hyperglycemia, diabetes mellitus, hypokalemia, hyperlipidemia, and leukocytosis with relative lymphopenia
Pheochromocytoma	Patient may be asymptomatic; episodic symptoms may occur in spells (paroxysms) that can be extremely variable in presentation but typically include forceful heartbeat, pallor, tremor, headache, and diaphoresis; spells may be either spontaneous or precipitated by postural change, anxiety, medications (e.g., metoclopramide, anesthetic agents), and maneuvers that increase intraabdominal pressure (e.g., change in position, lifting, defecation, exercise, colonoscopy, pregnancy, and trauma)	Hypertension (paroxysmal or sustained), orthostatic hypotension, pallor, retinopathy grades 1 to 4, tremor, and fever
Primary aldosteronism	If hypokalemia is present, nocturia, polyuria, muscle cramps, and palpitations may be present	Hypertension, mild or severe; possibly hypokalemia and mild hypernatremia
Adrenocortical carcinoma	Symptoms may include mass effect (e.g., abdominal pain) and symptoms related to adrenal hypersecretion of cortisol (Cushing's syndrome), androgens (hirsutism, acne, amenorrhea or oligomenorrhea, oily skin, and increased libido), estrogens (gynecomastia), or aldosterone (hypokalemia-related symptoms)	Hypertension, osteopenia, osteoporosis, fasting hyperglycemia, diabetes mellitus, hypokalemia, hyperlipidemia, and leukocytosis with relative lymphopenia
Metastatic cancer	History of an extraadrenal cancer	Cancer-specific signs

Lesiones suprarrenales: **bioquímica**



Lesiones suprarrenales: **bioquímica**

Metanefrinas en orina de 24 horas:
(volumen de orina 1550 mL)

- normetanefrina **6.060** $\mu\text{g}/24$ horas (VN: 162- 527 $\mu\text{g}/24$ horas);
- metanefrina **5535** $\mu\text{g}/24$ horas (VN: 64-302 $\mu\text{g}/24$ horas)
- Metoxitiramina **531** $\mu\text{g}/24$ horas (VN: 103-434 $\mu\text{g}/24$ horas)

Estudio funcional de
masa adrenal

Exceso de andrógenos/
carcinoma suprarrenal

Exceso de catecolaminas

Pruebas normales

Pruebas normales

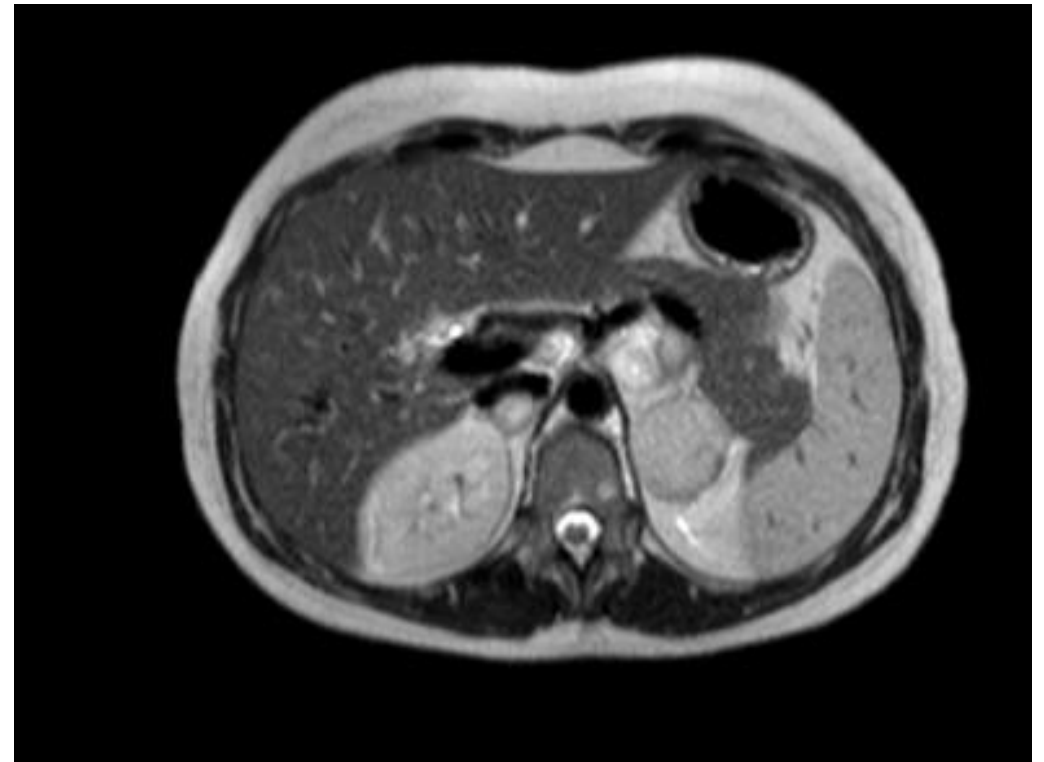
Alteradas!!!

Lesiones suprarrenales: pruebas de imagen.

Table 3. Characteristics of Adrenal Incidentalomas on Imaging (Imaging Phenotype).*

Variable	Adrenocortical Adenoma	Adrenocortical Carcinoma	Pheochromocytoma	Metastasis
Size	Small, usually ≤ 3 cm in diameter	Large, usually > 4 cm in diameter	Large, usually > 3 cm in diameter	Variable, frequently < 3 cm
Shape	Round or oval, with smooth margins	Irregular, with unclear margins	Round or oval, with clear margins	Oval or irregular, with unclear margins
Texture	Homogeneous	Heterogeneous, with mixed densities	Heterogeneous, with cystic areas	Heterogeneous, with mixed densities
Laterality	Usually solitary, unilateral	Usually solitary, unilateral	Usually solitary, unilateral	Often bilateral
Attenuation (density) on unenhanced CT	≤ 10 Hounsfield units	> 10 Hounsfield units (usually > 25)	> 10 Hounsfield units (usually > 25)	> 10 Hounsfield units (usually > 25)
Vascularity on contrast-enhanced CT	Not highly vascular	Usually vascular	Usually vascular	Usually vascular
Rapidity of washout of contrast medium	$\geq 50\%$ at 10 minutes	$< 50\%$ at 10 minutes	$< 50\%$ at 10 minutes	$< 50\%$ at 10 minutes
Appearance on MRI†	Isointense in relation to liver on T ₂ -weighted image	Hyperintense in relation to liver on T ₂ -weighted image	Markedly hyperintense in relation to liver on T ₂ -weighted image	Hyperintense in relation to liver on T ₂ -weighted image
Necrosis, hemorrhage, or calcifications	Rare	Common	Hemorrhage and cystic areas common	Occasional hemorrhage and cystic areas
Growth rate	Usually stable over time or very slow (< 1 cm per year)	Usually rapid (> 2 cm per year)	Usually slow (0.5 cm to 1.0 cm per year)	Variable, slow to rapid

RMN abdominal



Lesiones suprarrenales: pruebas de imagen.

Table 3. Characteristics of Adrenal Incidentalomas on Imaging (Imaging Phenotype).*

Variable	Adrenocortical Adenoma	Adrenocortical Carcinoma	Pheochromocytoma	Metastasis
Size	Small, usually ≤ 3 cm in diameter	Large, usually > 4 cm in diameter	Large, usually > 3 cm in diameter	Variable, frequently < 3 cm
Shape	Round or oval, with smooth margins	Irregular, with unclear margins	Round or oval, with clear margins	Oval or irregular, with unclear margins
Texture	Homogeneous	Heterogeneous, with mixed densities	Heterogeneous, with cystic areas	Heterogeneous, with mixed densities
Laterality	Usually solitary, unilateral	Usually solitary, unilateral	Usually solitary, unilateral	Often bilateral
Attenuation (density) on unenhanced CT	≤ 10 Hounsfield units	> 10 Hounsfield units (usually > 25)	> 10 Hounsfield units (usually > 25)	> 10 Hounsfield units (usually > 25)
Vascularity on contrast-enhanced CT	Not highly vascular	Usually vascular	Usually vascular	Usually vascular
Rapidity of washout of contrast medium	$\geq 50\%$ at 10 minutes	$< 50\%$ at 10 minutes	$< 50\%$ at 10 minutes	$< 50\%$ at 10 minutes
Appearance on MRI†	Isointense in relation to liver on T ₂ -weighted image	Hyperintense in relation to liver on T ₂ -weighted image	Markedly hyperintense in relation to liver on T ₂ -weighted image	Hyperintense in relation to liver on T ₂ -weighted image
Necrosis, hemorrhage, or calcifications	Rare	Common	Hemorrhage and cystic areas common	Occasional hemorrhage and cystic areas
Growth rate	Usually stable over time or very slow (< 1 cm per year)	Usually rapid (> 2 cm per year)	Usually slow (0.5 cm to 1.0 cm per year)	Variable, slow to rapid

Lesión suprarrenal: otras determinaciones

- **Catecolaminas en sangre** (VN < 2 ng/mL) : adrenalina 33,6 ng/mL; noradrenalina 198 ng/mL; dopamina 80 ng/mL.
- **Catecolaminas en sangre tras clonidina** (VN < 2 ng/mL): adrenalina 41 ng/mL; noradrenalina 496 ng/mL; dopamina 100 ng/mL
- **Cromogranina A**: 185 ng/mL (VN: < 100 ng/mL).

Problemas

- **Lesiones suprarrenales bilaterales a estudio → FEOCROMOCITOMA**

Tratamiento de elección: cirugía → demora hasta el 2T de la gestación!

- BMN con dos nódulos predominantes.
- **Líquen cutáneo** → confirmado por DERMATOLOGIA, tratamiento tópico.
- **Anemia normocítica normocrómica** → ferropénica, tratamiento con hierro.

Problemas: **BMN con dos nódulos predominantes**

- Lesiones suprarrenales bilaterales a estudio → FEOCROMOCITOMA
- BMN con dos nódulos predominantes.
 1. ¿ Es funcional o no?
 2. ¿ Es benigna o maligna?
- Líquen cutáneo.
- Anemia normocítica normocrómica.

Gestación en curso!!

- Clínica
- Pruebas bioquímicas
- Pruebas de imagen

Problemas: **BMN con dos nódulos predominantes**

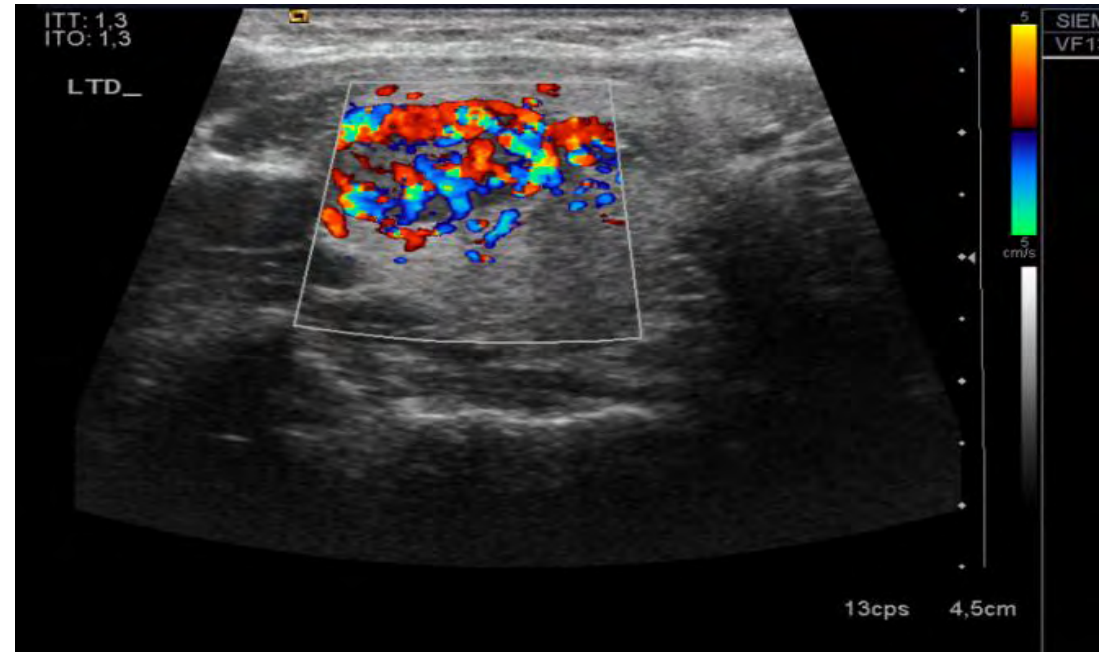
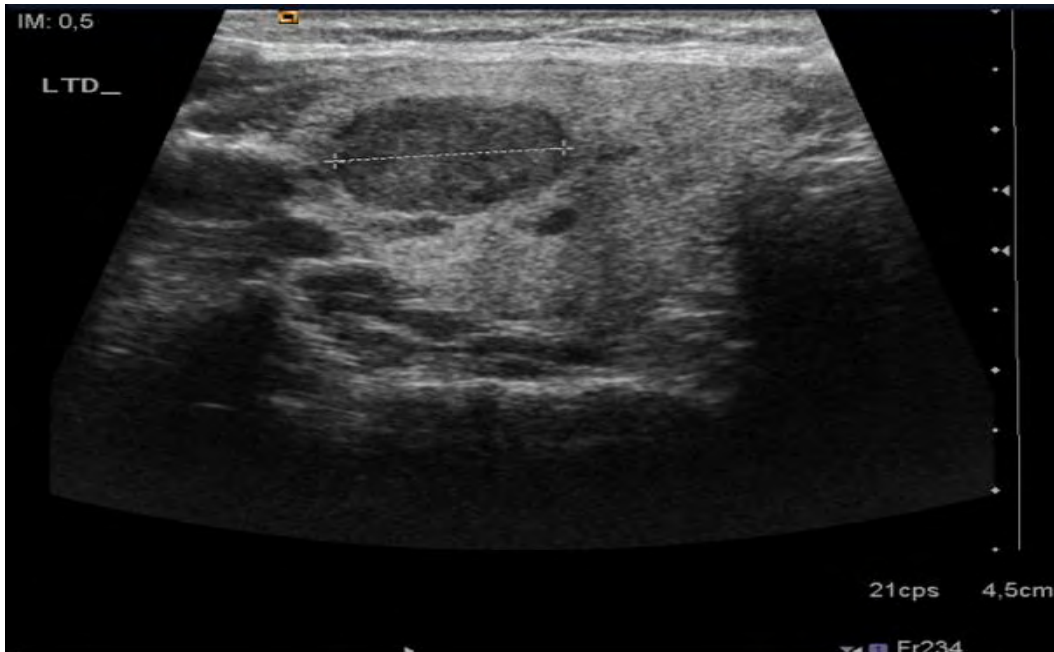
- **Clínica**: no datos de disfunción tiroidea ni clínica compresiva local.
- **Determinaciones bioquímicas**:
 - *TSH*: 1,38 $\mu\text{UI/mL}$ (VN: 0,5-5 $\mu\text{UI/mL}$)
 - *T4L*: 13 pg/mL (VN: 8-18 pg/mL).
- **Pruebas de imagen**:
 - Ecografía tiroidea

1. **¿ Es funcional o no?**

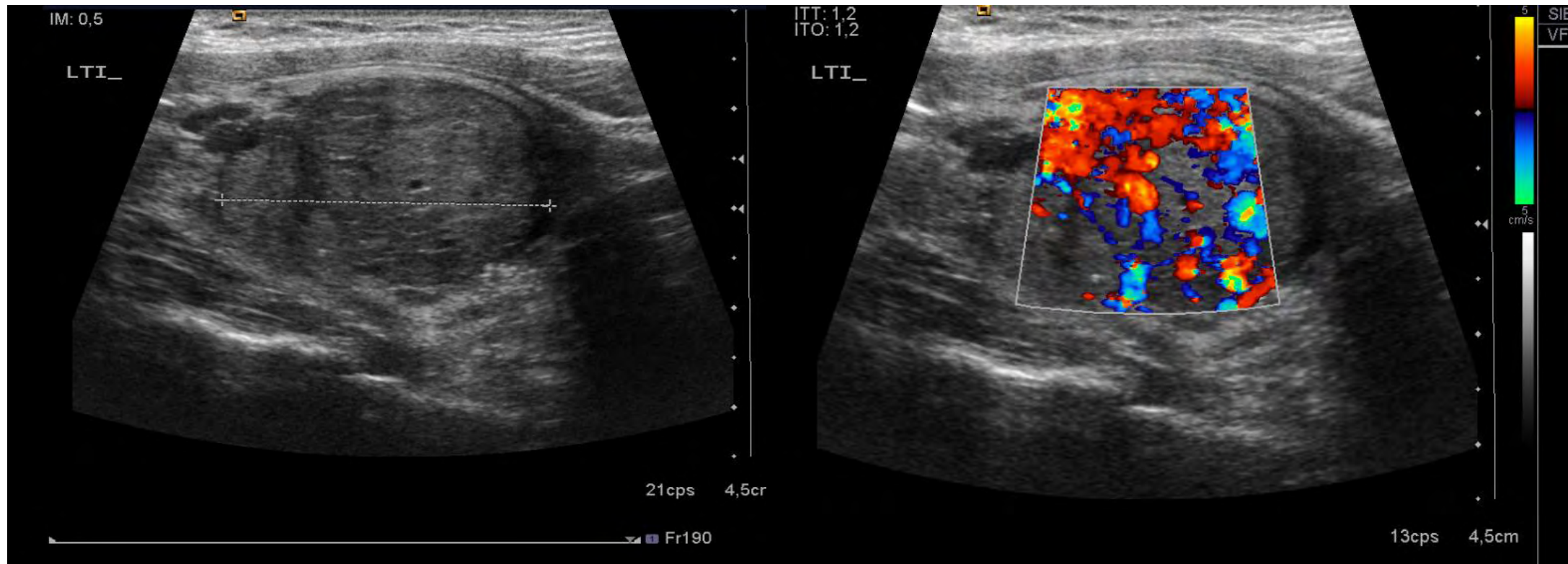
2. **¿ Es benigna o maligna?**

- Clínica
- Pruebas bioquímicas
- Pruebas de imagen

Ecografía tiroidea: LTD



Ecografía tiroidea: LTI



Problemas: **BMN con dos nódulos predominantes**

1. **¿ Es funcional o no?**
2. **¿ Es benigna o maligna?**

Probabilidad	Características
Probabilidad alta	AP de radiación en C y C en la infancia AF de ca de tiroides / MEN Sdr de Gardner, Cowden, Carney Crecimiento rápidamente progresivo Fijación a estructuras vecinas/profundas Disfonía/ parálisis cordal Adenopatía palpable Lesiones metastáticas Nódulo hipoecogénico con microcalcificaciones, aumento vascularización central, bordes irregulares.
Probabilidad moderada	Edad < 20 y > 60 Sexo masculino Nódulo > 4 cm Síntomas compresivos

Problemas: **BMN con dos nódulos predominantes**

- ¿otras pruebas?

Calcitonina: **3.315** pg/mL (VN: 0-4,8 pg/mL)

CEA: **88, 5** ng/mL (VN: 0-5 ng/mL).

PTH: 55, 6 pg/mL (VN: 17-72 pg/mL).

- ¿ PAAF? → gestante con FCC bilateral!!

1. ¿ Es funcional o no?

2. ¿ Es benigna o maligna?

2º Trimestre : 21 semanas

Ingreso programado para **suprarrenalectomía bilateral** y **PAAF** de ambos nódulos tiroideos.

α



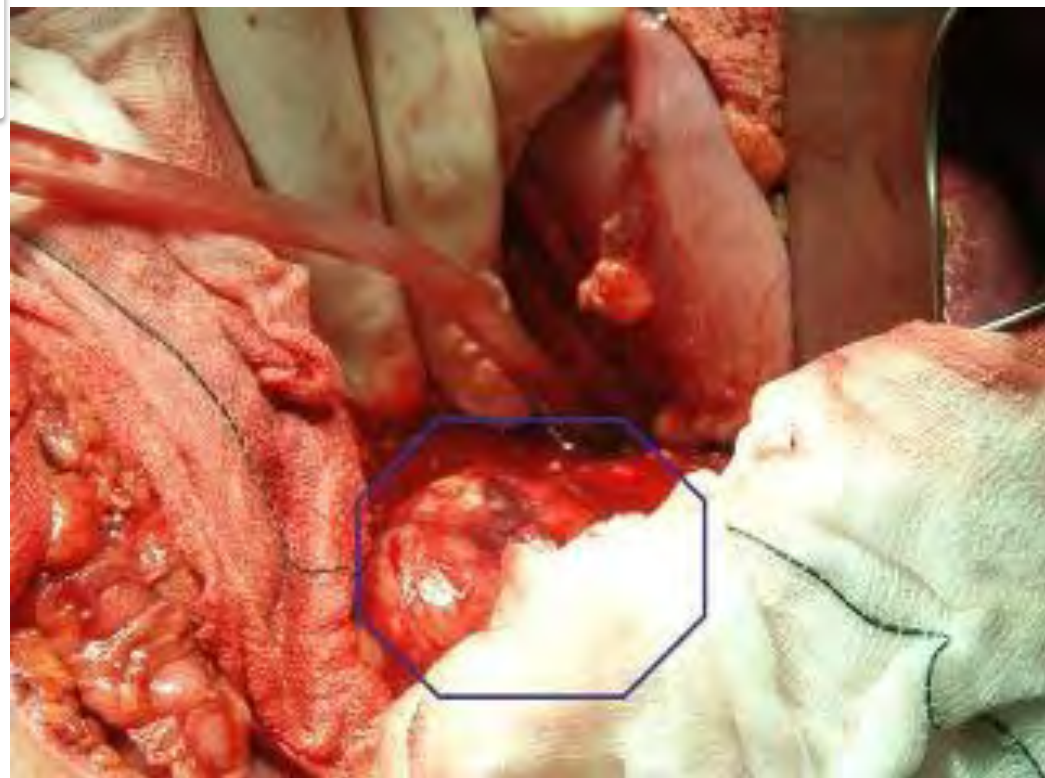
β

fenoxibenzamina

X

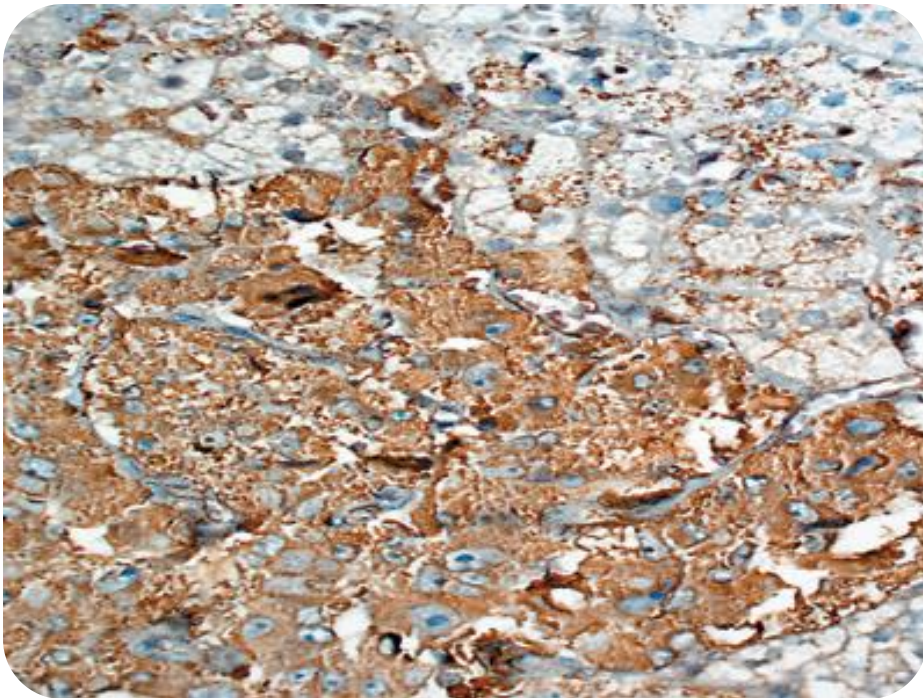
Dieta rica en sal los días previos + sueroterapia el día anterior.

- **Cirugía General**
- **Anestesia**
- **Obstetricia**

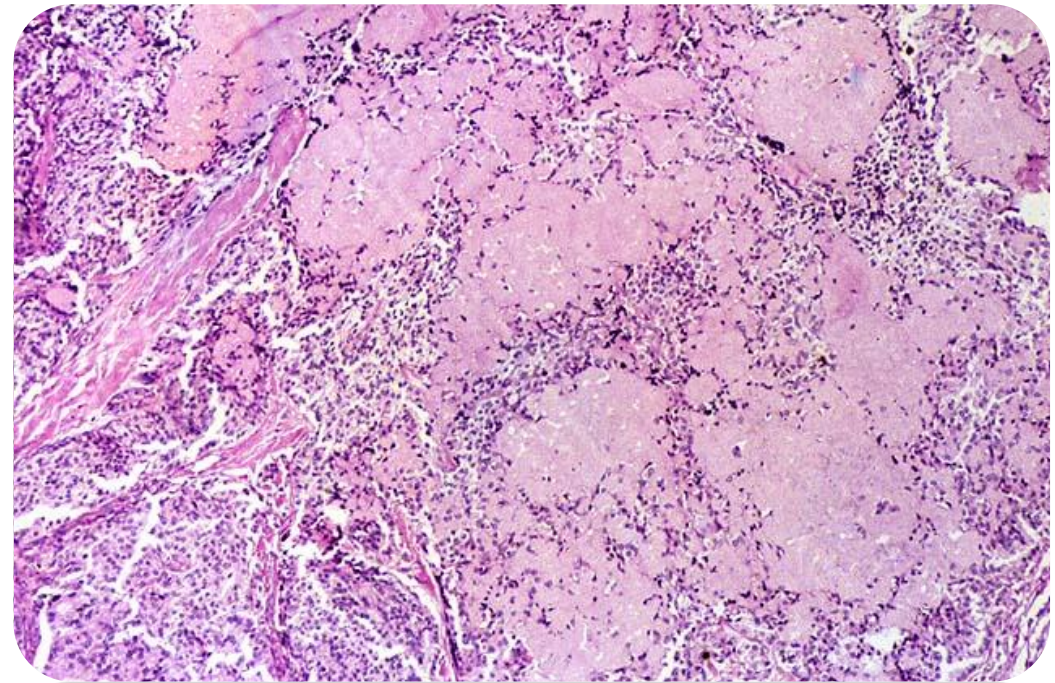


Anatomía patológica

Suprarrenales



Tiroides



Problemas

- Lesiones suprarrenales bilaterales a estudio → **FEOCROMOCITOMA**

Tratamiento de elección: cirugía → OK

- Insuficiencia adrenal postquirúrgica (hidrocortisona + fludrocortisona)
- Determinación de catecolaminas y metanefrinas urinarias a la semana → se han normalizado!
- Se solicita ESTUDIO GENÉTICO.

- BMN con dos nódulos predominantes → **CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES**

Tratamiento de elección: cirugía → demorada hasta el 3T de la gestación!

- Líquen cutáneo
- Anemia normocítica normocrómica.

Gestación en curso!!

Show additional filters

Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added

Send to:

Article types

- Clinical Trial
- Review
- More ...

Text availability

- Abstract available
- Free full text available
- Full text available

Publication dates

- 5 years
- 10 years
- Custom range...

Species

- Humans
- Other Animals

Clear all

Show additional filters

Results: 1 to 20 of 955

<< First < Prev Page 1 of 48 Next >

[RET gene mutations \(genotype and phenotype\) of multiple endocrine neoplasia type 2](#)

1. [medullary thyroid carcinoma](#).

Krampitz GW, Norton JA.
Cancer. 2014 Apr 3. doi: 10.1002/cncr.28661. [Epub ahead of print]
PMID: 24699901 [PubMed - as supplied by publisher]
[Related citations](#)

[Neurologic complications of multiple endocrine syndromes](#).

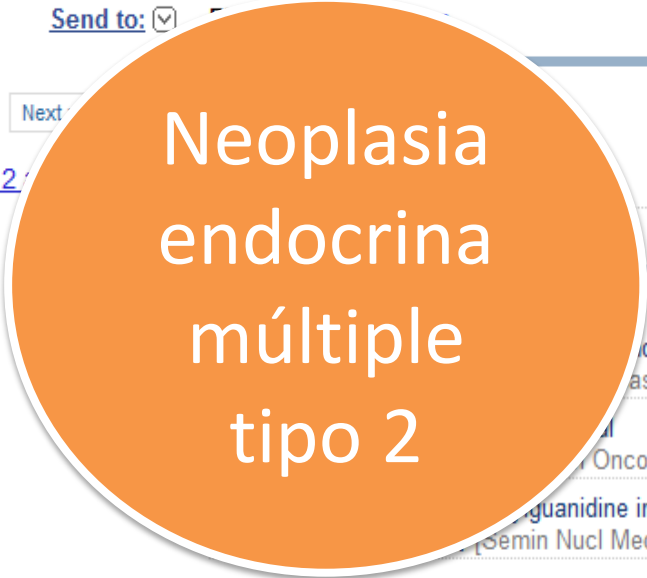
2. Kattah JC, Kattah WC.
Handb Clin Neurol. 2014;120:799-808. doi: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00053-X.
PMID: 24365353 [PubMed - in process]
[Related citations](#)

[\[Targeted therapies, prognostic and predictive factors in endocrine oncology\]](#).

3. Hescot S, Baudin E, Borson-Chazot F, Lombès M.
Ann Endocrinol (Paris). 2013 Oct;74 Suppl 1:S13-22. doi: 10.1016/S0003-4266(13)70017-9. French.
PMID: 24356287 [PubMed - in process]
[Related citations](#)

[Multiple endocrine neoplasia type 2A: case report](#).

4. Păun DL, Poiană C, Petriș R, Radian S, Miulescu RD, Constantinescu G, Orban C.
Chirurgia (Bucur). 2013 Nov-Dec;108(6):900-3.
PMID: 24331334 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**
[Related citations](#)



74 free full-text articles in PubMed Central

Simultaneous presentation of giant pheochromoc [Indian J Endocrinol Metab. 2013]

Integrated DNA-based/biochemical screening for early diagnosis of multiple [J Biomed Res. 2013]

Review RET gene abnormalities and thyroid disease: wh [J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013]

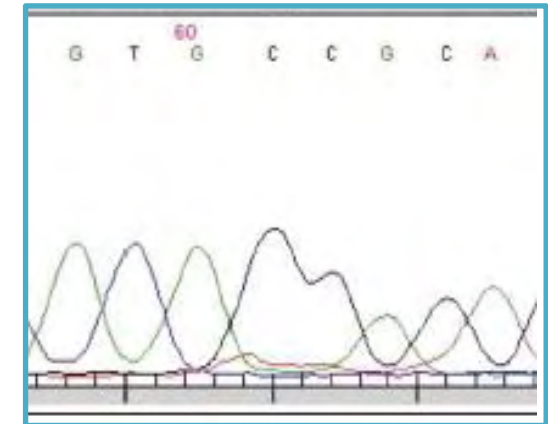
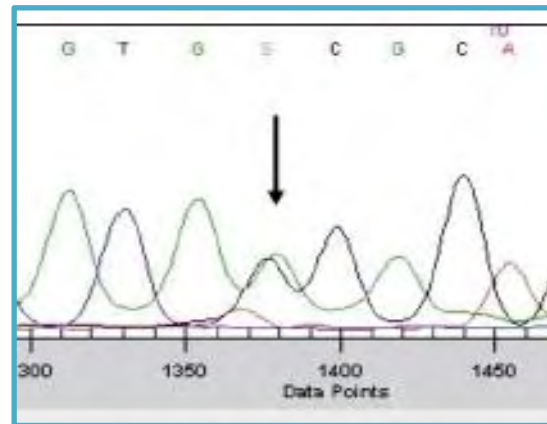
See all (74)...

Estudio genético

- Protooncogen RET: Cys- 634-Ser EXON 11.

TEST GENÉTICOS:

1. VHL
 2. RET
 3. SDHB
 4. SDHD
- * NF

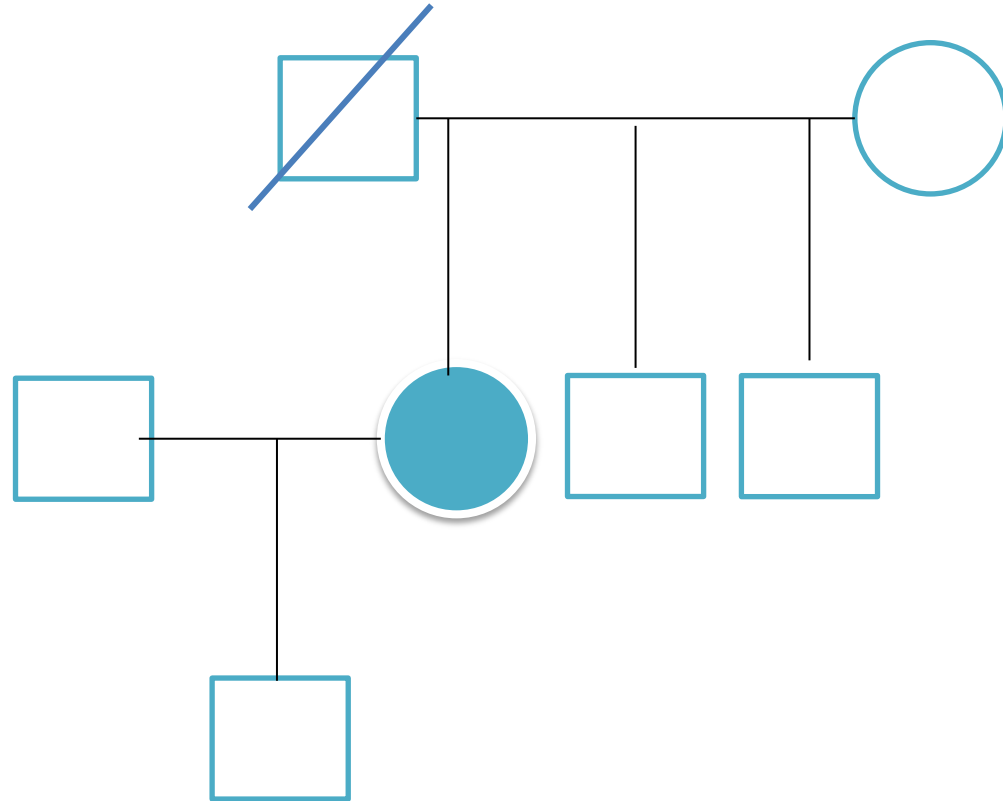


Neoplasia endocrina
múltiple tipo 2A

Estudio genético

Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (HAD)

- Protooncogen RET: Cys- 634-Ser EXON 11.



Problemas

- Lesiones suprarrenales bilaterales a estudio → **FEOCROMOCITOMA**

Tratamiento de elección: cirugía → OK

- Insuficiencia adrenal postquirúrgica (hidrocortisona + fludrocortisona)
- Determinación de catecolaminas y metanefrinas urinarias a la semana → se han normalizado!

- BMN con dos nódulos predominantes → **CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES**

Tratamiento de elección: cirugía → demorada hasta el 3T de la gestación!

- Líquen cutáneo

- Anemia normocítica normocrómica.

Neoplasia endocrina
múltiple tipo 2A

3^{er} Trimestre : 35 semanas

Ingreso programado para **parto programado y tiroidectomía total.**

Maduración fetal:
beclometasona



Vacuum extractor
por no progresión



RN XX Apgar 8/10;
Peso 2500 g
Talla 45 cm.



- **ORL**
- **Anestesia**
- **Obstetricia**

Problemas

- Lesiones suprarrenales bilaterales a estudio → **FEOCROMOCITOMA**

Tratamiento de elección: cirugía → OK

- Insuficiencia adrenal postquirúrgica (hidrocortisona + fludrocortisona)
- Determinación de catecolaminas y metanefrinas urinarias a la semana → se han normalizado!

- BMN con dos nódulos predominantes → **CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES**

Tratamiento de elección: cirugía → OK

- Hipotiroidismo primario postcirugía (levotiroxina)
- Determinación de CEA y calcitonina la semana → se han normalizado!
- Solicitado estudio de extensión → negativo.

- Líquen cutáneo

- Anemia normocítica normocrómica.

- **NIÑA SANA!**

Neoplasia endocrina
múltiple tipo 2A

Evolución

- Controles periódicos, bien subjetivamente.
- Niveles normales de T4L con adecuada sustitución adrenal.
- Niveles normales de catecolaminas, metanefrinas, CgA, CEA y calcitonina. Metabolismo P-Ca normal.
- No datos de recidiva ni otras patologías añadidas.

Hija 4 años: estudio genético

THYROID
Volume 19, Number 6, 2009
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2008.0403

Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association

The American Thyroid Association Guidelines Task Force*

- Protooncogen RET: Cys- 634-Ser EXON 11.

■ RECOMMENDATION 7

Children with ATA-C mutations (codon 634) should undergo prophylactic total thyroidectomy before they are 5 years old in an experienced tertiary care setting. Grade: A Recommendation

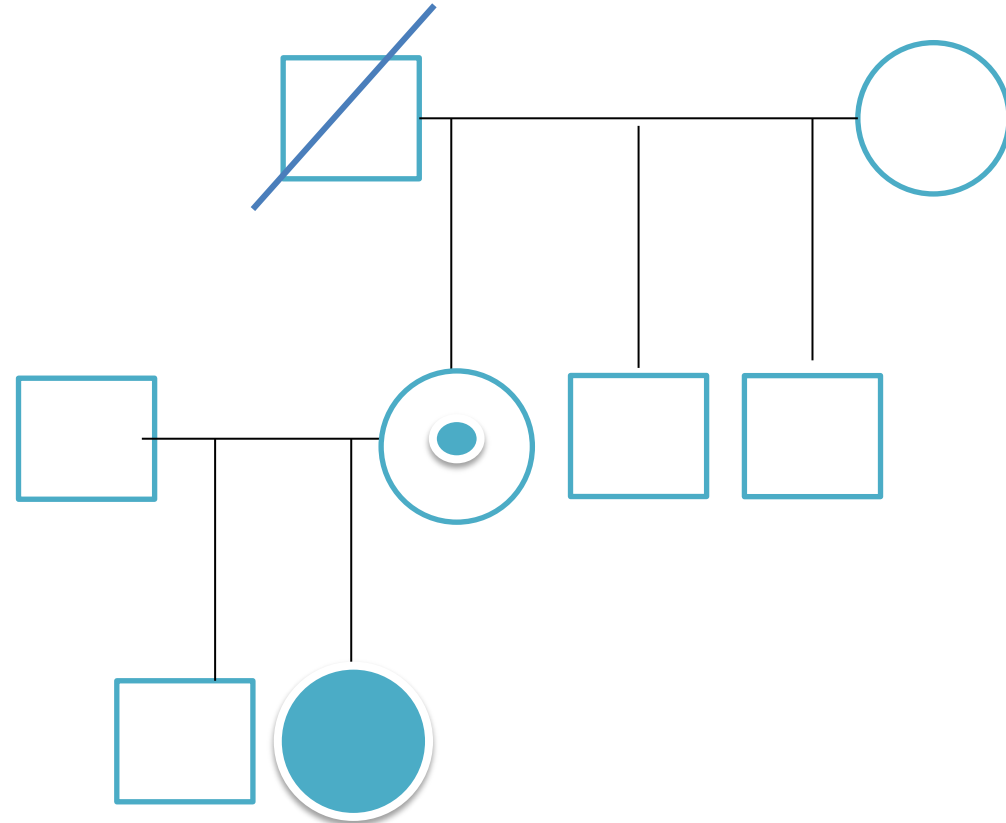
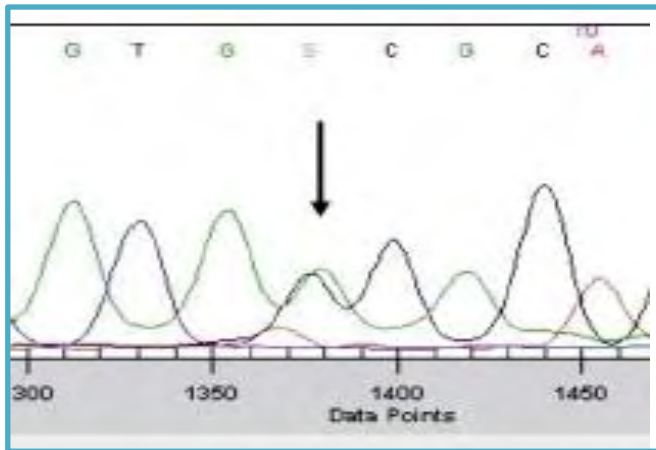
TABLE 6. AMERICAN THYROID ASSOCIATION RISK LEVEL AND PROPHYLACTIC THYROIDECTOMY TESTING AND THERAPY

ATA risk level	Age of RET testing	Age of required first US	Age of required first serum Ct	Age of prophylactic surgery
D	ASAP and within the 1st year of life	ASAP and within the 1st year of life	6 months, if surgery not already done	ASAP and within the 1st year of life
C	<3–5 years	>3–5 years	>3–5 years	Before age 5 years
B	<3–5 years	>3–5 years	>3–5 years	Consider surgery before age 5. May delay surgery beyond age 5 years if stringent criteria are met. ^a
A	<3–5 years	>3–5 years	>3–5 years	May delay surgery beyond age 5 years if stringent criteria are met. ^a

Estudio genético

Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (HAD)

- Protooncogen RET: Cys- 634-Ser EXON 11.



Hija 4 años: estudio genético

THYROID
Volume 19, Number 6, 2009
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2008.0403

Protooncogen RET: Cys- 634-Ser EXON 11.

Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association

The American Thyroid Association Guidelines Task Force*

TABLE 6. AMERICAN THYROID ASSOCIATION RISK LEVEL AND PROPHYLACTIC THYROIDECTOMY TESTING AND THERAPY

<i>ATA risk level</i>	<i>Age of RET testing</i>	<i>Age of required first US</i>	<i>Age of required first serum Ct</i>	<i>Age of prophylactic surgery</i>
D	ASAP and within the 1st year of life	ASAP and within the 1st year of life	6 months, if surgery not already done	ASAP and within the 1st year of life
C	<3–5 years	>3–5 years	>3–5 years	Before age 5 years
B	<3–5 years	>3–5 years	>3–5 years	Consider surgery before age 5. May delay surgery beyond age 5 years if stringent criteria are met. ^a
A	<3–5 years	>3–5 years	>3–5 years	May delay surgery beyond age 5 years if stringent criteria are met. ^a

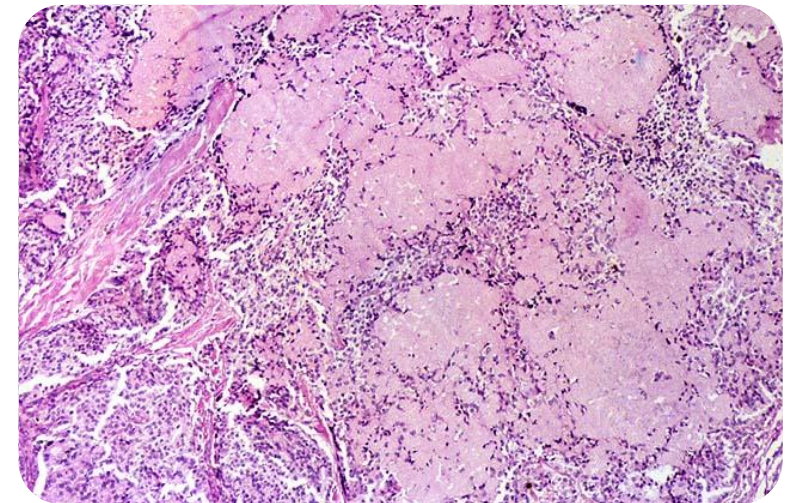
Niña de 4 años

- Calcitonina: 12,8 pg/mL (VN: 0-4,8 pg/mL).
- Catecolaminas y metanefrinas: normales
- Metabolismo fosfocálcico: normal

Valoración por
Endocrinología
Pediátrica

Centro de
Referencia

Tiroidectomía
total



Niña de 5 años

- Calcitonina: 1,2 pg/mL (VN: 0-4,8 pg/mL).
- Catecolaminas y metanefrinas: normales
- Metabolismo fosfocálcico: normal
- En THS por hipotiroidismo primario postquirúrgico.

Discusión

- El MEN-2 es una enfermedad rara con herencia autosómica dominante caracterizada por la presencia de CMT (> 90%) y FCC (50%).
- **Subtipos:**
 - A: + hiperparatiroidismo primario (20%) (MEN-2A o síndrome de Sipple)
 - B: ganglioneuromas (MEN-2B).
- **15 casos durante la gestación:**
 - 50% FCC bilaterales
 - Sólo 4 diagnósticos de CMT en la gestación.
 - No descrita patología de paratiroides en la gestación.

J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5658-71
Arch Gynecol Obstet 2009; 280:1055–1058.

Discusión

Feocromocitoma

- La HTG eleva las catecolaminas y metabolitos.
- Limitación de las pruebas e imagen
- Complicaciones: DG, HTG
- Tratamiento: cirugía con $\alpha + \beta$ bloqueo entre las semanas 12 y 24

Carcinoma medular de tiroides

- Elevación fisiológica de la calcitonina en el embarazo.
- Pruebas de imagen: ecografía tiroidea
- Agresividad variable.

Endocr Pract 2010;26: 1–21.

J Endocrinol Invest 2008;31:450–458.

Gynecol Endocrinol. 2011 Aug;27(8):533-5.

Discusión

Consejo genético

- Enfermedad con herencia HAD.
- Distinta agresividad según tipo de mutación
- Dada la penetrancia del CMT: tiroidectomía profiláctica.
- Vigilancia periódica.

Thyroid. 2009; 19 (6): 565-612.

Conclusiones

1. Diagnóstico diferencial
2. Equipos multidisciplinares
3. Posibilidad de adelantarnos a complicaciones

