

ABORDAJE DE LA PATOLOGÍA HIPOFISARIA

PROF. DRA ALEJANDRA GERES
TITULAR CÁTEDRA CLÍNICA MÉDICA II. HNC



AGENDA



Mecanismos
de acción de
las hormonas
hipofisarias

01

Abordaje
diagnóstico de los
síndromes de
hiperfunción e
hipofunción
hipofisaria

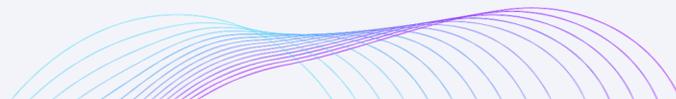
02

Objetivos clínicos
y bioquímicos

03

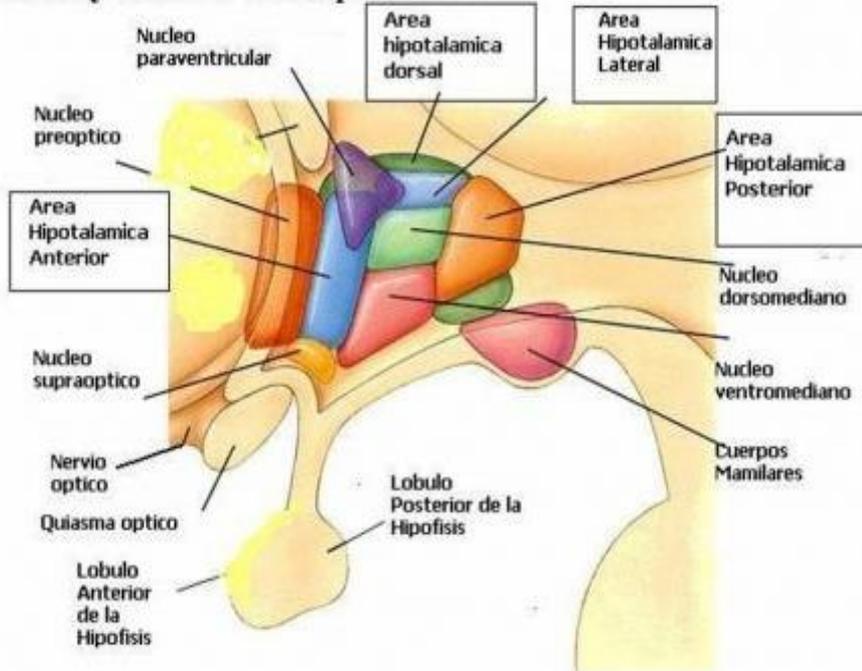
Tratamiento

04



Hipotálamo

Áreas y Núcleos del Hipotálamo

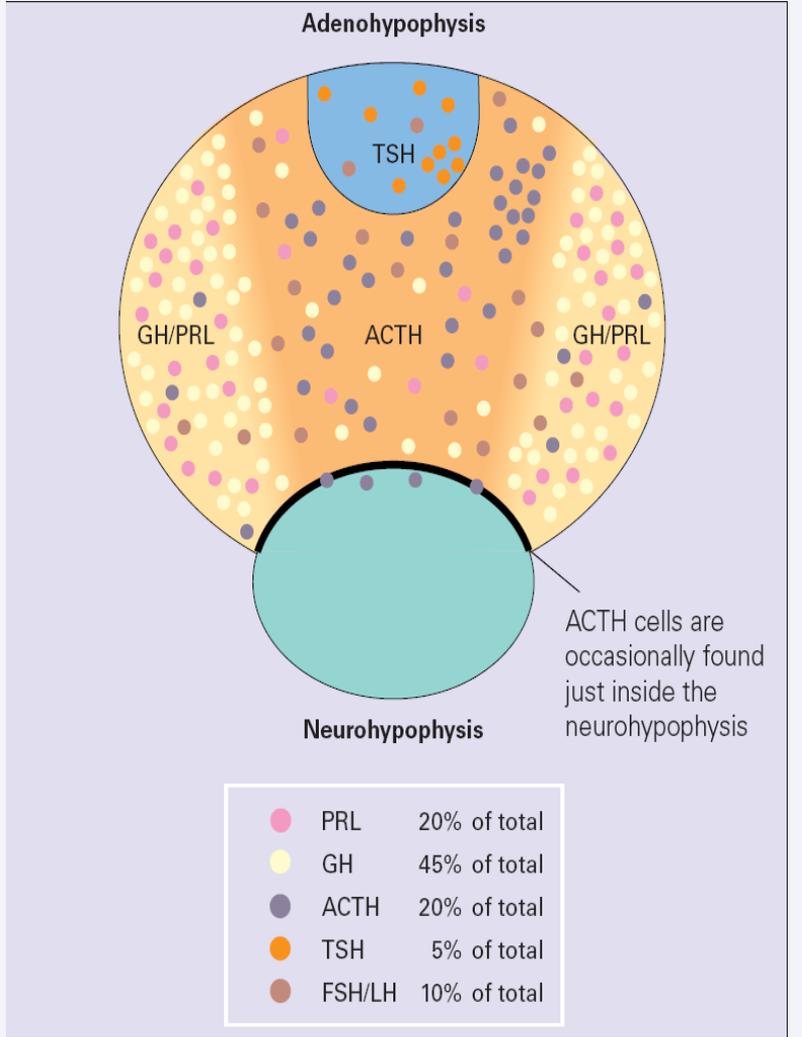
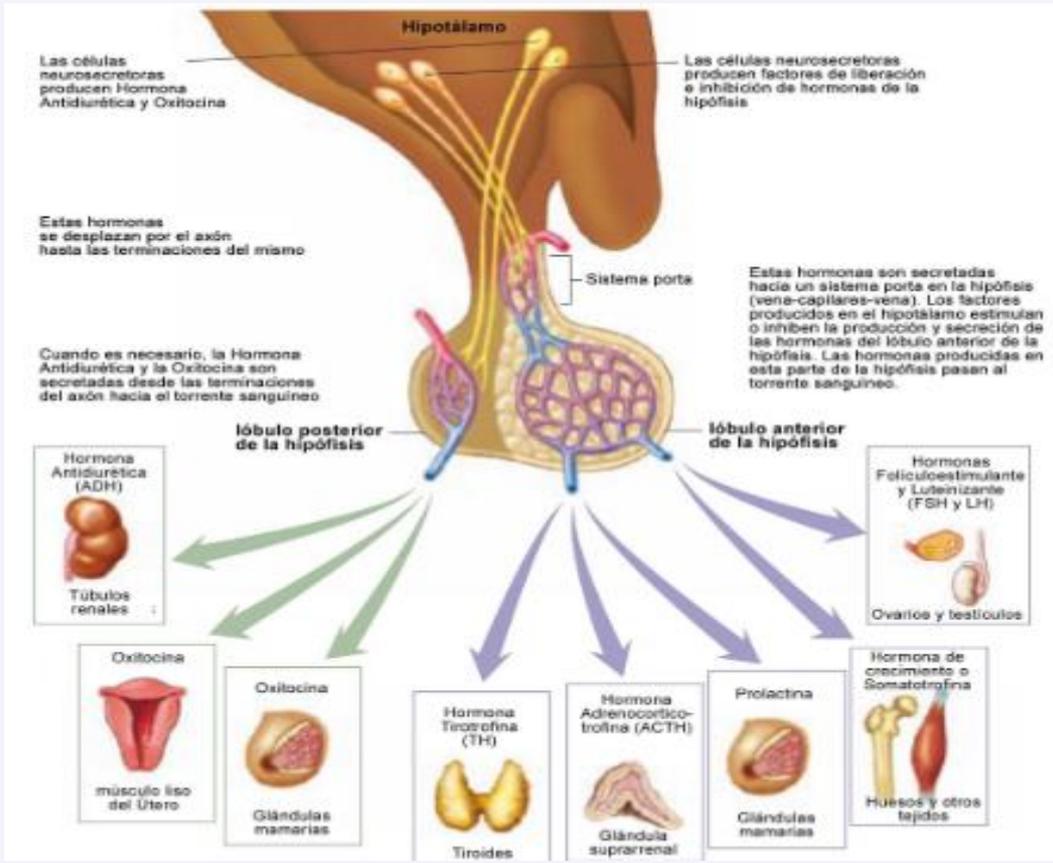


Núcleo hipotalámico

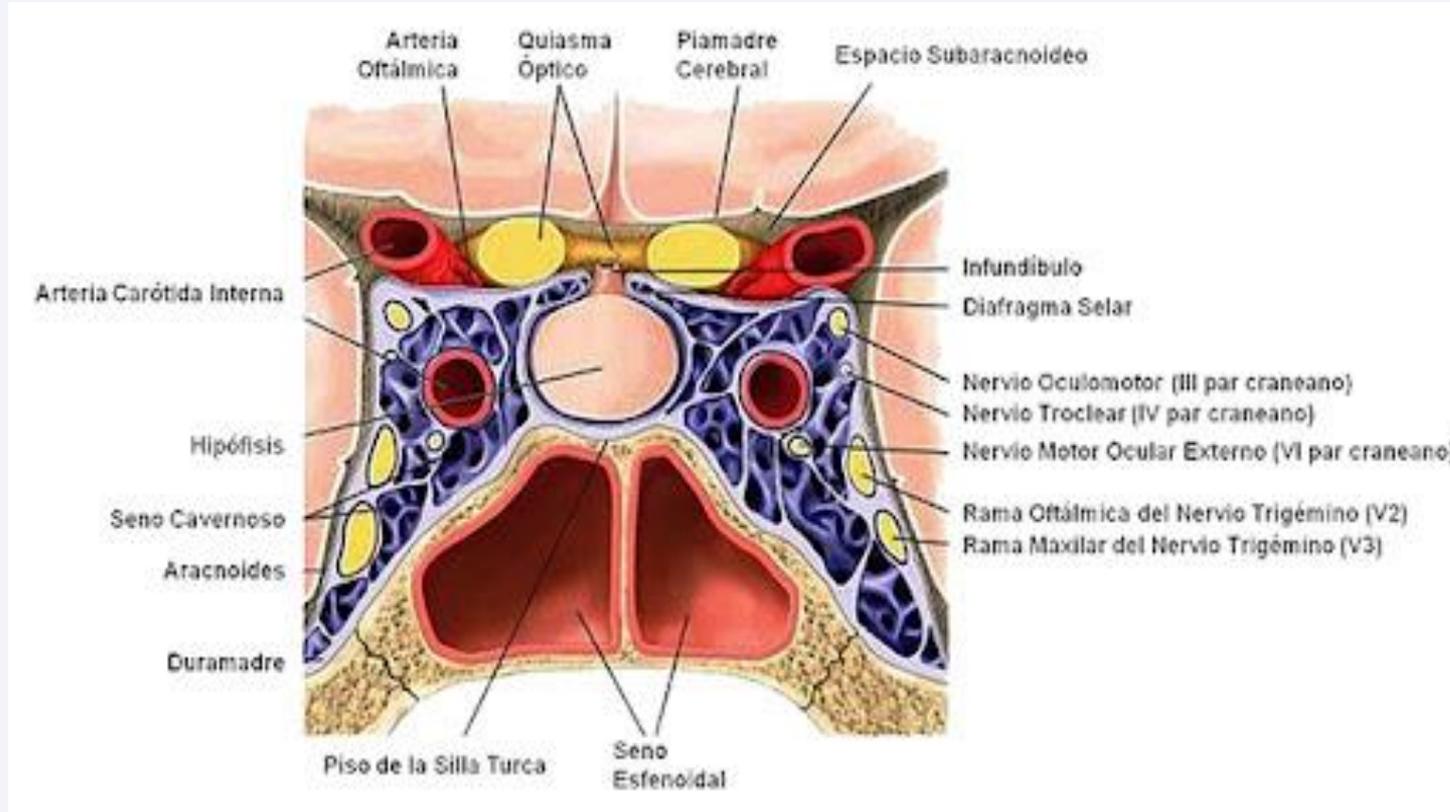
Función presunta

Núcleo supraóptico	Sintetiza vasopresina (hormona antidiurética)
Núcleo paraventricular	Sintetiza oxitocina
Núcleos preóptico y anterior	Controlan el sistema parasimpático
Núcleos posterior y lateral	Controlan el sistema simpático
Núcleos hipotalámicos anteriores	Regulan la temperatura (respuesta al calor)
Núcleos hipotalámicos posteriores	Regulan la temperatura (respuesta al frío)
Núcleos hipotalámicos laterales	Inician el acto de comer y aumenta la ingesta de alimentos (centro del hambre)
Núcleos hipotalámicos mediales	Inhiben el acto de comer y reducen la ingesta de alimentos (centro de la saciedad)
Núcleos hipotalámicos laterales	Aumentan la ingesta de agua (centro de la sed)
Núcleo supraquiasmático	Controla los ritmos circadianos

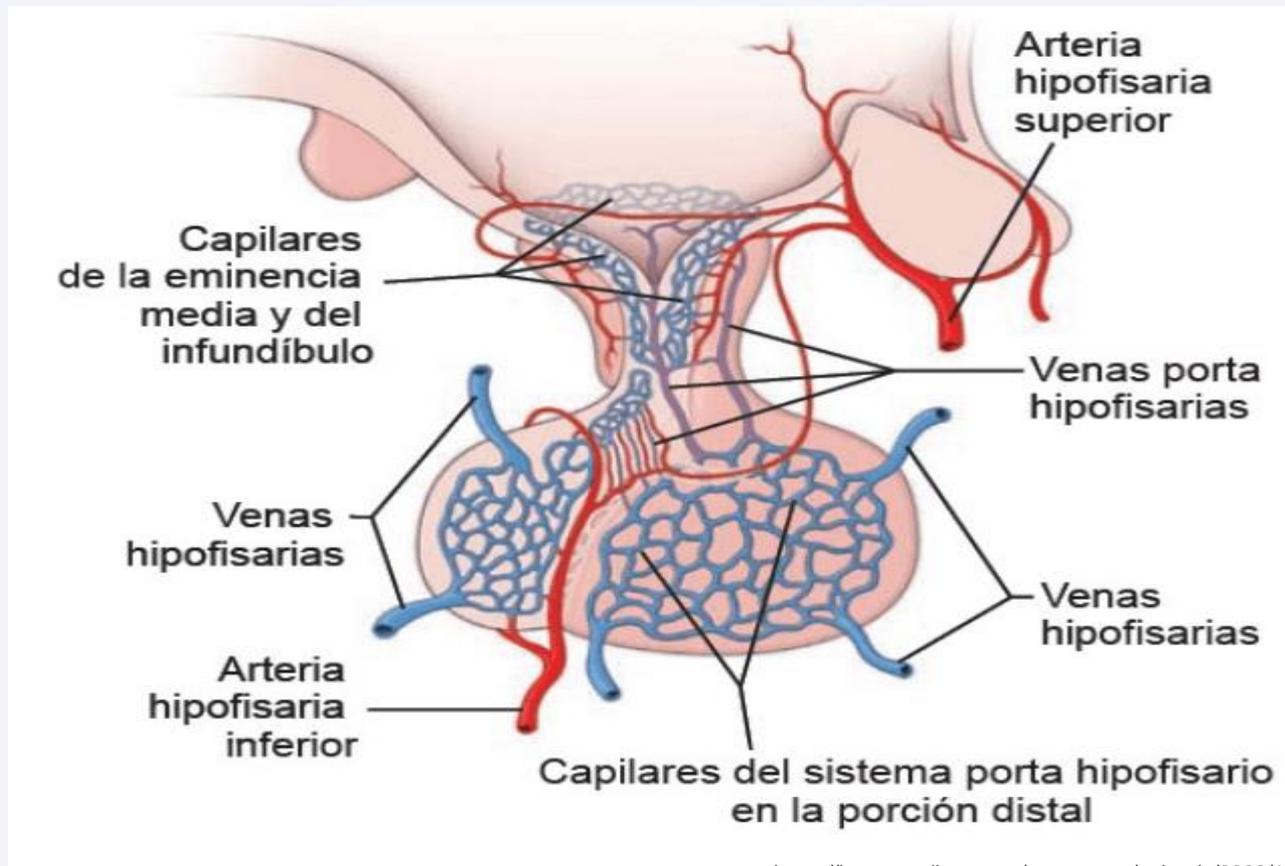
Hipotálamo-Hipófisis:



Relaciones anatómicas



Relaciones anatómicas e irrigación



Relaciones anatómicas

Figura N° 1

**Región selar normal por RM.
Imágenes sagitales sin (a) y con
realce (b) de la región selar que
muestran a la hipófisis y sus
principales relaciones anatómicas**

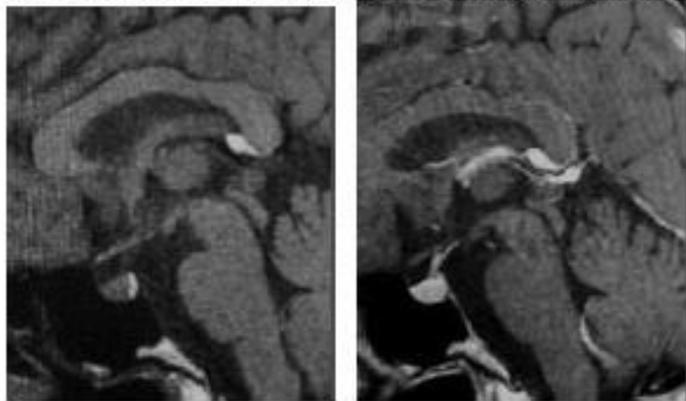
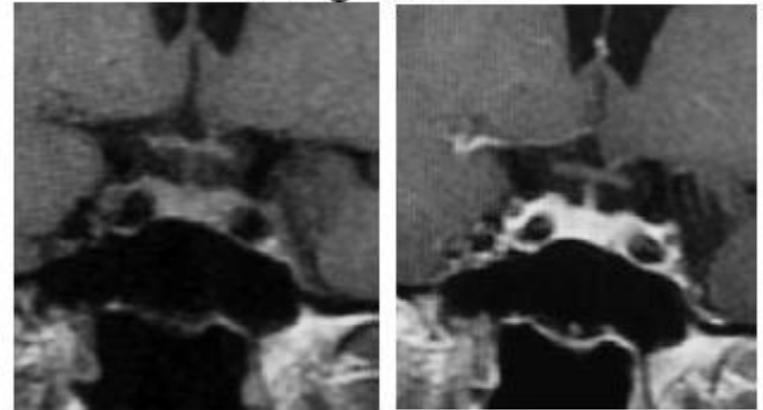
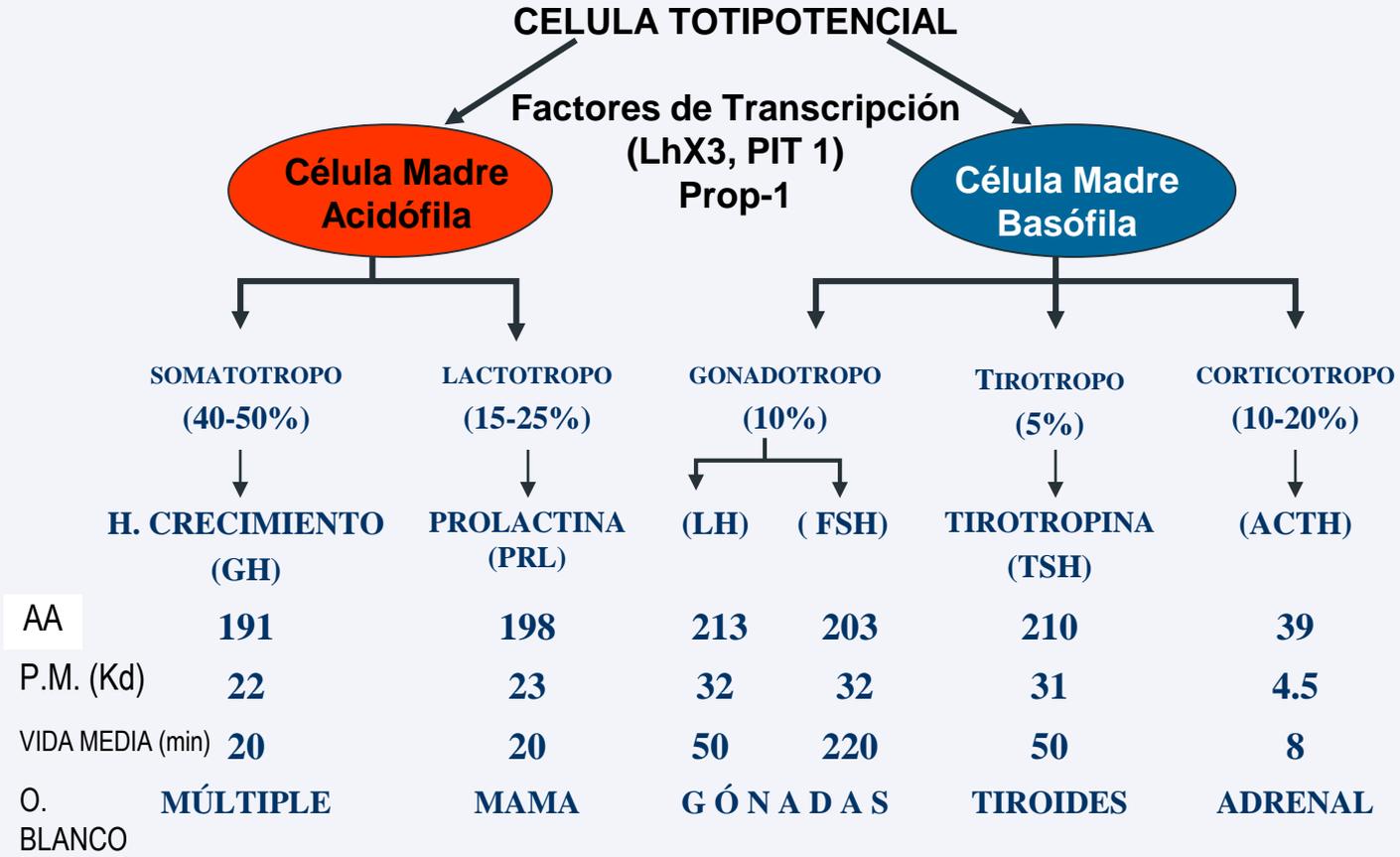


Figura N° 2

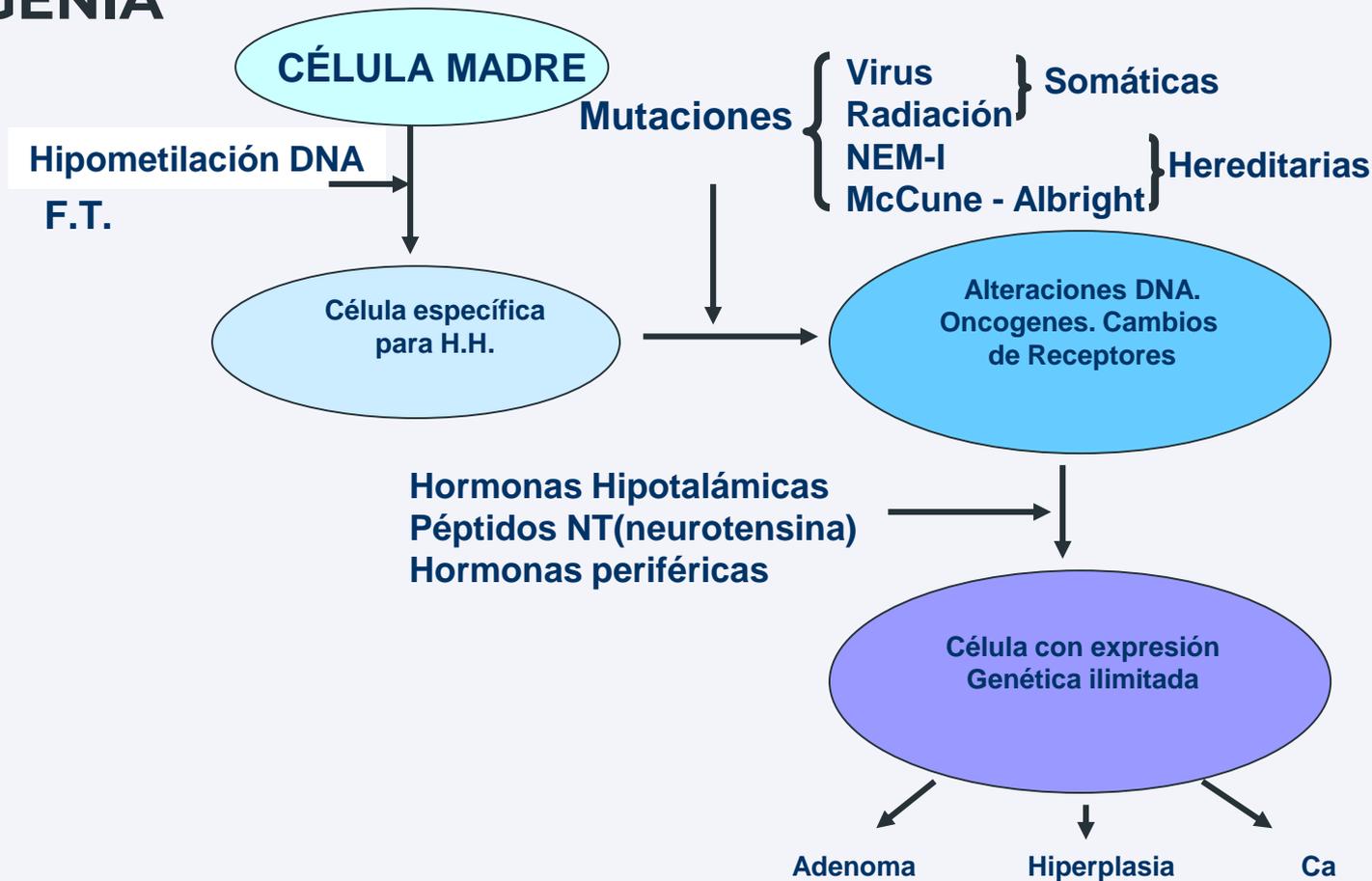
**Región selar normal por RM.
Imágenes coronales sin (a)
y con realce (b) de la región selar
que muestran la anatomía de
la región selar**



CÉLULAS DE LA ADENOHIPOFISIS



PATOGENIA



• **CUADRO 234-1** Clasificación de los tumores y las lesiones ocupantes de espacio del hipotálamo

Por anomalías del desarrollo embrionario o de las células germinales

Craneofaringiomas
Quistes de Rathke
Quistes epidermoides y dermoides
Infundibulomas
Lipomas
Hamartomas
Gangliocitomas
Germiomas
Teratomas
Cristomas
Hemangiomas

Originados en estructuras normales del SNC

Meningiomas
Gliomas
Encondromas
Ependimomas
Sarcomas

Afecciones secundarias

Infiltraciones leucémicas
Cordomas eslenooccipitales
Tumores metastásicos
Tumores hipofisarios
Lesiones no tumorales
Malformaciones vasculares
Quistes aracnoideos
Lesiones inflamatorias
Lesiones postraumáticas
Enfermedades granulomatosas
Sarcoidosis
Histiocitosis de células de Langerhans
Infundibulo-neurohipofisitis linfocitaria
Granuloma gigante

• **CUADRO 234-2** Manifestaciones no endocrinológicas de las enfermedades hipotalámicas

Alteraciones de la alimentación y fluidos

Anorexia
Hiperfagia
Adipsia
Polomanía
Hipo- o hipematremia

Alteraciones neurológicas

Manifestaciones oftalmológicas
Alucinaciones
Hipersexualidad
Apatía
Cambios de humor, ira
Manifestaciones psicóticas
Alteraciones del comportamiento
Pérdida de memoria
Alteraciones del sueño
Somnolencia
Desorientación temporoespacial

Alteraciones autonómicas

Hiper- o hipotermia
Variaciones en la temperatura corporal
Sudoración
Alteraciones estintéricas
Variaciones en el ritmo cardíaco

EPIDEMIOLOGÍA

- ❖ Los adenomas de hipófisis ocurren aproximadamente en 10-27% de la población general.
- ❖ Se estima que los macroadenomas se presentan en el 0.2% de los casos.
- ❖ El 90% son tumores intraselares.
- ❖ En el caso de los microadenomas hipofisarios el 50% representa adenomas no funcionales y el otro 50% adenomas secretores.
- ❖ Para los macroadenomas, el 80% corresponden generalmente a adenomas no funcionales y el 20% a funcionales.

EPIDEMIOLOGÍA

- **La génesis de los tumores hipofisarios es controvertida y poco clara:**
 - a) Alteraciones intrínsecas de las células pituitarias.**
 - b) Expansión monoclonal.**
 - c) Inestabilidad genética.**
 - d) Alteraciones cromosómicas.**
 - e) Mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores.**

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES HIPOFISARIOS 2020

Clasificación de los tumores neuroendocrinos hipofisarios

Tipo de adenoma o TNEH	Variante morfológica	Hormonas hipofisarias y otros Inmunomarcadores	FTH y otros cofactores
Adenoma somatotropo	Densamente granulada	GH ± PRL ± subunidad α Patrón perinuclear o difuso de citoqueratinas	PIT-1
	Escasamente granulada	GH ± PRL, patrón en gota de citoqueratinas	PIT-1
	Mamasomatotropo	GH + PRL (en mismas células) ± subunidad α	PIT-1, ERα
Adenoma lactotropo	Mixto somatotropo-lactotropo	GH + PRL (en células diferentes) ± subunidad α	PIT-1, ERα
	Densamente granulada	PRL difusa	PIT-1, ERα
	Escasamente granulada	PRL perinuclear	PIT-1, ERα
Adenoma corticotropo	Acidófilo de células madre	PRL, GH (focal y variable) Patrón en gota de citoqueratinas	PIT-1, ERα
	Adenoma tiorotropo	β-TSH, subunidad α	PIT1, GATA2
Adenoma gonadotropo	Densamente granulada*	ACTH Patrón difuso de citoqueratinas	T-PIT
	Escasamente granulada	ACTH Patrón difuso de citoqueratinas	T-PIT
	De células de Crooke	ACTH	T-PIT
Adenomas de células nulas		β-FSH, β-LH ± subunidad α	SF-1, GATA2, ERα
Adenoma plurihormonal	Adenoma plurihormonal	Ninguno	Ninguno
	Adenomas con combinaciones inusuales	GH, PRL, β-TSH ± subunidad α Combinaciones diversas: ACTH/GH, ACTH/PRL	PIT-1 N/A

Modificado de la clasificación de la OMS de adenomas de la glándula hipofisaria². FTH: Factores de transcripción hipofisarios.

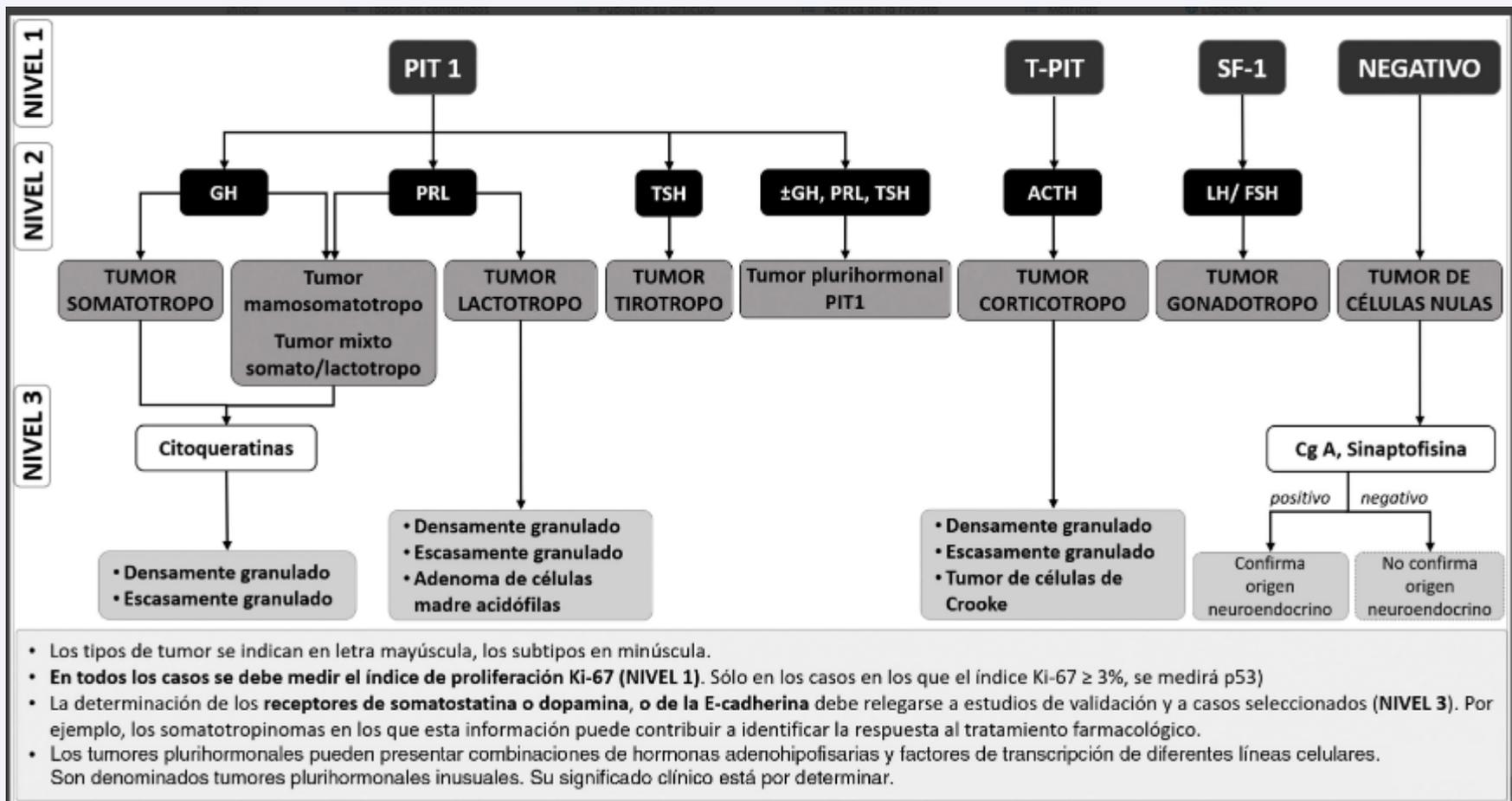


Figura 1 Propuesta de algoritmo diagnóstico de los subtipos de TNEH sobre la base de la determinación en un primer escalón de los FTH hipofisarios. PIT-1: factor de transcripción 1 específico de la hipófisis; T-PIT: el factor de transcripción t-box; SF-1: el factor esteroideogénico-1. ACTH: hormona corticotropa; GH: hormona del crecimiento; FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante; PRL: prolactina; TSH: hormona estimulante de la tiroides. Cg-A: cromogranina A.

CLASIFICACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS HIPOFISARIOS SEGÚN TROUILLAS ET AL., 2013

La clasificación se basa en 3 características:

1. Diámetro del tumor en micro (<10 mm), macro (≥ 10 mm) o gigante (≥ 40 mm) según estudio de RMN

2. Tipo de tumor según estudio inmunohistoquímico: GH, PRL, ACTH, FSH/LH y TSH

3. Grado tumoral basado en los siguientes criterios:

Invasión: definida como signos histológicos o radiológicos (RMN) de invasión del seno cavernoso o esfenoidal

Proliferación: considerada según al menos 2 de los 3 criterios:

- Ki-67: > 1% (fijador Bouin-Hollande) o $\geq 3\%$ (fijador formalina)
- Mitosis: $n > 2/10$ campos de gran aumento
- P53: positivo (>10 núcleos fuertemente positivos/10 campos de alta potencia)

Grados de comportamiento tumoral establecidos según las características previas:

Grado 1a Tumor no invasivo

Grado 1b Tumor no invasivo y proliferativo

Grado 2a Tumor invasivo

Grado 2b Tumor invasivo y proliferativo

Grado 3 Tumor metastásico (metástasis cerebroespinales o sistémicas)

Campo de gran aumento: $0,30 \text{ mm}^2$, aumento de 400x.

ACTH: hormona corticotropa; FSH: hormona foliculoestimulante; GH: hormona del crecimiento; LH: hormona luteinizante;

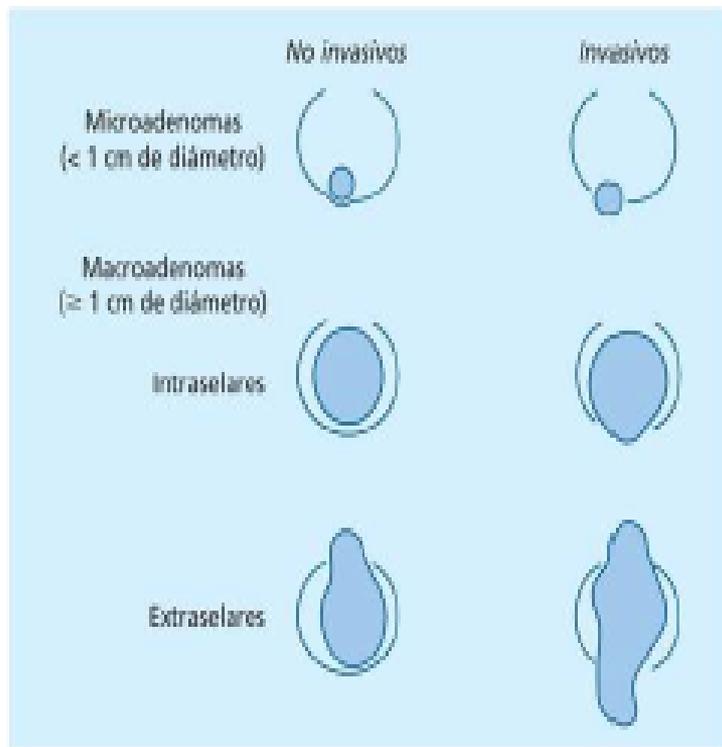
PRL: prolactina; RMN: resonancia magnética; TSH: hormona estimulante de la tiroides.

INCIDENTALOMAS HIPOFISARIOS

Lesión hipofisaria previamente insospechada que se descubre en un estudio de imagen realizado por un motivo no relacionado.

INCIDENTALOMAS HIPOFISARIOS

- **91% Adenomas hipofisarios Adenomas no funcionantes (ANF)**
- **9% Origen no pituitario: quistes de la bolsa de Rathke, craneofaringiomas**



• **Figura 234-8** Clasificación clínica de los tumores hipofisarios en relación con su tamaño y la alteración o no de la silla turca.

• CUADRO 234-3 Presentación clínica de los tumores hipofisarios

Alteraciones neurológicas

Manifestaciones de crecimiento de la masa intracraneal

Manifestaciones oftalmológicas

Alteraciones del comportamiento

Alteraciones endocrinológicas:

De hiperfunción por hiperproducción de:

GH: acromegalia y gigantismo (adenoma somatotropo)

PRL: hiperprolactinemia (adenoma lactotrofo)

ACTH: enfermedad de Cushing (adenoma corticotropo)

TSH: hipertiroidismo secundario (adenoma tirotrófico)

LH/FSH: secreción inapropiada de gonadotropinas (adenoma gonadotropo)

De hipofunción:

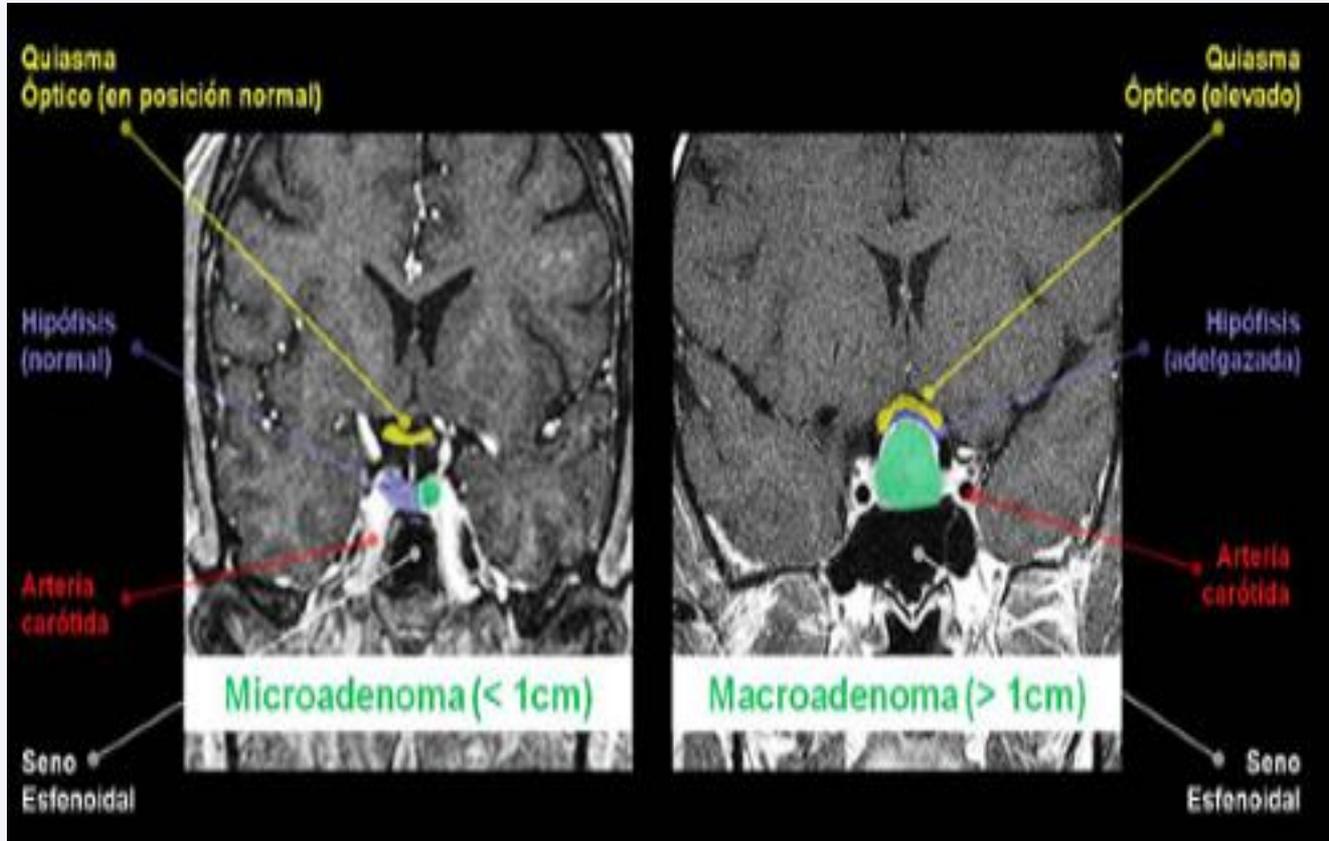
Manifestaciones variables de hipopituitarismo

Diabetes insípida

De hiperfunción e hipofunción

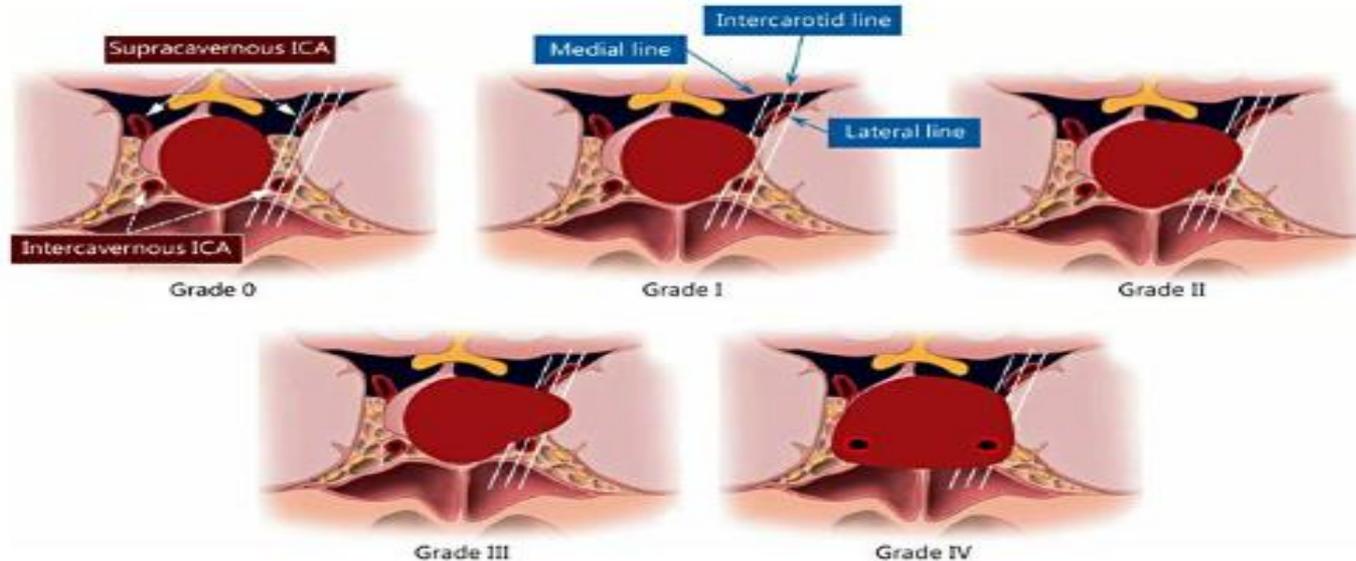
ACTH: hormona corticotropa; FSH: hormona foliculostimulante; GH: hormona del crecimiento; LH: hormona luteinizante; PRL: prolactina; TSH: hormona tirotrófica.

EVALUACIÓN POR IMÁGENES



CLASIFICACIÓN DE KNOPS:

Clasificación de Knosp de la invasión del seno cavernoso. Grado 0: el adenoma no pasa la tangente de los aspectos mediales de la arteria carótida interna (ACI); grado I: se pasa la tangente medial, pero la extensión no va más allá de la línea intercarotídea, que es la línea trazada entre los centros transversales de la ACI intra y supracavernosa. El grado II se caracteriza porque el tumor se extiende más allá de la línea intercarotídea, pero no más allá o tangente a los aspectos laterales de la ACI intra y supracavernosa. El grado III se caracteriza por el tumor que se extiende lateralmente a la tangente lateral de la ACI intra y supracavernosa. El grado IV se caracteriza por la cobertura total de la arteria carótida intracavernosa (basado en Knosp et al. [16]).



CLASIFICACIÓN DE HARDY

Según el grado de invasividad local:

- Microadenomas

0: Apariencia hipofisaria normal

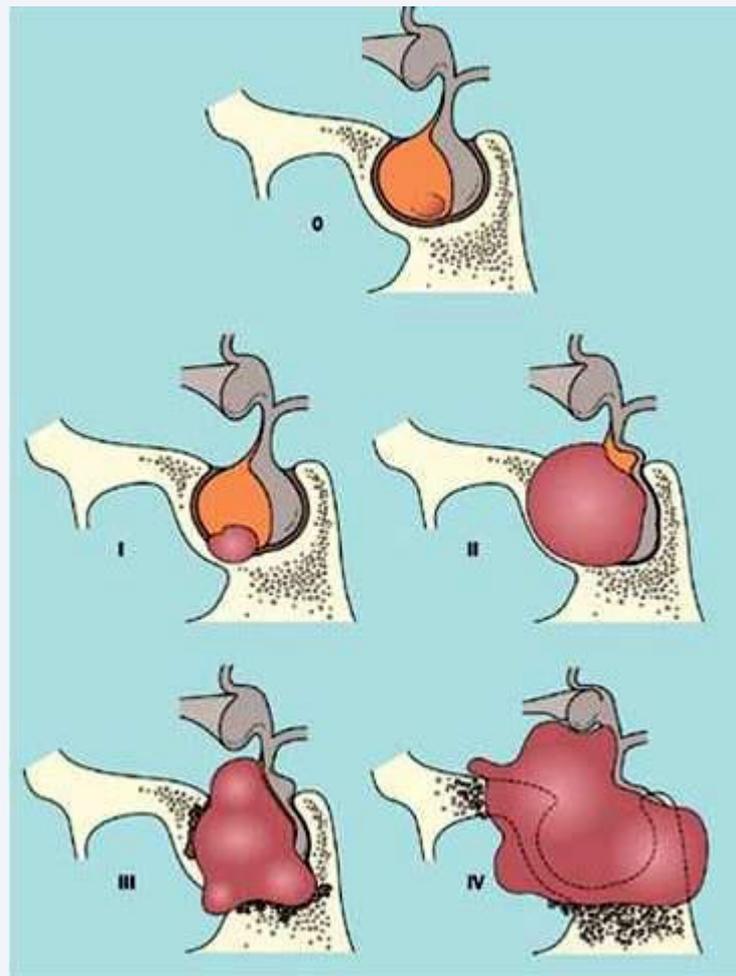
I: Microadenoma menor de 10 mm limitado a la silla turca

- Macroadenomas

II: Macroadenoma mayor de 10 mm limitado a la silla turca

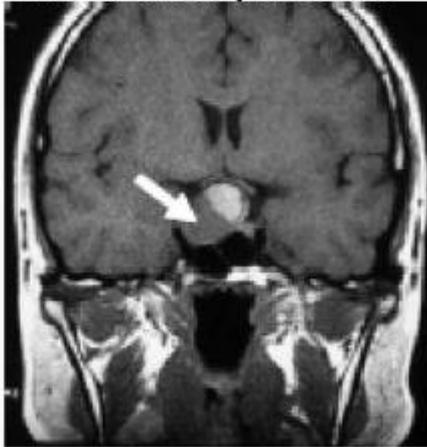
III: Invasión localizada de la silla turca

IV: Invasión difusa de la silla turca

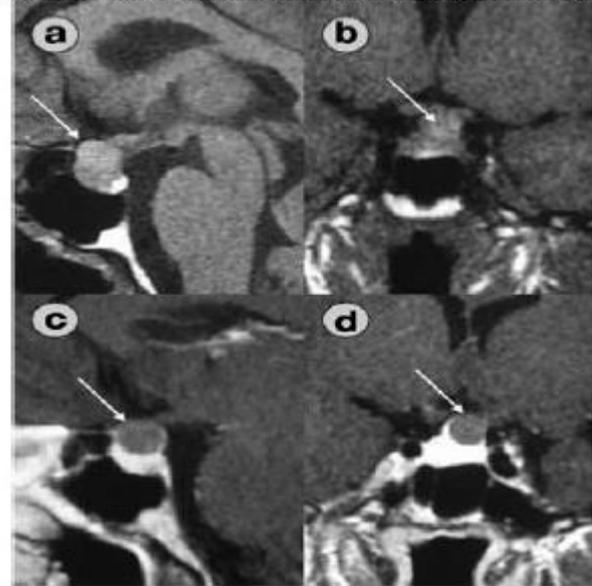


IMÁGENES RMN SELAR

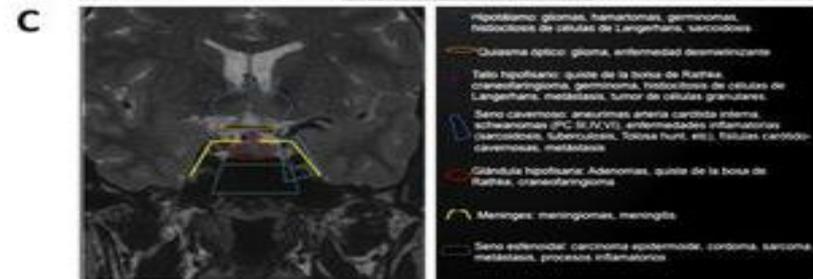
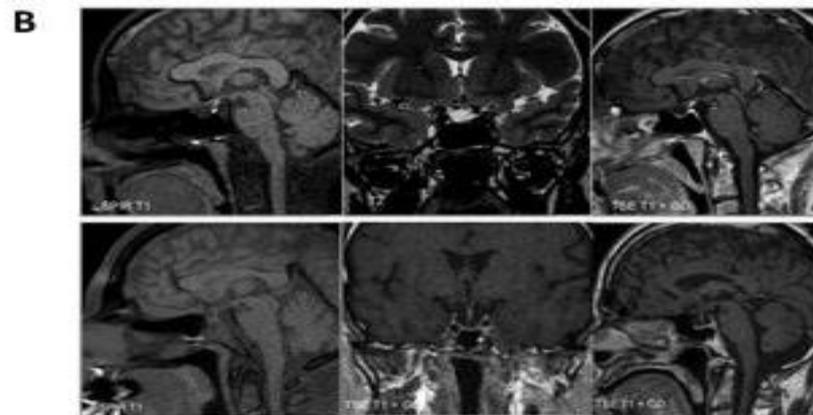
Figura N° 3
Resonancia magnética de la región selar; corte coronal, fase T1, posterior a la administración de contraste intravenoso.
Se observa hipointensidad derecha intraselar (flecha blanca), característica que corresponde al adenoma hipofisario.

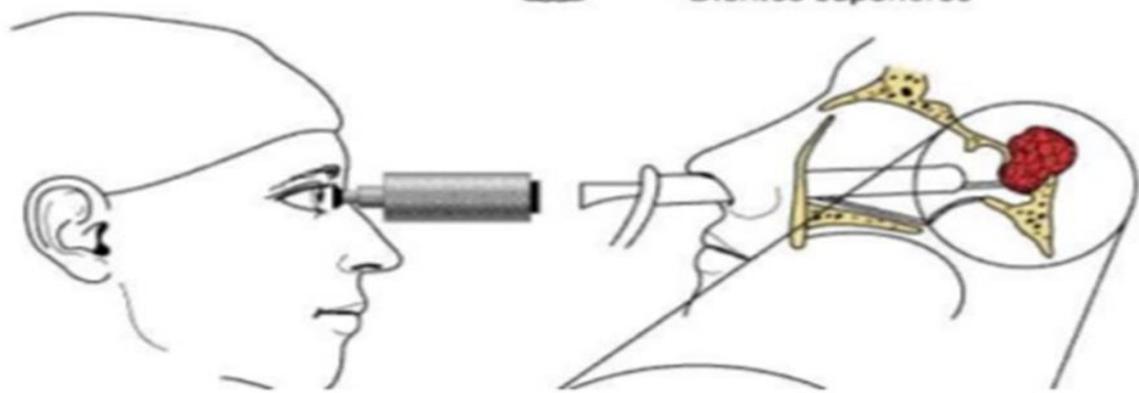
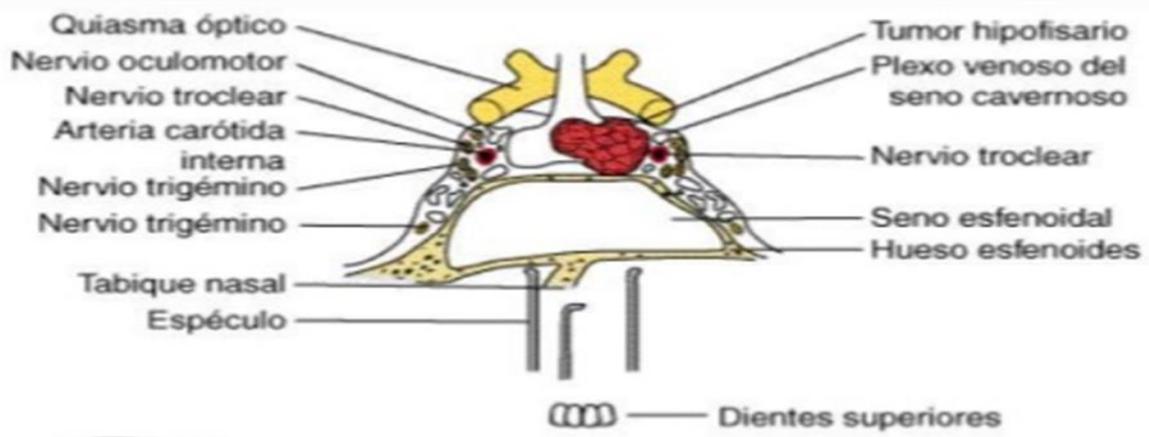


Microadenoma. Paciente de 47 años

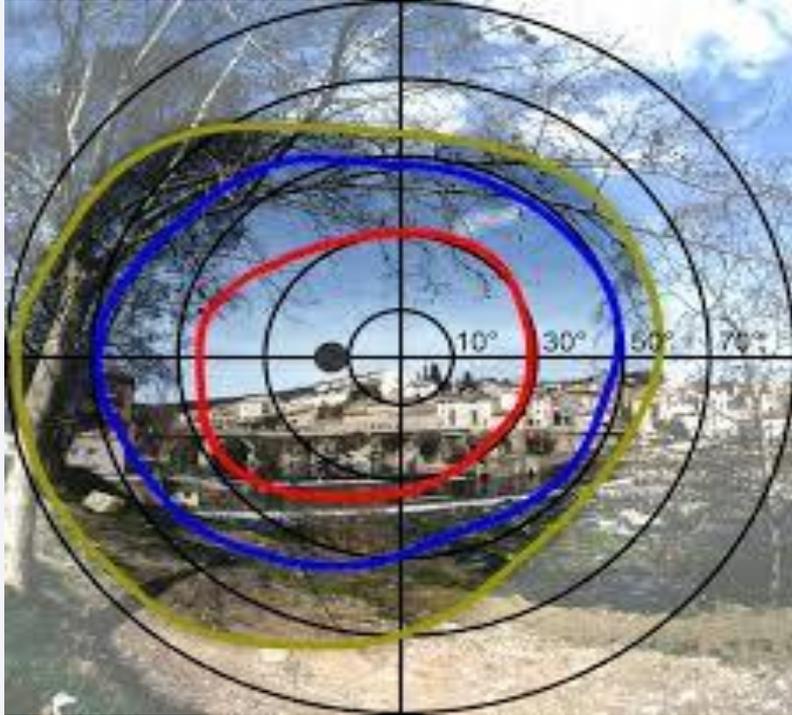


Sagital (a) y coronal (b) T1 sin contraste donde se observa un área intraselar hipointensa (flecha) que, en las imágenes con contraste (c y d), demuestra un foco hipointenso con el resto de la glándula.

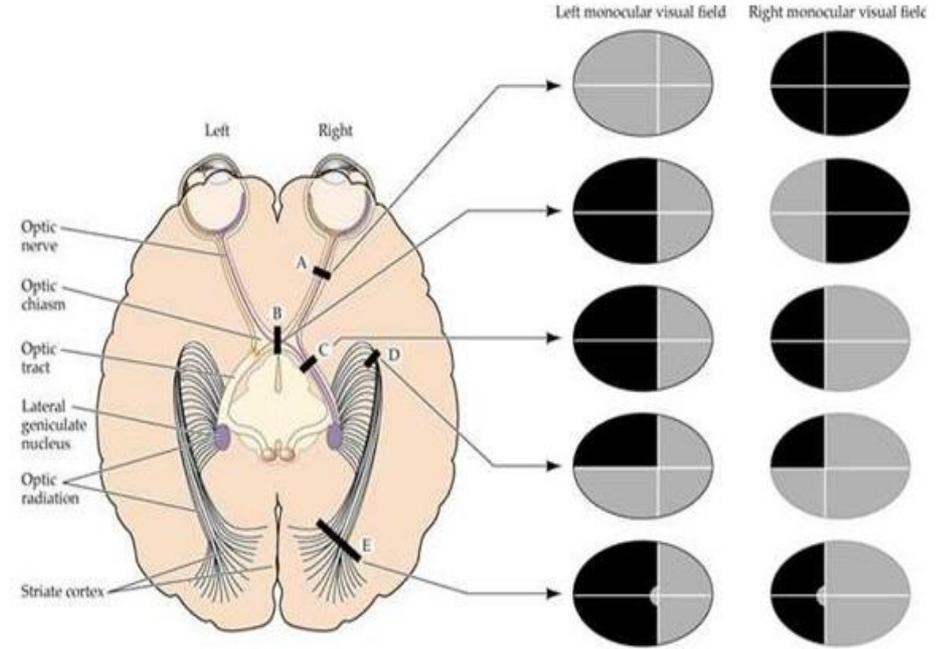




CAMPO VISUAL



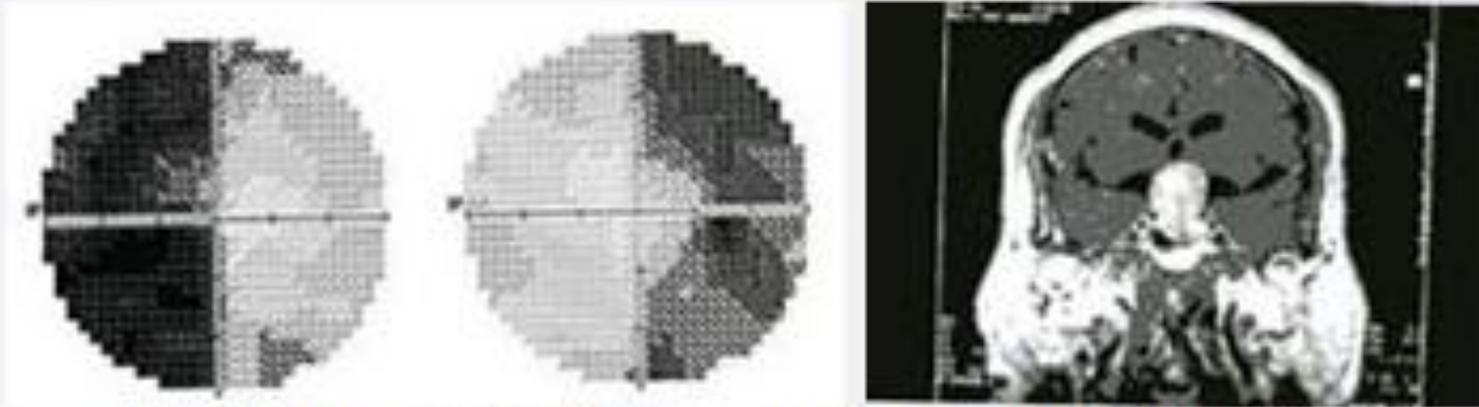
Esquema sobre alteraciones en la CAMPIMETRÍA:



* Se realiza **TC Craneal**: hipodensidad parietal derecha con efecto masa sobre atrio derecho (se recomienda RMN, sospecha de neoplasia cerebral):

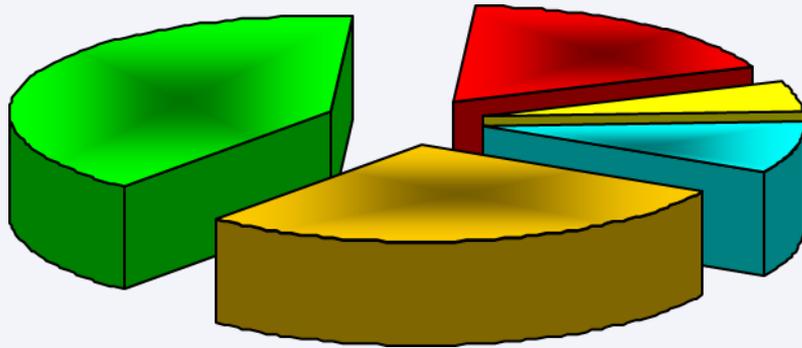
<https://urgenciasbidasoa.wordpress.com/author/urgenciasbidasoa/>

OCT



Hemianopsia bitemporal - Tumor hipófisis

ADENOMAS HIPOFISARIOS SECRETORES . PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN



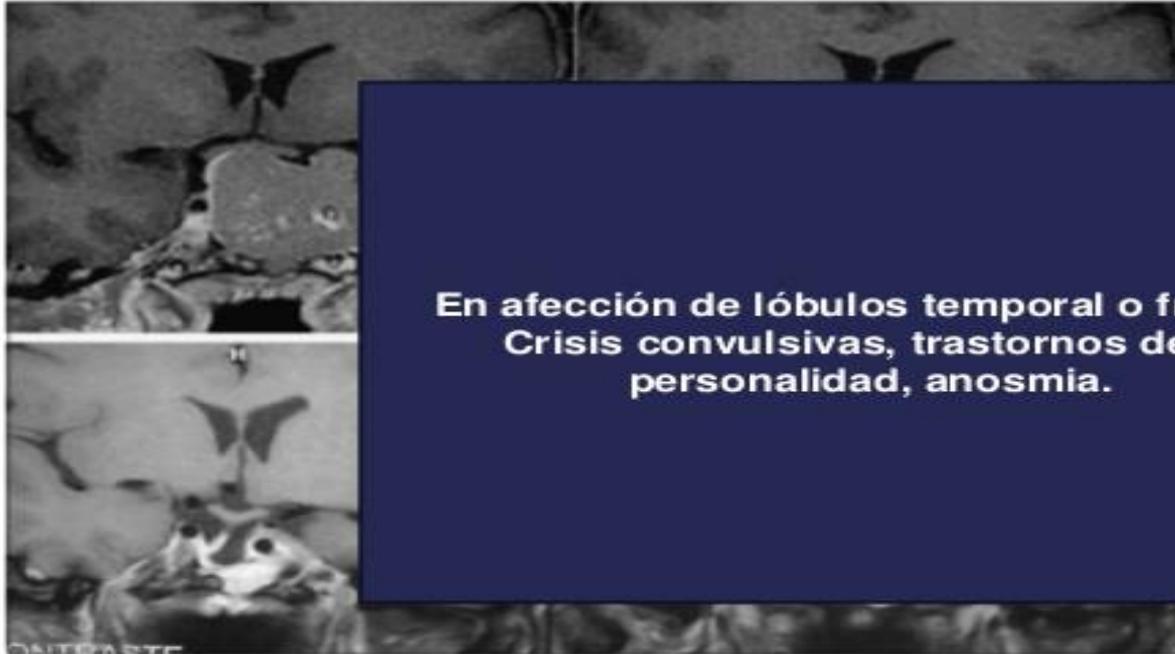
- PRL (40%)
- GH (18%)
- GH y PRL (5%)
- ACTH (9%)
- No funcionantes (28%)

Los tumores que afectan el quiasma óptico causan trastornos visuales: Superior, temporal, ceguera.

La invasión lateral de seno cavernoso se traduce en afección de III, IV, V, VI: diplopía, ptosis, oftalmoplejía, hipoestesia facial.

Figura 1. Resonancia magnética de coronal, fase T1, posterior a la administración intravenosa de contraste (imagen en blanco y negra), con extensión supraselar que comprime el quiasma óptico sin compresión ni extensión a los senos cavernosos. Se observa hipointensidad característica de un adenoma hipofisario. El estudio fue realizado en una paciente con migrañas de difícil control.

La extensión inferior a seno esfenoidal, puede invadir el techo del paladar: obstrucción nasofaríngea, infección y fugas de LCR.



**En afección de lóbulos temporal o frontal:
Crisis convulsivas, trastornos de la
personalidad, anosmia.**

comparación de la
operatoria y luego
intervenciones qui-
estaca la importante
disminución del tamaño tu-
moral.

Características clínicas y evolutivas de adenomas hipofisarios incidentales: estudio multicéntrico retrospectivo



DEPARTAMENTO DE NEUROENDOCRINOLOGÍA-SEMCO

MONTERERIN, Natalia Laura; DAMILANO, Roxana Analia; ANDRADA, Marta; AVARD, Virginia; BAROVERO, Mariela; BERTOLINO, María Lorena; CAGLIOLO, Mariela; CARPENTIERI, Agata; CAUSSA, Lucas; CECENARRO, Laura Anahí; DE BATTISTA, Juan Carlos; DE PAUL, Ana; FERNÁNDEZ, Silvia; FUX OTTA, Carolina; MARQUEZ, María Eugenia; MERESHIAN, Paula; MUKDSI, Jorge; QUINTERO, María Lorena; RENDÓN, Matilde Inés; SALA, Claudia; SOSA, Gabriela; SUAREZ, Soledad; SURRACO, María Elena

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal.
67 pacientes (45 fem, 22 masc).

OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar las características clínicas y evolutivas de un grupo de pacientes con diagnóstico de IH.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Caracterizar a los pacientes con respecto a las variables clínicas.

Describir los hallazgos imagenológicos.

Detallar las diferentes estrategias terapéuticas y la inmunomarcación en los casos intervenidos qx.

Identificar la evolución durante el período de seguimiento

Mediana edad: 44 años (rango 14-85). Frecuencia mayor sexo masc 61 años y sexo fem 44 años.
RMN 93%. TAC 7%.

RESULTADOS

MOTIVOS DE ESTUDIO DE IMAGEN

Cefalea 34%
Dolor cervical o facial 12%
Deterioro de memoria 11%
Vértigo 6% / Síncope 6%
Hipoacusia 5% / Deterioro de la marcha 5%
Epilepsia 1,5% / ACV 1,5% / TCE 1,5% / Confusión 1,5%
Otros 15%

TAMAÑO

Macro 58% (3% gigantes, Mediana 12 mm, rango 3-80 mm) - Micro 42%
Hombres lesiones significativamente mas grandes que las mujeres 17,6 vs 12,8 mm (p= 0,0426)
Correlación + (rs= + 0,31, p= 0.001) entre el tamaño tumoral y la edad

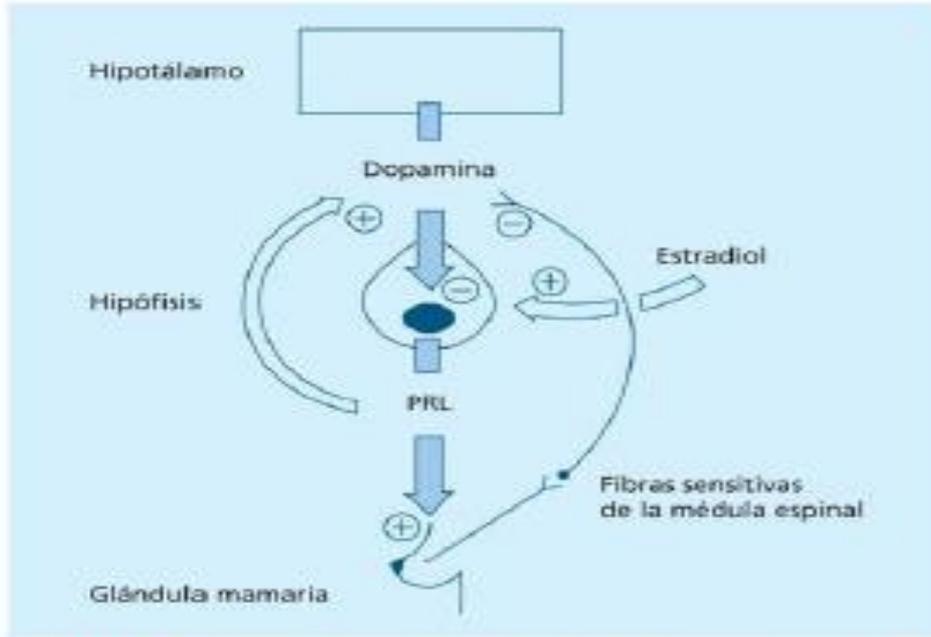
DISFUNCIÓN ENDOCRINA

18% Hipopituitarismo (total 25%)
Hipogonadismo 12%, Hipocortisolismo 9%, Hipotiroidismo 7,6%,
6% Hiperprolactinemia por desconexión
91% TNF, 9% Prolactinomas

INVASIVIDAD

COMPROMISO N/O 21%
INVASIÓN A SENOS CAVERNOSOS 45% (Grados 1 a 4 de Knosp)
EXTENSIÓN SUPRASELAR 30%

REGULACIÓN DE LA PRL



• **Figura 234-2** Esquema general de la regulación de la secreción de prolactina (PRL). La dopamina llega por los vasos porta a la célula lactotropa e inhibe la secreción de PRL. En los casos de aumento de PRL se estimula la liberación de dopamina en el hipotálamo, para cerrar el circuito. El estímulo de succión del pezón durante la lactancia inhibe la liberación de dopamina hipotalámica y, por tanto, libera PRL. Los estrógenos estimulan la secreción de PRL directamente en la hipófisis.

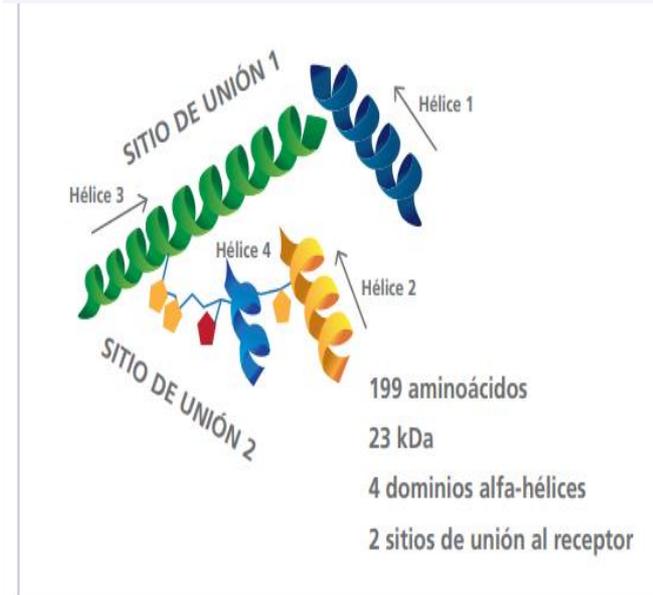


Figura 1: Estructura terciaria de la prolactina
Adaptado de Blanco-Favela F, Legorreta-Haquet MV, Huerta-Villalobos Y, et al. Bol Med Hosp Infant Mex 2012; 69(5):329-336

DIVERSAS FORMAS DE PROLACTINA

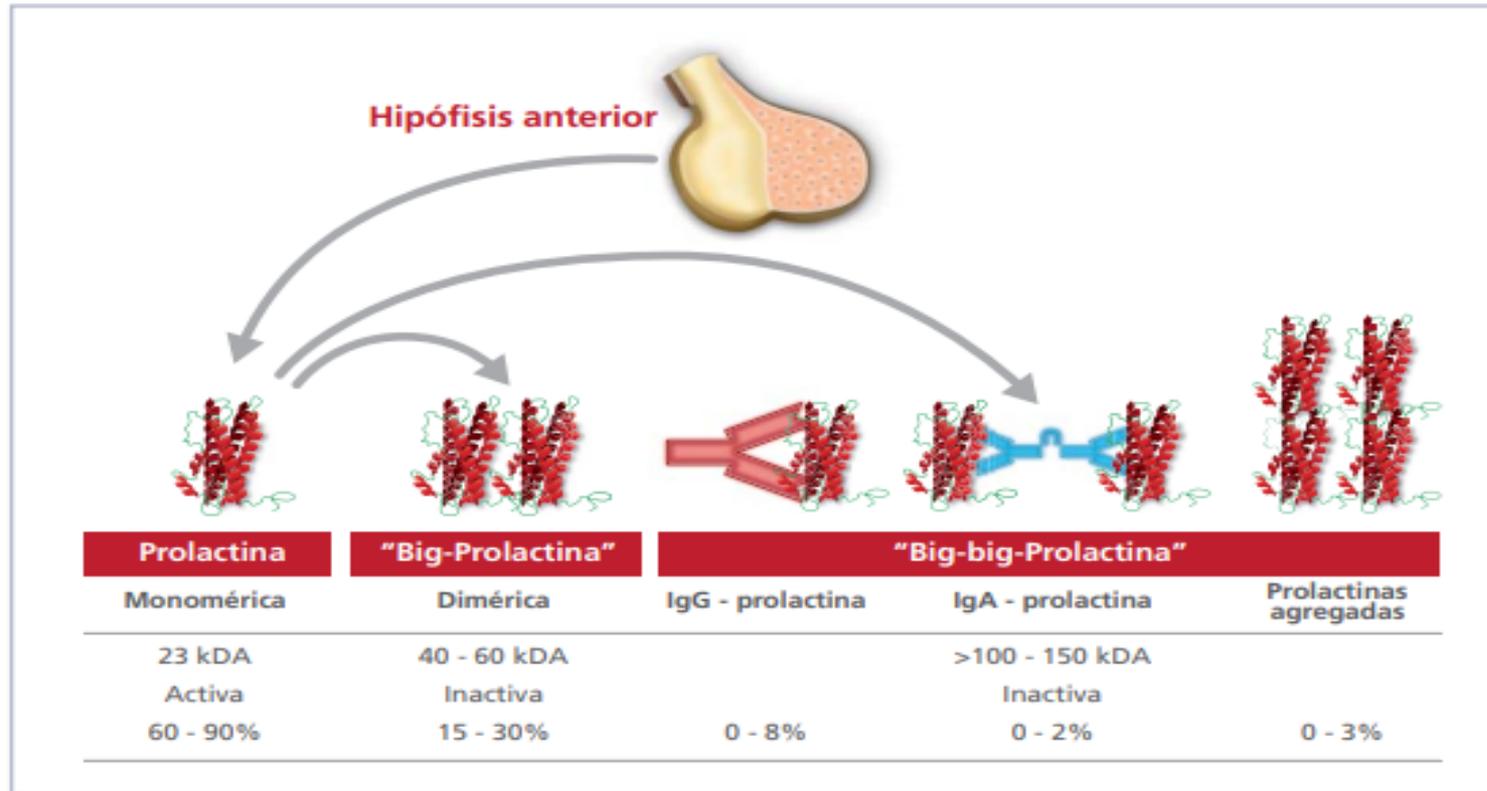


Figura 3: Estructura de la prolactina monomérica, "Big PRL" y "Big-big PRL".

Adaptado de Saleem M et al. Clin Biochem Rev 2018; 39: 3-16.

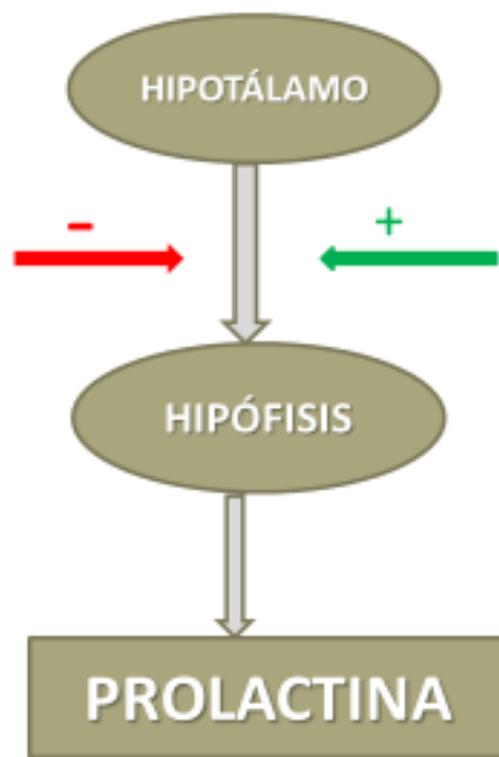
Condiciones fisiológicas asociadas a incrementos

Características

Sueño	Ritmo neuroendocrino
Comidas	De alto valor proteico especialmente al mediodía
Ejercicio	Mecanismo desconocido
Stress	Físico y emocional
Coito	Elevación marcada en asociación con el orgasmo
Ciclo menstrual	Fases folicular tardía y lútea
Embarazo	Aumento de 10 veces cerca del término
Líquido amniótico	Pico en el 2° trimestre con niveles extraordinariamente elevados secretados por la decidua
Puerperio	Primeras 3 a 4 semanas
Succión del pezón	Liberación corta y aguda
Feto	Mas elevados que en la madre cerca del término
Neonato	Primeras 2 a 3 semanas después del nacimiento

**PIF- FACTORES
INHIBIDORES DE PRL**

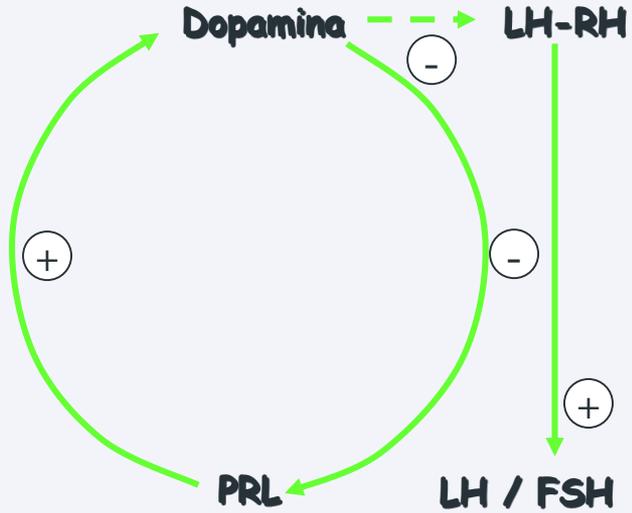
- DOPAMINA
- GABA
- SOMASTOTATINA
- CALCITONINA
- ENDOTELINA-1
- IGF- β 1



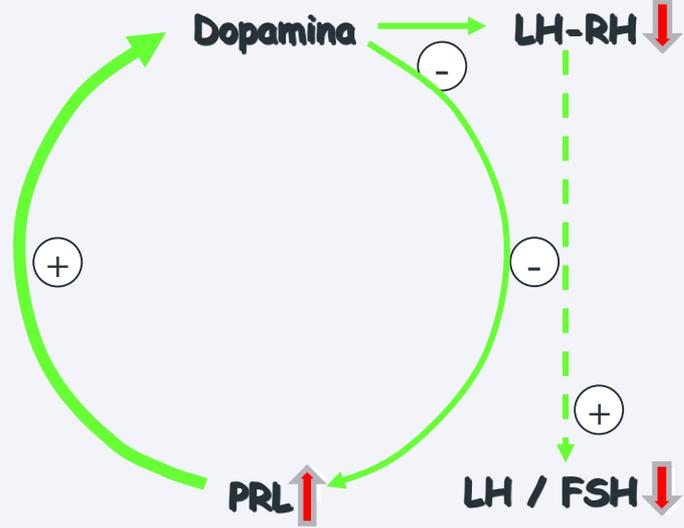
**PRF- FACTORES
ESTIMULADORES DE PRL**

- TRH
- VIP
- PrRP
- GALANINA
- OXITOCINA
- SEROTONINA
- GnRH
- OPIODES ENDOGENOS
- ESTROGENOS

NORMAL



HIPERPROLACTINEMIA



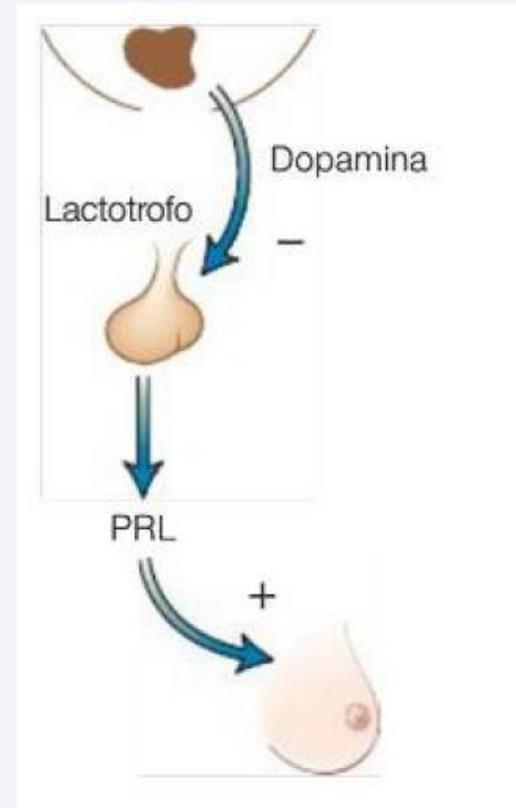
HIPERPROLACTINEMIA

- Alteración Endocrina más común del eje hipotálamo-hipofisario.
- Predomina en mujeres.
- Prevalencia de 0,4 % en adultos normales y de 70 % en mujeres con amenorrea y galactorrea.
- **INCIDENCIA ANUAL DE HIPERPROLACTINEMIA EN MUJERES (25-34 años):**

23,9 por 100.000 personas / año

Para la mayoría de los laboratorios, las concentraciones sérica normales de PRL son:

- **<25 ng/ml** en mujeres
- **<20 ng/ml** en varones



HIPERPROLACTINEMIA

Tabla 1 Causas de hiperprolactinemia

Fisiológicas: gestación, lactancia, estimulación del pezón, coito, sueño, ejercicio, estrés

Farmacológicas

Neurolépticos/antipsicóticos: fenotiacinas, haloperidol, butirofenonas

Antidepresivos: tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores de la recaptación de la serotonina

Antihistamínicos H2

Estrógenos: anticonceptivos orales

Antihipertensivos: verapamilo, metildopa

Anestésicos

Anticonvulsivantes

Opiáceos: cocaína, morfina, heroína

Benzodiazepinas

Bloqueadores dopaminérgicos: metoclopramida, sulpiride, domperidona, cisaprida

Serotonina, noradrenalina

CAUSA MÁS FRECUENTE NO ES TUMORAL

Tabla 2 Prevalencia de hiperprolactinemia con los distintos antipsicóticos

Antipsicóticos de primera generación

Clorpromazina, haloperidol, perfenazina 33-87%

Antipsicóticos de segunda generación

Amisulpirida ≈ 100%

Aripripazol 3,1-5%

Clozapina < 5%

Olanzapina 6-40%

Quetiapina 0-29%

Risperidona 72-100%

La paliperidona es un metabolito activo de la risperidona con una elevada prevalencia de hiperprolactinemia.

Fuente: Molitch⁹.

HIPERPROLACTINEMIA

Procesos hipotálamo-hipofisarios

Patología hipofisaria: prolactinomas, acromegalia, adenomas plurihormonales, cirugía, radioterapia, traumatismo, hipofisitis

Patología hipotalámica/compresión del tallo hipofisario: tumores (craniofaringioma, germinoma, meningioma, metástasis, quiste de Rathke, etc), granulomas, enfermedades infiltrativas, traumatismos con sección del tallo

Otros procesos

Insuficiencia renal crónica e insuficiencia hepática

Hipotiroidismo primario

Síndrome de ovario poliquístico

Neurogénicas: trauma torácico, herpes zoster

Hiperprolactinemia idiopática

Macroprolactina

Causa más frecuente tumoral

❑ Se recomienda realizar pruebas de función hepática, renal y tiroidea en todos los pacientes con hiperprolactinemia y descartar embarazo en mujeres de edad fértil. *(Recomendación fuerte)*

HIPERPROLACTINEMIA

PREPARACIÓN DEL PACIENTE:

- Levantarse 2 horas antes de la extracción de sangre y asistir al laboratorio en ayunas.
- No debe bañarse la mañana en que se va a efectuar la extracción.
- Debe evitar la actividad física intensa (ejercicio).
- Debe mantener 24 horas de abstinencia sexual.

La determinación de PRL en una extracción única es suficiente para el diagnóstico si la venopunción no ha sido traumática. *(Recomendación fuerte)*

EFEECTO HOOK

- Cuando altas concentraciones de prolactina saturan la captación y señal de los anticuerpos utilizados en un ensayo inmunoradiométrico y de quimioluminiscencia impidiendo la unión, dando resultados falsamente bajos.
- Al no correlacionarse tamaño tumoral y niveles de prolactina, se recomienda realizar dilución 1: 100 de la muestra hasta alcanzar una concentración dentro del intervalo de medida.

HIPERPROLACTINA

Table 4 Relationship between serum prolactin levels and causes [68, 69]

Prolactin levels	Causes
< 100 ng/mL	<ul style="list-style-type: none">• Stalk effect (increased prolactin due to impaired prolactin inhibitory factor delivery by compression to the pituitary stalk): nonfunctioning pituitary macroadenoma, Rathke' cleft cyst, craniopharyngioma, germinoma, etc.• Drugs: Anti-ulcer drug, antiemetic drug, antihypertensive drug, psychotropic drug, oral contraceptives, etc.• Primary hypothyroidism• Pregnancy• Breast sucking stimulation• Prolactinoma
100–200 ng/mL	<ul style="list-style-type: none">• Prolactinoma if drug-induced cause is excluded
> 200 ng/mL	<ul style="list-style-type: none">• Macro-prolactinoma
> 1000 ng/mL	<ul style="list-style-type: none">• Macro-prolactinoma with cavernous sinus invasion• Giant (> 4 cm) prolactinoma

HIPERPROLACTINEMIA

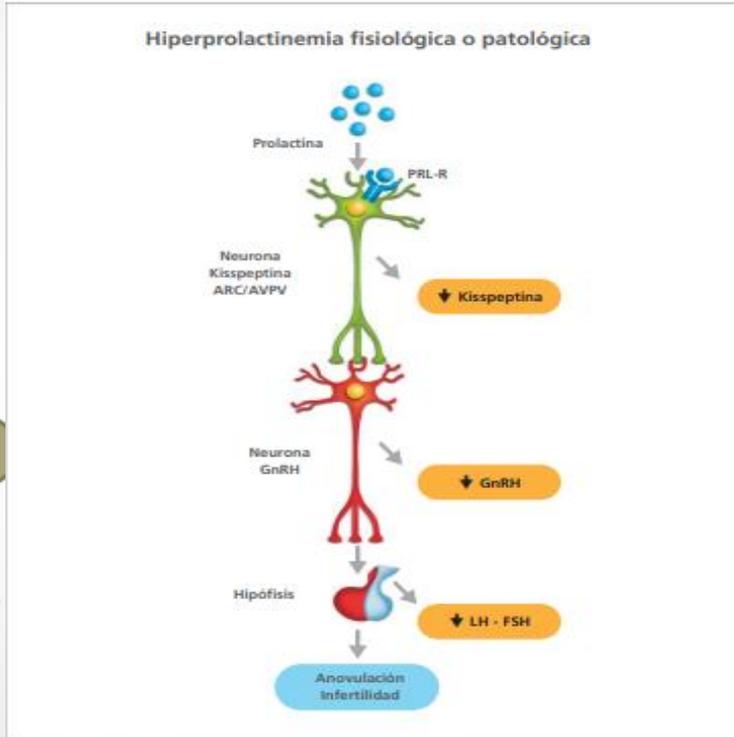
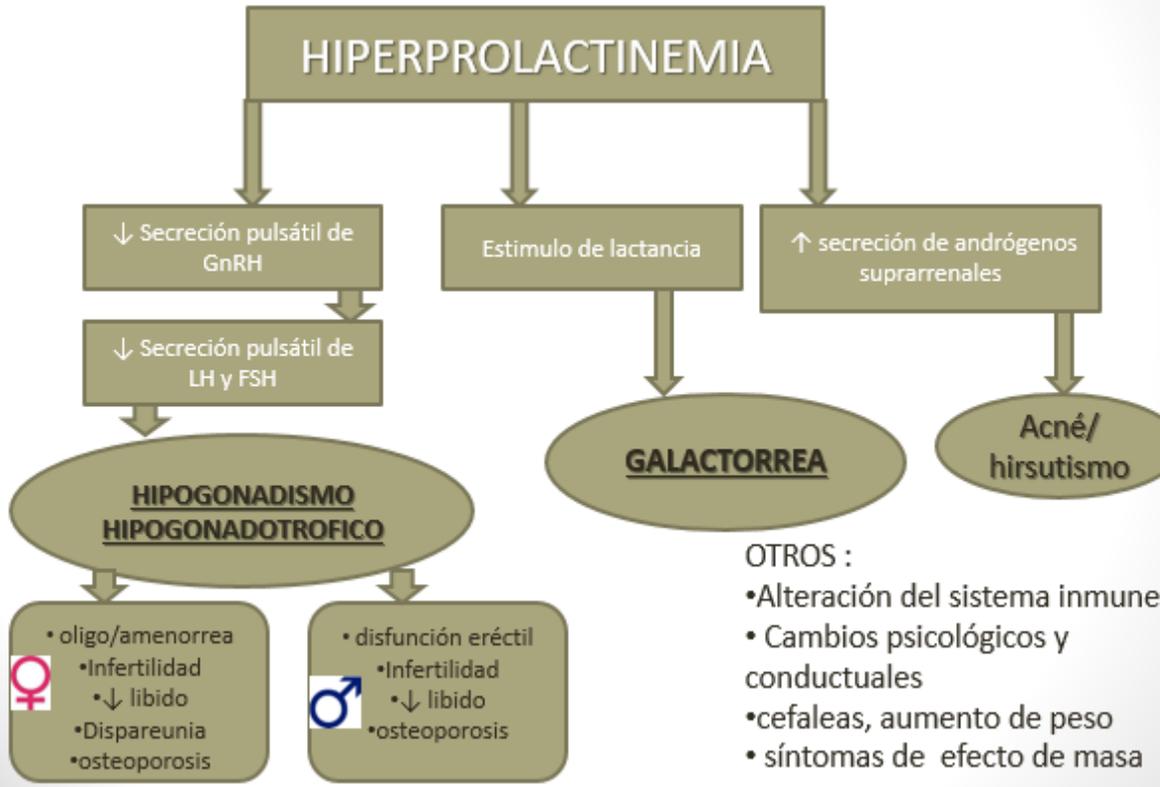


Figura 4: Impacto de la hiperprolactinemia sobre el eje gonadal
ARC: núcleo arcuato; AVPV: núcleo ventromedial
Adaptado de Bernard V et al. Nat Rev Endocrinol 2019; 15: 356-65.

ADENOMAS LACTOTROPOS PIT-NET

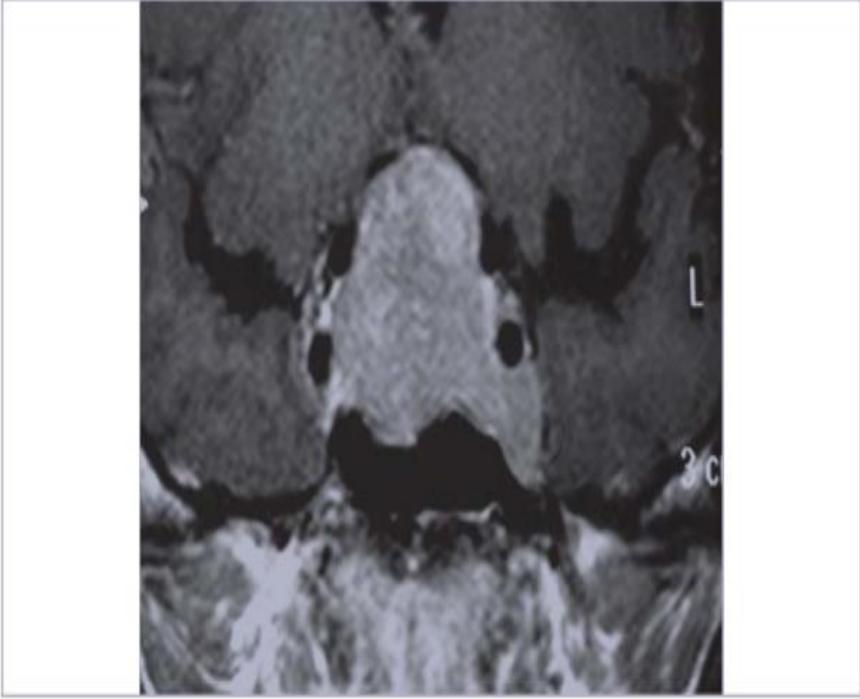
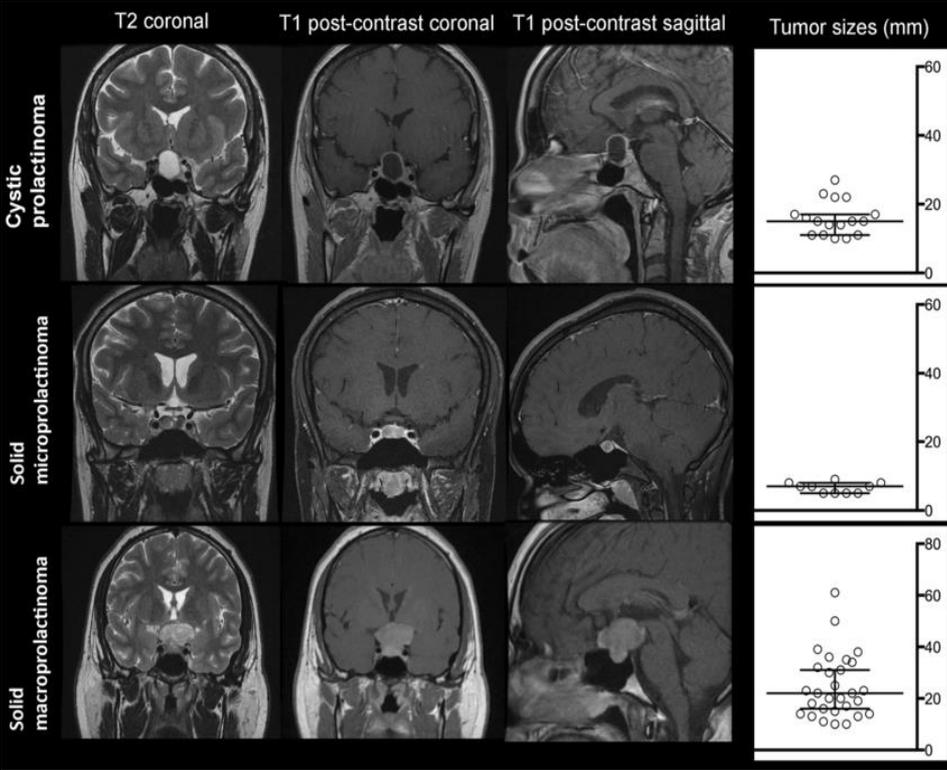


Figura 7: Macroprolactinoma con extensión supraselar, invasión de los senos cavernosos y compresión quiasmática.

Gentileza Dra. Karina Danilowicz

Figure 1. Clinical characteristics of patients with prolactinoma. Pituitary tumor per se exerts several compressive ...

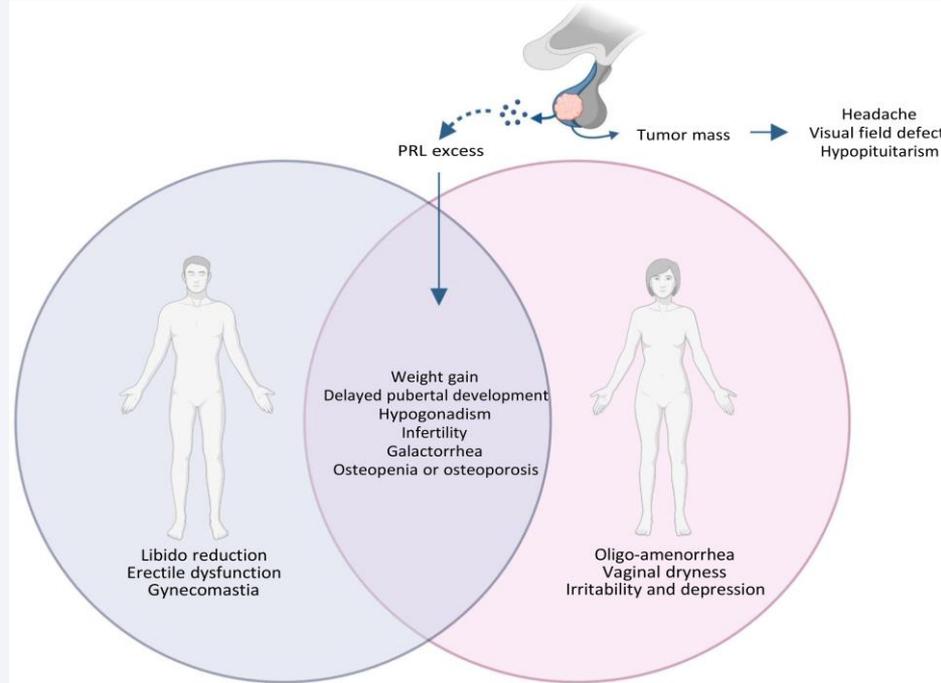
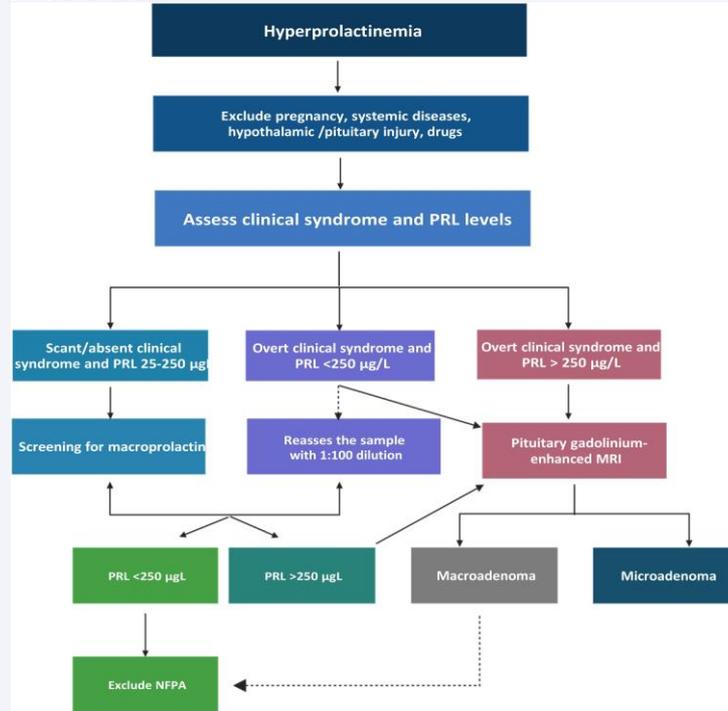


Figure 2. Diagnostic workup for hyperprolactinemia. Scarceness or absence of the peculiar clinical syndrome of PRL ...



TRATAMIENTO

Objetivos:

1. Disminuir las concentraciones de PRL y revertir la clínica.
2. Disminuir el tamaño tumoral.
3. Restaurar la función gonadal y otros déficits hormonales hipofisarios.
4. Prevenir la recurrencia y progresión tumoral.

Los síntomas derivados de la hiperprolactinemia que constituyen indicaciones del tratamiento son: hipogonadismo, galactorrea, infertilidad y disminución de la DMO.

Recomendamos tratar a los pacientes con microprolactinomas sintomáticos y a los pacientes con macroprolactinomas.

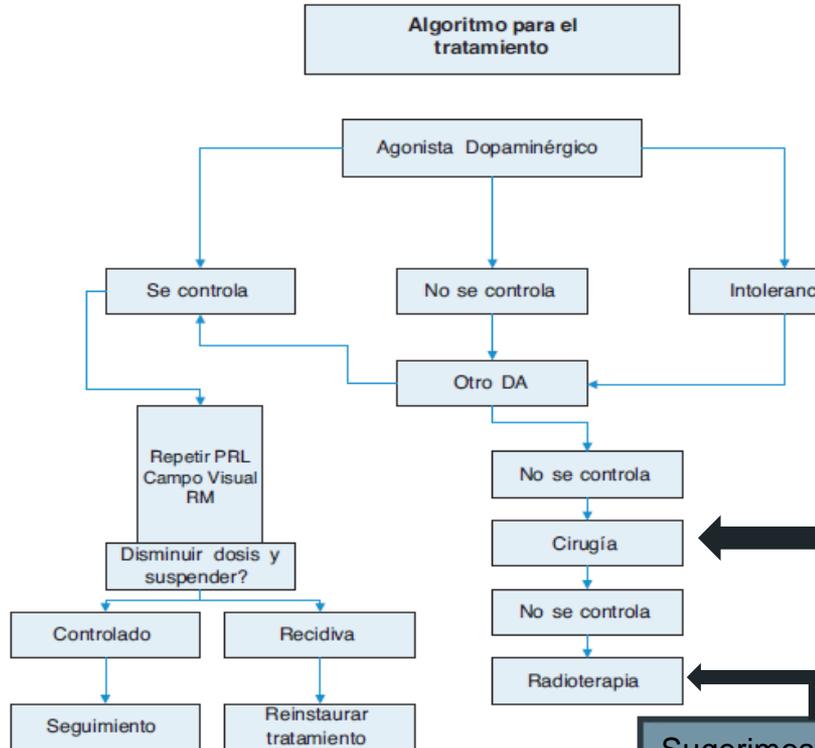
(Recomendación Fuerte).

TRATAMIENTO

Recomendamos terapia con agonistas de la dopamina para bajar los niveles de prolactina, reducir el tamaño del tumor, y restaurar la función gonadal para pacientes sintomáticos portadores de tumor secretor de prolactina, microadenomas o macroadenomas. (*Recomendación Fuerte*).

Se recomienda el uso de cabergolina con preferencia a otro agonista dopaminérgicos ya que tiene una mayor eficacia en la normalización de los niveles de prolactina, así como una mayor frecuencia de reducción del tumor y mejor tolerancia (*Recomendación Fuerte*).

TRATAMIENTO



DA: Agonista dopaminérgico.

Tabla 5 Indicaciones del tratamiento quirúrgico en prolactinomas

Aumento del tamaño tumoral a pesar de tratamiento médico óptimo
Apoplejía hipofisaria
Intolerancia a tratamiento oral
Macroadenoma resistente a tratamiento con agonistas-dopaminérgicos
Microadenoma resistente a tratamiento con agonistas dopaminérgicos en mujer que desea fertilidad
Compresión quiasmática persistente tras tratamiento médico
Prolactinoma quístico sin respuesta al tratamiento médico
Fístula de líquido cefalorraquídeo tras la administración de agonistas dopaminérgicos
Macroadenoma en pacientes psiquiátricos con contraindicación de agonistas dopaminérgicos

Sugerimos que la **radioterapia** se emplee solo en pacientes con grandes tumores que no sean candidatos a tratamiento quirúrgico y que no respondan a agonistas dopaminérgicos o no puedan ser tratados con ellos, y en casos de prolactinomas agresivos o carcinomas.
(Recomendación Débil)

RETIRADA DE AD

Tabla 4 Criterios para la interrupción del tratamiento con agonistas dopaminérgicos

Favorables	Excluyentes
<i>Duración del tratamiento ≥ 2 años</i>	Duración del tratamiento < 2 años
<i>Concentraciones normales de prolactina</i>	Concentraciones elevadas de prolactina
<i>Ausencia de imagen radiológica de adenoma</i>	Aumento de tamaño tumoral
<i>Disminución de tamaño tumoral:</i>	Persistencia de tamaño tumoral > 10 mm
- $> 50\%$ sobre el inicial	Borde tumoral muy próximo a quiasma óptico
- Descenso de los macroadenomas a < 10 mm	Invasión de senos cavernosos
<i>Embarazo</i>	
<i>Posmenopausia</i>	
<i>Posibilidad de realizar seguimiento médico adecuado</i>	Imposibilidad de realizar seguimiento médico adecuado



ACROMEGLALIA



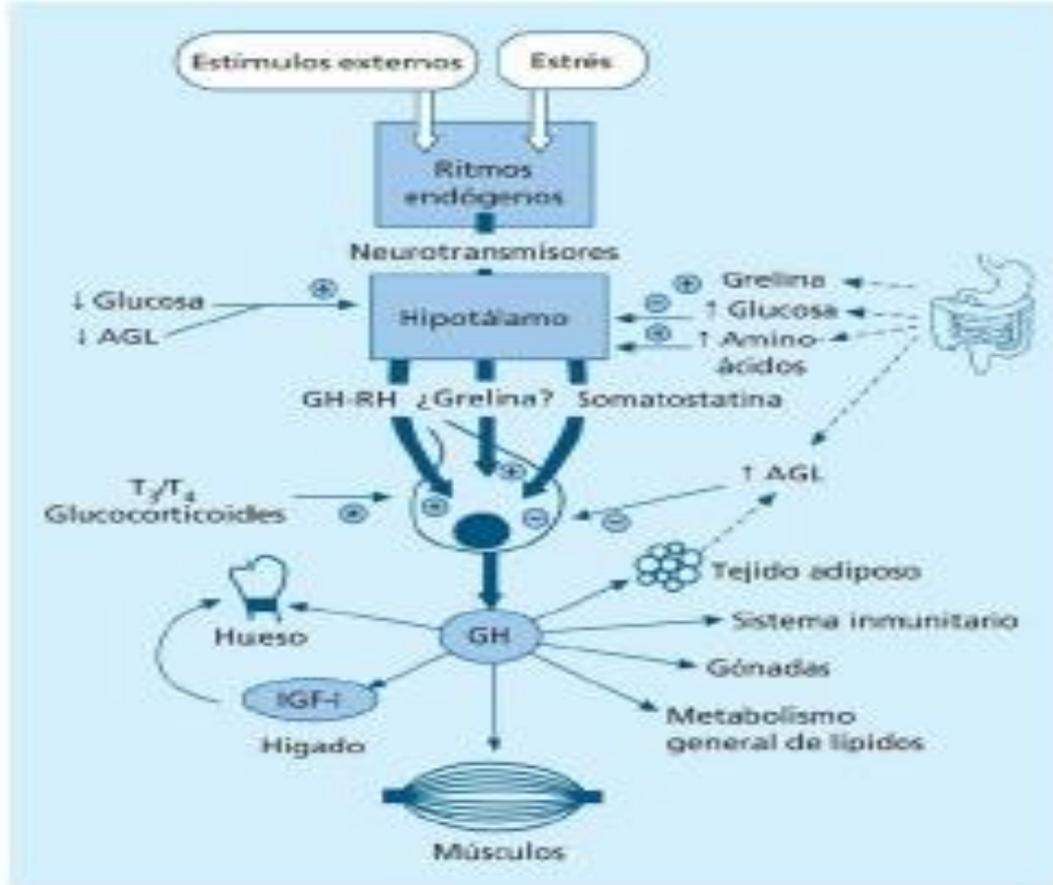
“Síndrome producido por la hipersecreción crónica de la hormona de crecimiento”.

Frecuencia de 1:5000 ,más frecuente en edad media (30-50 años) y en sexo femenino.

Etiología :

1) Origen hipofisario.

2) Extrahipofisarios : tumores ectópicos, exceso de GNRH.



• **Figura 234-1** Regulación general de la secreción de hormona del crecimiento (GH). *Acción permisiva o inhibitoria dependiendo de la dosis. AGL: ácidos grasos libres; GH-RH: hormona liberadora de GH; IGF-I: factor de crecimiento similar a la insulina; T₃/T₄: hormonas tiroideas.

TABLA 234-4 Acromegalia en síndromes genéticos

Entidad	GEN Función/cambio	(Penetrancia de la acromegalia) Morfología de la hipófisis	Cuadro clínico
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1	MEN1 Supresor tumoral/inactivación	(10%) Adenoma	Familiar síndromico. Autosómico dominante. Hiperparatiroidismo, tumores hipofisarios, tumores neuroendocrinos del páncreas
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 4	CDKN1B Supresor tumoral/inactivación	(Desconocida) Adenoma	Esporádico síndromico: Hiperparatiroidismo, tumores hipofisarios, otros tumores
Síndrome de McCune-Albright	GNAS Oncógeno/activación poscigótica	(20%) Adenoma o hiperplasia	No familiar, síndromico o esporádico Displasia fibrosa polioestótica, pubertad precoz, manchas café con leche «en costa de Maine»
Complejo de Carney	PRKAR1A Supresor tumoral/inactivación	(15%) Hiperplasia o adenoma	Familiar síndromico. Autosómico dominante. Pigmentación mucocutánea, mixomas cardíacos y de otras localizaciones, tumores de mama, tiroides y testiculares, síndrome de Cushing por hiperplasia adrenal nodular pigmentada primaria
Síndrome 3PAs	SDHx A-D, AIF2 Supresor tumoral/inactivación	(Muy raro) Adenoma	Esporádico o síndromico: Adenoma hipófisis, feocromocitoma o paraganglioma
Adenoma hipofisario aislado familiar (FIPA)	AIP Supresor tumoral/inactivación	(30%) Adenoma	Familiar. Autosómico dominante. Diagnóstico a edades más precoces, tumores más agresivos y con peor respuesta a los tratamientos
Acrogigantismo ligado a X (XLAG)	GPR101 Oncógeno	(100%) Adenoma o hiperplasia	Esporádico. Acusada hipersecreción de GH de inicio muy precoz en edad pediátrica

3PAs: síndrome adenoma de hipófisis, paraganglioma y feocromocitoma; AIP: Aryl hydrocarbon receptor interacting protein; CDKN1B: cyclin-dependent kinase inhibitor 1B; FIPA: familiar isolated pituitary adenoma; GNAS: guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating; GPR101: G Protein-Coupled Receptor 101; PRKAR1A: protein kinase A, regulatory subunit type 1 alpha; SDH: succinato deshidrogenasa.

TABLA 234-5 Adenomas hipofisarios con hipersecreción de GH

Variante histológica	Fenotipo	Factor de transcripción
Adenomas somatotropos (somatotropinomas)		
Densamente granulado	GH, PRL, subunidad α Tinción de citoqueratinas perinuclear o difusa	PIT-1
Escasamente granulado	GH, PRL Tinción de citoqueratinas punteada con formación de cuerpos fibrosos	PIT-1
Lactosomatotrofo	GH, PRL, subunidad α En la misma célula	PIT-1, ER- α
Adenoma mixto lactotrofo y somatotrofo	GH, PRL, subunidad α En distintas células	PIT-1, ER- α
Otros adenomas con posible hipersecreción de GH		
Adenoma acidófilo de células madre	PRL, GH (focal) y cuerpos fibrosos (inconstantes)	PIT-1, ER- α
Adenoma plurihormonal PIT-1 positivo (antes denominado adenoma silente subtipo 3)	GH, PRL, TSH α y β	PIT-1
ER- α : receptor estrogénico α ; GH: hormona de crecimiento; PIT-1: factor de transcripción hipofisario específico del homeodominio POU; PRL: prolactina; TSH: hormona estimulante de la tiroides.		

EFFECTOS TUMORALES LOCALES	VISCEROMEGALIA
Aumento de tamaño de la hipófisis Cefaleas Defectos del campo visual Parálisis de pares craneales	Bazo Glándulas salivales Hígado Lengua Próstata Riñones Tiroides
EFFECTOS SOMÁTICOS	EFFECTOS ENDOCRINOS Y METABÓLICOS
Crecimiento de partes acras Engrosamiento de las partes blandas de manos y pies Cardiovascular Hipertensión Hipertrofia septal asimétrica Hipertrofia ventricular izquierda Insuficiencia cardíaca congestiva Miocardiopatía Colon Pólipos Sistema musculoesquelético Acroparestesias Artralgias y artritis Gigantismo Hipertrofia de los huesos frontales Maloclusión mandibular Miopatía proximal Prognatismo Síndrome del túnel carpiano Respiratorios Apnea del sueño: central y obstructiva Narcolepsia Trastornos del sueño Cutáneos Acrocordones Hiperhidrosis Seborrea	Hidratos de carbono Diabetes mellitus Disminución de la tolerancia a la glucosa Resistencia a la insulina e hiperinsulinismo Electrolitos Aumento de la aldosterona Disminución de la renina Lípidos Hipertrigliceridemia Minerales Hipercalciuria, aumento de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Hidroxiprolina urinaria Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 Hiperparatiroidismo Tumor de células de los islotes pancreáticos Reproducción Disminución de la libido, impotencia, disminución de la globulina transportadora de hormonas sexuales Galactorrea Trastornos menstruales Tiroides Bocio Disminución de la globulina transportadora de tiroxina



• **Figura 234-11** Aspecto característico de un paciente con acromegalia evolucionada. **A.** Rasgos faciales marcados, crecimiento de la nariz, los labios y la mandíbula. **B.** Prognatismo y diastema. **C y D.** Marcado crecimiento acral. (Tomada de *Dover AR, Zarrmit N. The endocrine system. In: Mackool's Clinical Examination, ed. 14. Oxford: Elsevier; 2018. p. 190-202. © 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.*)

IMAGENES Rx



Fig. 1. Artropatía acromegálica. La radiografía posteroanterior (PA) con concoidad descendente del segundo al cuarto dedo de la mano muestra hallazgos comunes en la acromegalia. Se observan osteofitos que afectan las cabezas de los metacarpios (flecha), así como las bases de las falanges. Se observa un aumento del ancho de las falanges (flecha de dos puntas). La formación de hueso nuevo dentro de los mechones terminales crea la típica apariencia de pala (puntas de flecha).

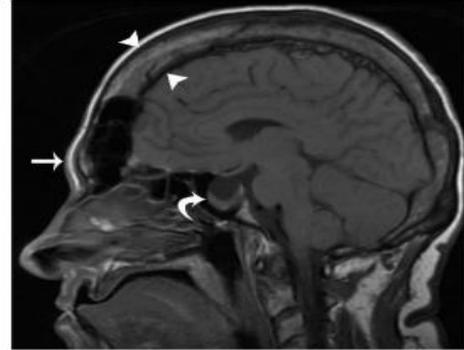
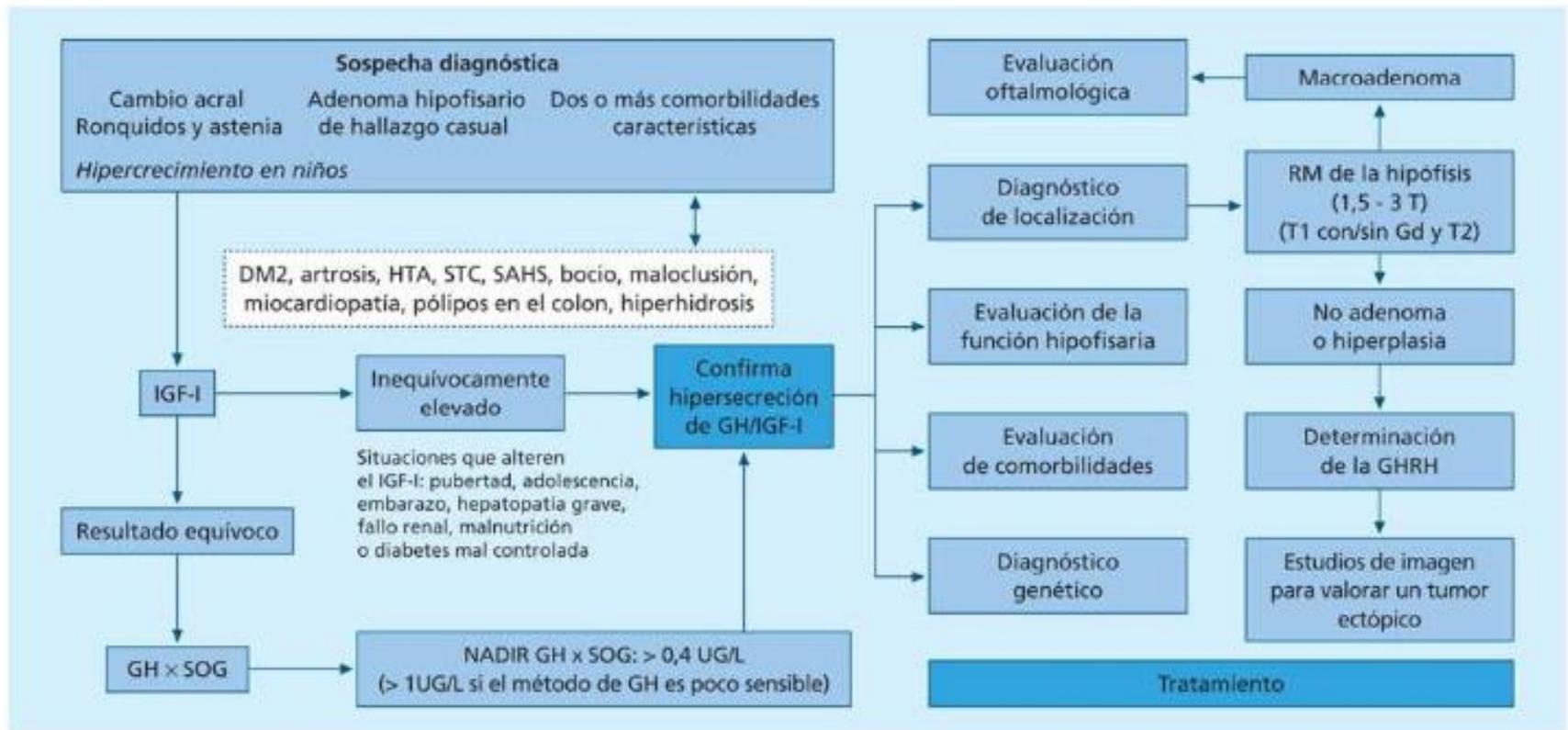


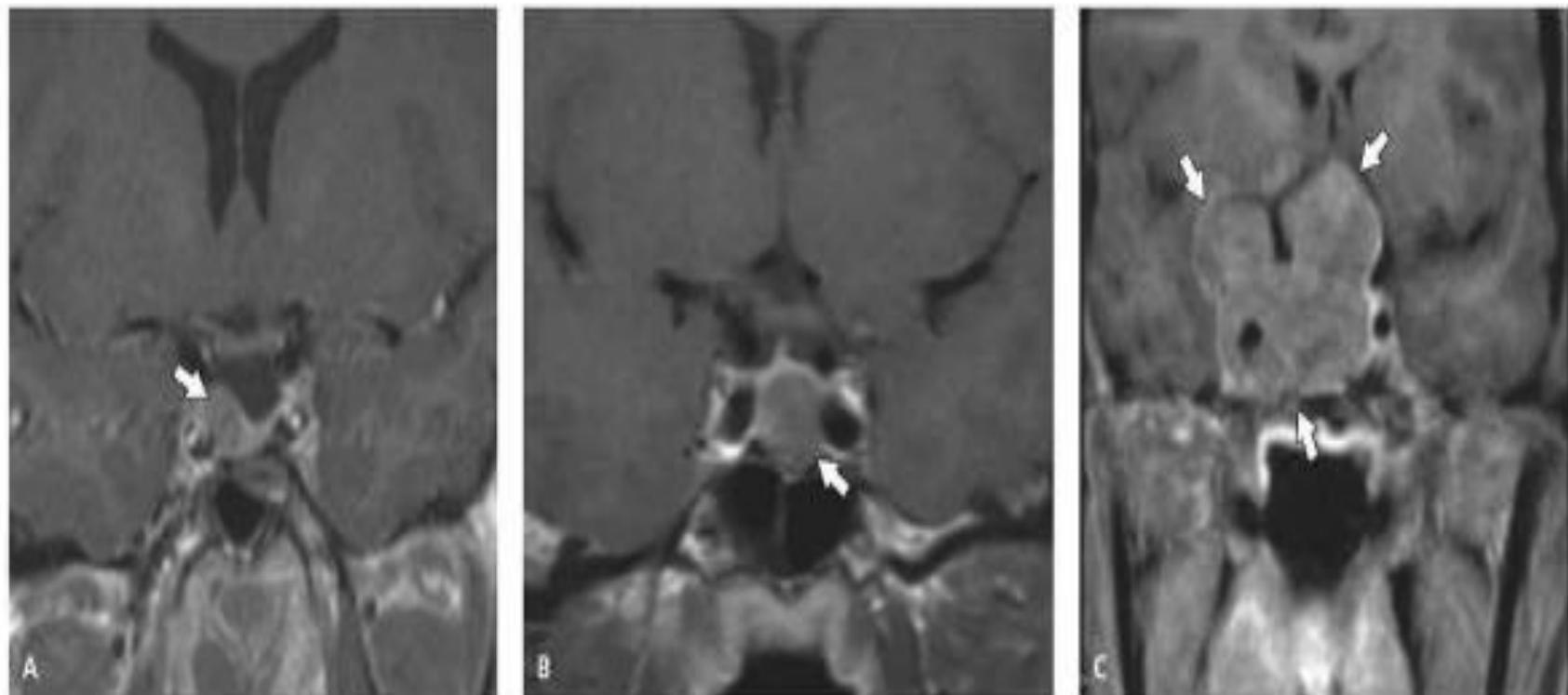
Fig. 2. Hallazgos craneales en acromegalia. Imagen de RM sagital de línea media ponderada en T1 a través del cerebro que muestra hiperostosis calvaria difusa con engrosamiento de las tablas interna y externa (puntas de flecha). La hipertrofia de los senos frontales produce prominencia frontal (flecha). Hay una nota incidental de agrandamiento de la silla turca a partir de un adenoma hipofisario secretor de GH (flecha curva).



Fig. 3. Hipertrofia de tejidos blandos en la acromegalia. La radiografía lateral del pie izquierdo muestra un aumento del grosor de la almohadilla del talón (flecha de dos puntas). Si esta medida es mayor de 23 mm en los varones y de 21,5 mm en las mujeres, se debe considerar la acromegalia en el diagnóstico diferencial.



• **Figura 234-12** Algoritmo diagnóstico de la acromegalia. DM2: diabetes mellitus 2; Gd: gadolínio; GH: hormona de crecimiento; HTA: hipertensión arterial; IGF-I: factor de crecimiento insulinoide; SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; SOG: sobrecarga oral de glucosa; STC: síndrome de túnel carpiano.



• **Figura 234-10** Distintas presentaciones del adenoma productor de GH (flechas blancas) en la RM de la hipófisis. **A.** Lesión hipointensa de 9 mm (microadenoma) no invasiva lateroselar derecha en una mujer de 39 años. **B.** Macroadenoma intraselar (14 mm) no invasivo en una mujer de 52 años. **C.** Macroadenoma ampliamente invasivo: supraselar, intraselar al seno esfenoidal y lateral con invasión del seno cavernoso derecho (englobamiento completo de la arteria carótida derecha por el tumor: grado IV de Knosp).

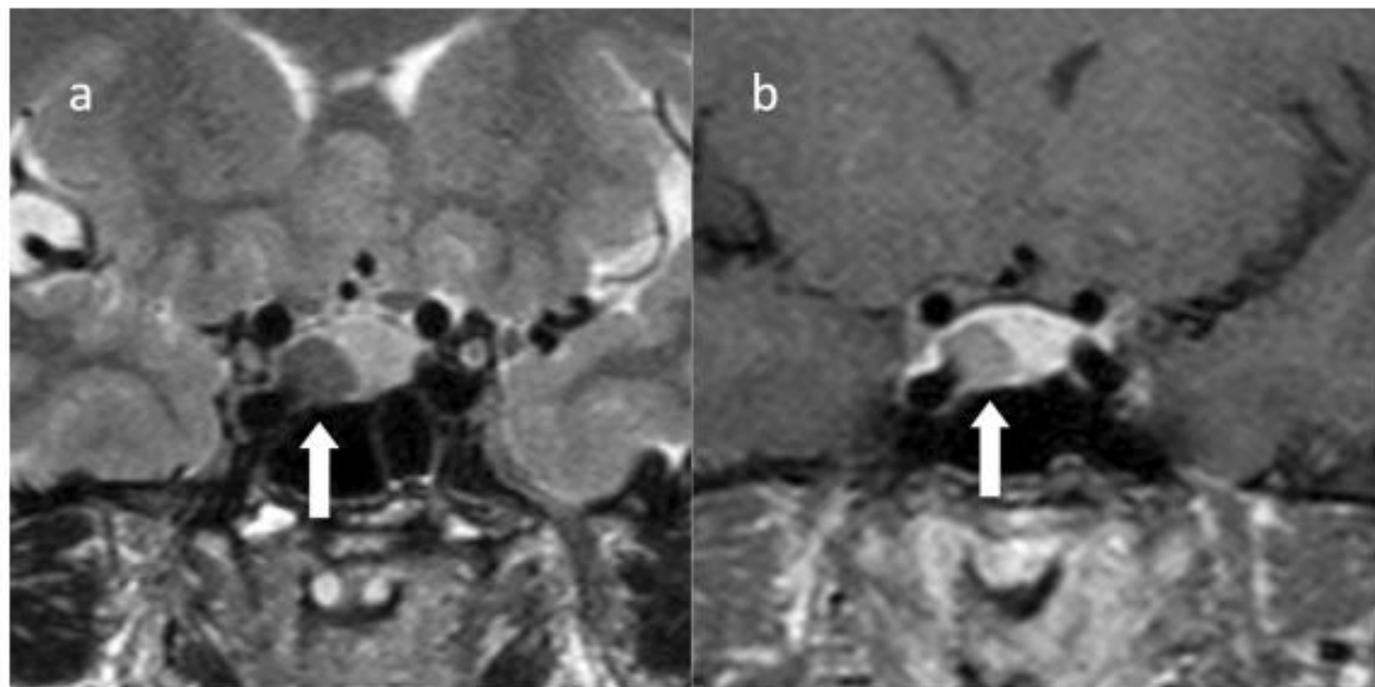
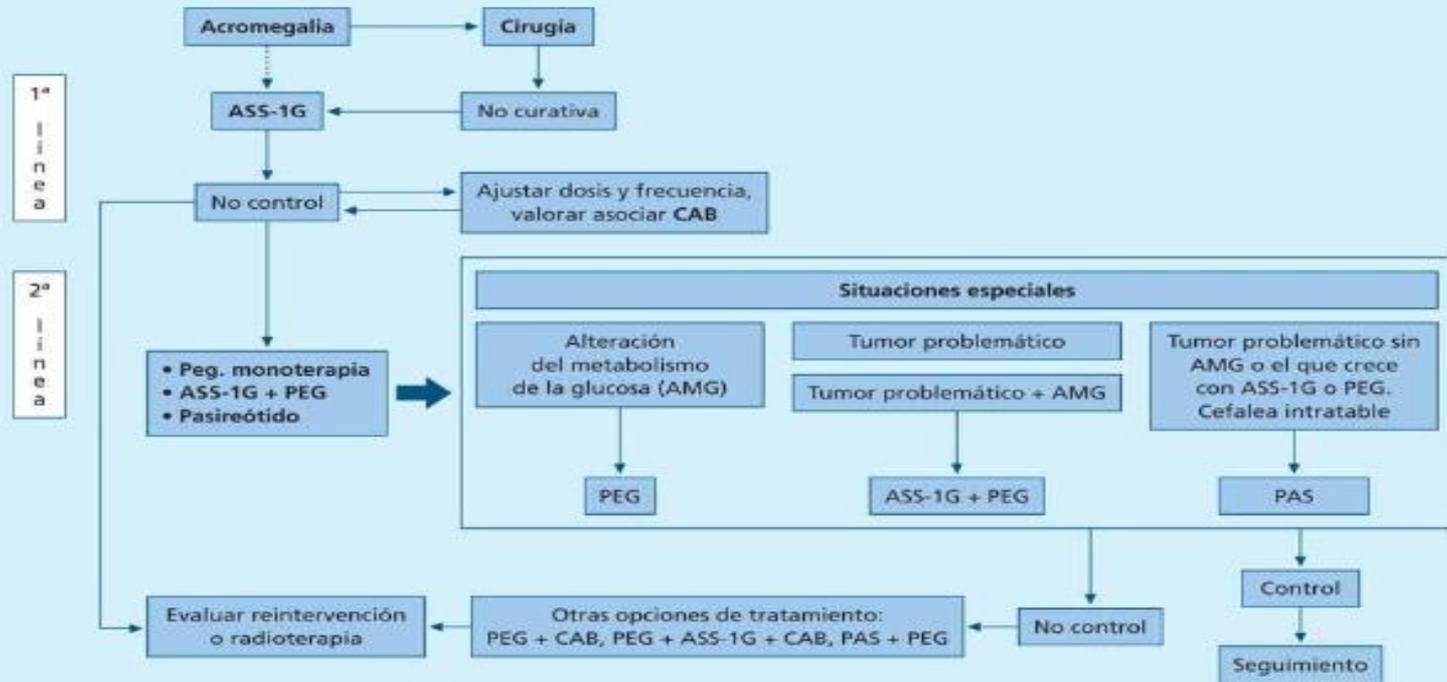


Fig. 6 Growth hormone (GH)-producing PitNET/pituitary adenoma (suspected to be a densely granulated tumor). A 51-year-old female, whose shoe size and ring no longer fit. The GH level is at 13.9 ng/mL and the IGF-1 level is at 589 ng/mL. **a** Coronal T2WI shows hypointensity mass (arrow). **b** Coronal contrast-enhanced T1WI shows a

hypointensity mass (arrow). The patient underwent surgery via the transiliac sinus approach. Pathologically, the patient was diagnosed as a GH-producing pituitary PitNET/pituitary adenoma. No medical treatment was administered. GH and IGF-1 levels subsequently normalized



• **Figura 234-13** Algoritmo de tratamiento de la acromegalia. El tratamiento quirúrgico es el de primera elección en la acromegalia. En casos de contraindicación quirúrgica, rechazo de la intervención o macroadenoma irreseccable no compresivo, está indicado el tratamiento médico primario. En los casos de cirugía no curativa, la primera línea de tratamiento son los ASS-1G. En los pacientes con resistencia total o parcial a este tratamiento deberán utilizarse los fármacos/pautas de segunda línea: pegvisomant en monoterapia (en la mayoría de los casos por su mayor eficacia bioquímica), tratamiento combinado ASS-1G y pegvisomant (si se desea mantener el efecto antitumoral de los ASS y conseguir la eficacia del pegvisomant) o pasireótido (si se desea un solo fármaco de administración mensual con efecto antisecretor y antitumoral, especialmente en pacientes sin alteración de la tolerancia a la glucosa). En algunas situaciones especiales hay indicación preferencial de unos tratamientos sobre otros. En casos de no control deben valorarse otras opciones de tratamiento combinado sobre los que existe menor experiencia. Siempre debe evaluarse la necesidad de reintervención o de radioterapia estereotáxica. AMG: alteración del metabolismo de la glucosa; ASS-1G: análogo de la somatostatina de primera generación; CAB: cabergolina; PAS: pasireótido; PEG: pegvisomant.

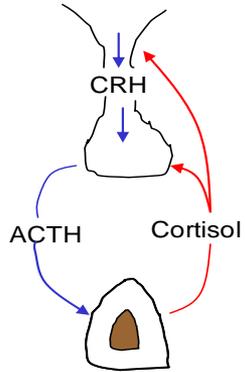
TABLA 234-6 Tratamiento farmacológico de la acromegalia

	Fármaco	Dosis	Efectos adversos	Eficacia bioquímica	Eficacia antitumoral
P R I M E R A L I N E A S E G U N D A L I N E A	Agonistas dopaminérgicos				
	Cabergolina	1-4 mg vía oral semana	Náuseas, hipotensión ortostática. Con altas dosis acumuladas, riesgo de valvulopatía	15%	Efecto neutro
	Análogos de la somatostatina (ASS)				
	Octreótido LAR (ASS-1G)	20-40 mg IM/28 días	Clinica digestiva autolimitada: náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal.	50%-55%	20%-70%
	Lanreótido AUTOGEL (ASS-1G)	60-120 mg SC/28-56 días	Bradycardia, astenia, alopecia En tratamiento crónico, desarrollo de barro/litiasis biliar		
	Pasireótido LAR (ASS-2G)	40-60 mg IM/28 días	Los previos, desarrollo hiperglucemia en el 60%-70%	Un 20% en los no controlados con ASS-1G	Un 10%-18%, efecto adicional al conseguido con ASS-1G
	Antagonista del receptor de GH				
	Pegvisomant	10-40 mg SC/día	Elevación de las transaminasas, lipohipertrofia	60%-90%	Efecto neutro
	Tratamientos combinados				
	Pegvisomant + ASS-1G	PEG 25-160 mg/semana LAN 120 mg/28 días OCT 30 mg/28 días	Los de cada componente y mayor riesgo de alteración de función hepática	62%-100%	Efecto positivo
Cabergolina + ASS-1G	CAB 1-3,5 mg/semana OCT 30-40 mg/28 días LAN 60-120 mg 28-56 días	Los de cada componente	Un 30%-56% en los no controlados con ASS-1G	Efecto positivo	
Cabergolina + PEG	CAB 1-3,5 mg/semana PEG 10-30 mg/día	Los de cada componente	Un 28% en los no controlados con PEG	Efecto neutro	

ASS-1G: análogos de la somatostatina de primera generación; ASS-2G: análogos de somatostatina de segunda generación; IM: intramuscular; LAN: lanreótido; OCT: octreótido; PEG: pegvisomant; SC: subcutáneo.

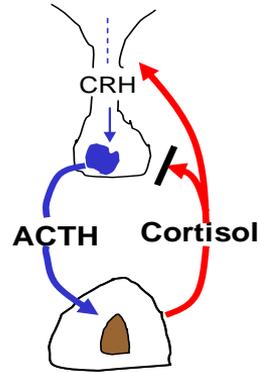
Eje Glucocorticoide

NORMAL

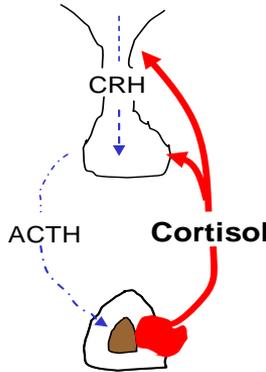


SINDROME DE CUSHING

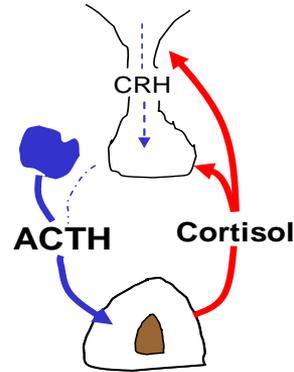
ENFERMEDAD



NEOPLASIA SUPRARRENAL

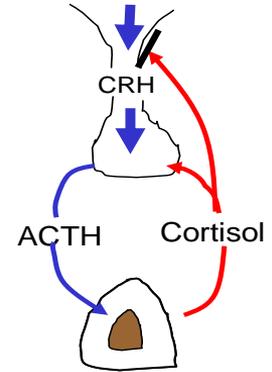


ACTH ECTOPICA



EXCESO CRH:

- ESTRÉS
- DEPRESION
- ETOH
- ANOREXIA



HIPERCORTISOLISMO

CUSHING EXÓGENO O IATROGÉNICO

La causa más frecuente de síndrome de Cushing

Los pacientes presentan fenotipo de Cushing

Niveles de ACTH suprimidos

Su diagnóstico se realiza con anamnesis

CUSHING ENDÓGENO

Síndrome de Cushing hipofisario o ENFERMEDAD DE CUSHING (65-70%)

- Causada por tumor hipofisario (90%) que produce grandes cantidades de ACTH o de causa hipotalámica

Síndrome de Cushing suprarrenal (15-20%)

- Causado por tumor suprarrenal (adenoma 75% o carcinoma 25%) y se asocia con niveles de ACTH suprimidos

Síndrome de Cushing ectópico (15%)

- Producción autónoma de ACTH o CRH a partir de enfermedades tumorales extrahipofisarias con niveles plasmáticos de ACTH elevados. Una causa frecuente es el carcinoma bronquial de células pequeñas (50%)

Tabla 1: Etiología del síndrome de Cushing

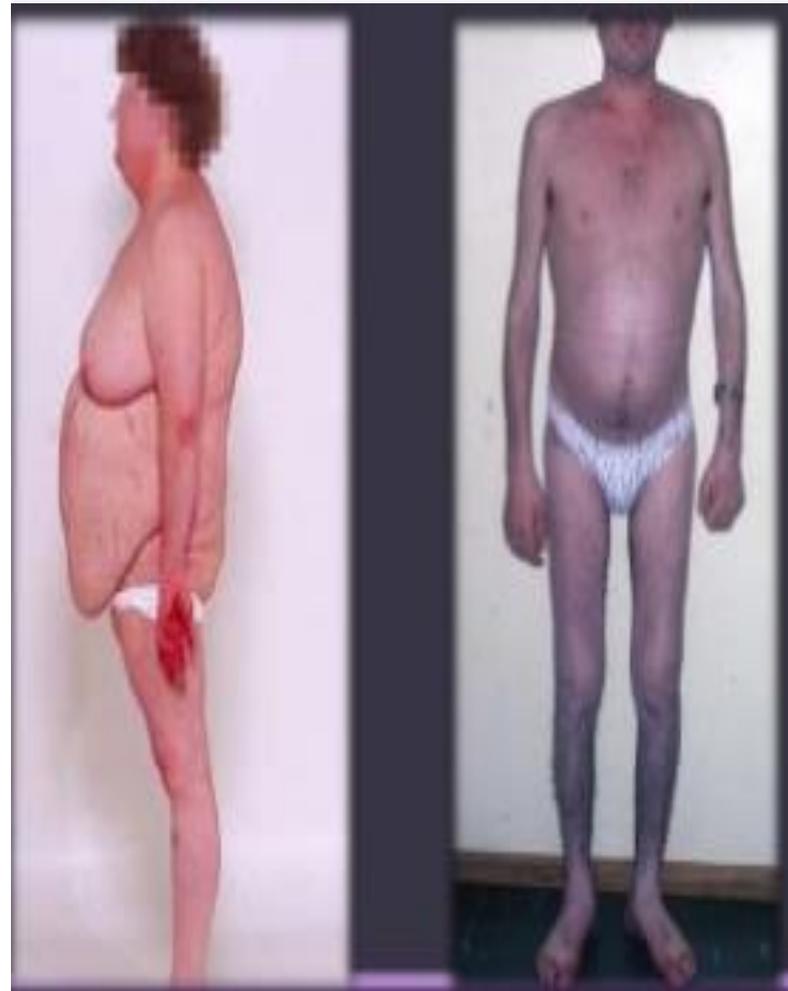
CAUSA DE SC	%	F/M
ACTH-dependiente	70 - 80 %	
Enfermedad de Cushing	75%	3.5/1
Síndrome de Cushing Ectópico	10%	1/1
Fuente desconocida de ACTH	5%	5/1
ACTH-dependiente	20 - 30 %	
Adenoma adrenal	10%	4/1
Carcinoma adrenal	5-8%	1/1
Hiperplasia Macronodular (AIMAH)		
PPNAD		
Complejo de Carney		
Síndrome de Mc Cune Albright	<2%	

F/M: Femenino/Masculino; AIMAH: *ACTH-Independent Macronodular Hyperplasia*;
 PPNAD: *Primary Pigmented Nodular Adrenal Dysplasia*

Tabla 2. Signos y síntomas del síndrome de Cushing*

Signo o síntoma	Incidencia publicada (%)
Obesidad central	79-97
Plétora facial	50-94
Intolerancia a la glucosa	39-90
Debilidad, miopatía proximal	29-90
Hipertensión arterial	74-87
Cambios psicológicos	31-86
Fragilidad capilar	23-84
Hirsutismo	64-81
Oligoamenorrea o amenorrea	55-80
Impotencia	55-80
Acné o seborrea	26-80
Estrías abdominales	51-71
Edema maleolar	28-60
Dolor de espalda, colapso vertebral o fractura	40-50
Polidipsia, poliuria	25-44
Cálculos renales	15-19
Hiperpigmentación	4-16
Cefalea	0-47
Exoftalmos	0-33
Tiña versicolor	0-30
Dolor abdominal	0-21

*Modificado de Howlet et al²⁷. Datos obtenidos a partir de 9 grandes series^{43,52-59}.



¿EN QUÉ PACIENTES DEBE DESCARTARSE UN SÍNDROME DE CUSHING?

Tabla III. Signos y situaciones clínicas en que debe investigarse un posible síndrome de Cushing (refs. 18 y 20)

Obesidad facio-troncular con relleno supraclavicular y atrofia cutánea
Fatiga, disminución de fuerza muscular, miopatía proximal
Diabetes
Hipertensión arterial
Síndrome metabólico
Síndrome de poliquistosis ovárica
Depresión
Amenorrea, oligomenorrea
Disfunción sexual eréctil
Osteoporosis en menores de 65 años
Incidentaloma adrenal

Una situación que se reproduce con frecuencia en ésta, al igual que en muchas otras enfermedades endocrinas, es que los pacientes consultan por síntomas que no son interpretados inicialmen-

Tabla IV. Causas de pseudo-síndrome de Cushing (refs. 25 y 26)

Medicación glucocorticoidea

Obesidad visceral

Poliquistosis ovárica

Anorexia Nervosa

Depresión

Alcoholismo

Resistencia glucocorticoidea



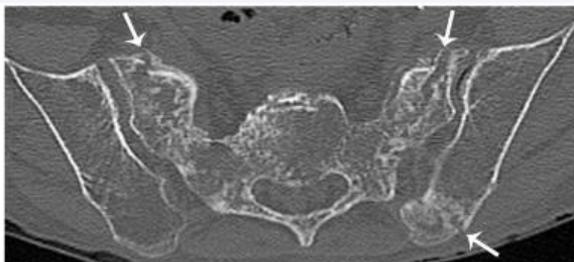


Fig. 4. Fracturas por insuficiencia en una mujer de 45 años con hipercortisolismo exógeno relacionado con terapia crónica con esteroides para el asma. La imagen axial de TC de la pelvis muestra una disminución del espesor cortical y de las trabéculas óseas en el sacro y los ileones, en consonancia con osteopenia. Hay fracturas por insuficiencia de las alas sacras bilaterales y del ileon posterior izquierdo (flechas).

Manifestaciones musculoesqueléticas de los trastornos endocrinos

Stephanie B. Boswell^a, Dakshesh B. Patel^a, Eric A. Bianco^a, Christopher J. Gottsegen^b, Deborah M. Forrester^a,
Sulabha Masih^c, George R. Matcuk Jr.

^a Departamento de Radiología, Facultad de Medicina Keck, Universidad del Sur de California, Los Angeles, CA 90033-0313

^b Departamento de Radiología, Universidad de Nueva York, Langone Medical Center, Nueva York, NY 10016

^c Departamento de Radiología, Universidad de California en Los Angeles, Administración de Valores del Área Metropolitana de Los Angeles, Los Angeles, CA 90073

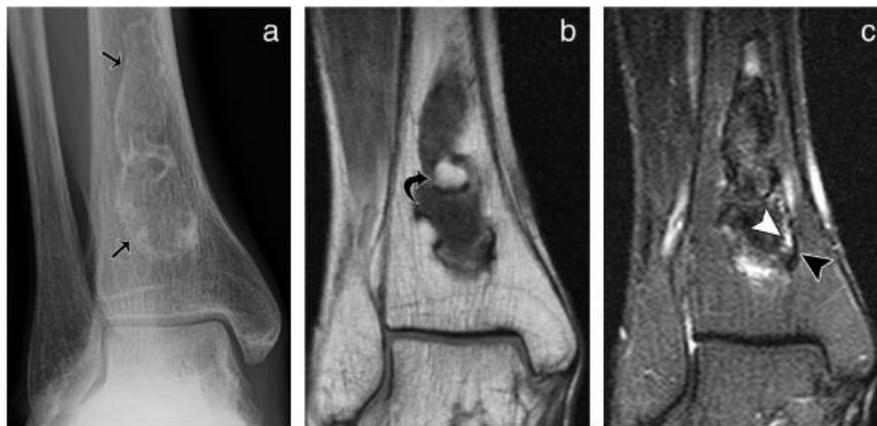


Fig. 6. Infarto óseo medular en un hombre de 55 años con hipercortisolismo relacionado con terapia con esteroides para miositis. (a) La radiografía anteroposterior del tobillo derecho muestra un área focal de esclerosis irregular en la metafisis tibial distal con márgenes serpentinicos (flechas). (b) Las imágenes coronales T1 y (c) STIR MR del mismo tobillo muestran una lesión geográfica con una intensidad de señal predominantemente baja en T1 y alta en T2, pero con un área central de grasa preservada (flecha curva). El margen muestra una hiperintensidad T2 interna correspondiente al tejido de granulación (punta de flecha blanca) con una hipointensidad T1/T2 lineal delgada externa correspondiente a la esclerosis observada en la radiografía (punta de flecha negra), lo que produce el "signo de la doble línea", que es patognomónico del infarto óseo.



Efectos no canónicos de la ACTH:

Información sobre la insuficiencia suprarrenal

Valeria Hasenmajer, Ilaria Bonaventura, Marianna Minnetti, Valentina Sada, Emilia Sbardella y Andrea M. Isidoro*

Departamento de Medicina Experimental, Universidad de Roma La Sapienza, Hospital Policlinico Umberto I, Roma, Italia

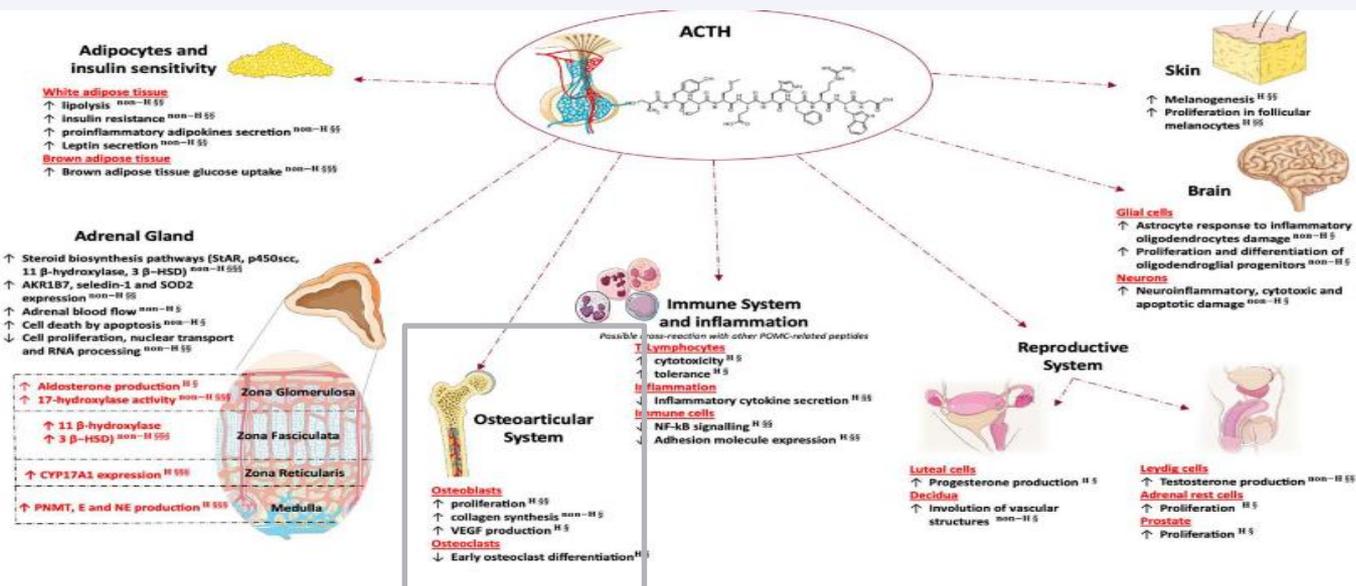


FIGURA 1 | Efectos independientes de los glucocorticoides de la ACTH suprarrenal y extrasuprarrenal. Esta figura se creó utilizando plantillas de arte médico de Servier, que tienen licencia Creative Commons Attribution 3.0 Unported License; (<https://smart.servier.com>). 3 β -HSD, 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa; AKR1B7, miembro B7 de la familia 1 de la aldooxeto reductasa; E, epinefrina; NE, norepinefrina; NF- κ B, factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de las células B activadas; P450sc, enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol; PNMT, feniletanolamina N-metiltransferasa; Seledin-1, indicador selectivo de la enfermedad de Alzheimer 1; SOD2, superoxidaso dismutasa 2; StAR, proteína reguladora aguda esteroideogénica; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular. H, estudio humano; estudio no humano, no H; §, publicado después de 2010; §§, publicado entre 2000 y 2009; §§§, publicado antes de 2000.

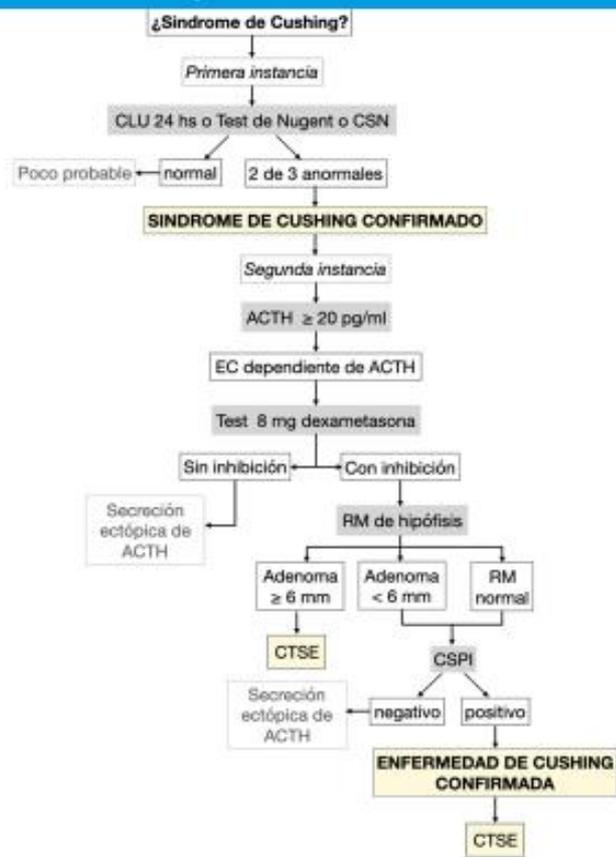


Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico de Enfermedad de Cushing (EC). CLU (cortisol libre urinario). CSN (cortisol salival nocturno). ACTH (adrenocorticotrofina). RM (resonancia magnética). CTSE (cirugía transeptoefenoidal). CSPI (cateterismo de senos petrosos inferiores).

Resultados de la cirugía endoscópica endonasal y predictores de evolución en la enfermedad de Cushing. Análisis de una serie de 40 casos. Ana Melgarejo^{1,2}, Mirtha Guitelman³, Gloria Tubert⁴, Silvana Figurelli⁵, Sebastian Lescano⁶, Martín Guevara^{1,2}

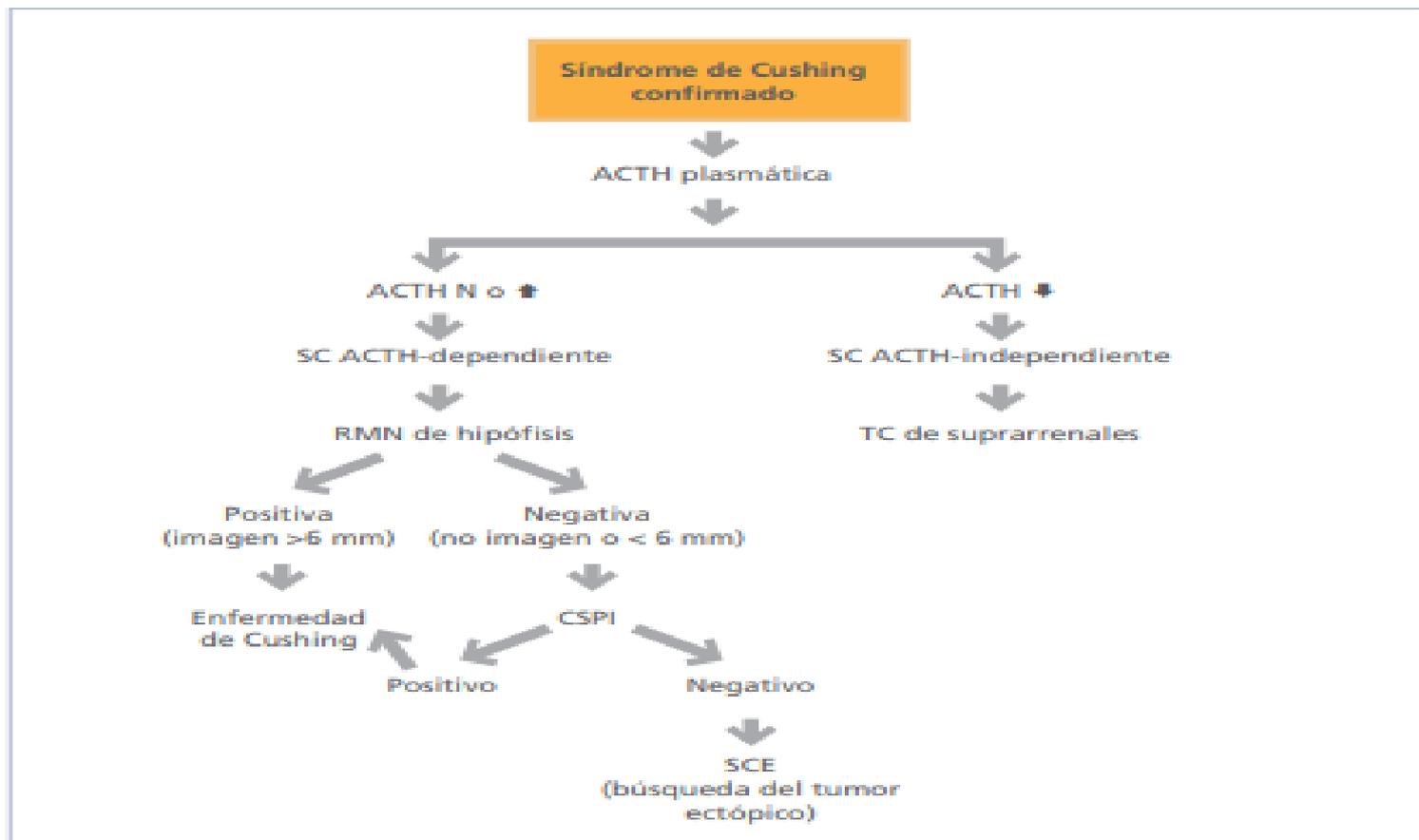


Figura 7. Diagnóstico etiológico del síndrome de Cushing

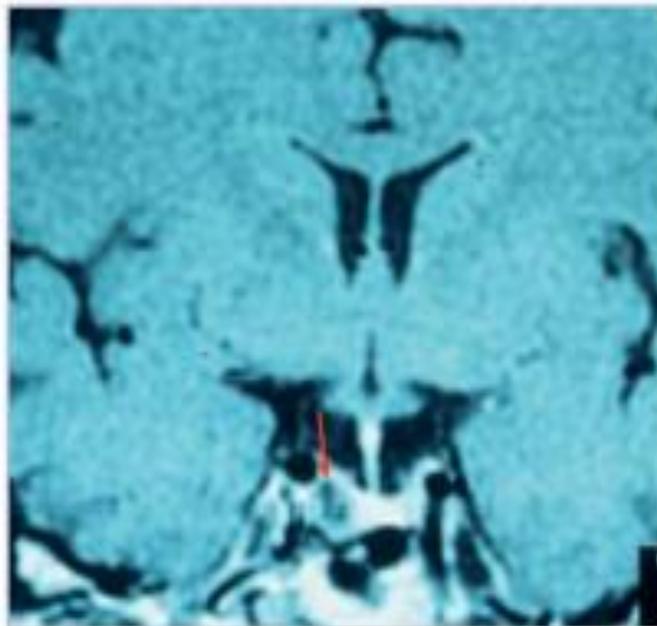


Figura 8: Microadenoma pituitario en la enfermedad de Cushing. Se observa en RMN una imagen hipointensa en hemihipófisis derecha (flecha) con ligero desvío del tallo hipofisario hacia la izquierda.

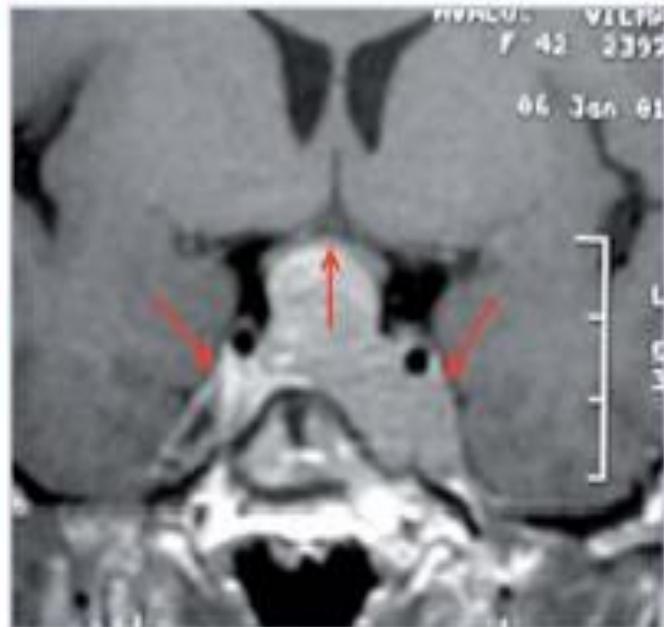
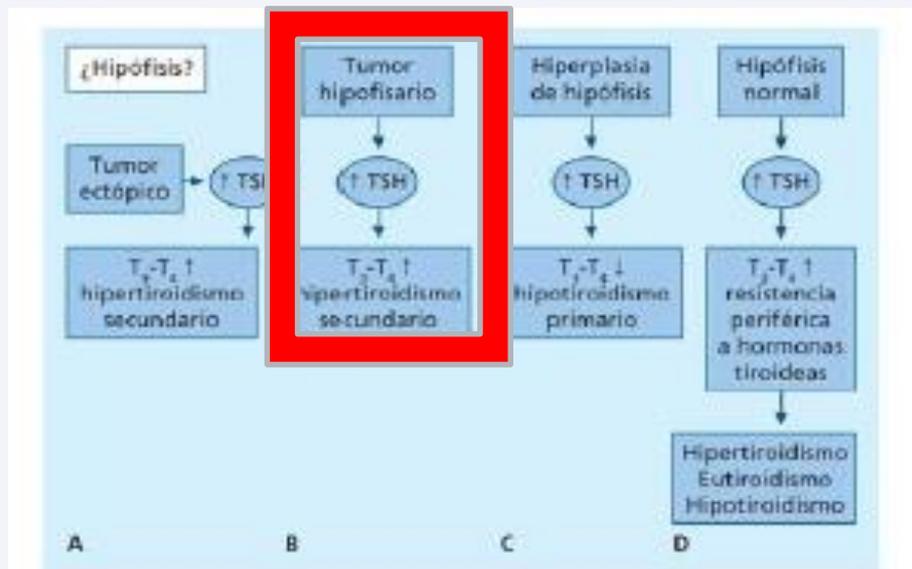


Figura 9: Macroadenoma pituitario en la enfermedad de Cushing. Se observa en RMN la extensión supraselar del tumor en contacto con el quiasma óptico, así como signos de invasión de ambos senos cavernosos, más marcada a la izquierda (flechas).

ADENOMAS PRODUCTORES DE TSH



• **Figura 234-14** Esquema de las entidades que cursan con concentraciones de hormona tirotrópica (TSH) elevadas y deben incluirse en el diagnóstico diferencial: tumores con secreción ectópica de TSH (A), adenomas hipofisarios secretores de TSH e inductores de hipertiroidismo (B), adenomas secretores de TSH por retroalimentación generados por hipotiroidismo de larga duración (C) y síndromes de resistencia periférica a las hormonas tiroideas (D). T_3 - T_4 : hormonas tiroideas.

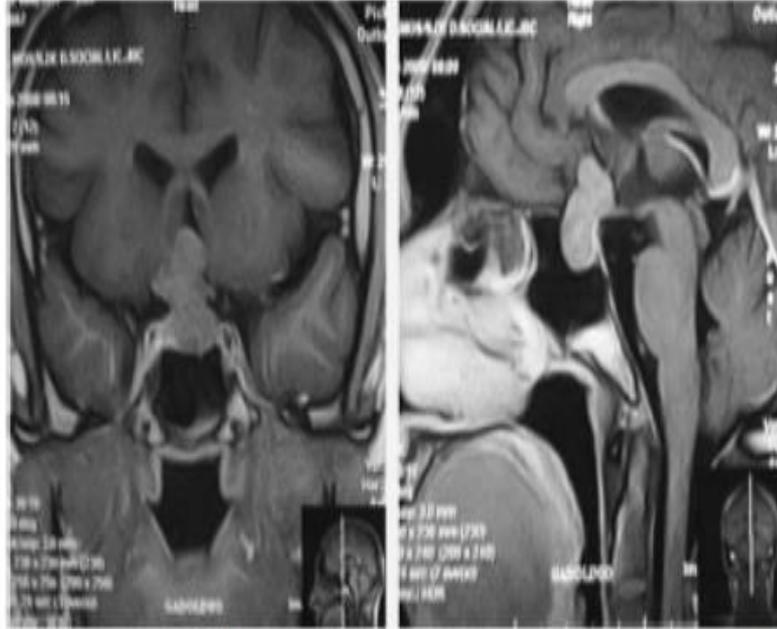
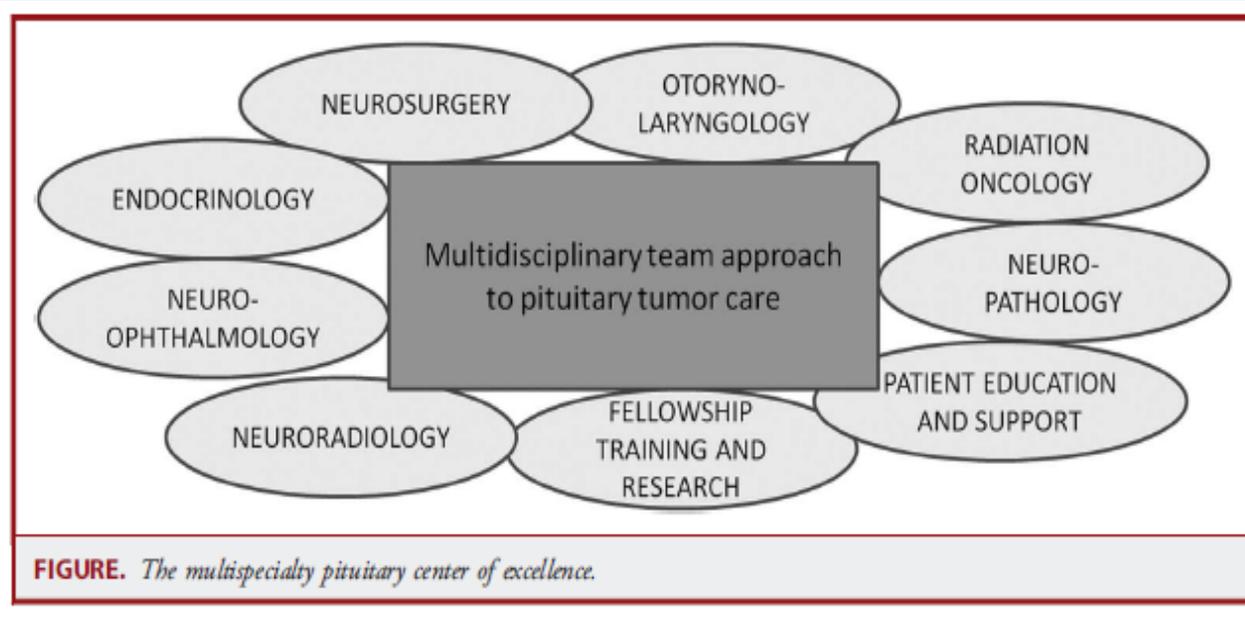


Figura 1. Caso 1. RNM (corte coronal y sagital) del paciente n° 1, mostrando un macroadenomapolilobulado de 30 × 20 × 20 mm, con extensión supraselar.



Una gran cantidad de datos sugieren que la gestión óptima del paciente hipofisario requiere un enfoque multidisciplinario coordinado con especialistas experimentados

HIPOPITUITARISMO

Déficit de una o más hormonas hipofisiarias

ETIOLOGIA

- ◆ **Tumoral**
- ◆ **Iatrogénica**
- ◆ **Autoinmune**
- ◆ **Vascular**
- ◆ **Infeciosa**
- ◆ **Granulomatosa**
- ◆ **Infiltrativa**
- ◆ **Traumática**
- ◆ **Idiopática**
- ◆ **Congénita**

Hipopituitarismo

- **Adenomas hipofisarios**

- Funcionantes: Prolactinomas, Somatotropinomas, Corticotropinomas, Tirotropinomas, Gonadotropinomas
- No funcionantes

- **Tumores peri-pituitarios**

- **Craneofaringiomas, Quistes de la bolsa de Rathke, Meningiomas, Gliomas, Germinoma, Metástasis (mama, pulmón, riñón)**

Hipopituitarismo

• CUADRO 234-6 Etiología de los hipopituitarismos

Primarios

Adenoma hipofisario
Tumor con crecimiento o metástasis intraselar
Aneurisma vascular intraselar
Necrosis isquémica de la hipófisis (síndrome de Sheehan)
Apoplejía hipofisaria
Alteraciones hipofisarias por infecciones, granulomatosis
Alteraciones autoinmunitarias (hipofisitis linfocitaria)
Enfermedades infiltrantes
Silla turca vacía
Alteraciones metabólicas
Hipopituitarismo yatrógeno
Traumatismo craneoencefálico

Secundarios

Sección física o funcional del tallo hipofisario
Tumor
Aneurisma
Traumatismo craneoencefálico
Yatrogenia
Afecciones hipotalámicas
Tumor primario o metastásico
Procesos inflamatorios, infecciosos, granulomatosos o autoinmunitarios
Traumatismo craneoencefálico
Afecciones nutricionales
Afecciones psíquicas
Afecciones yatrógenas
Afecciones idiopáticas

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los macroadenomas producen efecto de masa.

Cefalea (40-60%).

Defectos visuales (15-35%).

Apoplejía (4-7%).

Alteraciones de pares craneales.

Atrofia del nervio óptico.

Insuficiencia pituitaria:

Hiposomatotropismo (85%)

Hipogonadismo (75%)

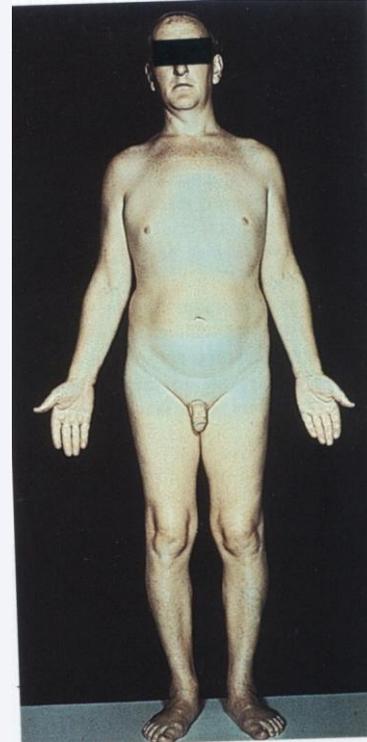
Hipocortisolismo (38%)

Hipotiroidismo (32%)

Panhipopituitarismo (30%)

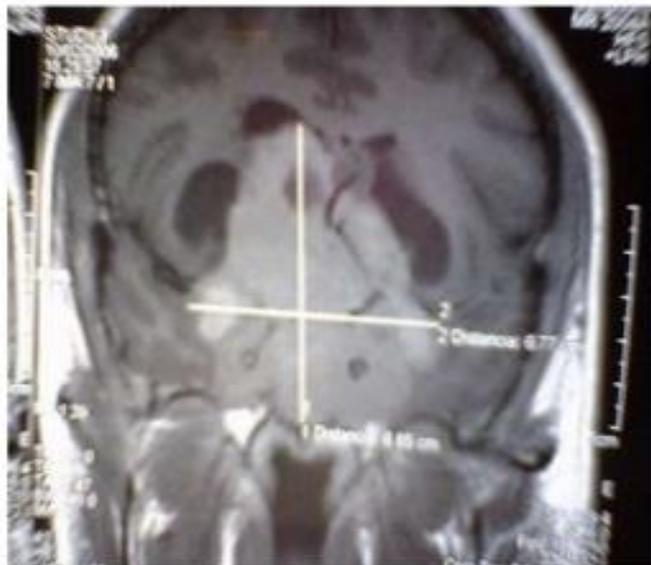
MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Regresión de caracteres sexuales secundarios
- Ausencia de vello corporal, púbico y axilar
- Hipotiroidismo: piel seca, amarillenta
- Hipopigmentación



El **hipopituitarismo** presente en los macroadenomas puede ser ocasionado por 3 mecanismos:

1. Compresión del tallo hipofisario, lo cual causa disminución en la disponibilidad de las hormonas estimuladoras hipotalámicas.
2. Compresión del tejido hipofisario funcional.
3. Involucro tumoral del tejido hipotalámico.



La **hiperprolactinemia** se presenta por alteración del tono dopaminérgico.

DIABETES INSÍPIDA

- **LESIONES QUE INVOLUCRAN HIPOTÁLAMO**
- **POLIURIA**
- **POLIDIPSIA**
- **SED**

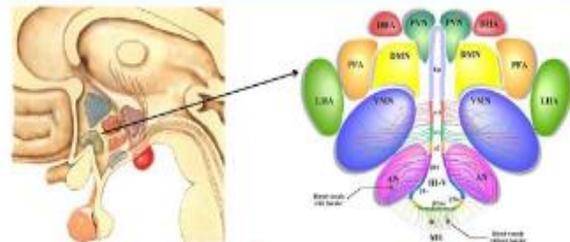
Alteraciones del metabolismo del agua

La **ADH** o **vasopresina** está sintetizada en **los núcleos supraóptico y paraventricular**, se almacena como una prehormona en gránulos intracitoplasmáticos y llega hasta la eminencia media y neurohipófisis. Acá se transforma en hormona nativa

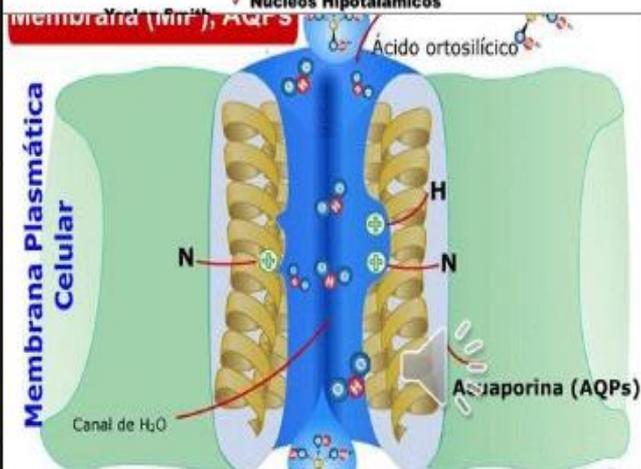
Se libera junto a la **neurofisisina**, y se une a receptores específicos **V2** localizados en las células del túbulo **colector**

La interacción da lugar al desplazamiento de la membrana apical de la acuaporina 2 preformada en el citoplasma y a la reabsorción pasiva de agua

HIPOTALAMO



Funciones
Núcleos Hipotalámicos



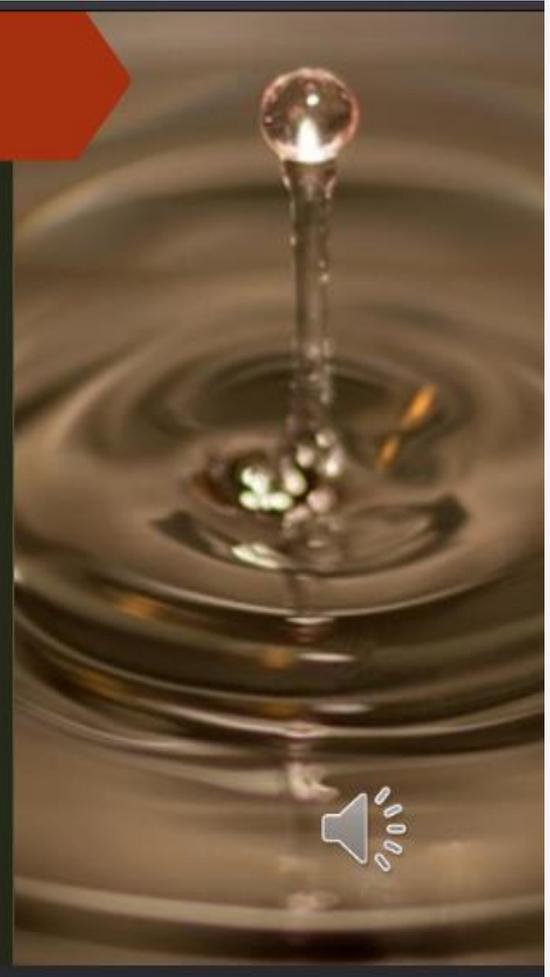
La AVP

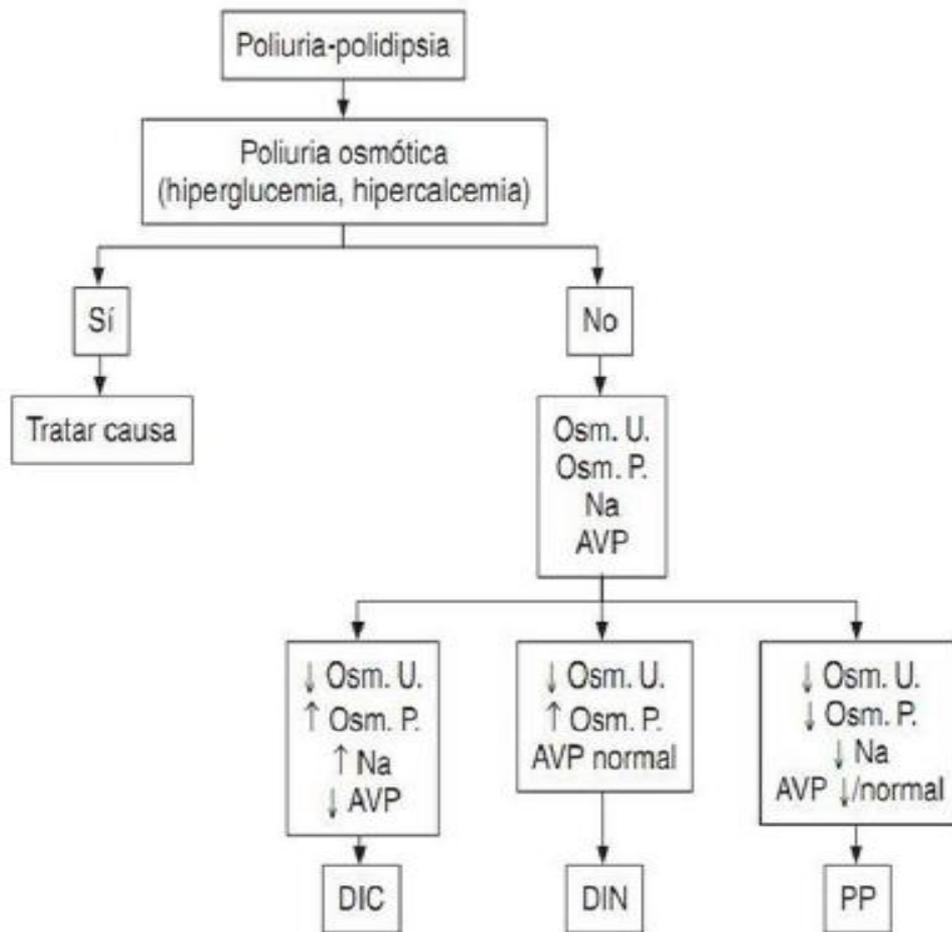
Se halla regulada por la **osmolaridad plasmática** y el volumen circulante efectivo

Pequeños cambios en la **concentración de sodio** extracelular, es determinante de la osmolaridad plasmática

Pequeños cambios en la concentración de sodio en suero modifican la AVP

Los **osmorreceptores hipotalámicos** mantienen la osmolaridad en un rango entre 280 y 290 mosm /kg. Por arriba de 290 se estimula AVP, y los receptores de la sed

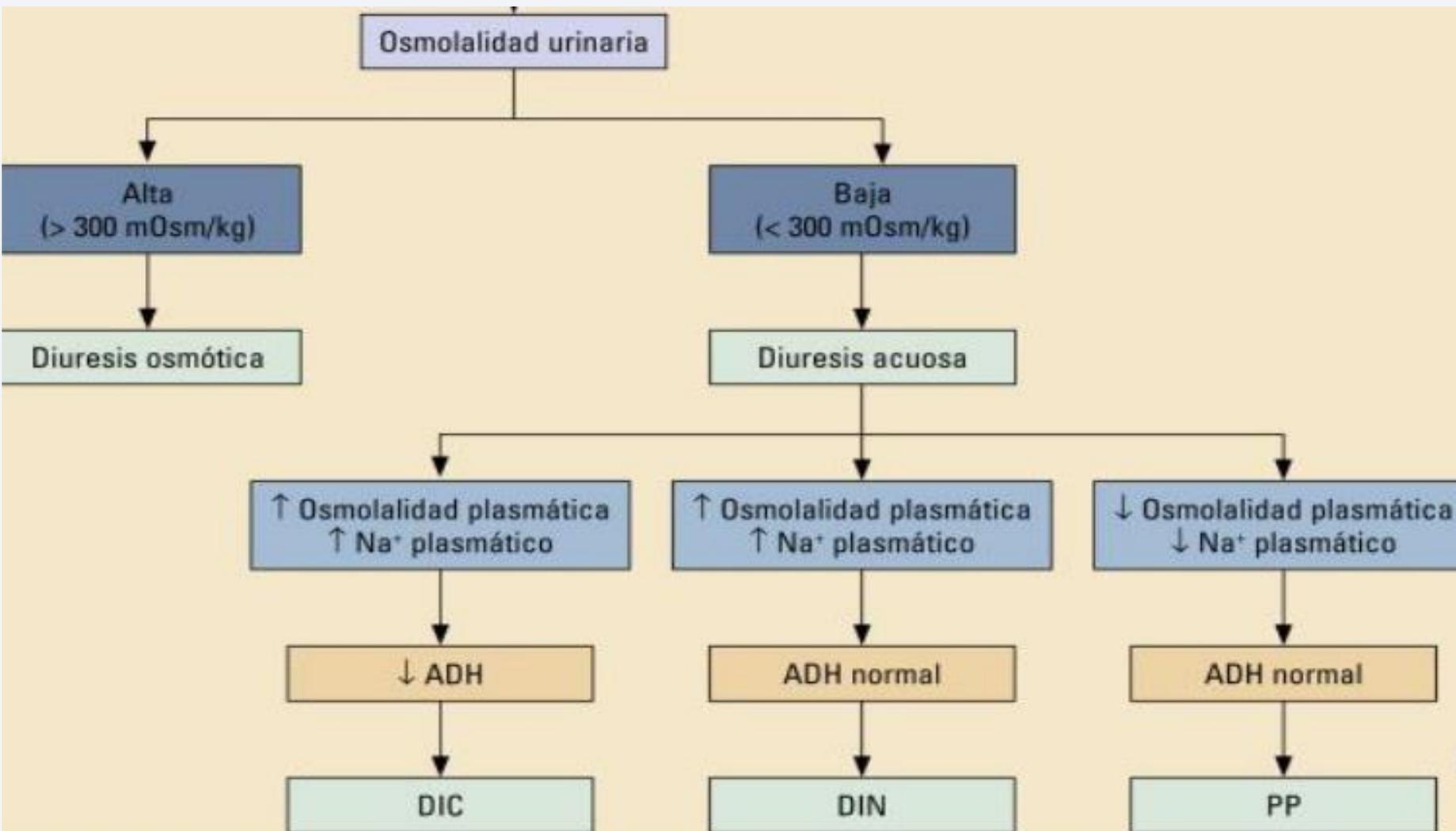




Poliuria

Polidipsia

Fig. 2. Algoritmo diagnóstico de los síndromes de poliuria-polidipsia. DIC: diabetes insípida central; DIN: diabetes insípida nefrogénica; Na: sodio plasmático; Osm. P.: osmolalidad plasmática; Osm. U.: osmolalidad urinaria; PP: polidipsia primaria.

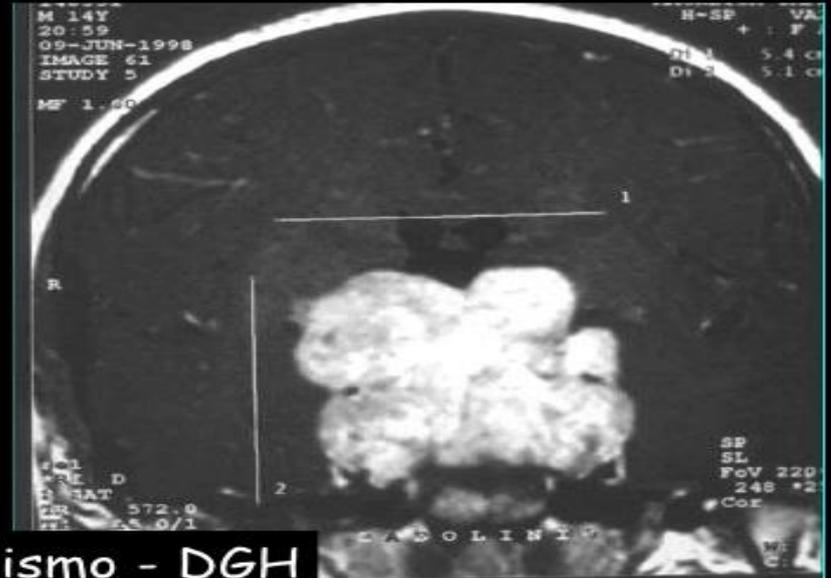
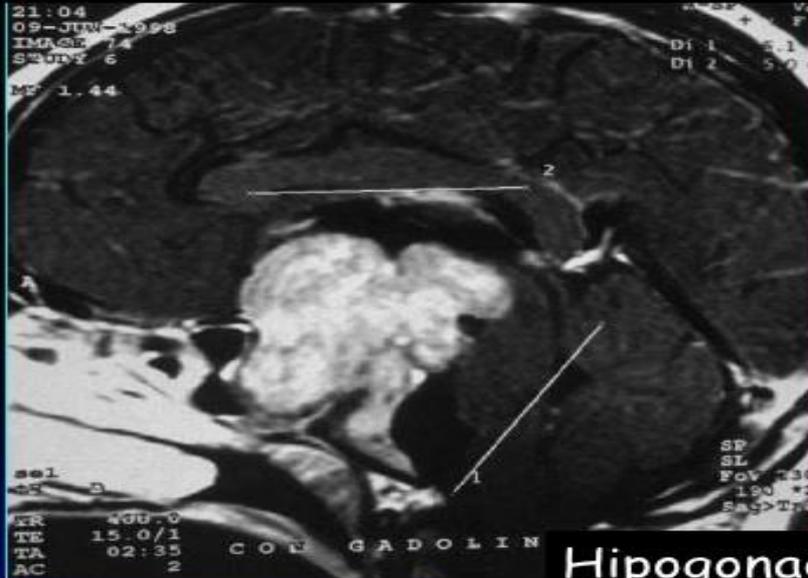


	Diabetes insípida central	Diabetes insípida nefrogénica
Volumen urinario	↓ volumen con desmopresina	Sin cambios con desmopresina
Osmolaridad urinaria	↑ Osmolaridad urinaria con desmopresina	Sin cambios con desmopresina
Tratamiento	Desmopresina	Corregir causa: <ul style="list-style-type: none"> • ↓Potasio⁺ • ↑Calcio²⁺ En otros casos: diuréticos tiazidas

Sterns RH. CJASN May 2019. DOI: 10.2215/CJN.02950319

PROLACTINOMA

PRL: 43.000 ng/ml



Hipogonadismo - DGH



RMI : macroadenoma de
35 mm, intra - supraselar
ANF

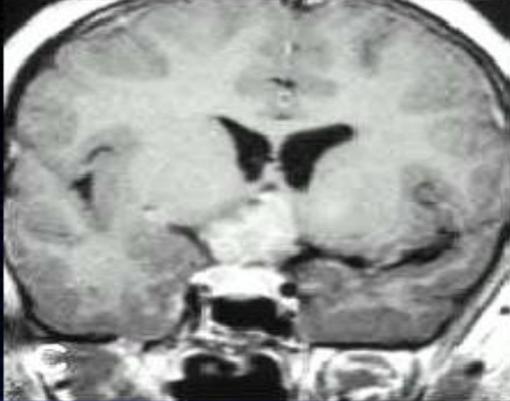
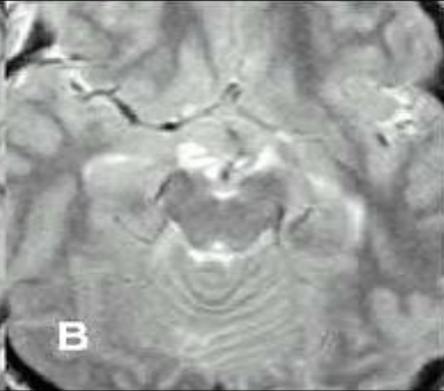
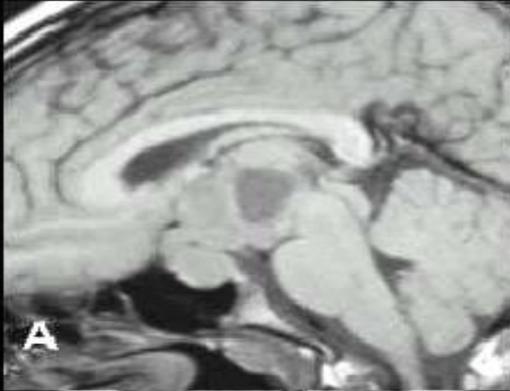
Varón 45 años **ANF**
Insuficiencia adrenal y Tiroidea
Eje gonadal normal



Craneofaringioma

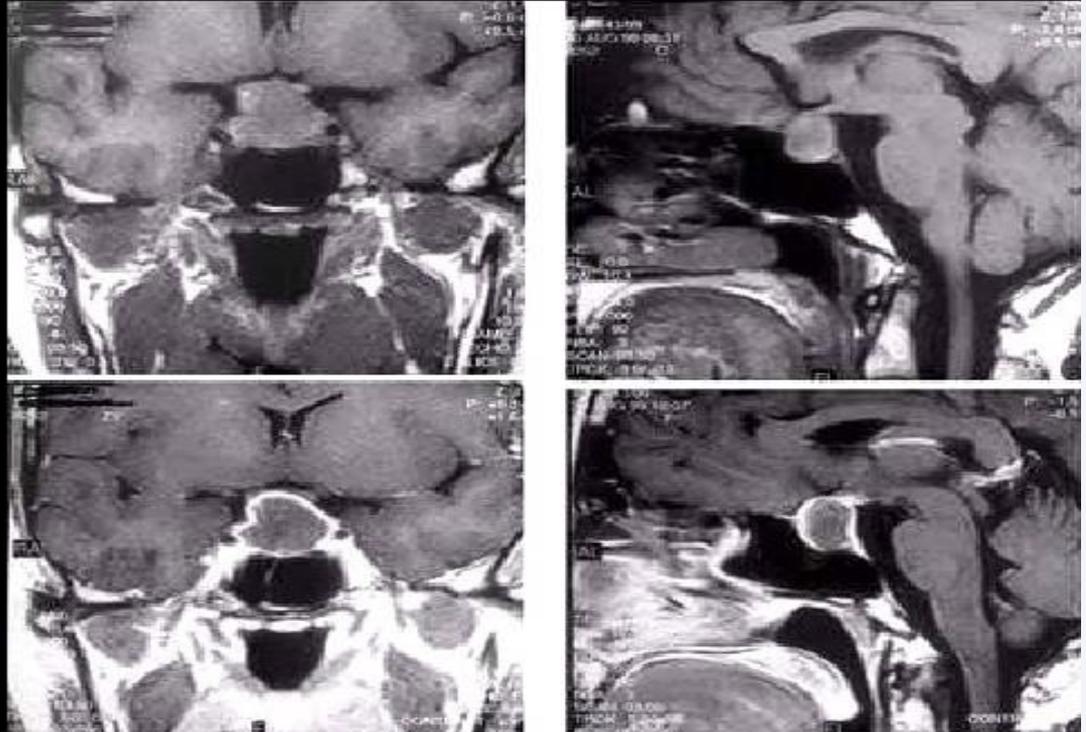
Hipopit
+
Diabetes Insipida





Germinoma

Quiste de la Bolsa de Ratke



DRA MIRTHA GUITELMAN HOSPITAL DURAND

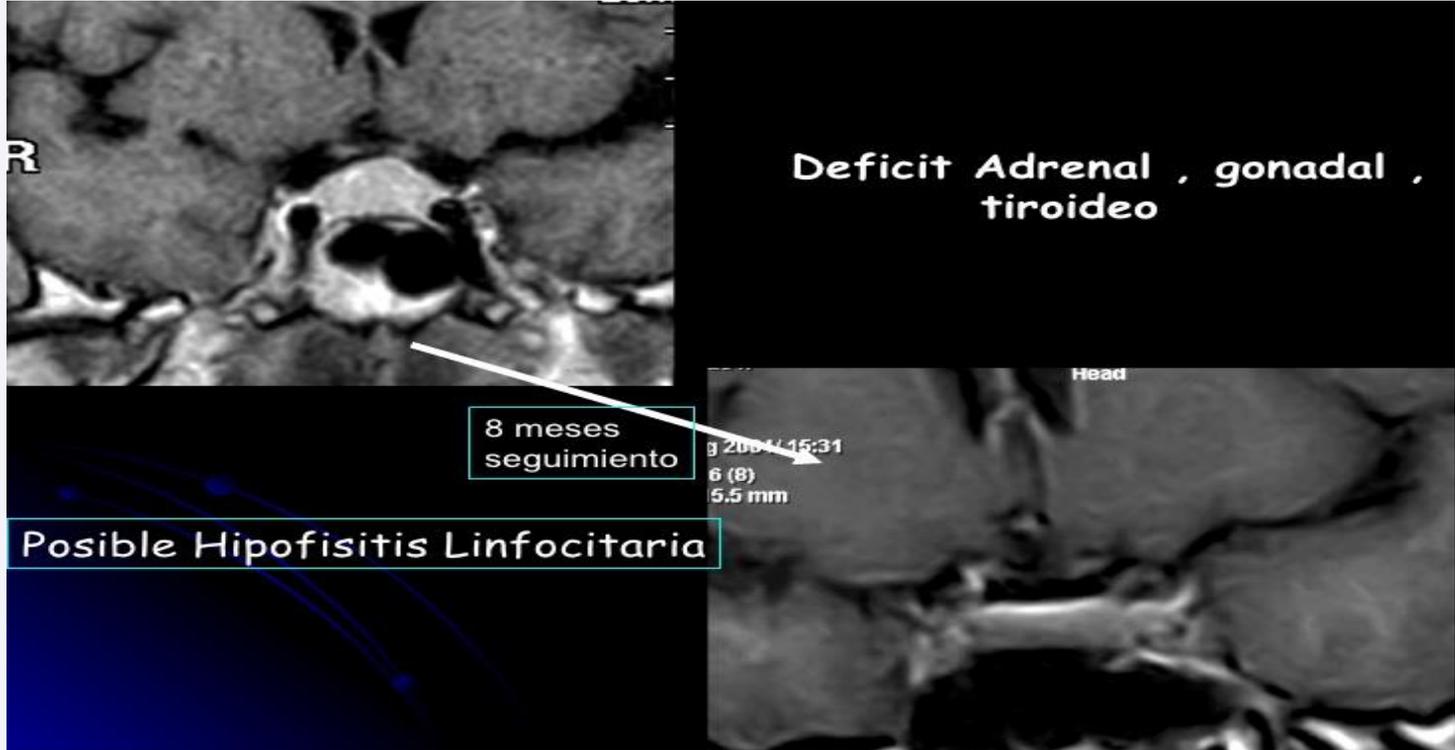
SEGUIMIENTO

- 1. Evaluación oftalmológica.**
- 2. RMN (recrecimiento de 0.6 mm por año).**
- 3. Tamaño tumoral y lesiones sólidas.**
- 4. Considerar la citodiferenciación.**
- 5. Valorar ejes hormonales.**
- 6. Vigilancia de la calidad de vida.**
- 7. Valorar el uso de biomarcadores tumorales.**

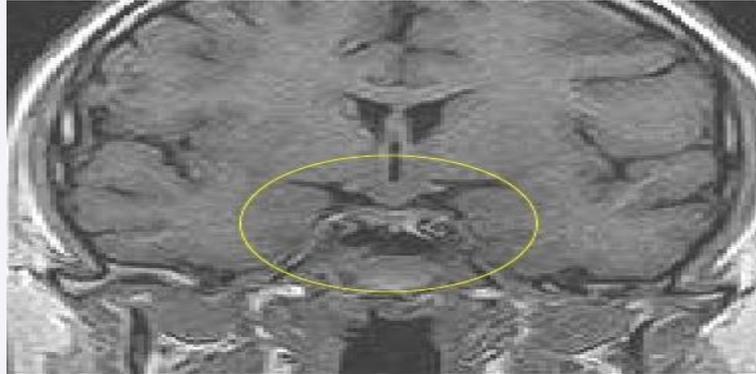
OTRAS CAUSAS DE HIPOPITUITARISMO

- Iatrogénica: postquirúrgica, radioterapia
- Autoinmune: Hipofisitis
- Vascular: Sheehan, apoplejía, aneurismas
- Infecciosa: Abscesos, tuberculosis, lúes
- Granulomatosa/Infiltrativa: Wegener, sarcoidosis, granuloma cels. Gigantes, hemocromatosis
- Traumática: TCE
- Congénita: Mutaciones, defectos receptores
- Idiopática

HIPOFISITIS



HISTIOCIDOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS



Histiocitosis de células
de Langerhans



Diabetes Insípida
e
Hipogonadismo Hipog

Localización tiroidea,
y pulmonar

INJURIA CEREBRAL

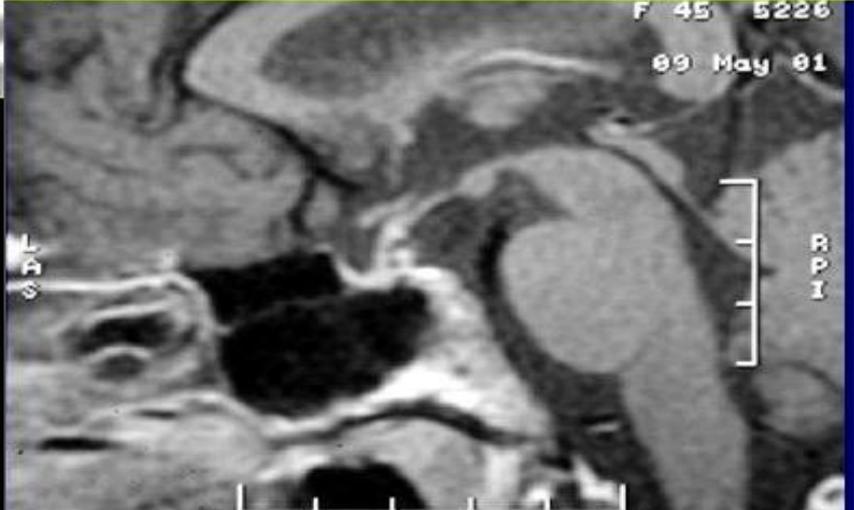
- Tanto traumática como hemorrágica subaracnoidea han sido reconocidas como causales de Hipopituitarismo.
- Se estima que el 15-50% de los pacientes pueden desarrollar algún grado de insuficiencia hipofisaria.
- Se recomienda screening sistemático de la función.

SÍNDROME SHEEHAN

- ◆ Necrosis anterohipofisaria post parto
- ◆ Predisponente: Desequilibrio entre aumento de volumen hipofisario e irrigación de tipo portal (sistema de presión de tipo venosa) .El aumento de los factores de vasoconstricción locales llevan a un espasmo de arteriolas hipofisarias que contribuyen a una mayor isquemia tisular.
- ◆ Etiología: Hipotensión prolongada debido a metrorragia en el parto . La autoinmunidad podría jugar un rol causal en el hipopituitarismo luego de la hemorragia.

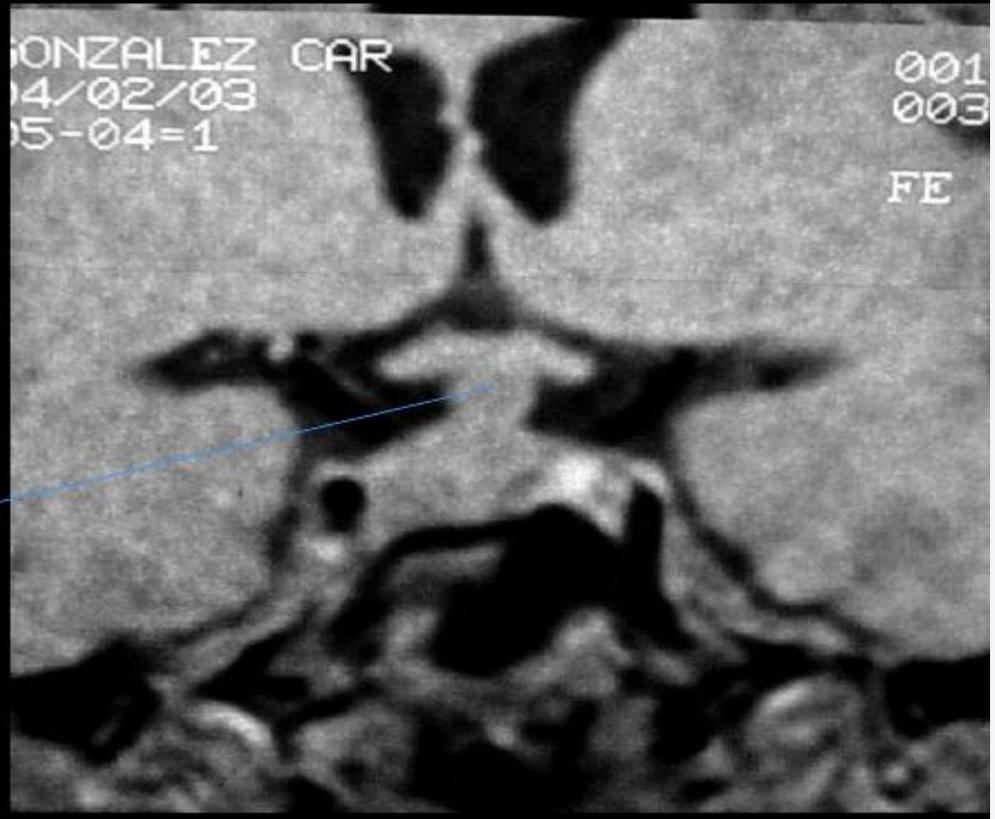
CLÍNICA

- Hipopituitarismo postparto.
- Falla en la lactancia.
- Falla en la recuperación de los ciclos menstruales espontáneamente(H-Hipog).
- Signos y síntomas de Hipofunción Adrenal y tiroidea en un período de meses o años .
- Diabetes insípida es inusual , muchas veces se hace evidente luego de la sustitución corticoidea.



APOPLEJÍA HIPOFISARIA

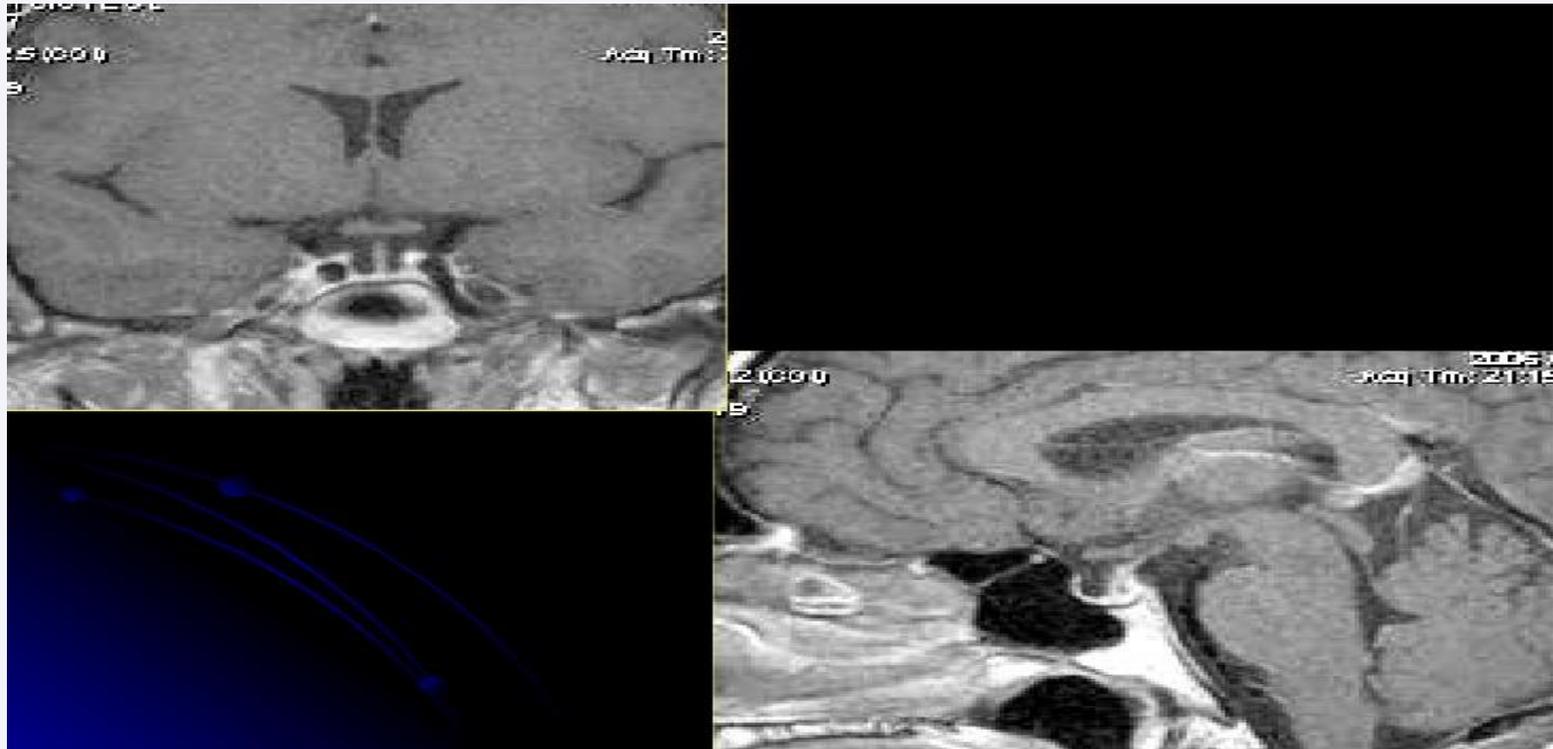
- ◆ Manifestación grave de un tumor hipofisario.
- Patogenia: Infarto tumoral con hemorragia, necrosis y edema.
- Presentación brusca: cefalea intensa, vómitos, alteraciones visuales y eventualmente coma.
- Frecuencia: Hasta un 10% de los macrotumores hipofisarios no tratados pueden tener apoplejía sintomática.
- Terapia: corticoides, cirugía.



MTS de Ca de mama

Engrosamiento del tallo

Silla turca Vacía



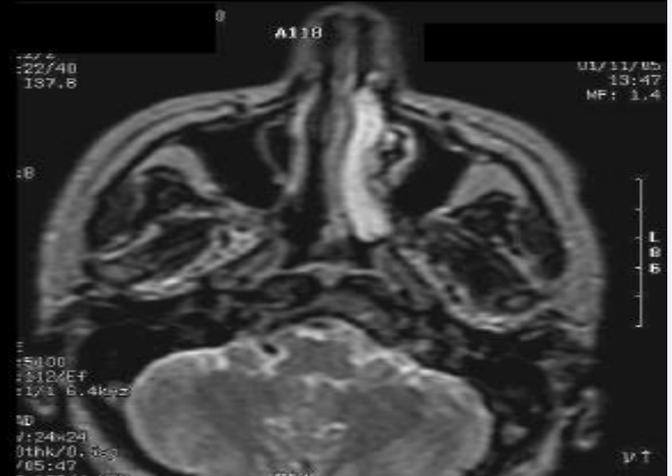
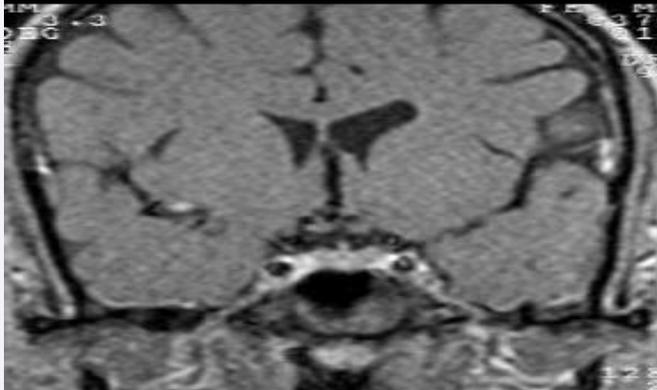
CAUSAS CONGÉNITAS

Deficiencias aisladas

- **Síndrome de Kallman** : Mutación en el gen KAL-1 : proteína KAL es necesaria para la migración de neuronas GnRH desde la placa olfatoria al Hipotálamo.
- **Hipogonadismo Hipogonadotrófico aislado+ Anosmia** , Puede heredarse:
 - **Ligado al X** : 1/10.000-60.000 nacidos vivos :Se asocia con agenesia renal unilateral.
- **Autosómico** : defectos faciales de la línea media :atresia de coanas, metacarpiano corto , malrotación de intestino , coboloma ocular.

RMI

- ❖ Adenohipofisis con volumen adecuado
- ❖ Ausencia del surco olfatorio derecho , no se observan bulbos olfatorios bilaterales.



HIPOPITUITARISMO: CAUSAS CONGÉNITAS

Deficiencias aisladas

- **Mutaciones en DAX-1:**

Gen asociado al X.

Mutaciones del DAX-1 ocasiona

Hipogonadismo Hipogonadotrófico e

Hipoplasia adrenal en varones.

- **Mutaciones en el gen de GH : GH1**

Deficiencia aislada de GH

Presentación familiar dominante o recesivo.

- **Mutaciones en los receptores de GnRH,**

GnRH y TRH

HIPOPITUITARISMO: CAUSAS CONGÉNITAS

Deficiencias múltiples

- **Mutaciones del HESX-1:**
Gen asociado al desarrollo de la bolsa de Rathke, previo al PROP-1 y PIT-1.
Mutaciones se asocia a displasia septo-óptica (hipoplasia del N. óptico, agenesia del cuerpo calloso hipoplasia hipofisaria con Hipopituitarismo).
- **Defectos del PIT-1:** deficiencias combinadas de GH, PRL y TSH.
- **Defectos del PROP-1:** mutaciones inactivantes del PROP-1 se asocian a déficit de LH, FSH, GH, PRL y TSH. Puede ocurrir déficit de ACTH.
.Hipófisis de tamaño variable.



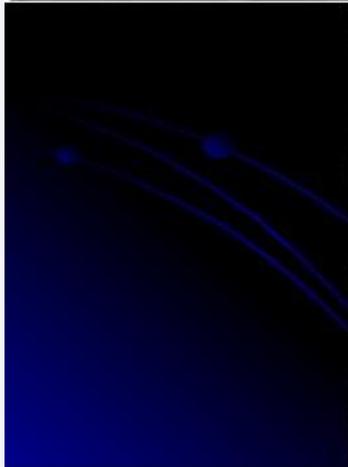
Mutaciones en el gen PIT-1.

Mujer de 38 años, padres consanguíneos, con insuficiencia de crecimiento e hipotiroidismo. Presentaba concentraciones indetectables de GH, prolactina, y valores inapropiadamente bajos de TSH. RMN con hipoplasia hipofisaria.



A Familial Form of Congenital Hypopituitarism Due to a *PROP1* Mutation in a Large Kindred: Phenotypic and *in Vitro* Functional Studies

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
89(11):5779-5786



CLÍNICA DEL HIPOPITUITARISMO

- EJE ADRENAL
- *AGUDA*: *astenia, debilidad, mareos, náuseas, hipotensión, shock,*
SIN HIPERPIGMENTACIÓN NI HIPERKALEMA
- *CRÓNICA*: *astenia, anorexia, palidez, náuseas, pérdida de peso,*
hipoglucemia, mialgia.

HIPONATREMIA

- HipoNa+ moderada (130-135 nmol/l) se presenta en el 15-30% de los pacientes hospitalizados.
- HipoNa+ severa (<130 nmol/l) 1-4%
- Asociado a elevada morbimortalidad.
- Causas Endocrinológicas (euvolémicas)
- *SIAD*
- *ISR aguda ó crónica 1 o 2*
- *Hipopituitarismo*
- *Hipotiroidismo*
- *Intoxicación hídrica (por fluidos parenterales)*

RM Reynolds and J Sekl. Clinical Endocrinology
63.366-374

- EJE GONADAL:
- **Infancia** :*pubertad retrasada.*
- **Varón** : *impotencia, infertilidad, disminución de la libido y fuerza muscular , disminución de la DMO, disminución de la eritropoyesis, menor crecimiento de vello, atrofia testicular.*
- **Mujer** : *oligomenorrea, amenorrea , infertilidad, disminución de la libido, arrugas , dispareunia, atrofia mamaria, osteoporosis.*

- EJE TIROIDEO
- **Infancia:** *retraso de crecimiento.*
- **Adulto :** *astenia, intolerancia al frío, exceso de peso, piel seca, disminución de la memoria y concentración .*

- EJE SOMATOTROFO
- **Infancia:** *retraso de crecimiento, baja talla, aumento de la grasa corporal .*
- **Adulto :** *menor tolerancia al ejercicio, aumento del riesgo cardiovascular , obesidad central , reducción de la masa magra y alteración del bienestar gral.*
- **PROLACTINA :** *agalactia.*
- **HAD :** *poliuria y polidipsia.*

Exámenes Hormonales basales

Déficit 1^{ario}

Déficit 2^{ario}

Tiroides

TSH ↑ ; T4 N-↓

TSH N-↓ ; T4 ↓

Suprarrenal

ACTH ↑ ; Cortisol ↓

ACTH N-↓ ; Cortisol ↓

Ovario

FSH ↑ ; E2 ↓

FSH N-↓ ; E2 ↓

Testículo

LH ↑ ; Test. ↓

LH N-↓ ; Test. ↓

GH

(IGF₁ ↓) *

(IGF₁ ↓) *

PRL

PRL N-↓

PRL N-↓

* = el diagnóstico se basa en test de estímulo



**GRACIAS POR SU
ATENCIÓN**