

Sistema endocrino

GENERALIDADES

Dr. Oscar A. Levalle

Consultor Honorario, División Endocrinología

Hospital C. Durand

Funciones del sistema endocrino

- ❖ Mantenimiento del Medio Interno
- ❖ Producción, utilización y almacenamiento de energía
- ❖ Respuesta a situaciones de estrés
- ❖ Crecimiento y Desarrollo
- ❖ Reproducción sexual
 - Gametogénesis - Coito - Fertilización
 - Sustento fetal y del recién nacido

Sistema endocrino

Aporta mecanismos para la comunicación
entre células y órganos

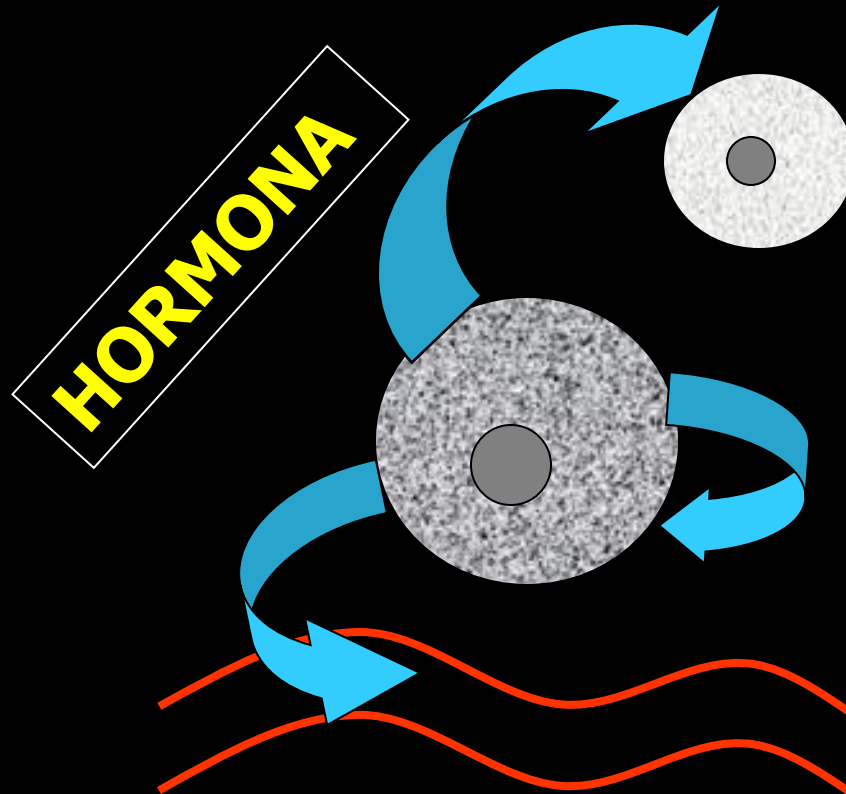
El término “ENDOCRINO” se refiere al
proceso de secreción de sustancias
“HORMONAS” que ejercen acciones
regulatorias en células distintas a las que
la producen

Existen tres formas de comunicación celular

La hormona liberada por una glándula actúa en forma:

- ✓ Endocrina
- ✓ Paracrina
- ✓ Autocrina

Mecanismo Paracrino
Actúa sobre células vecinas



Mecanismo Autocrino
Actúa sobre la misma célula

Mecanismo Endocrino
Actúa a distancia a través del torrente sanguíneo sobre órganos o tejidos

Para actuar, una hormona debe unirse a sitios específicos de otras células llamados "RECEPTORES"

Tienen dos funciones:

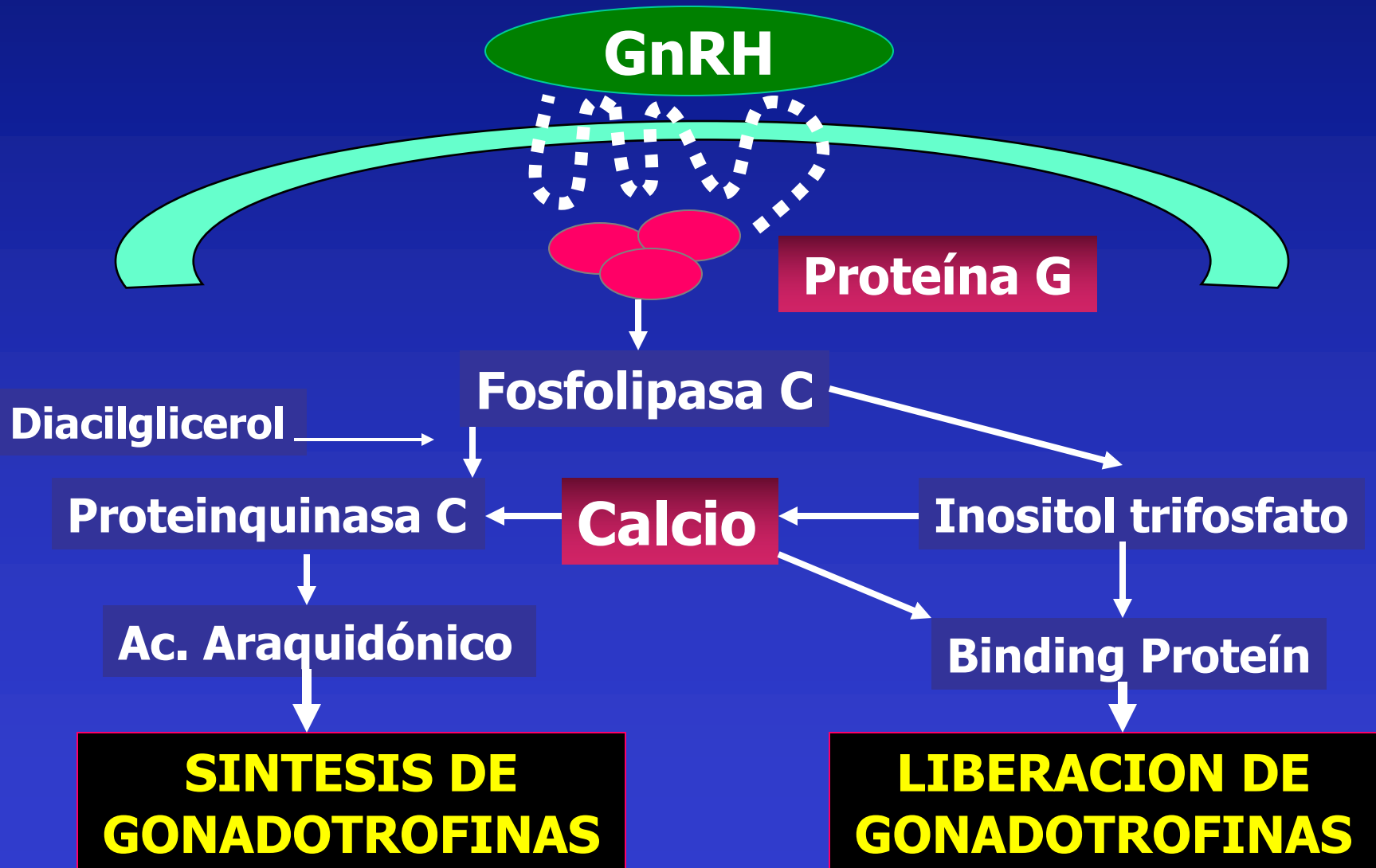
- ❖ distinguir la hormona de cualquier otra sustancia circulante
- ❖ debe ser capaz de transmitir la información hormonal al núcleo celular y promover una acción específica

RECEPTORES DE MEMBRANA

En general, para todas las hormonas proteicas

- Actúan sobre un receptor de membrana específico
- Activa una serie de eventos y a través del segundo mensajero, alcanza el núcleo

Modelo propuesto de la activación del receptor de GnRH



RECEPTORES NUCLEARES

Familia de receptores nucleares:

- Hormonas esteroideas (sexuales y adrenales)
 - Hormonas tiroideas
- 1,25-dihidroxicolecalciferol
 - Acido retinoico

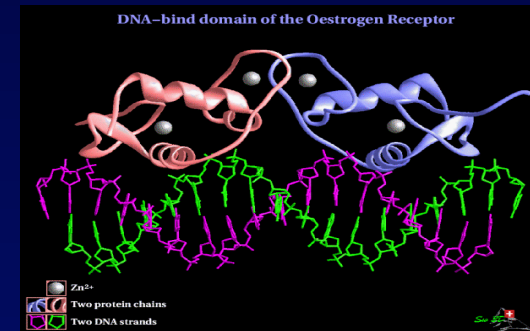
RECEPTOR NUCLEAR

N-Terminal

C-Terminal

**Dominio de
activación**

**Dominio de
unión al DNA**



TRANSPORTE HORMONAL

Las hormonas solubles en agua son transportadas en el plasma en solución y no requieren de un mecanismo específico

- Las hormonas insolubles requieren de proteínas de transporte
- La mayoría de las hormonas actúan sobre la célula en estado libre, por lo cual las proteínas sirven de reservorio hormonal

Sistema endocrino y Sistema nervioso

Ambos sistemas están íntimamente relacionados

El Sistema Nervioso libera sustancias regulatorias desde los cuerpos neuronales o desde los axones:

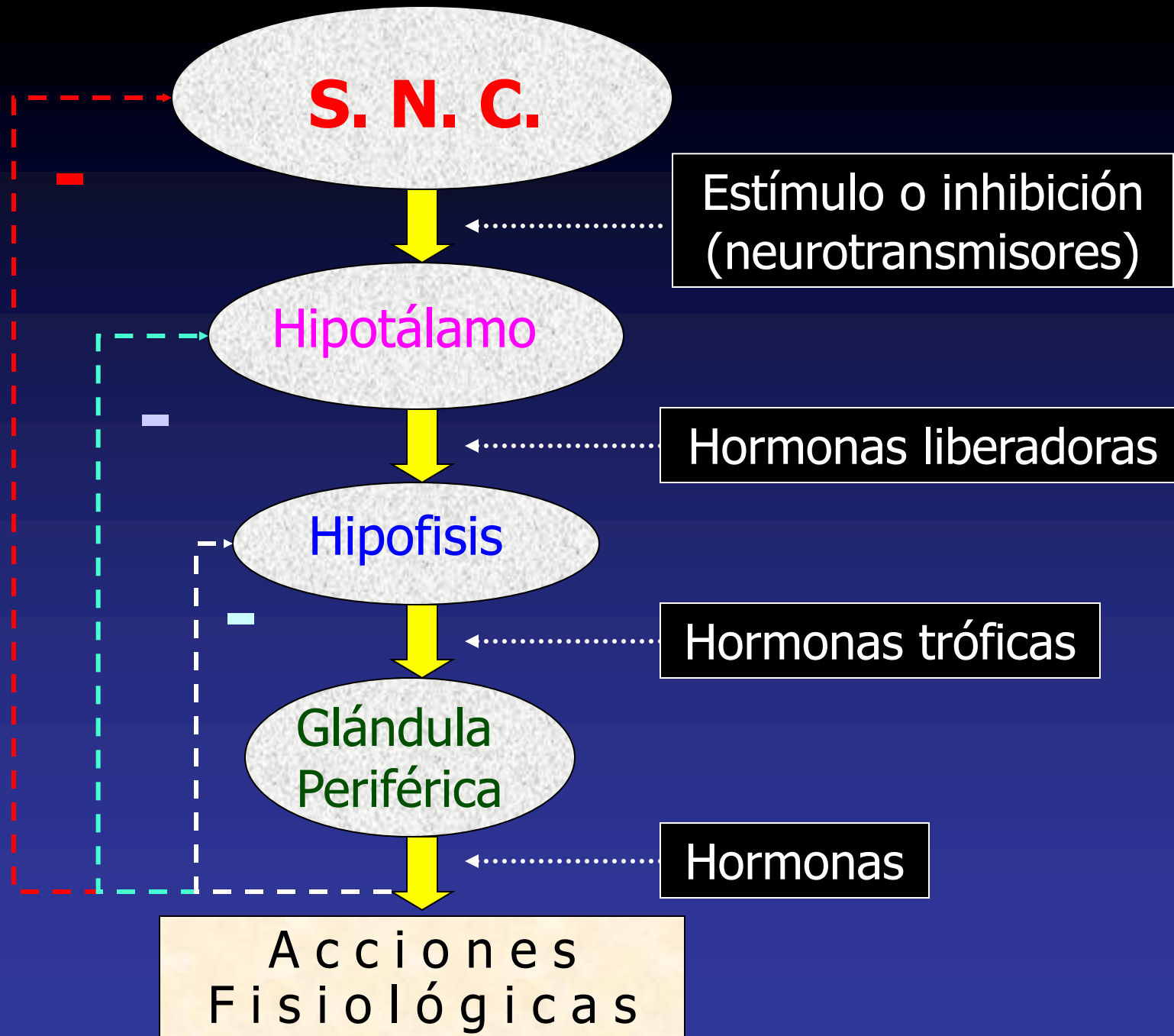
- actúan sobre neuronas o células cercanas a través de las sinapsis (NEUROTRANSMISORES)
- actúan a distancia sobre diversas glándulas a través del sistema circulatorio

Integración neuro-endocrina

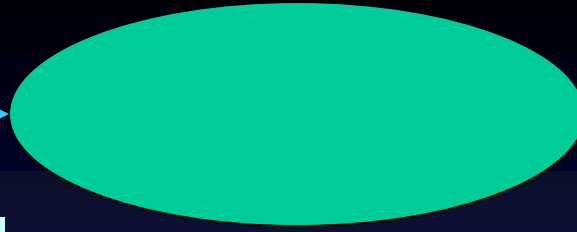
Los sistemas nervioso y endocrino son los mediadores principales de la adaptación fisiológica al estrés

Hay tres tipos de interacción neuroendocrina

- Regulación hipotalámica de la hipófisis
- Respuesta combinada neuro-endocrina a estímulos
- Control endocrina de la función neural



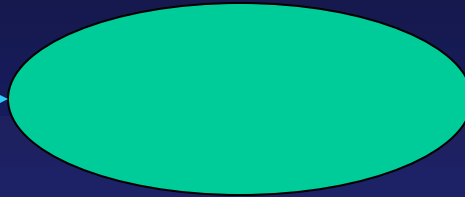
Hipotálamo



TRH (Factor liberador de TSH)



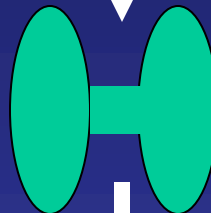
Hipófisis



TSH (Tirotrofina)



Tiroides



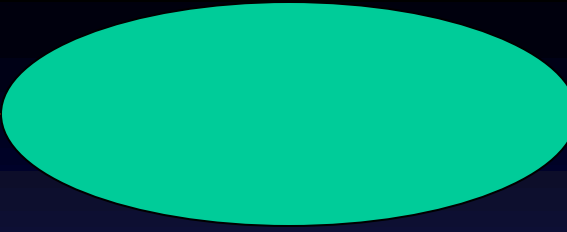
T4 (Tiroxina)



T3 (Triiodotironina)



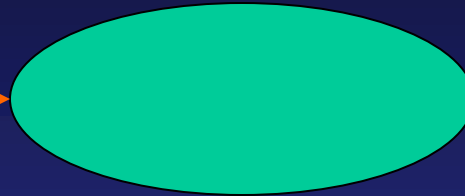
Hipotálamo



CRH (Factor liberador
de ACTH)



Hipófisis



ACTH
(Adrenocorticotrofina)



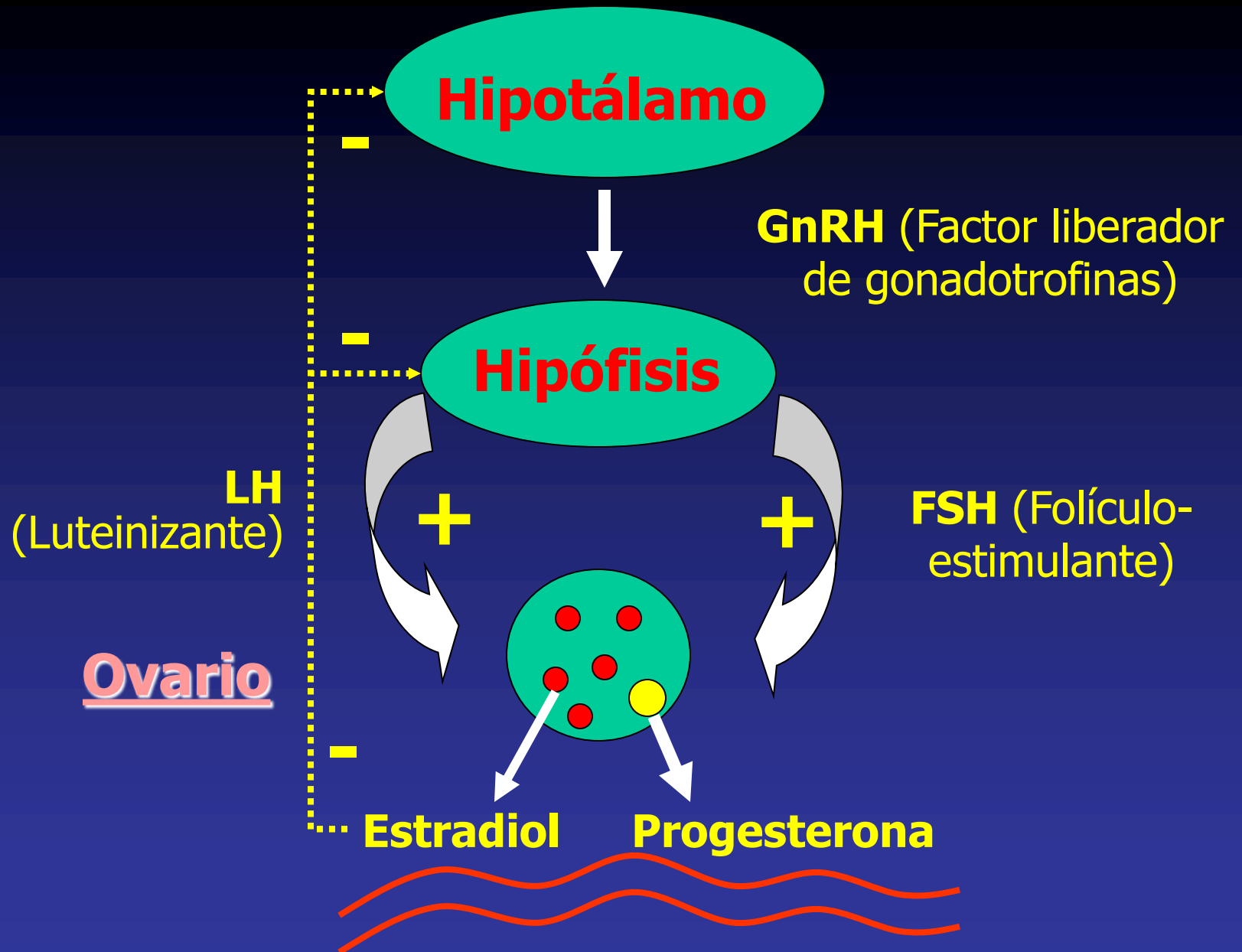
Suprarrenal

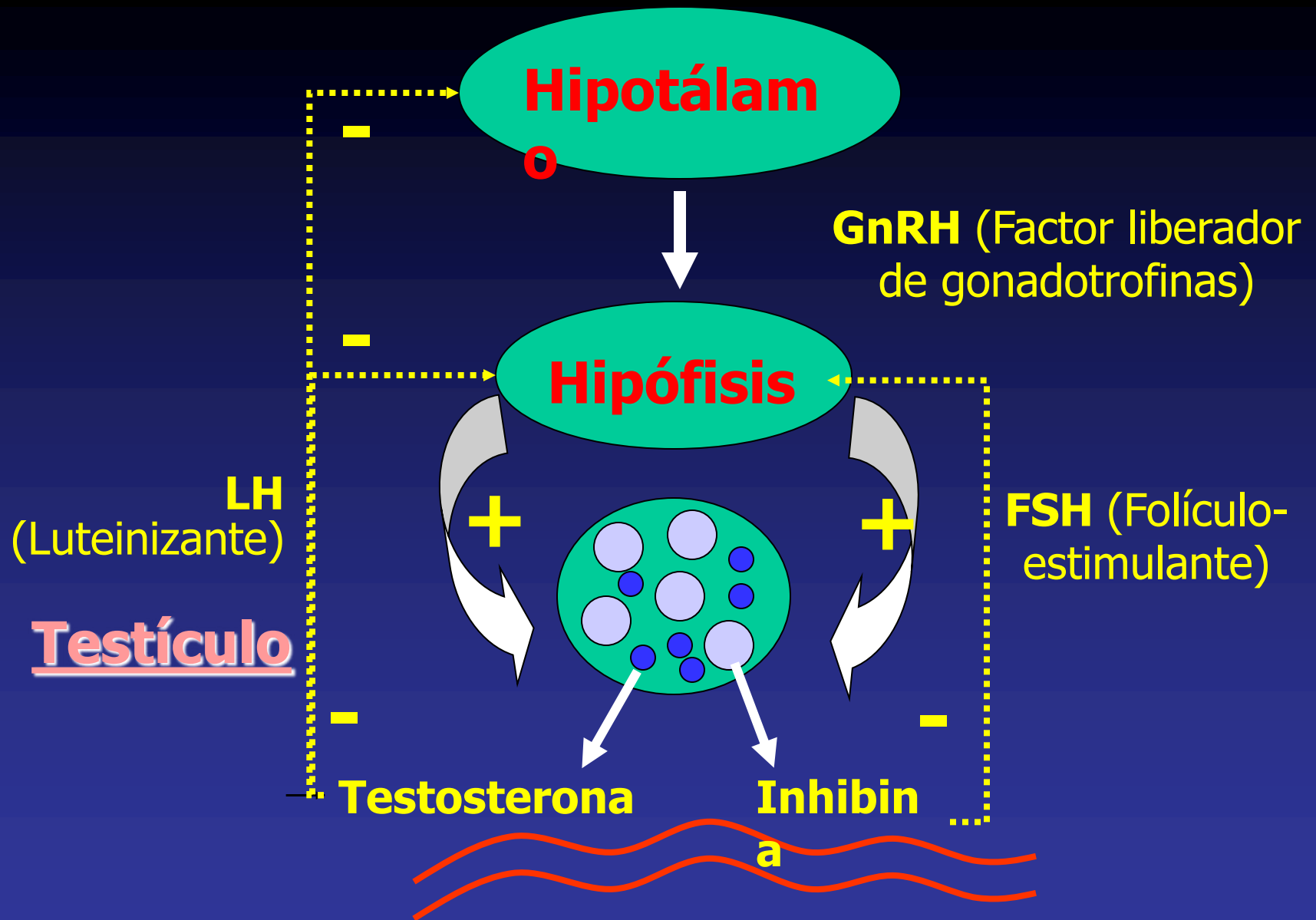


Cortisol

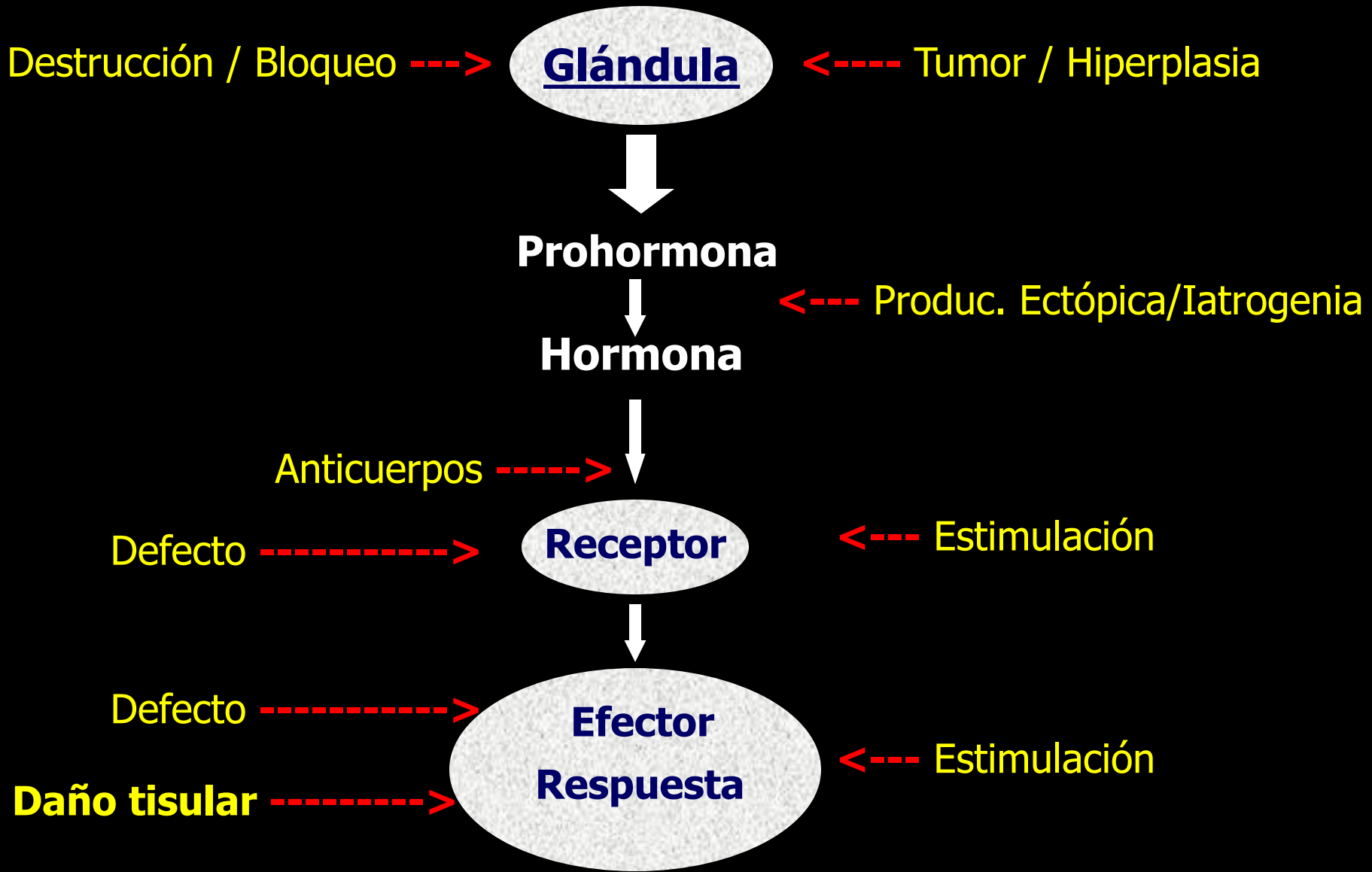
Andrógenos





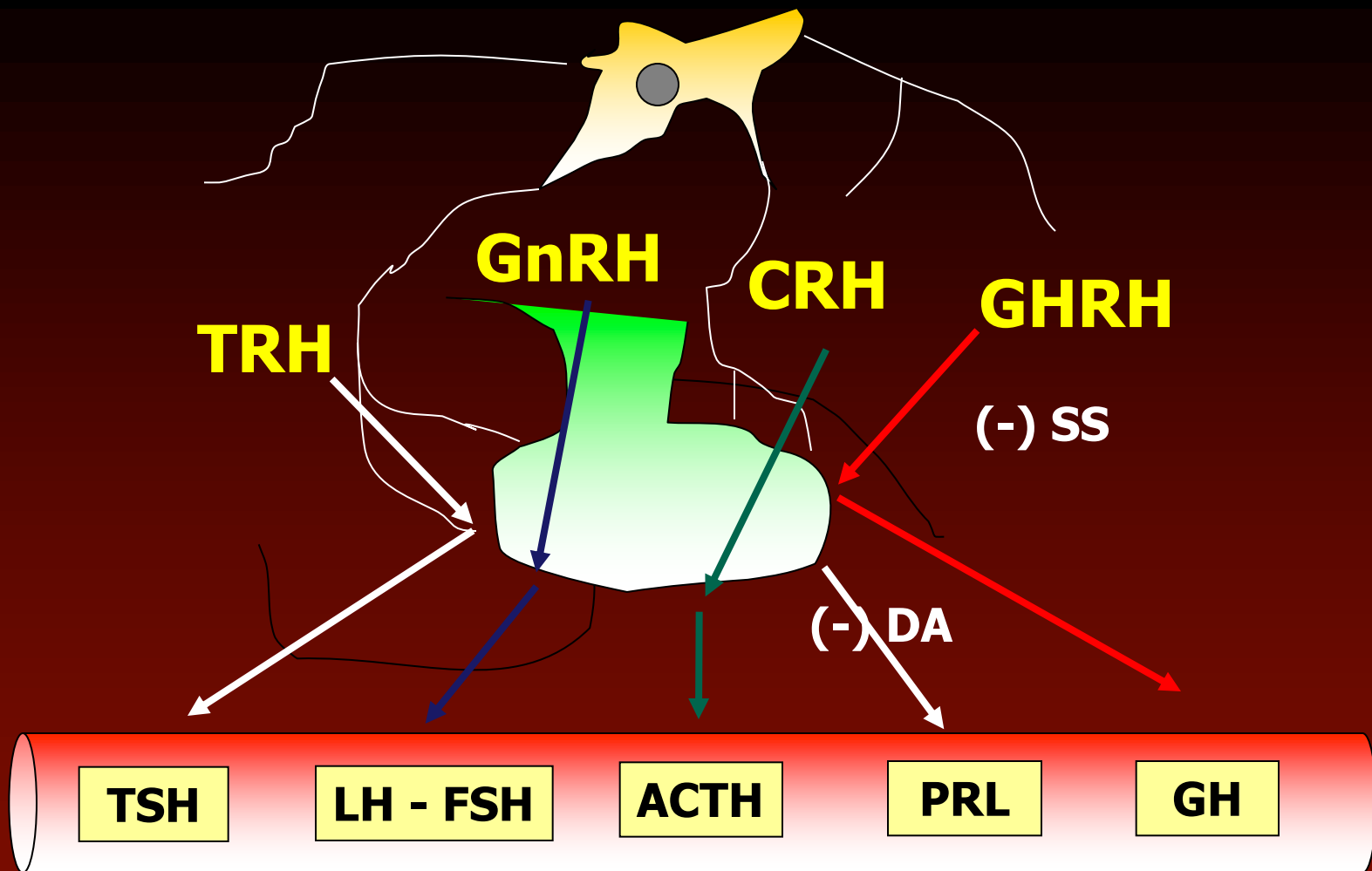


Causas de hipo e hiper función del sistema endocrino



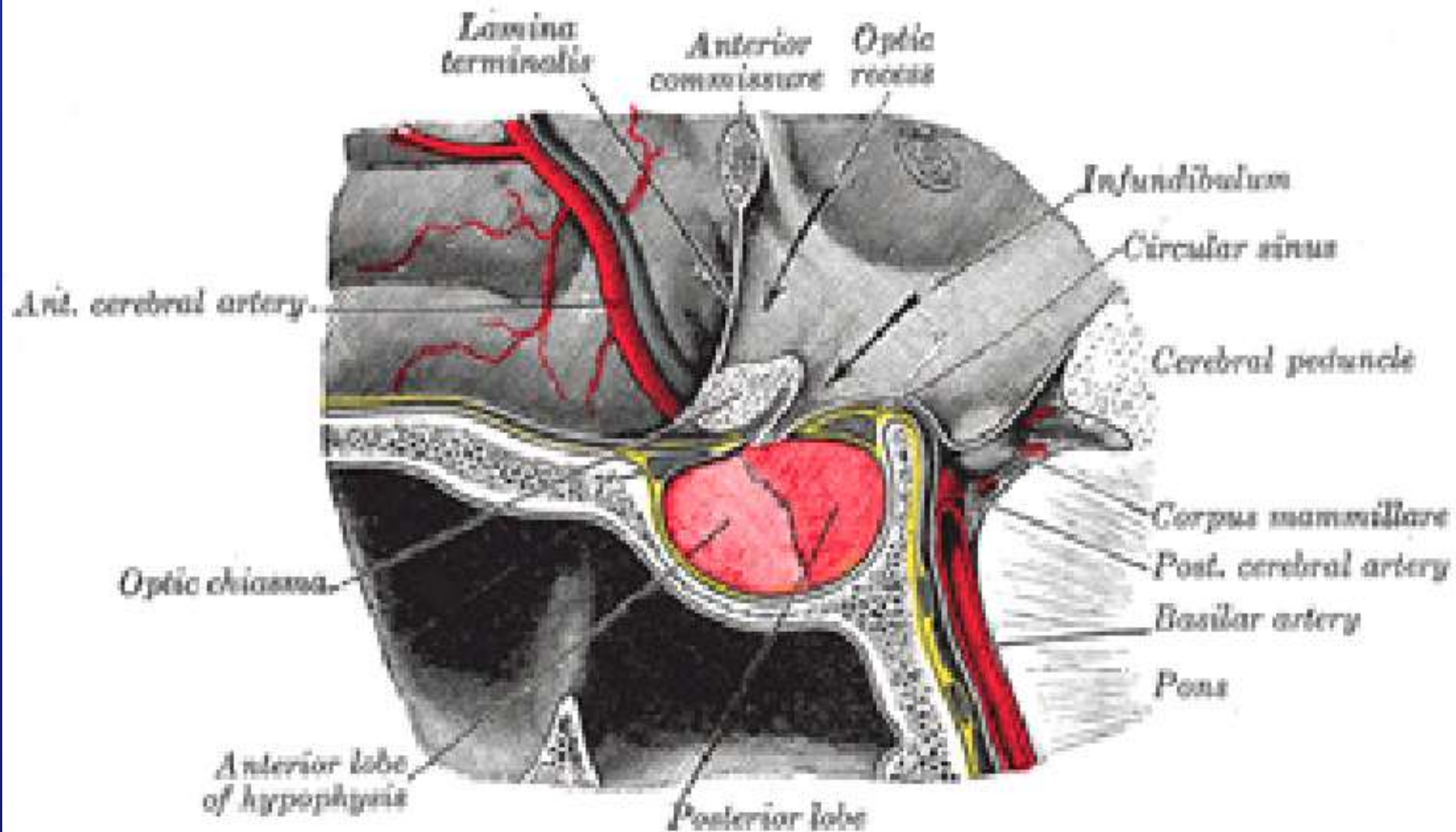
NEUROENDOCRINOLOGÍA

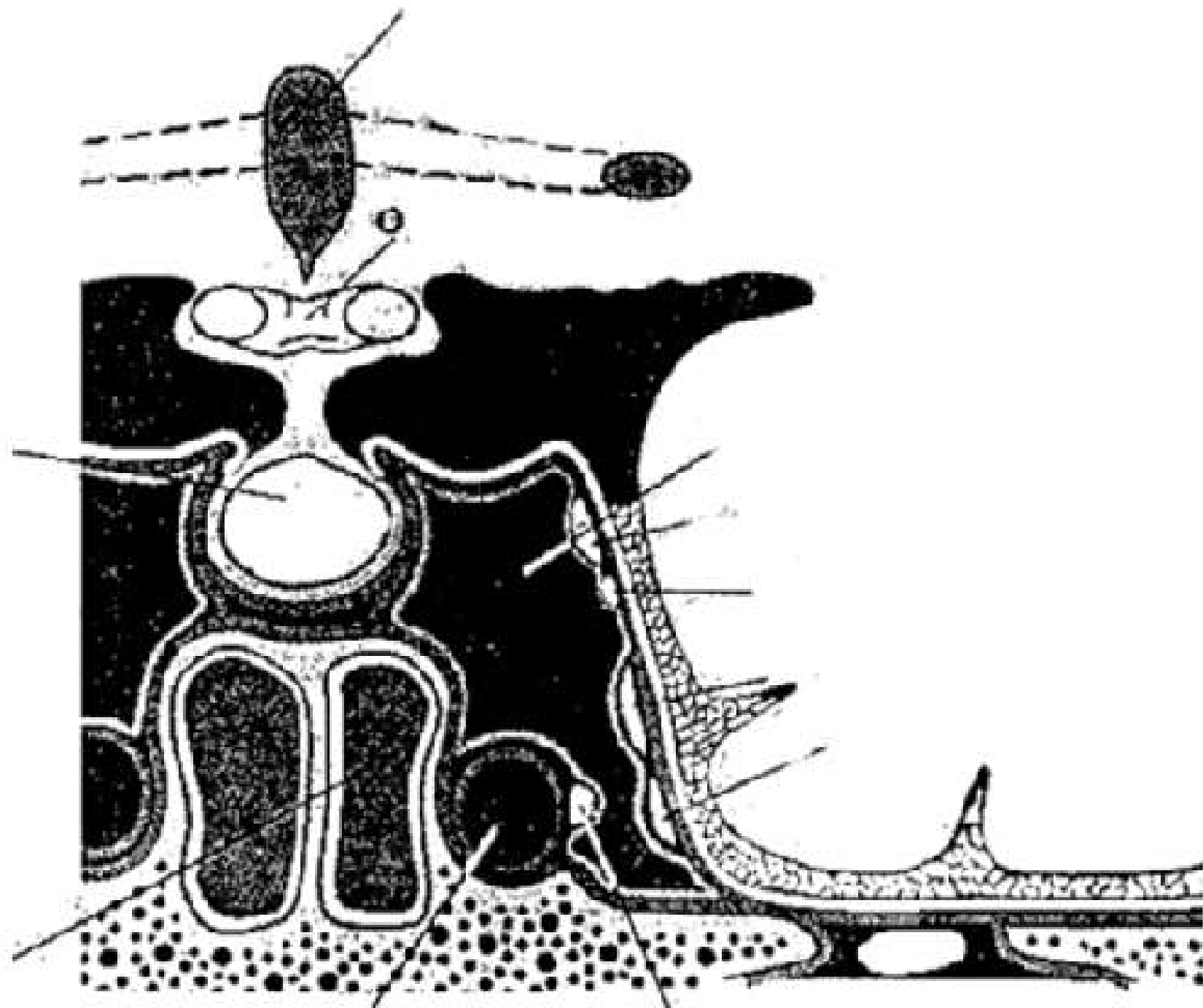
Div. Endocrinología -Hospital C. Durand



Determinaciones basales

Pruebas funcionales





Enfermedades Suprahipofisarias

- Destrucción del tallo hipofisario
Tumoral - Cirugía - Trauma - Vascular
- Lesión hipotalámica
Tumoral - Cirugía - Trauma - Vascular
Irradiación - Tóxicos
Sarcoidosis - Infección
- Idiopática - Genética
Panhipopituitarismo
Déficit aislado de gonadotrofinas
Déficit aislado de hormona de crecimiento

Enfermedades Hipofisarias

- Prolactinoma
- Acromegalia
- Enfermedad de Cushing
- Tumor productor de gonadotrofinas
- Tumores no funcionantes
- Craneofariengeoma - Quistes
- Síndrome de Sheehan
- Hipofisitis - Histiocitosis X - Sarcoidosis
- Aracnoidocele
- Infecciones - Hemocromatosis
- Aneurismas - Trombosis seno cavernoso

Adenomas Hipofisarios

Clasificación de Adenomas Hipofisarios

- Por afinidad tintorial del citoplasma (clasificación antigua)

- **Acidófilos , Basófilos y Cromofobos**

- Según tamaño tumoral y grado de invasividad:

- G I, G II, G III, G VI**

- Clasificación Funcional:

- Basada en la **INMUNOHISTOQUÍMICA Y MICROSCOPIO ELECTRONICO:**

- Se identifican varios tipos de adenomas

Clasificación Funcional de los Adenomas Hipofisarios

Tiene en cuenta el tipo celular, la secreción del tumor y su citogenética

Se identificaron 17 tipos de adenomas, cada uno con su propia morfología, inmunohistoquímica y características biológicas

Adenoma Hipofisario. Clasificación clínica

Hipersecretantes o Funcionantes:

PROLACTINOMA: Sind. de Amenorrea-Galactorrea

SOMATOTROPINOMAS: Acromegalia

CORTICOTROPINOMAS: Enf. de Cushing

TIROTROPINOMAS: Hipertiroidismo secundario

GONADOTROPINOMAS: Pubertad precoz y Sindr. hiperestimulación ovárica

Clinicamente No Funcionantes:

GONADOTROPINOMAS:

FSH, LH, Sub-alfa, FSH b, LH b: silentes

ACTH +: ACTH silente

GH +: GH silente

INACTIVOS: - para todas las hormonas (cromófobos veros)

NULL CELL

ONCOCITOMAS

1. ¿Cuál es el adenoma hipofisario más frecuente?

- a) Productor de ACTH (Enfermedad de Cushing)
- b) Productor de Somatotrofina (Acromegalia)
- c) Productor de Prolactina (Prolactinoma)
- d) Productor de TSH (Tirotropinoma)

NEUROENDOCRINOLOGÍA

Prolactina

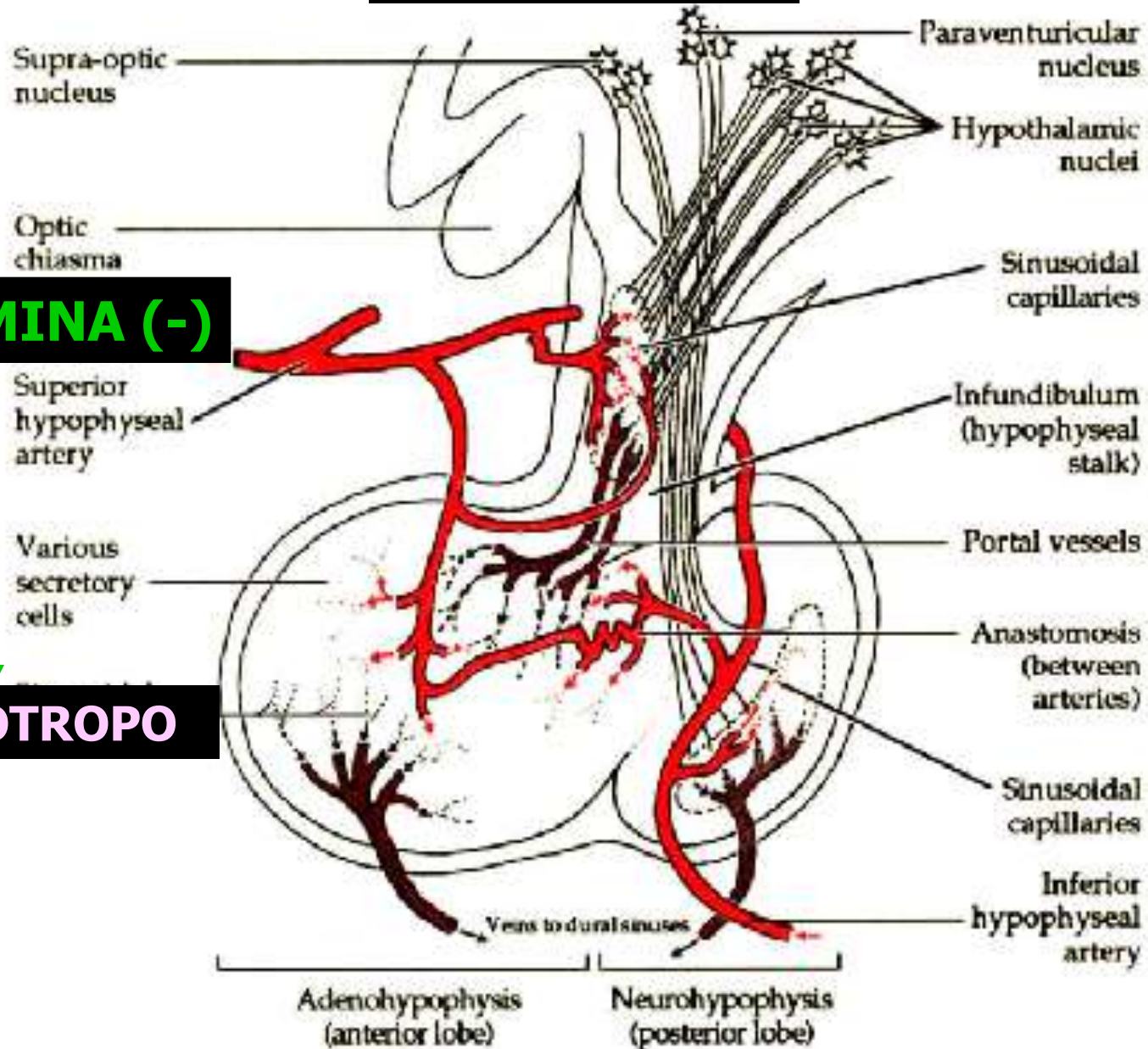


Div. Endocrinología -Hospital C. Durand

HIPOTÁLAMO

DOPAMINA (-)

LACTOTROPO

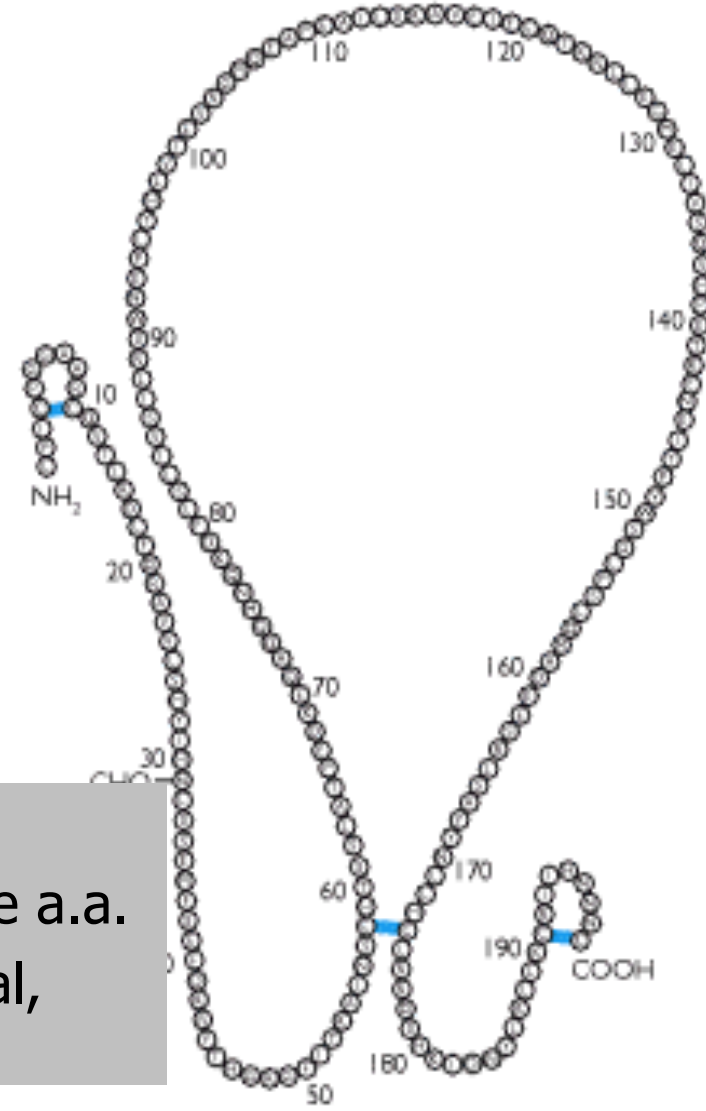
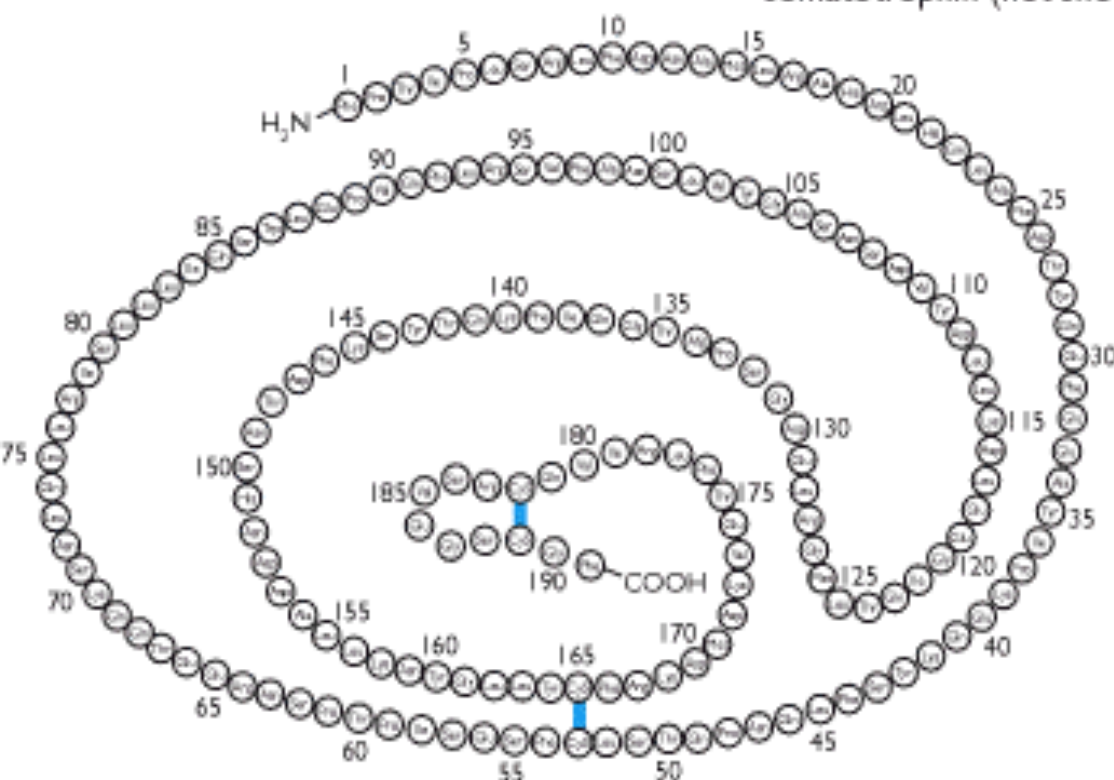


Ancestral gene

Growth hormone

Human chorionic
somatotrophin (not shown)

Prolactin



Familia PRL/GH/LP

PRL, GH y LP tienen secuencias similares de a.a.
Comparten homología genómica, estructural,
inmunológica y biológica

Funciones de la Prolactina

Se describen múltiples acciones, que se pueden agrupar en las siguientes categorías:

OSMO-REGULACION: balance de agua y electrolitos

CRECIMIENTO Y DESARROLLO

CEREBRO Y COMPORTAMIENTO

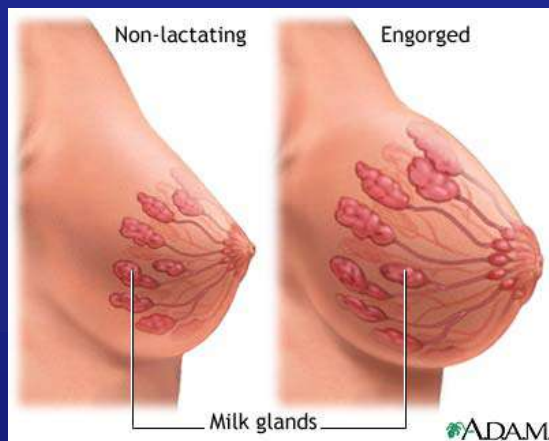
REPRODUCCION

INMUNO-REGULACION Y PROTECCION

EFECTOS FISIOLÓGICOS DE PROLACTINA EN LA MUJER

- **MAMA**

Con otras hormonas estimula el desarrollo del tejido mamario y la lactancia



Durante el embarazo, junto con estrógenos, progesterona y lactógeno placentario (en presencia de insulina y cortisol) induce un crecimiento adicional del tejido mamario, para la producción de leche

Después del parto, la caída abrupta de estrógenos y progesterona, permite la iniciación de la lactancia

EFFECTOS FISIOLÓGICOS DE PROLACTINA EN EL VARÓN

- TESTICULO

Aumenta: capacidad de binding de LH al receptor en la cél. de Leydig

- GLANDULAS ACCESORIAS

Estimula: desarrollo y función sinérgicamente con andrógenos

- ESPERMATOZOIDES

Estimula: formación de AMPc, utilización de fructosa y oxidación de glucosa

RECEPTORES DE PROLACTINA EN APARATO REPRODUCTOR



- TESTICULO: Cél. de Leydig
 - ORGANOS SEXUALES ACCESORIOS
 - ▶ Próstata
 - ▶ Vesíc. Seminales
 - ▶ Epidídimo
 - ▶ Espermatozoides
-



- OVARIO
 - ▶ Cél. de la granulosa
 - ▶ Cél. del cuerpo lúteo
- EPITELIO MAMARIO

HIPERPROLACTINEMIA Y GONADAS

- PRL Y TESTICULO
 - Altera la secreción de testosterona
- PRL Y OVARIO
 - ↓ desarrollo folicular
 - Impide la ovulación
 - Altera la fase lútea
 - ↓ la producción de progesterona

Causas de Hiperprolactinemia

- **Enfermedades Hipotalámicas**
 - Tumores, Metástasis, Craneofaringeoma, Glioma, Hamartoma, Quistes
 - Enf. Infiltrativas (Sarcoidosis, Tuberculosis, Histiocitosis X)
 - Radiación cerebral

Causas de Hiperprolactinemia

- **Enfermedades hipofisarias**
 - Prolactinoma
 - Acromegalia
 - Enfermedad de Cushing
 - Gonadotrofinoma
 - Tumores no secretorios
 - Sección del tallo hipofisario
 - Aracnoidocele
 - Otros tumores (MTS, Meningioma, Germinoma)
 - Enf. Infiltrativas (Sarcoidosis, TBC)

Causas de Hiperprolactinemia

- **Drogas**

- Antagonistas dopaminérgicos (sulpirida, clorpromazida, flufenazina, haloperidol, domperidona, metoclopramida)
- Otras (reserpina, metildopa, verapamil, estrógenos, opiáceos, cimetidina)

- **General**

- Hipotiroidismo
- Insuficiencia renal crónica
- Cirrosis
- Lesiones de pared torácica

Causas de Hiperprolactinemia

Fisiológicas

- Estrés
- Embarazo
- Lactancia
- Período neonatal
 - Ejercicio
 - Sueño
- Relación sexual

Idiopática

HIPERPROLACTINEMIA Y GONADAS

Disminuye la secreción de GnRH y gonadotrofinas

Sobre Ovario:

-  desarrollo folicular
- Impide la ovulación
- Altera la fase lútea
-  la producción de progesterona

HIPERPROLACTINEMIA EN LA MUJER

Síndrome de Amenorrea-Galactorrea

Chiari-Frommel (postparto), Ashman-Downes ó Forbes-Albright

- Oligo/amenorrea
- Galactorrea
- Retraso puberal
- Infertilidad
- Cefalea
- Alteración del campo visual
- Oftalmoplejía
- Hipogonadismo hipogonadotrófico

HIPERPROLACTINEMIA EN EL VARON

SINTOMAS Y SIGNOS

- Disminución de libido y erección
- Cefalea
- Ginecomastia - Galactorrea
- Alteración del campo visual
- Oligospermia - Astenospermia
- Oftalmoplejía
- Disminución volumen del ejaculado
- Retraso puberal
- Hipogonadismo hipogonadotrófico

PROLACTINOMA

- **Es el adenoma hipofisario más frecuente**
- **El cuadro clínico depende de:**
 - **sexo**
 - **edad de presentación**
 - **tiempo de hiperprolactinemia**
 - **tamaño del tumor**

2. Alternativas Terapéuticas del Prolactinoma

El tratamiento de 1ª. elección es:

- a) Análogos de somatostatina
- b) Neurocirugía
- c) Radioterapia
- d) Agonistas dopaminérgicos

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Nombre Genérico	Dosis Habitual
Bromocriptina	2.5 mg -15 mg (2/día)
Cabergolina	0.5-5 mg, 1-2 veces/ semana
Pergolide	0.05-0.2 mg/día
Quinagolide	0.075-0.4 mg/día

Tratamiento de la Hiperprolactinemia Tumoral e Idiopática con Cabergolina

Levalle O. y col.

División Endocrinología, Hospital Durand

**Revista de la Sociedad Argentina
de Endocrinología y Metabolismo, 1999**

Población

- Pacientes: 39
 - 32 mujeres y 7 varones
- Edad:
 - 17 a 49 años
- Diagnósticos:

– Macroadenomas	8
– Microadenomas	21
– Idiopáticos	10

Síntomas pretratamiento

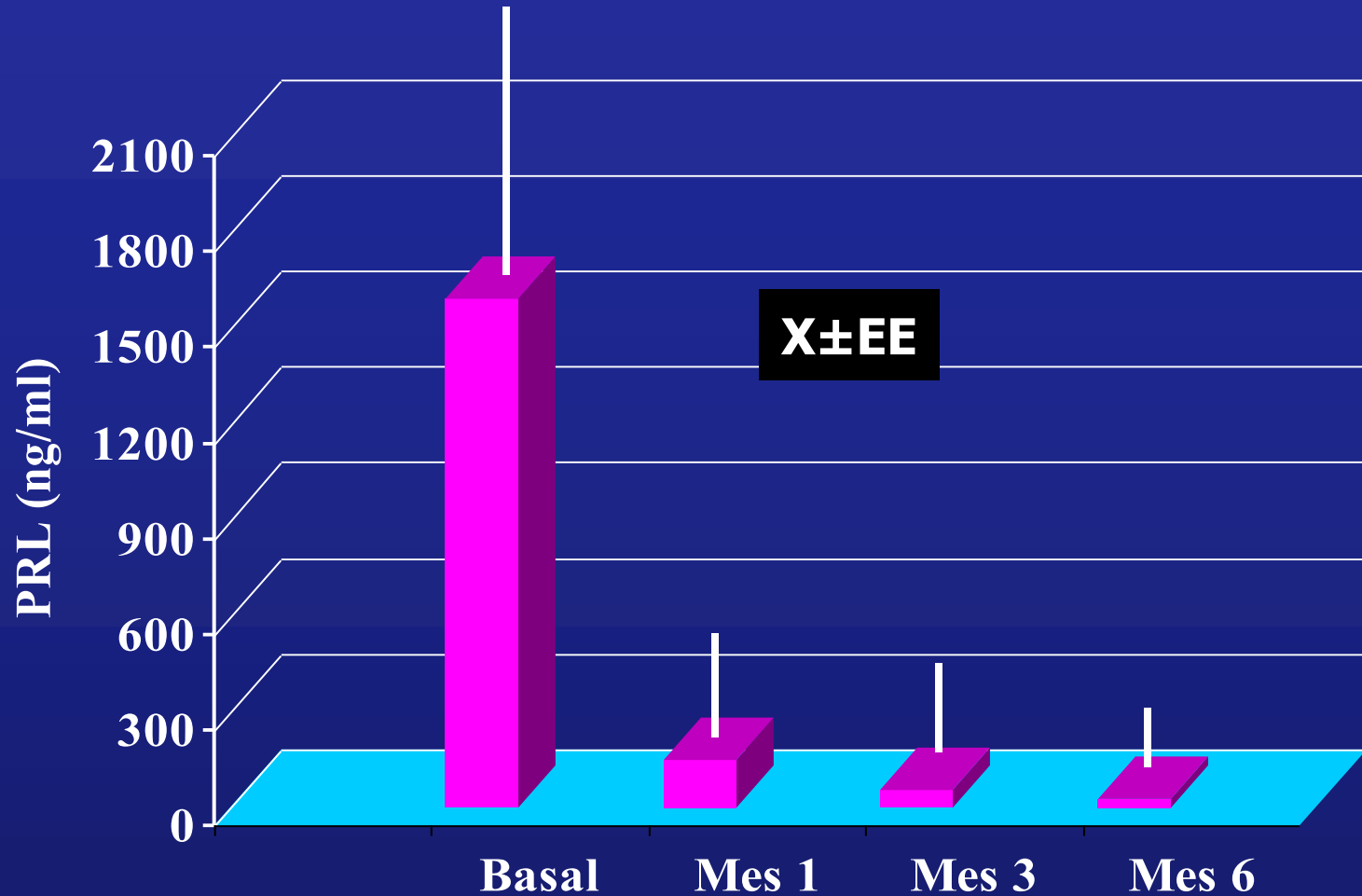
- Amenorrea-galactorrea 18/32
- Oligomenorrea 8/32
- Oligomenorrea-galactorrea 4/32
- Disfunción sexual 7/7
- Cefalea 17/39
- Trastornos visuales 2/39
- Déficit de talla 1/39
- Retraso puberal 1/39
- Hipotiroidismo 1/39

Métodos

- Dosis: 0.25-0.5 mg/sem
- Titulación de dosis
- Dosis máxima:
2 mg/sem (salvo 1 caso
con 5 mg/sem)

- PRL basal y cada mes
- RNM basal y 6to. mes
- Campimetría basal y 6 meses
- Registro de efectos adversos

Prolactina sérica bajo cabergolina



Div. Endocrinología, Hosp. Durand

Niveles de PRL sérica bajo Cabergolina en los tres grupos de pacientes

		PRL Basal	PRL Mes 3	PRL Mes 6
Macroadenoma	X	7521	130	47
N=8	Rango	80-43000	2 - 344	2 - 157
Microadenoma	X	147	37	18
N=21	Rango	39 - 442	3 - 241	6 - 66
Idiopatico	X	72	11	11
N=10	Rango	39 - 120	1 - 30	2 - 20

Div. Endocrinología, Hosp. Durand

Hiperprolactinemia en patologías masculinas asociadas

- Ginecomastia
- Infertilidad del Varón
- Disfunción sexual

INCIDENCIA DE HIPERPROLACTINEMIA

	N	PRL NORMAL	PRL ELEVADA		
			TUMOR	NO TUMOR	%
GINECOM.	222,0	204,0	7,0	11,0	8,1
INFERTILID	714,0	686,0	4,0	24,0	3,9
DISF. SEXUAL	488,0	450,0	18,0	20,0	7,8
TOTAL	1424,0	1340,0	29,0	55,0	5,9

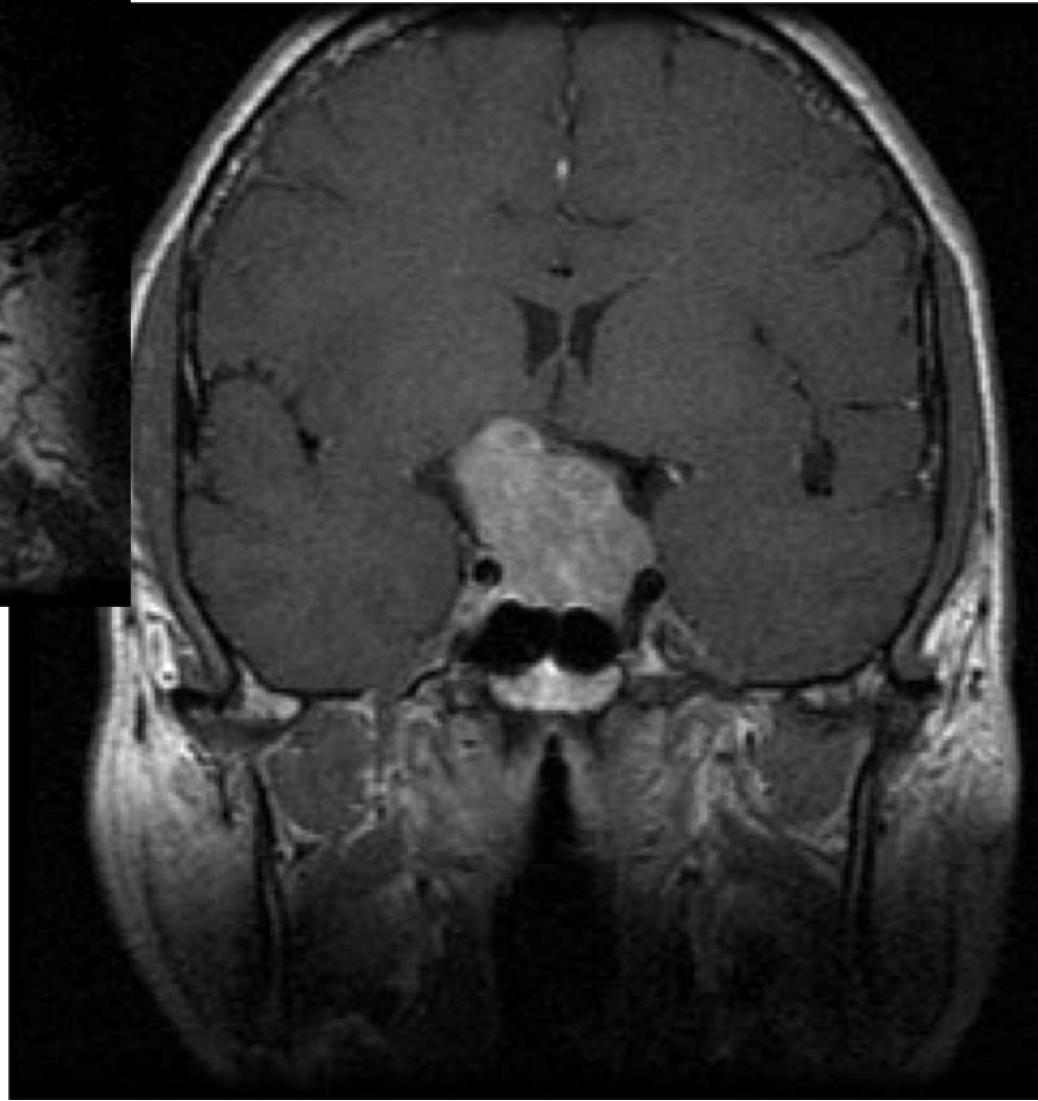
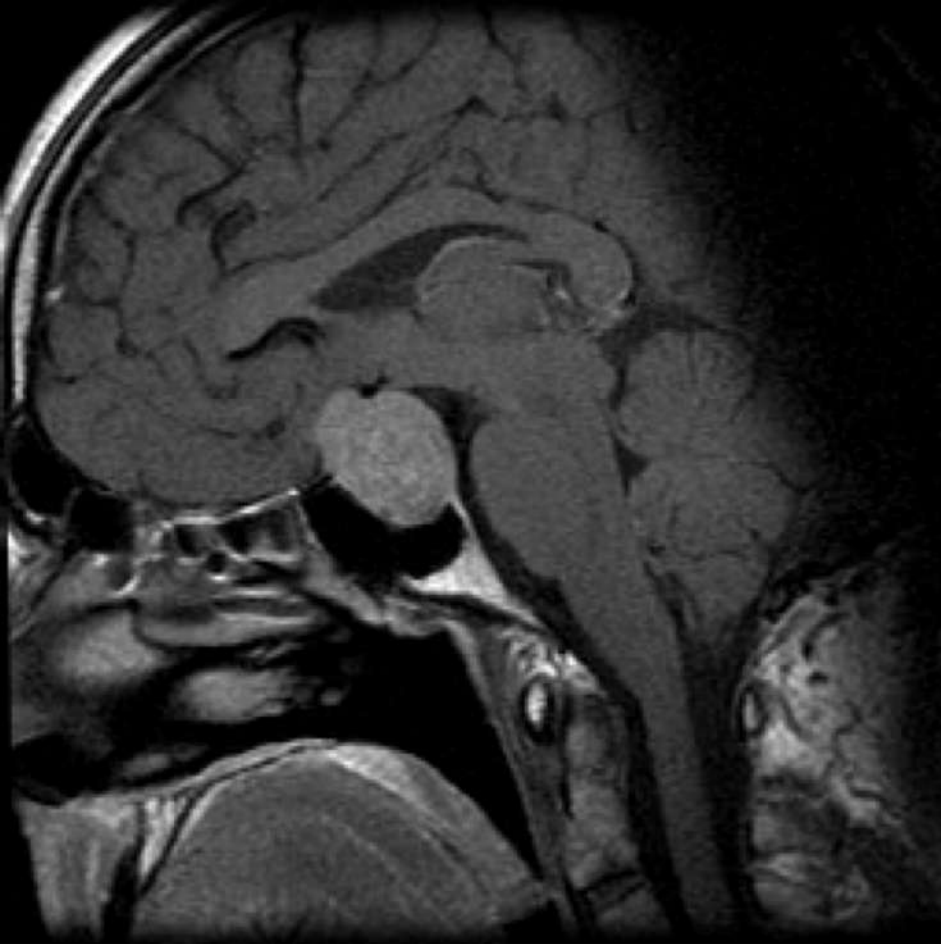
Div.Endocrinología-Hosp. C.Durand

PROLACTINOMA DEL VARON

SINTOMAS INICIALES (n=33)

	N	%
Disfunción Sexual	27,0	81,8
Cefalea	24,0	72,7
Campimetría alter.	22,0	66,7
Esterilidad	9,0	27,3
Ginecomastia	8,0	24,2
Galactorrea	5,0	15,2
Panhipopituitarismo	3,0	9,1

Macroadenoma



PROLACTINOMA DEL VARON

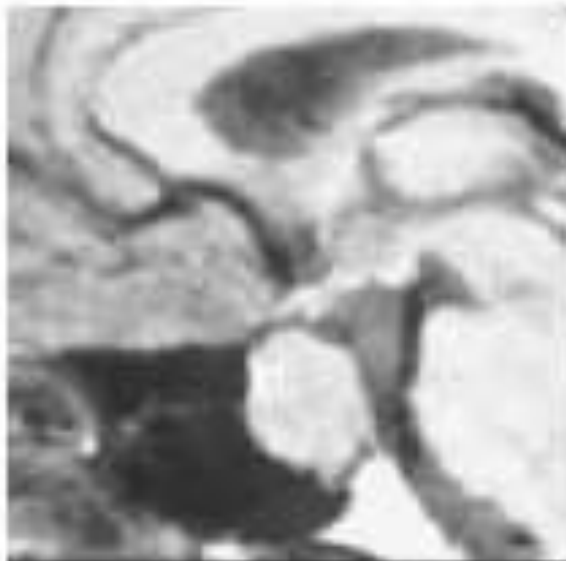
RADIOLOGIA SELAR (n=33)

	N	%
Normal	6	18,2
Grande	8	24,2
Doble Piso	12	36,4
Destruída	4	12,1
Fantasma	3	9,1

PROLACTINOMA DEL VARON

ESTADO ENDOCRINO POSTCIRUGIA (n=16)

	N	%
Insuf. gonadal	13,0	81,3
Insuf. adrenal	6,0	35,5
Insuf. tiroidea	4,0	25,0
Insuf. neurohipofis.	2,0	12,5



PRL 2185 $\mu\text{g/L}$



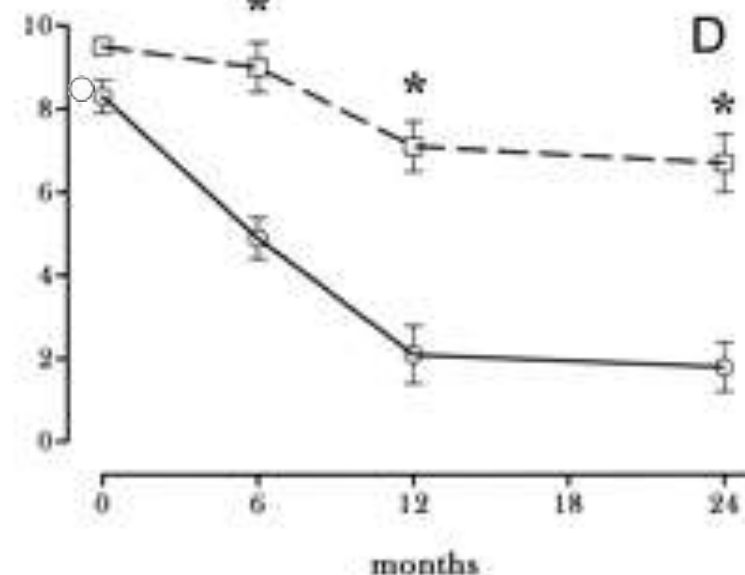
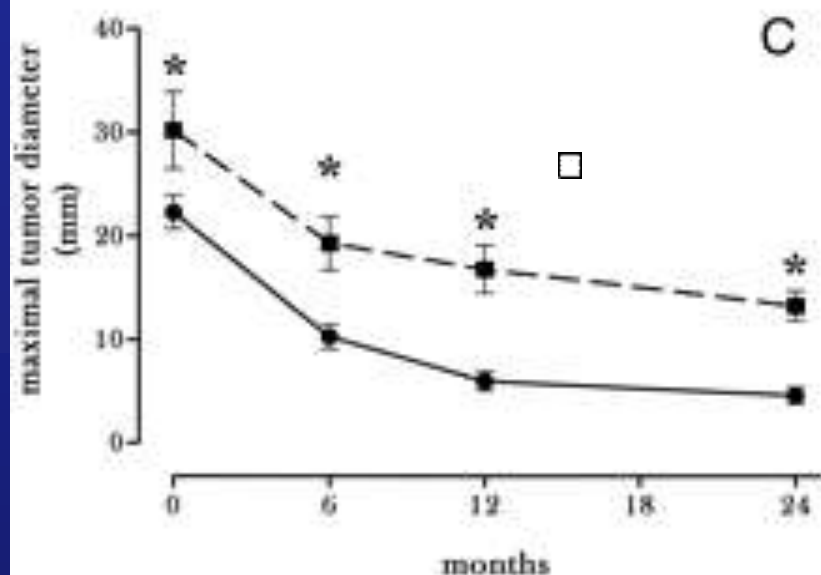
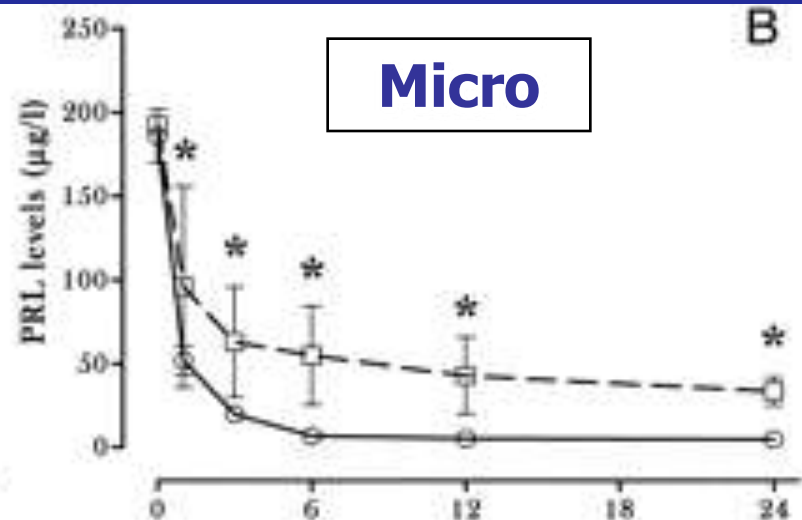
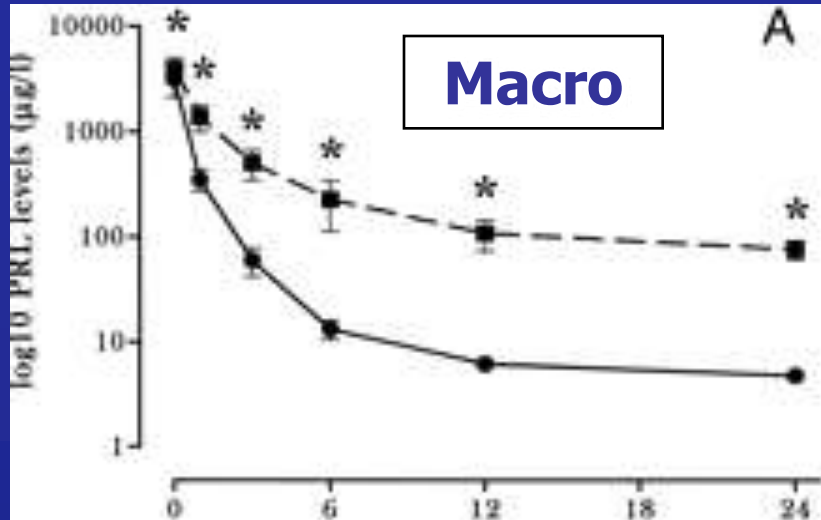
PRL 43.9 $\mu\text{g/L}$

Sin resto tumoral visible, niveles de PRL casi normales

**Serum
PRL**

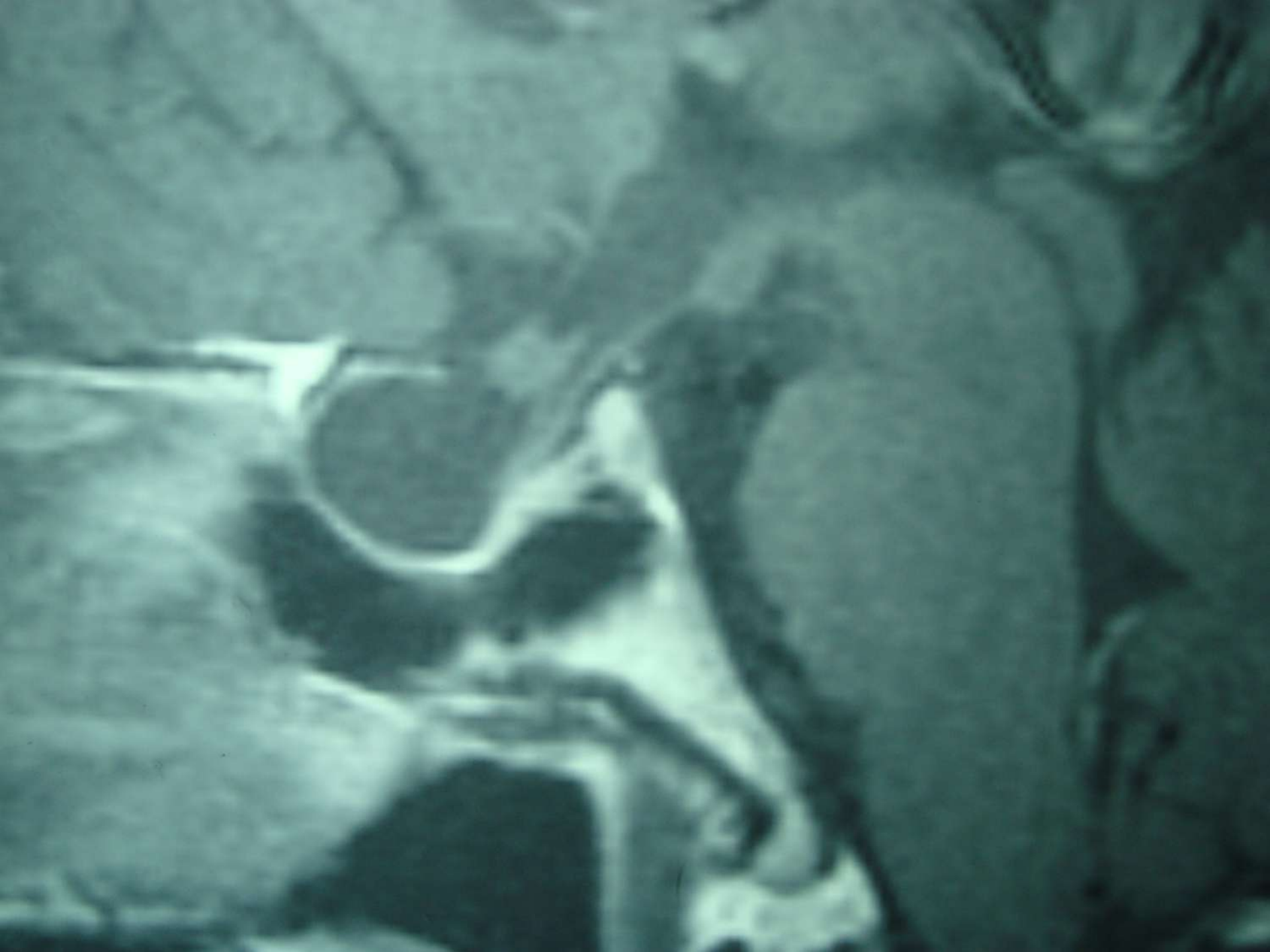


**Tumor
size**



CAB in men with macro and microprolactinomas
 Solid line: responsive macro or microprolactinomas
 Dashed line: resistant macro or microprolactinomas

Colao AM et al, JCEM 89, No. 4 1704-1711, 2004



3. Varón de 55 años, presenta cefalea, HTA, hiperglucemia, disfunción sexual y artropatía.

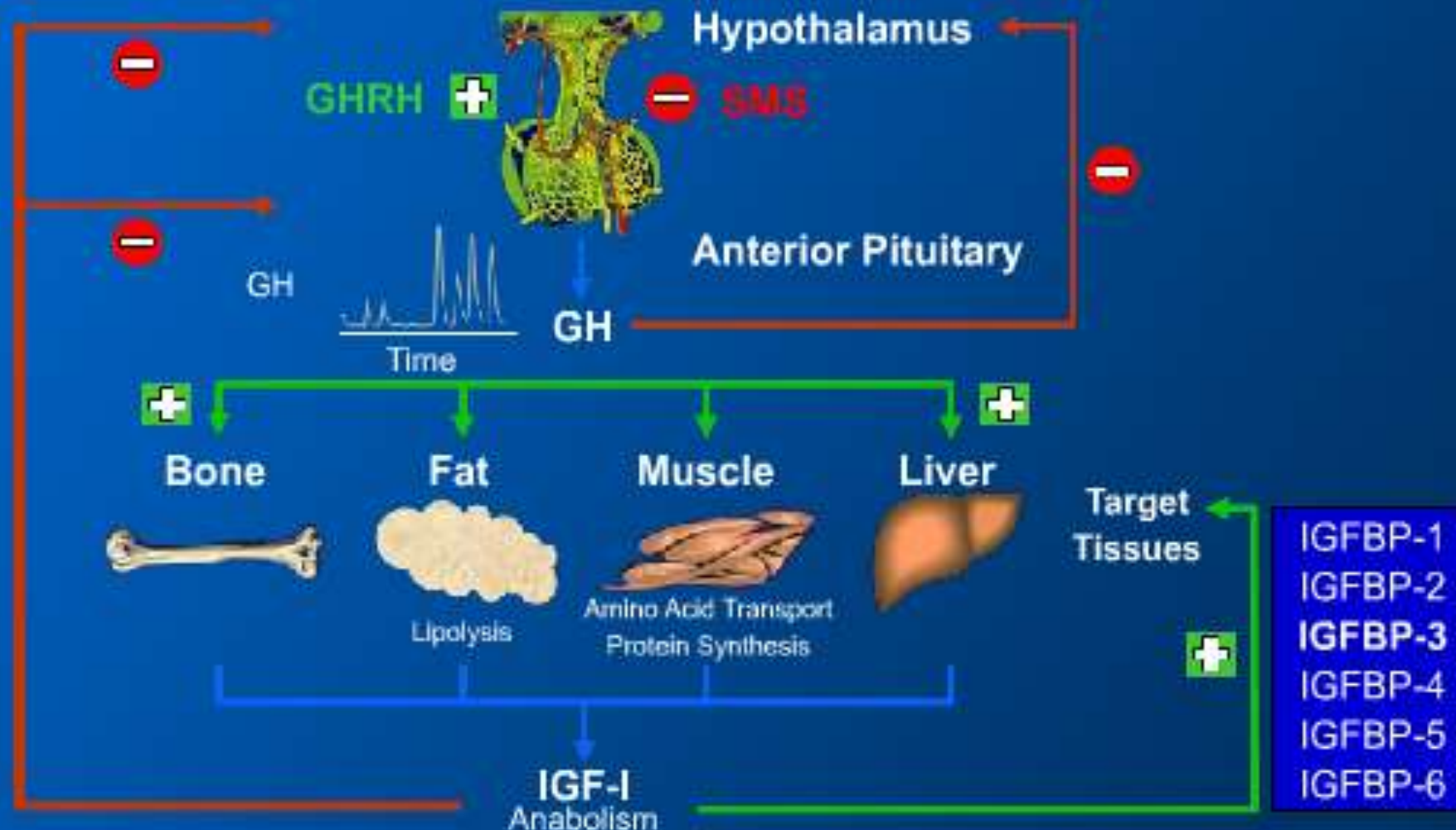
Indique la orientación diagnóstica más probable

- a) Adenoma hipofisario productor de prolactina
- b) Adenoma hipofisario productor de gonadotrofinas
- c) Adenoma hipofisario productor de somatotrofina
- d) Adenoma clínicamente no funcionante

Acromegalia

División Endocrinología, Hosp. Durand

Acciones de GH/IGF1: múltiples tejidos



Information from:

Clark R. *Endocr Rev.* 1997;18:157-179.

Kopchick JJ, et al. *Endocr Rev.* 2002;23:623-646.

Acromegalia

- Síndrome clínico por elevación crónica y sostenida de niveles circulantes de hormona de crecimiento (GH)
- GH per se, o por la síntesis y liberación de factores de crecimiento (IGF-1), promueven el crecimiento exagerado acral, alteración funcional visceral y trastornos metabólicos

Acromegalia

- Más del 95 % de los casos de acromegalia ocurren esporádicamente debido a la presencia de un tumor hipofisario
- Aproximadamente 1 % de los casos (MEN 1)

Acromegalia

Prevalencia (millón hab): 40 - 60 casos

Incidencia: 3 – 4 nuevos casos/año

Edad: 40-50 años, igual para ambos sexos

Acromegalia

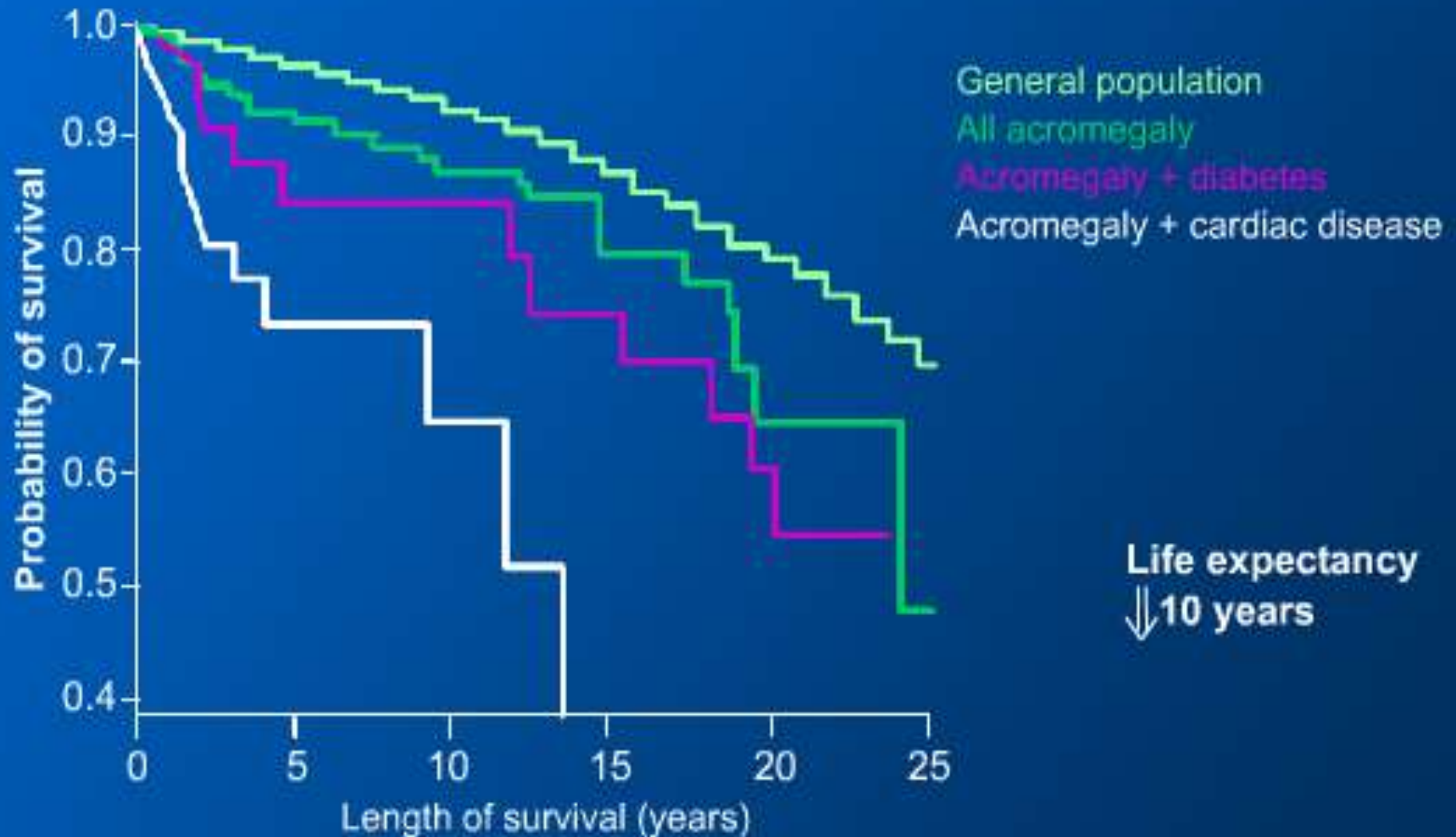
Aumento de la morbimortalidad:

Enfermedad Vascular: 50% (HTA, Diabetes, Hiperinsulinemia, Coronariopatía)

Enfermedad Respiratoria: 22%

Cáncer?: 16%

Acromegalia: impacto sobre la sobrevivida



Adapted from Rajasoorya C, et al. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41:95.

Acromegalia

Diagnóstico Clínico

Síntomas y signos de la enfermedad:

- Crecimiento acral
- Hiperhidrosis
- Dolores articulares
- Cefaleas
- Visceromegalia
- Apnea del sueño
- HTA
- Diabetes

Acromegalia

Diagnóstico Clínico

Síntomas y signos:

- **Crecimiento acral**
- **Hiperhidrosis**
- Crecimiento rasgos faciales
- Gigantismo
- Osteoartritis
- Dolores articulares
- Cefaleas
- Visceromegalia
- Apnea del sueño
- HTA
- Diabetes



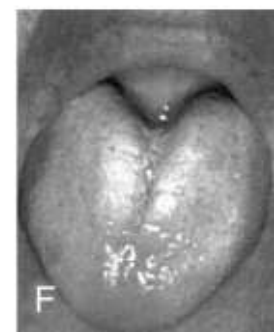
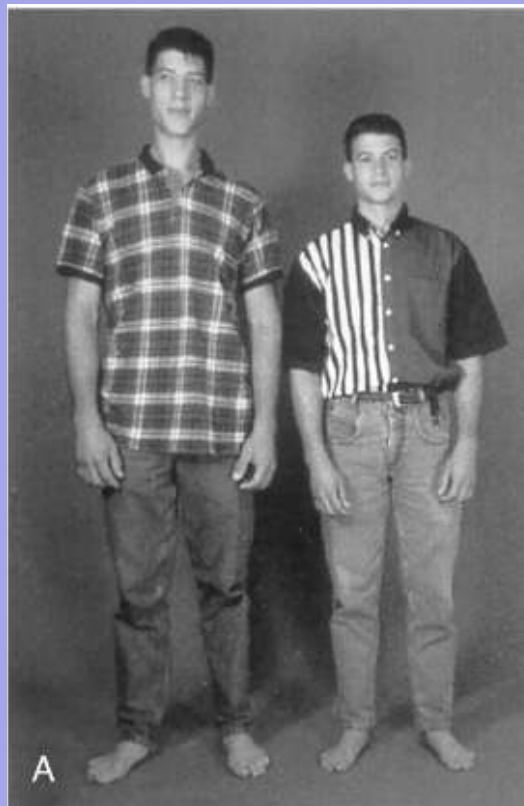
Acromegalia

Diagnóstico Clínico

Síntomas y signos:

- Crecimiento acral
- Hiperhidrosis
- **Crecimiento rasgos faciales**
- Gigantismo
- Osteoartritis
- Dolores articulares
- Cefaleas
- Visceromegalia
- Apnea del sueño
- HTA
- Diabetes





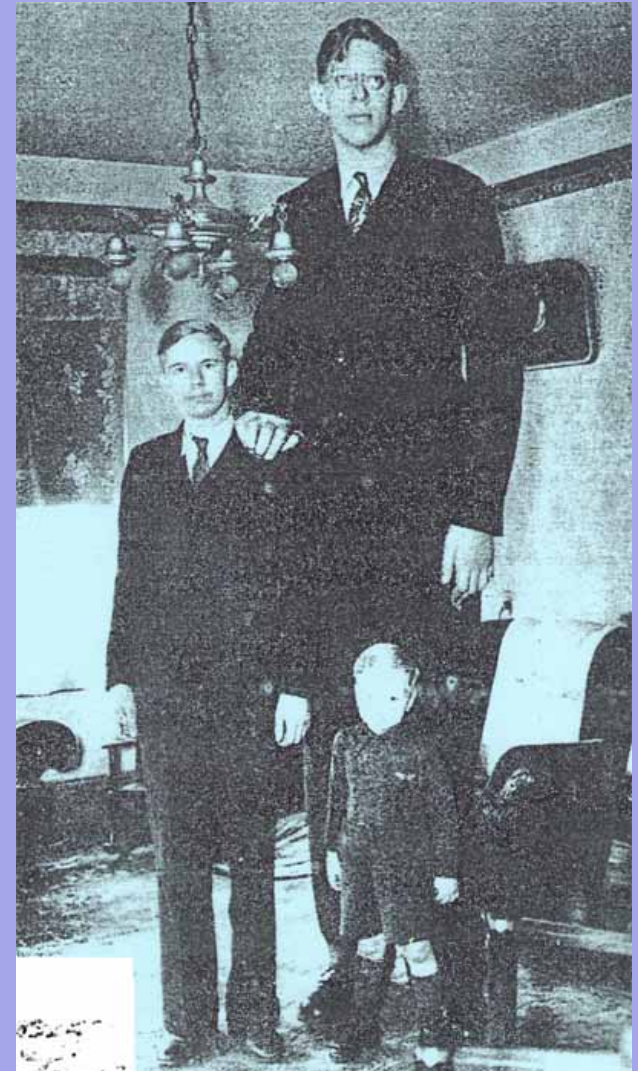


Acromegalia

Diagnóstico Clínico

Síntomas y signos:

- Crecimiento acral
- Hiperhidrosis
- Crecimiento rasgos faciales
- **Gigantismo**
- Osteoartritis
- Dolores articulares
- Cefaleas
- Visceromegalia
- Apnea del sueño
- HTA
- Diabetes



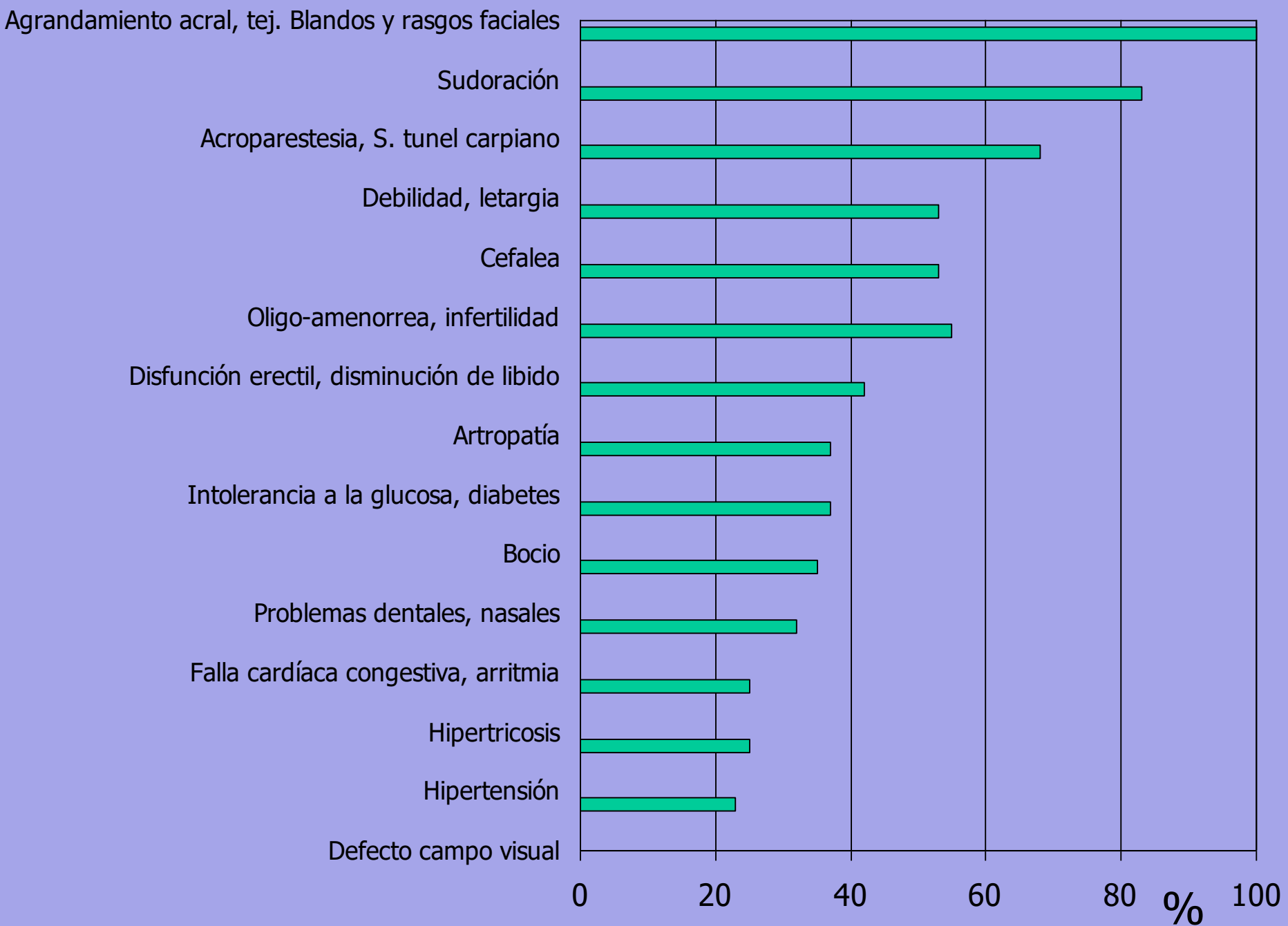
Acromegalia

Diagnóstico Clínico

Síntomas y signos:

- Crecimiento acral
- Hiperhidrosis
- Crecimiento rasgos faciales
- Gigantismo
- **Osteoartritis**
- **Dolores articulares**
- Cefaleas
- Visceromegalia
- Apnea del sueño
- HTA
- Diabetes





Acromegalia: Diagn. de Laboratorio

➔ **GH randomizada elevada** (V.N.: <4 ng/ml)

➔ **TTOG - GH:**

GH, Insulina y Glucemia (0', 30', 60', 90', 120')

GH no inhibe a <1 ng/ml durante el test

➔ **IGF-1:** elevada para edad y sexo

➔ **Evaluar otros ejes:**

PRL, Cortisol, TSH, T4L, LH, FSH, Estradiol, Testosterona

➔ Estudio Metabolismo Fosfocálcico

Acromegalia

Diagnóstico por Imágenes

IMÁGENES

RNM / TAC

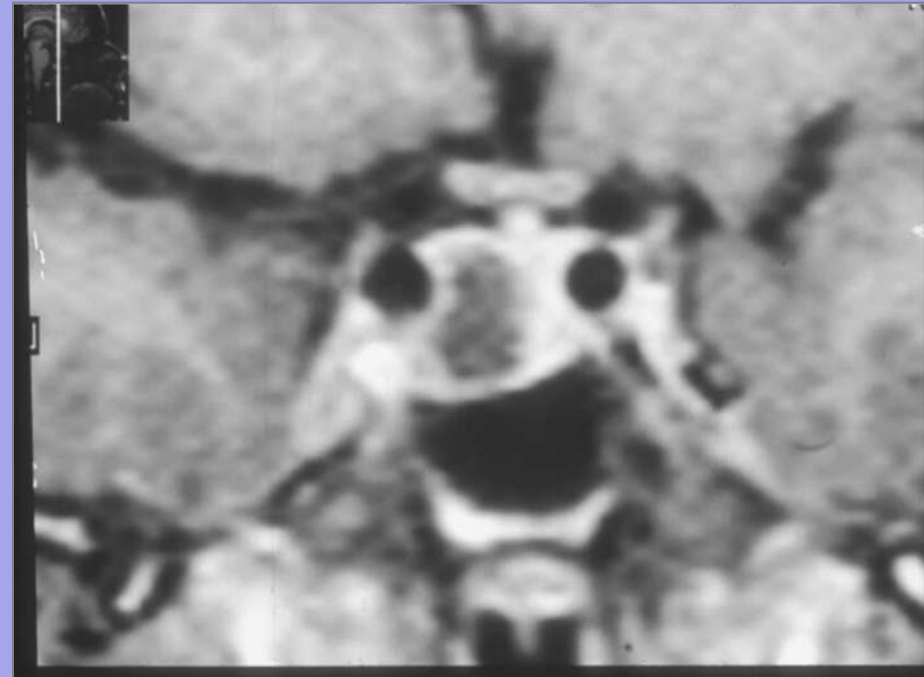
- Microadenoma
- Macroadenoma

(Invasión supraselar, a senos cavernosos, esfenoidal, etc)

NEUROOFTALMOLOGICO

Campo visual
computarizado

Acromegalia Microadenomas



Acromegalia

Macroadenoma



Adenoma Hipofisario

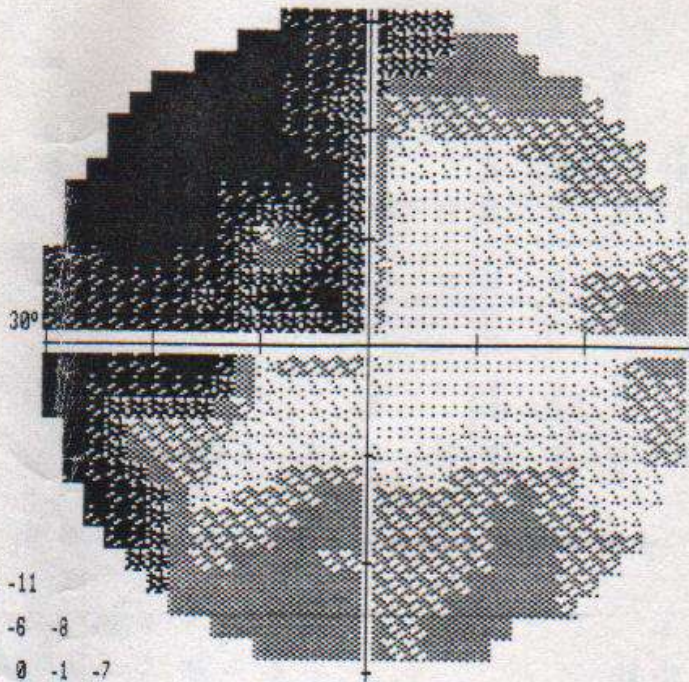
CV Pre Tratamiento

LOPEZ

IZQUIERDO

FECHA DE NACIMIENTO 06-12-70 FECHA 13-08-02

OBJETIVO DE FIJACION CENTRAL ID 21592188 HORA 12:51:21
 RX USADA DE CIL GRAD DIAMETRO PUPILAR AV 1.0

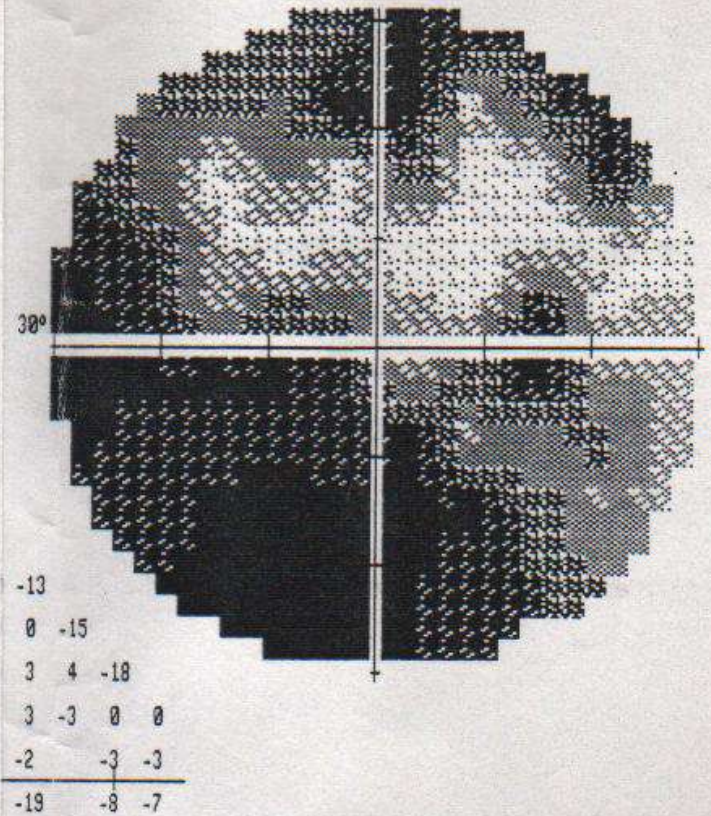


17								
24	22							
(24)								
16	13							
26	(13)							
	14							
	(17)							
20	23							
(26)	(17)							
25								
(19)								
-23	-19	-14	-11					
-26	-26	-18	-5	-6	-8			
-27	-28	-28	-28	0	0	-1	-7	
-26	-27	-8	-27	0	-2	-6	-2	-2
-25	-23	-31	3	0	0	-10	-12	

DERECHO

ICIMIENTO 06-12-70 FECHA 13-08-02

I CENTRAL ID 21592188 HORA 12:30:21
 CIL GRAD DIAMETRO PUPILAR AV 1.0



-13			
0	-15		
3	4	-18	
3	-3	0	0
-2	-3	-3	
-19	-8	-7	

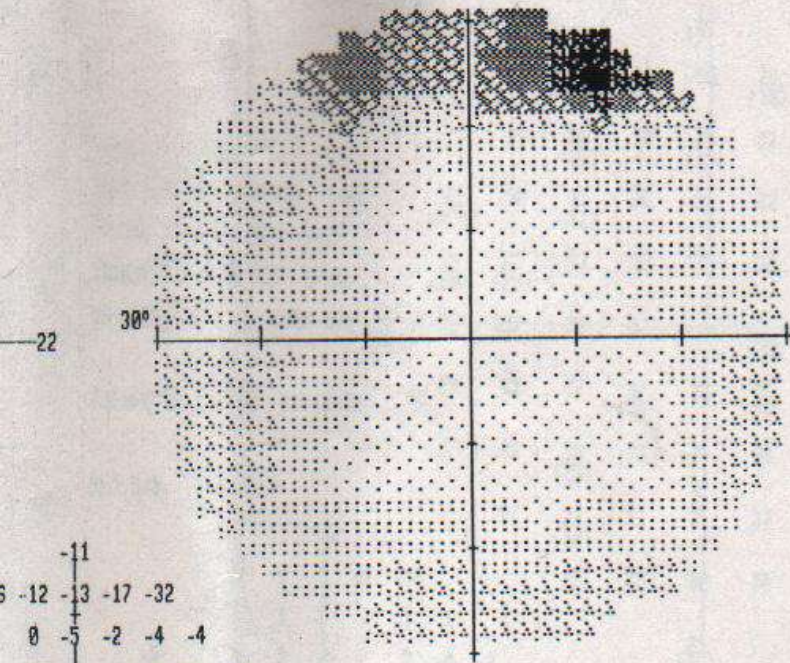
Adenoma Hipofisario

CV Post Tratamiento

IZQUIERDO

DE NACIMIENTO 06-12-70 FECHA 26-08-03

DE FIJACION CENTRAL ID 21592188 HORA 11:58:41
+ 2.50 DE CIL GRAD DIAMETRO PUPILAR 5.0 MM AV 1.0

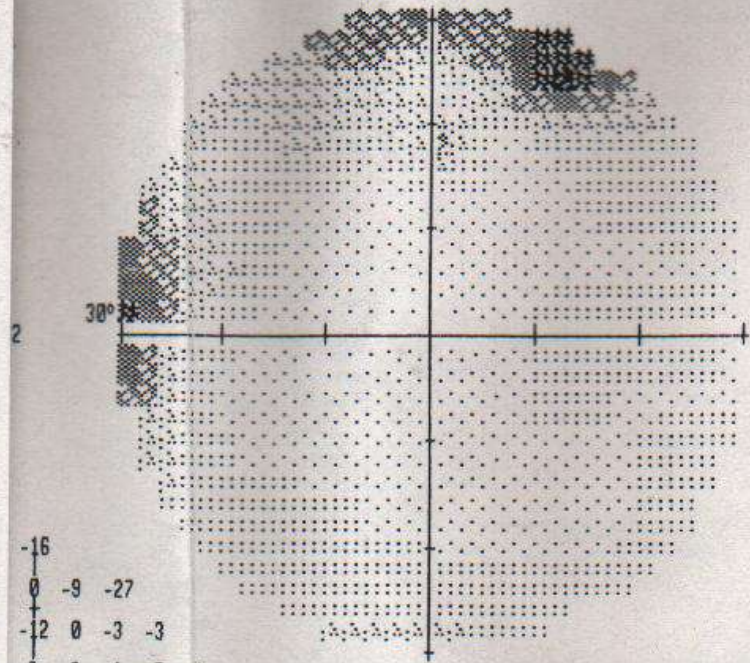


-11
-12 -13 -17 -32
0 -5 -2 -4 -4
2 -3 -2 -5 -1 -4
-1 -1 -2 -2 -6 -4
-2 -1 -0 -3 -7 -9
0 -5 -1 -4 -4 -8

DERECHO

NACIMIENTO 06-12-70 FECHA 26-08-03

FIJACION CENTRAL ID 21592188 HORA 11:34:01
50 DE CIL GRAD DIAMETRO PUPILAR 5.0 MM AV 1.0



-16
0 -9 -27
-12 0 -3 -3
-3 -2 -1 -7 -3
-1 -1 -2
0 -1 -2
-3 0 -4

Acromegalia

Otros estudios complementarios

- ➔ Evaluación Cardiológica
- ➔ Evaluación Respiratoria
- ➔ Colonoscopia
- ➔ Ecografía hepato-vesicular

Acromegalia

Objetivos del tratamiento

- ✓ Mejorar los síntomas debido a Hiper GH
- ✓ Revertir cambios somáticos y metabólicos
- ✓ Normalizar los niveles de GH/IGF1
- ✓ Eliminar el tumor y síntomas de efecto de masa
- ✓ Evitar la recurrencia tumoral
- ✓ Evitar los efectos adversos (panhipo)
- ✓ Disminuir la morbi-mortalidad
- ✓ Lograr una normal expectativa de vida

Acromegalia

Opciones terapéuticas

- Cirugía
- Tratamiento Médico
 - Análogos de Somatostatina
(Octreotide – Lanreotide)
 - Agonistas Dopaminérgicos
(Cabergolina – Bromocriptina)
 - Antagonistas del receptor de GH
(Pegvisomant)
- Radioterapia
 - Convencional
 - Radiocirugía

4. Alternativas Terapéuticas de la Acromegalia

El tratamiento de 1ª. elección es:

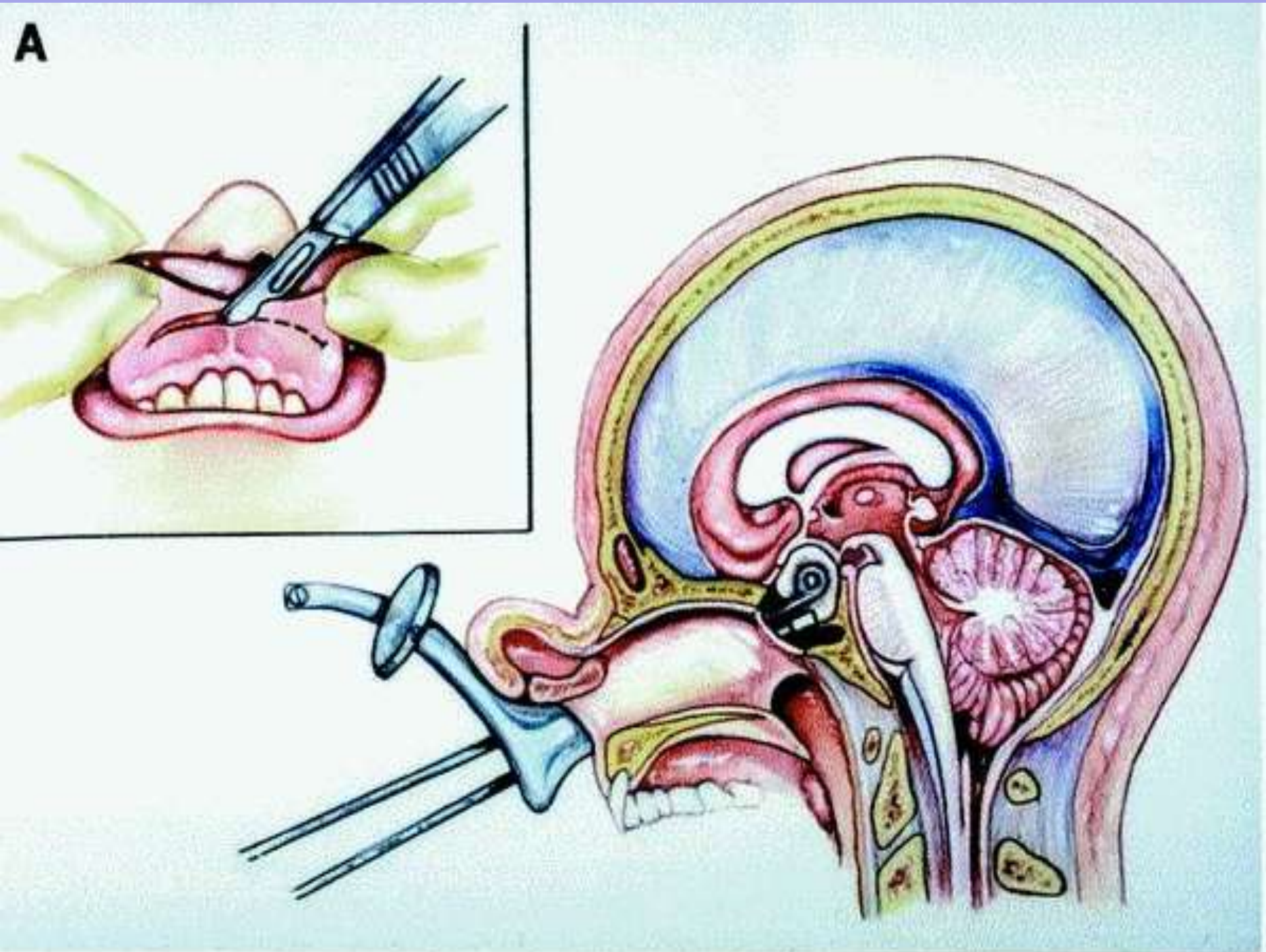
- a) Análogos de somatostatina
- b) Neurocirugía
- c) Radioterapia
- d) Agonista dopaminérgico

Acromegalia

Opciones terapéuticas

Cirugía

- **< 50% de curación en macroadenomas**
- **70-80% de curación en microadenomas**



Cirugía TSE en Acromegalia

Tasa de Remisión (%)

	GH <5 ng/ml TTOG <2 ng/ml IGF1 normal	GH < 2,5 ng/ml TTOG-GH < 1ng/ml IGF1 normal	
Microadenoma	78	72	
Macro intraselar	78	74	
Macro paraselar/esfen	44	40	
Macro suprasel sin alt. visual	48	44	
Macro suprasel con alt. visual	37	33	
Adenomas Gigantes	0	0	
Todos los adenomas	56	53	

Acromegalia

Opciones terapéuticas: Tratamiento Médico

Persistencia luego de Cirugía

- Luego de Cirugía + Rx: esperando los efectos de la Rx
- Prequirúrgico: para mejorar el status clínico

Tratamiento Primario:

- Contraindicación para la Cirugía
- Añosos

Acromegalia

Análogos de Somatostatina

Inhiben secreción de GH a través de receptores para SS tipo 2 y 5

- Octreotido
 - I.M. LAR: 20-30 mg cada 28 días
- Lanreotido
 - AUTOGEL (30/60/90 mg): s.c. cada 28 días

Análogos de Somatostatina

Efectos sobre el tamaño tumoral

	n	Dosis	Seguimiento	% pac (% reducción)
Barkan	10	300-1000 mcg/dia	3-30 sem	100% (20-54%)
Stevenaert	32	300-1500 mcg/dia	12-156 sem	59% (>20%)
Ezzat	50 54	300 mcg/dia 750	25 sem 25 sem	19% 40%
Laczi	12	Octeot LAR	2 años	50%
Amato sin ttos pre	20	Lanreotide SR Octeot LAR	24 meses	32%
Baldelli	112	Lanreotide 30mg	24 meses	22%

Análogos de Somatostatina

Efectos Adversos

- Diarrea 45%
- Flatulencia 35%
- Dolor abdominal 32%
- Nauseas 10%
- Vómitos 8%
- Moderada reacción en sitio de inyección
- Sin efecto sobre tolerancia a glucosa a pesar de inhibir insulina, ya que atrasa absorción de glucosa e inhibe glucagon y GH

Análogos de Somatostatina

Efectos sobre vía biliar

Litiasis vesicular: hasta un 25% de casos

(sedimento, microlitiasis, cálculos asintomáticos, dilatación ductal y vesicular)

Causas:

- Inhibe el vaciado vesicular
- Inhibe la motilidad intestinal
- Inhibe CCK
- Aumenta Ac. Desoxicólico (favorece nucleación de cristales de colesterol)

Antagonista del receptor de GH:

PEGVISOMANT:

- compite con la GH endógena por su unión al receptor, inhibiendo la síntesis de IGF-1
- bloquea acción periférica de GH

En casos muy complejos, el uso simultáneo de análogo de somatostatina y Pegvisomant puede ser de utilidad

Acromegalia

Agonistas Dopaminérgicos

➤ **Bromocriptina**

- GH < 5 ng/ml: < 20%
- IGF1 normal: < 10%

➤ **Cabergolina**

- 1 de 5 casos normalizan IGF1
- Reducción tumoral en pocos casos
- Dosis: 1 a 3.5 mg/semana

Acromegalia

Radioterapia

✓ GH < 5ng/ml: 50% luego de 10 años

✓ IGF-1 normal: 10% a largo plazo

GH aún baja mantiene IGF1 elevada:

GH < 0,5 se asoció con IGF-1 normal

GH 0,5-5 se asoció con IGF-1 elevada en el 65%

RADIOTERAPIA

Radiocirugía, incluye gamma knife:

única sesión, dosis biológicamente efectiva a un blanco bien determinado

Se aplica si la distancia al quiasma óptico es mayor a 5 mm (potencial daño visual)

EFFECTOS ADVERSOS

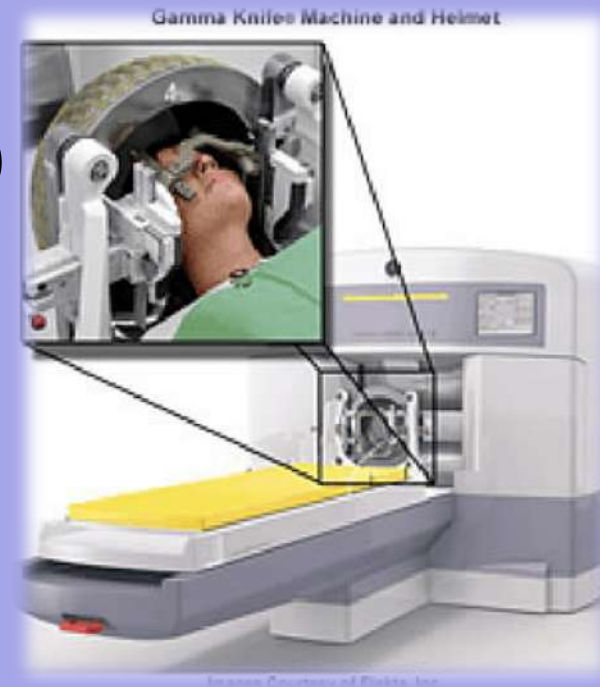
Hipopituitarismo (reemplazo hormonal en más del 50% a los 10 años).

Radionecrosis

Neuritis óptica

Desarrollo de neoplasias secundarias

Desórdenes cerebrovasculares



RADIOTERAPIA

Cuando la cirugía está contraindicada

Si hay persistencia o recidiva post-quirúrgica

Si hay resistencia o intolerancia a tratamientos médicos

Radioterapia externa convencional fraccionada:

es administrada durante 5 a 7 semanas hasta una dosis total acumulada entre 45 y 50 Gy.

5. Paciente con adenoma productor de hormona de crecimiento, 15 mm de diámetro, tratado mediante cirugía transepto-esfenoidal.

¿Cuál es el criterio de curación?

- a) Resonancia Magnética de región selar normal
- b) Desaparición de signos y síntomas de la enfermedad
- c) Niveles basales normales de GH
- d) IGF-1 normal + Respuesta normal de GH a la sobrecarga de glucosa (TTOG)

Acromegalia: Criterios de curación

- GH: < 1 ng/ml en el TTOG
- IGF-1: normal ajustada para edad y sexo

Adenomas Clínicamente NO Funcionantes (ACNF)

División Endocrinología, Hosp. Durand

ACNF

- Sin manifestaciones clínicas o bioquímicas relacionadas a síndromes de hipersecreción hormonal
- 80% secretan Gonadotrofinas intactas y/o subunidades
- Según la ultraestructura e inmunohistoquímica:
 - Gonadotropinomas 70%
 - Somatotropinomas 8%
 - Corticotropinomas 2%,
 - Adenomas Null cell 20%

ACNF - Diagnóstico Clínico

- Cefaleas: 75%
- Alteración del campo visual: 60%
- HiperPRL: > 50%
- Apoplejía Hipofisaria
- Hipopituitarismo: > 50%
 - ✓ Hipogonadismo-Hipogonadotrófico
 - Mujer: Amenorrea - oligomenorrea
 - Varón: impotencia sexual, menor libido
 - ✓ Hipotiroidismo
 - ✓ Hipocortisolismo
 - ✓ Déficit de GH

ACNF - Laboratorio

- LH – FSH - Sub alfa – LHb – FSHb

pueden estar elevadas

- No existe un marcador específico y sensible

- Investigar Hipopituitarismo...

ACNF: Tratamiento

- Cirugía sola
- Cirugía + Radioterapia
- Tratamiento médico
 - Agonistas Dopaminérgicos
 - Agonistas de Somatostatina
- Expectante: tumores < 1cm, asintomáticos

ACNF: Cirugía

- Tasa de Recurrencia: hasta un 65 %

Depende: 1) Tamaño tumoral

2) Experiencia del Cirujano

3) Resección completa o no

4) Grado de Invasividad

- El 50% presentan remanentes del adenoma postCx

ACNF: Cirugía + Radioterapia

- **Tasa de Recurrencia: hasta un 25 %**
- **Complicaciones:**
 - Hipopituitarismo
 - Neoplasias secundarias
 - Daño Nervio óptico
 - Disfunción cognitiva / Necrosis cerebral
- **Post Cx, si persiste resto:**
 - Resto pequeño, control periódico con RMI
 - Resto importante, crecimiento rápido: RX

6. Mujer de 28 años, presenta cefaleas, hemianopsia bitemporal, oligomenorrea e infertilidad.

Indique la orientación diagnóstica más probable

- a) Adenoma hipofisario productor de prolactina
- b) Adenoma hipofisario productor de gonadotrofinas
- c) Adenoma hipofisario productor de somatotrofina
- d) Síndrome de Sheehan

7. Varón de 33 años: astenia, menor libido y erección, hipotensión arterial, intolerancia al frío, TEC hace 3 meses

Lab: T4, Cortisol, Testosterona, LH, FSH: disminuídas

Prolactina: aumentada

TSH normal-baja

Indique la orientación diagnóstica más probable

a) Prolactinoma

b) Hipotiroidismo

c) Sección del tallo hipofisario

d) Adenoma clínicamente no funcionante

MUCHAS GRACIAS