

**SOCIEDAD DE MEDICINA INTERNA DE BUENOS
AIRES**

Curso Trienal Universitario de Clínica Médica y
Medicina Interna

MÓDULO DE ENDOCRINOLOGÍA

Coordinador: Dr. Oscar Levalle

Consultor Honorario, División Endocrinología

Hospital C. Durand

PROGRAMA

3/10: Enfermedades del sistema Hipotálamo-hipofisario.

Hipogonadismos/Menopausia. A quién ofrecer terapia hormonal sustitutiva.

Oscar Levalle

10/10: Hipo e Hipertiroidismo. Tiroiditis frecuentes.

Graciela Alcaraz

El nódulo tiroideo. Cáncer de tiroides.

Adriana Vazquez

17/10: Patología asociada a las glándulas paratiroides.

Luciana Levi

Metab fosfocálcico/Raquitismo/Osteomalacia/Osteoporosis.

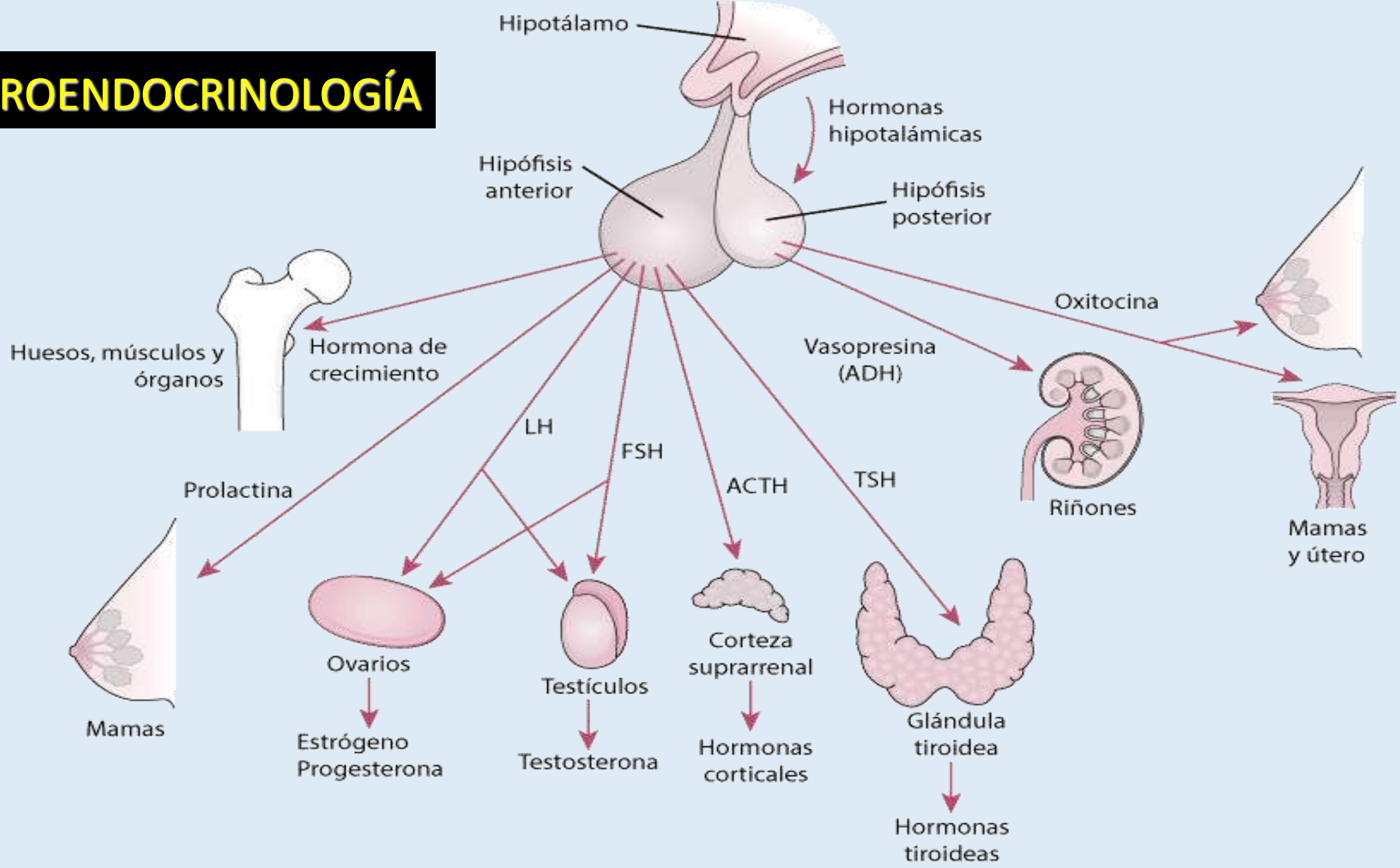
Rubén Abdala

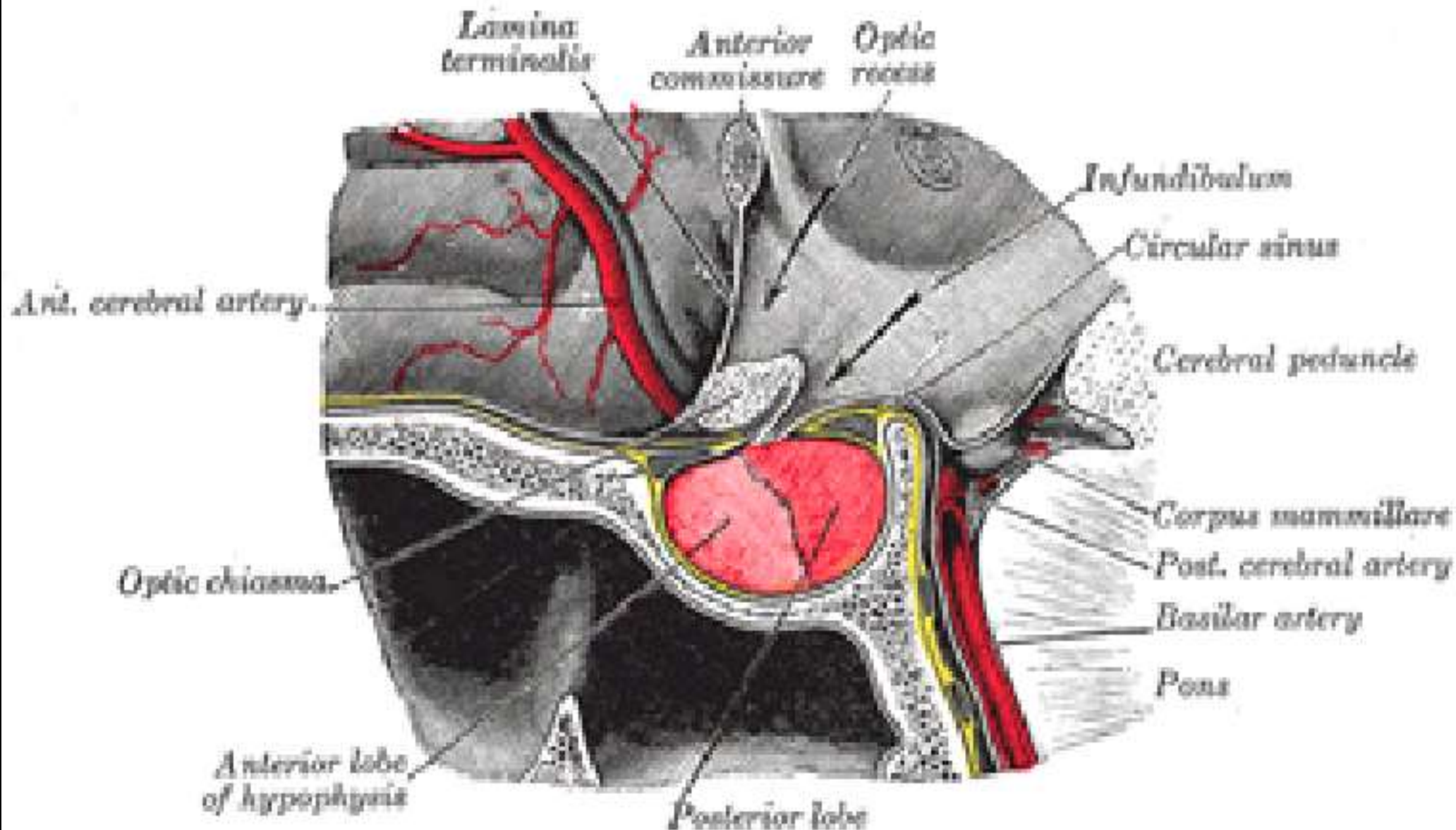
24/10: Síndromes cushingoides y Enfermedad de Addison.

Manejo clínico de las hiponatremias.

Agustina Aprigliano

NEUROENDOCRINOLOGÍA





Seno Cavernoso

N. Oculomotor III

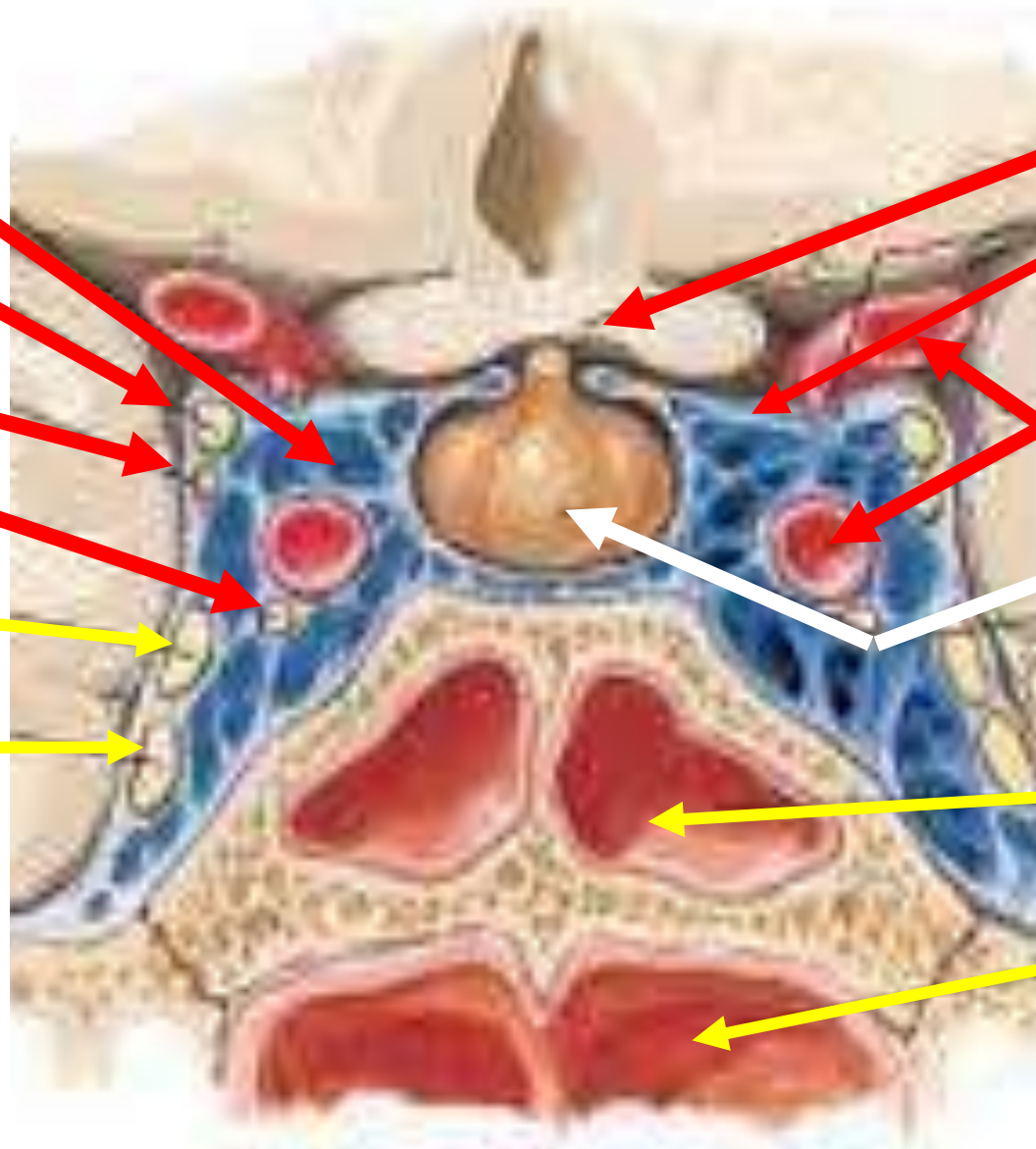
N. Patético IV

N. Motor Ocular Ext VI

N. Oftálmico V

N. Maxilar V

CORTE CORONAL



Quiasma Optico

Art. Comunicante post

A. Carótida Interna

Hipófisis

Seno Esfenoidal

Nasofaringe

CORTE CORONAL

Enfermedades Suprahipofisarias

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

Enfermedades Hipofisarias

- Prolactinoma Adenoma productor de Prolactina
- Acromegalia " " de GH
- Enf. de Cushing " " de ACTH
- Gonadotrofinoma " " de LH y/o FSH
- Tumores no funcionantes
- Craneofaringioma - Quistes
- Síndrome de Sheehan
- Hipofisitis - Histiocitosis X - Sarcoidosis
- Aracnoidocele
- Infecciones - Hemocromatosis
- Aneurismas - Trombosis seno cavernoso

Adenomas Hipofisarios

Clasificación de Adenomas Hipofisarios

➤ Según tamaño tumoral y grado de invasividad:

- ***Grado I, Grado II, Grado III, Grado VI***

➤ Clasificación Funcional:

Por Inmunohistoquímica y microscopía electrónica

se identifican varios tipos de adenomas

Adenoma Hipofisario. Clasificación clínica

Hipersecretantes o Funcionantes:

PROLACTINOMA:

Sind. Amenorrea-Galactorrea

SOMATOTROPINOMAS:

Acromegalia

CORTICOTROPINOMAS:

Enf. de Cushing

TIROTROPINOMAS:

Hipertiroidismo secundario

GONADOTROPINOMAS:

Pubertad precoz

Sind. hiperestimulación ovárica

Clinicamente

No Funcionantes:

GONADOTROPINOMAS:

FSH, LH Subunidad α

FSH, LH subunidad β : silentes

ACTH +: ACTH silente

GH +: GH silente

INACTIVOS: - para todas las hormonas
(cromófobos veros)

NULL CELL

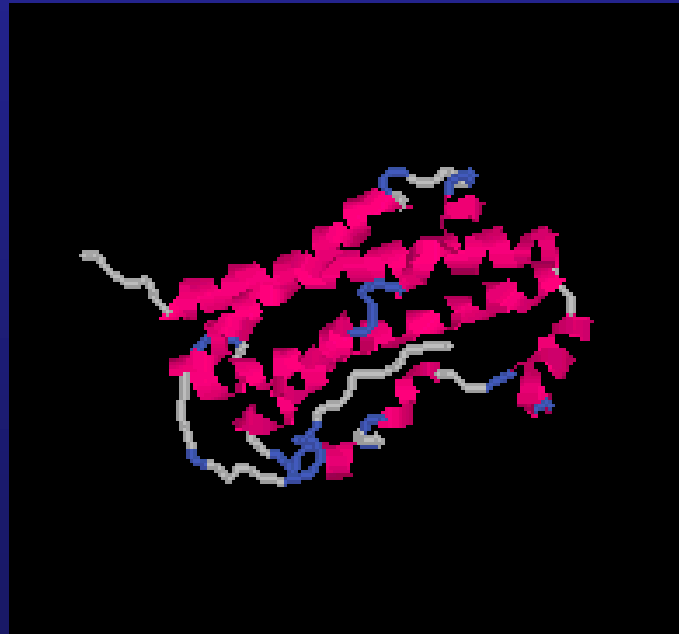
ONCOCITOMAS

**¿Cuál es el adenoma hipofisario más frecuente?
¿y el que le sigue?**

- a) Productor de ACTH (Enfermedad de Cushing)
- b) Productor de Somatotrofina (Acromegalia)
- c) Productor de Prolactina (Prolactinoma)
- d) Productor de TSH (Tirotropinoma)
- e) Cromófobo (no funcionante)
- f) Gonadotrofinomas

NEUROENDOCRINOLOGÍA

Prolactina

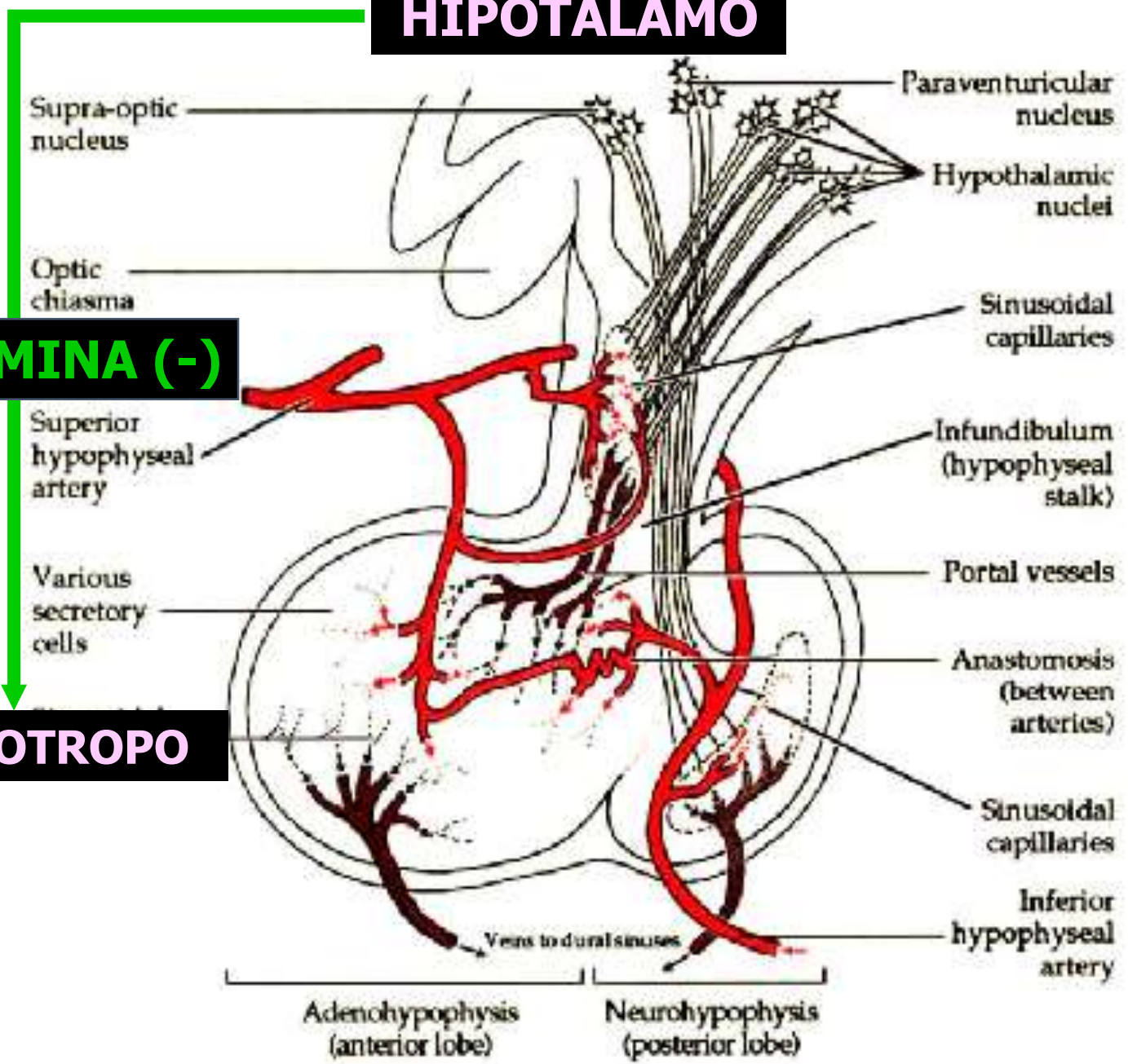


Div. Endocrinología -Hospital C. Durand

HIPOTÁLAMO

DOPAMINA (-)

LACTOTROPO

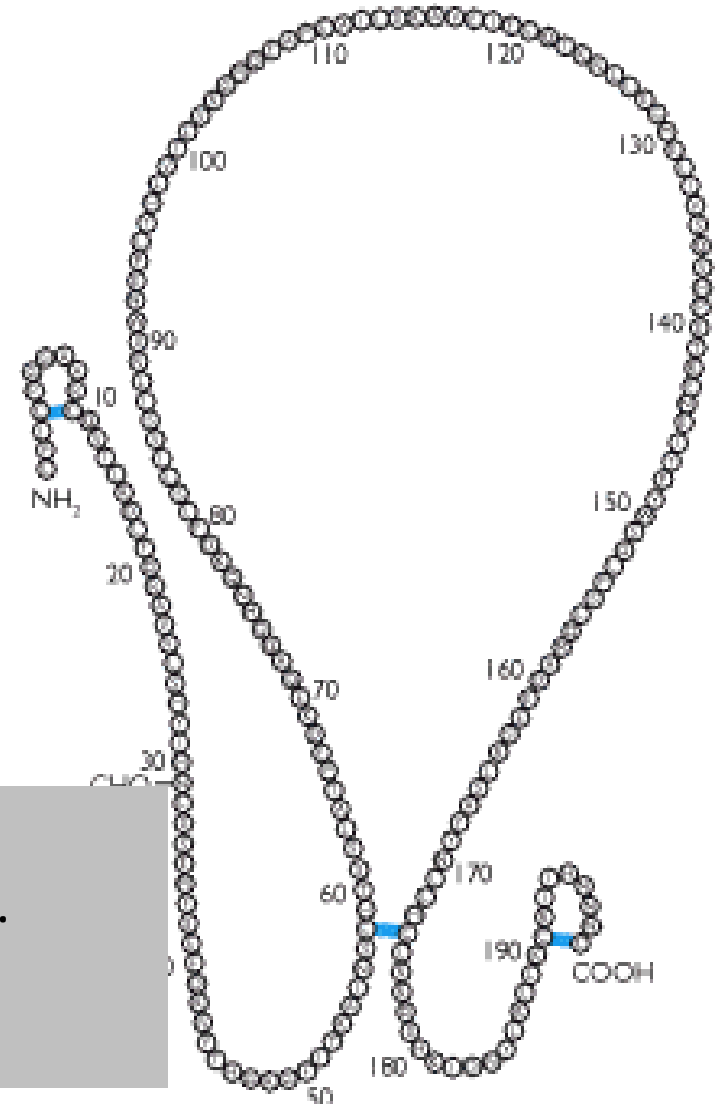
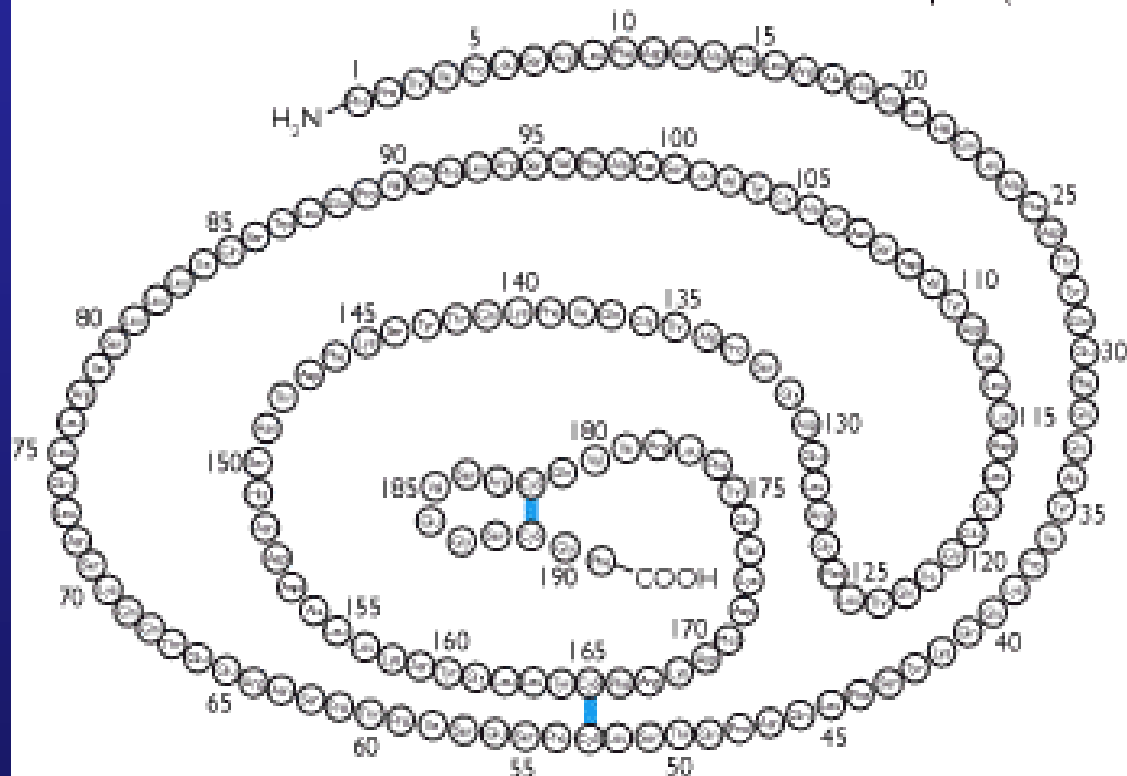


Ancestral gene

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

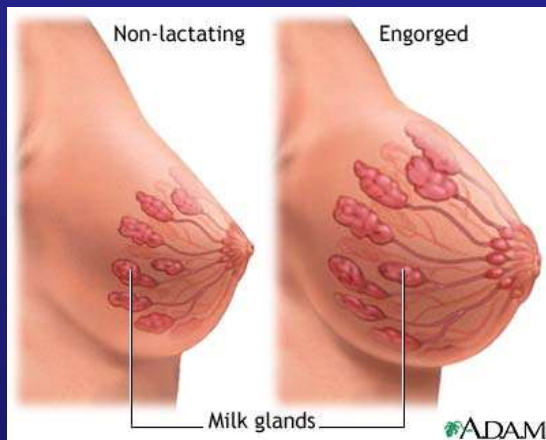
REPRODUCCION

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 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

EFECTOS FISIOLÓGICOS DE PROLACTINA EN EL VARÓN

- TESTICULO
Aumenta: unión de LH a su 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

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), Ahumada-Del Castillo 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**

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**

Población

- Pacientes: 39
 - 32 mujeres y 7 varones
- Edad:
 - 17 a 49 años
- Diagnósticos:
 - Macroadenomas 8
 - Microadenomas 21
 - Idiopáticos 10

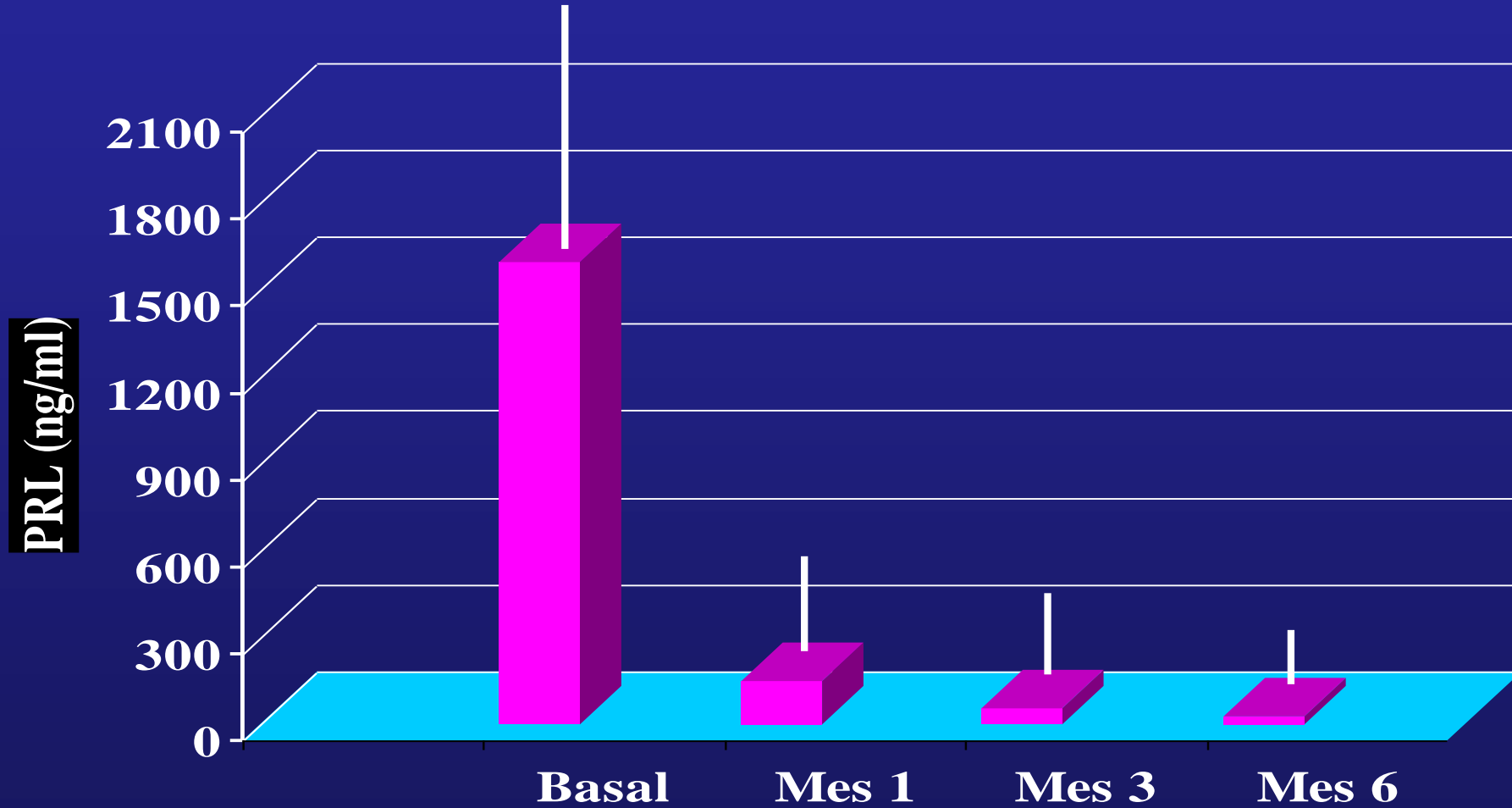
Síntomas pretratamiento

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

- Dosis: 0.25-0.5 mg/sem
- Titulación de dosis
- Dosis máxima:
3 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 (de 0,25 a 5 mg / semana)



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

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

.3+C

Argus-Hospital Fer

GONZALEZ ANGE

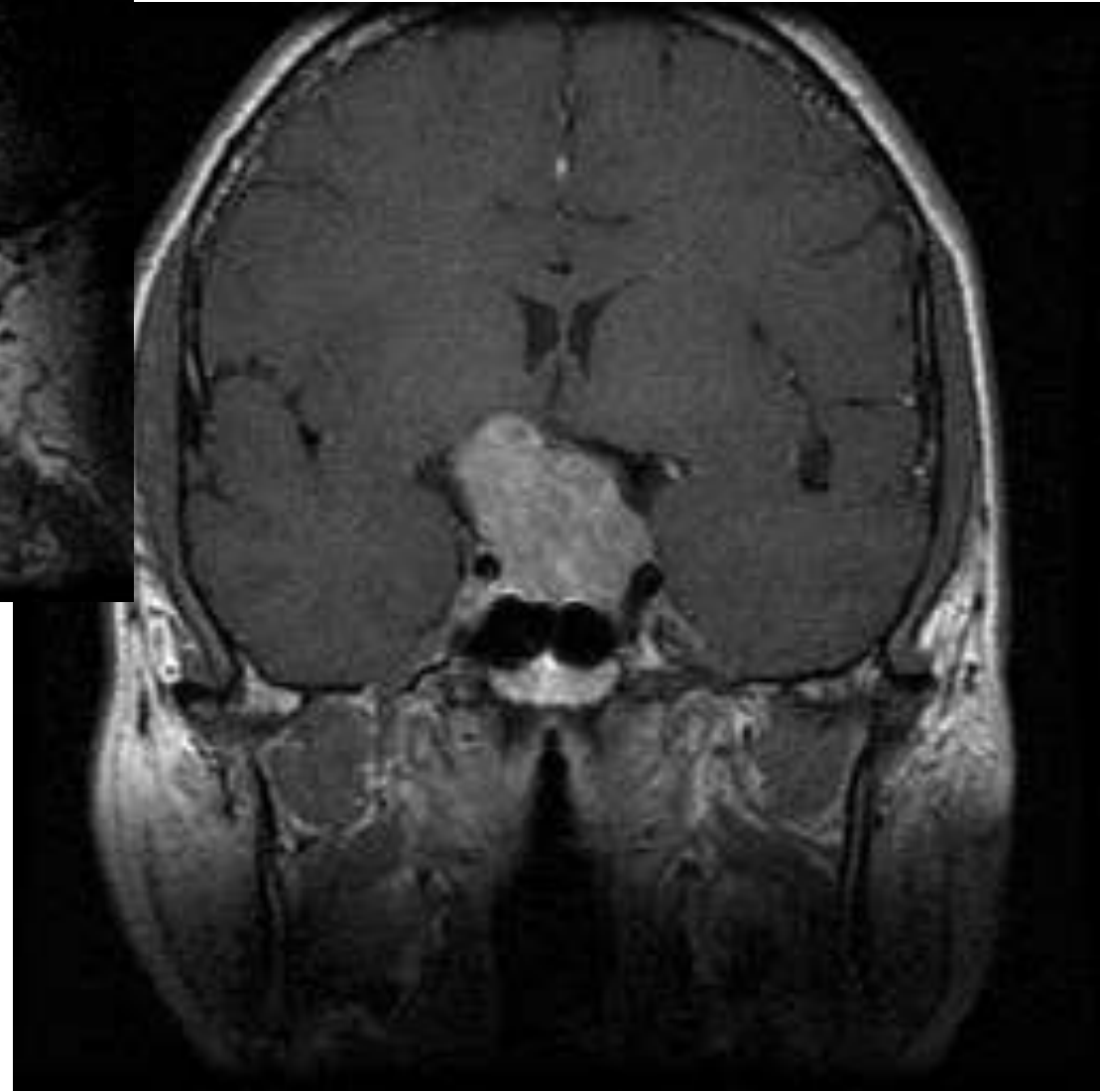
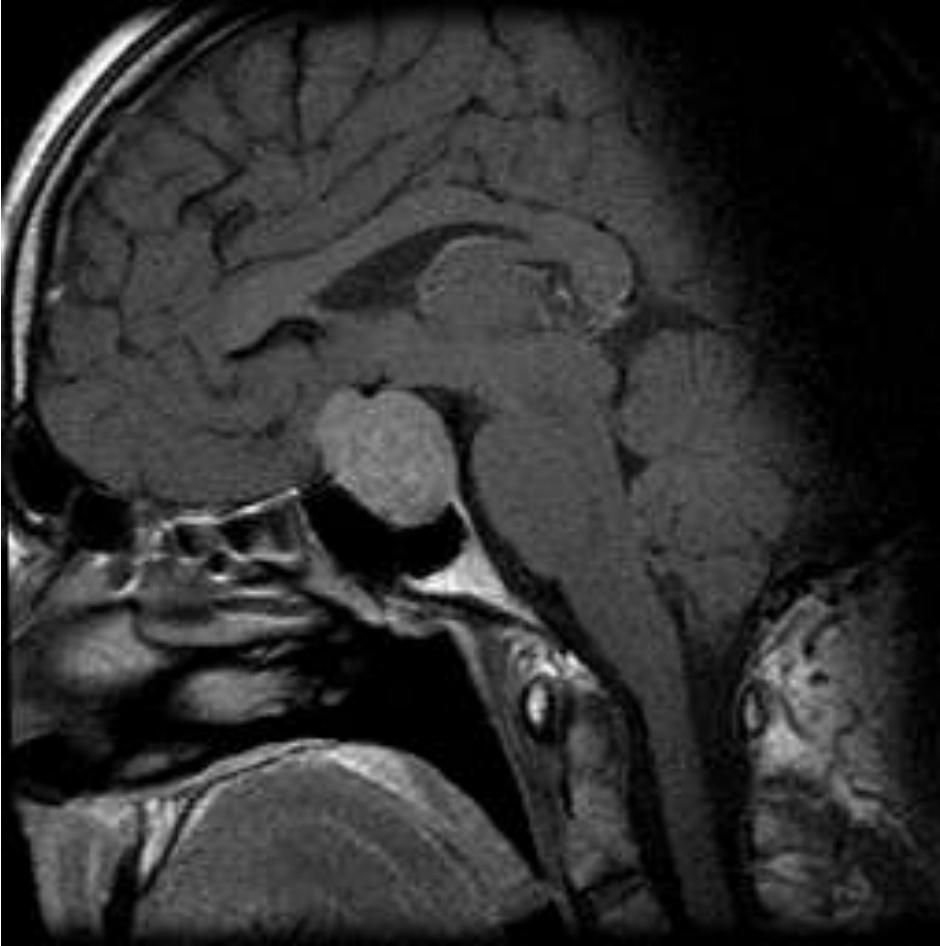
M 34

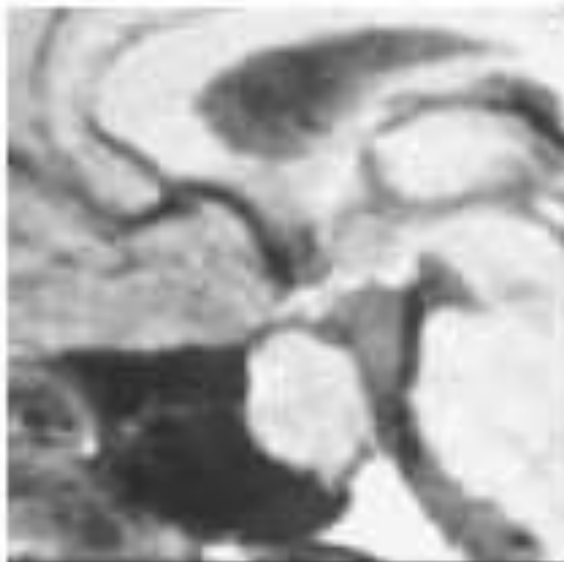
31 Ju





Macroadenoma



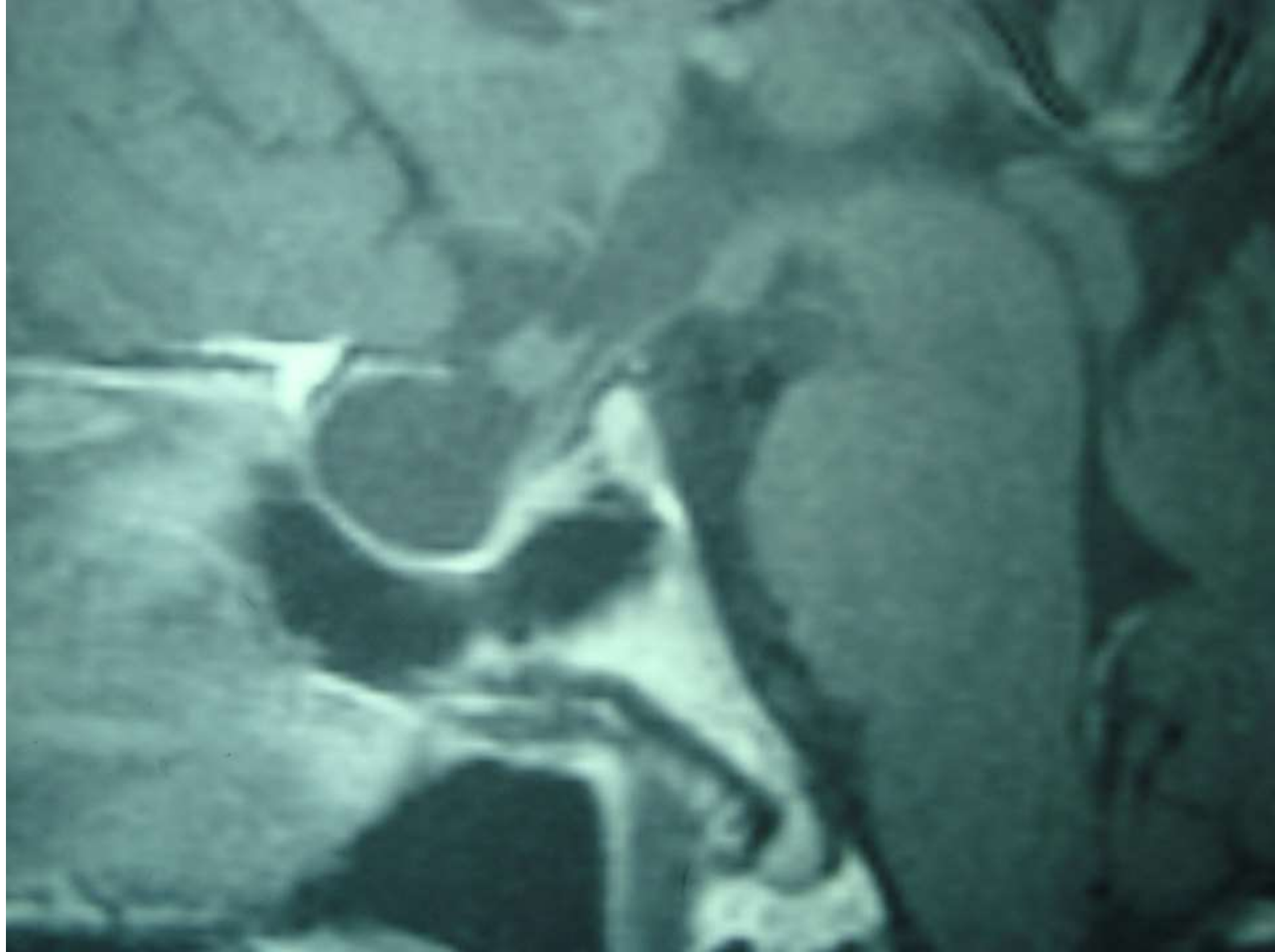


PRL 2185 $\mu\text{g}/\text{L}$



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

Sin resto tumoral visible, niveles de PRL casi normales



Hiperprolactinemia en patologías masculinas asociadas

- Ginecomastia
- Infertilidad del Varón
- Disfunción sexual

INCIDENCIA DE HIPERPROLACTINEMIA

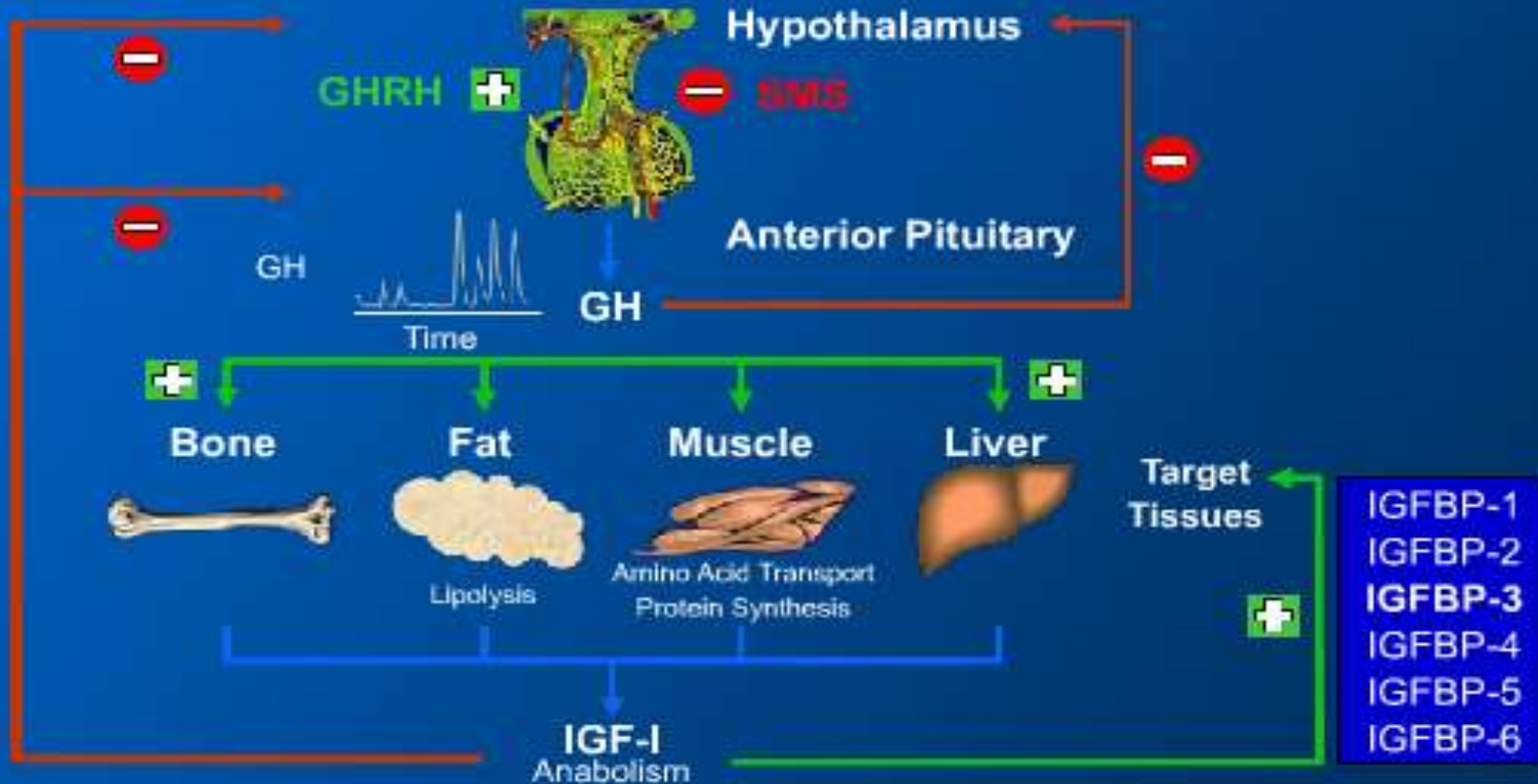
	N	PRL NORMAL	PRL ELEVADA		
			TUMOR	NO TUMOR	%
GINECOM.	222,0	204,0	7,0	11,0	8,1
INFERTILID	714,0	686,0	4,0	24,0	3,9
DISF. SEXUAL	488,0	450,0	18,0	20,0	7,8
TOTAL	1424,0	1340,0	29,0	55,0	5,9

Div. Endocrinología-Hosp. C. Durand

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 ocurren esporádicamente debido a la presencia de un tumor hipofisario

Aproximadamente 1 % de los casos (MEN 1)

Prevalencia (millón hab): 40 - 80 casos

Incidencia: 3 – 5 nuevos casos/año

Edad: 40 a 50 años, igual para ambos sexos

Acromegalia

Aumento de la morbi-mortalidad:

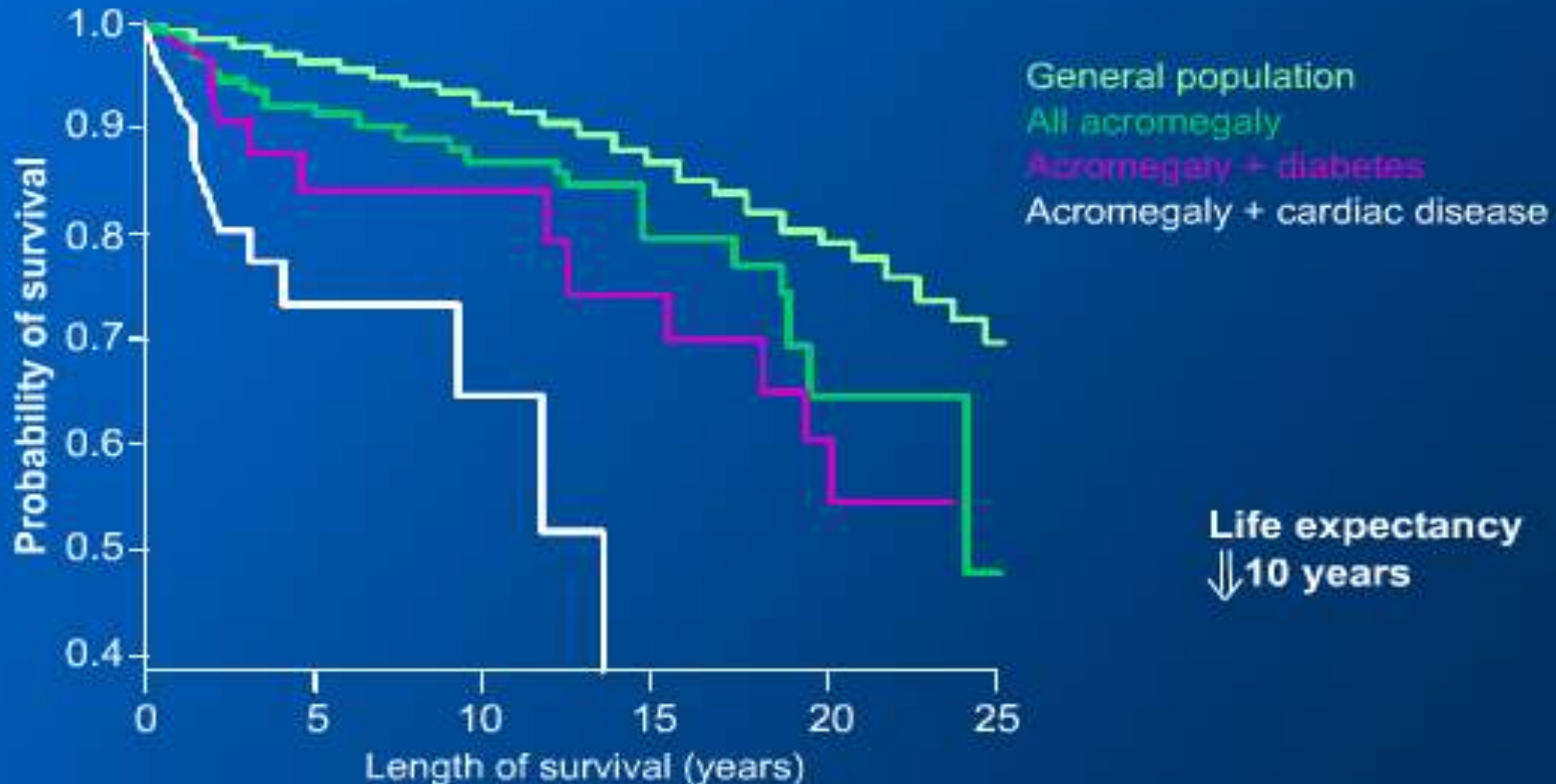
Enfermedad Vascular: 50%

(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:

- 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

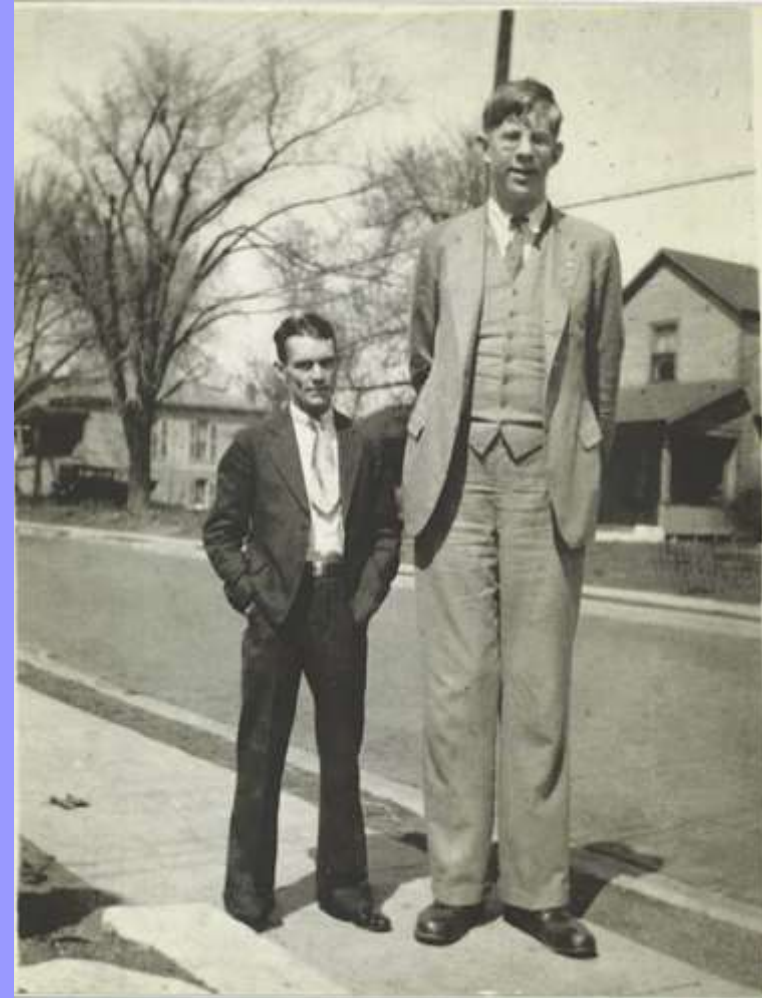


Acromegalia

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

NEUROOFTALMOLOGICO

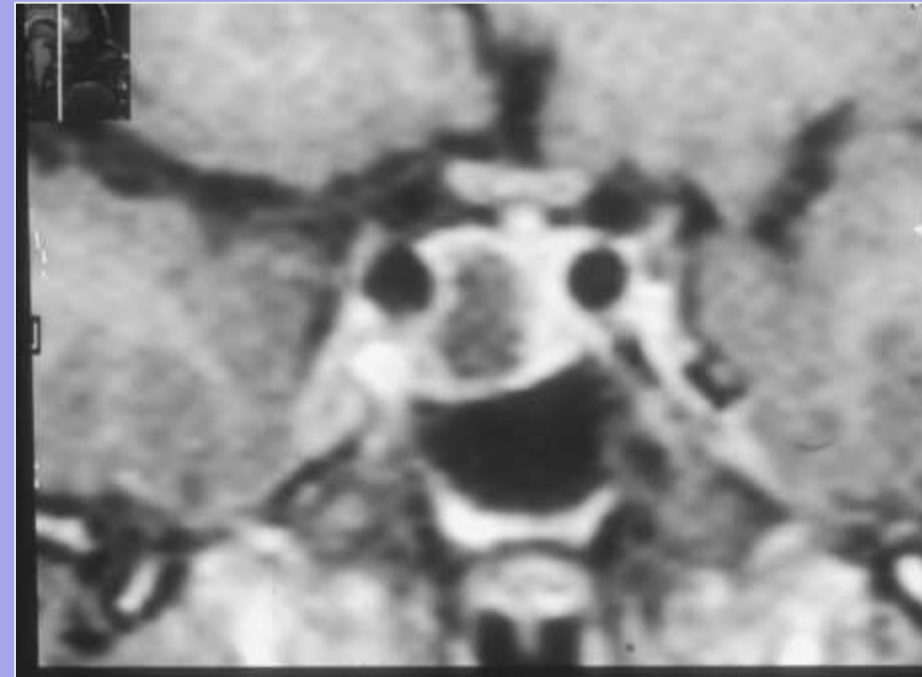
RNM / TAC

- Microadenoma
- Macroadenoma

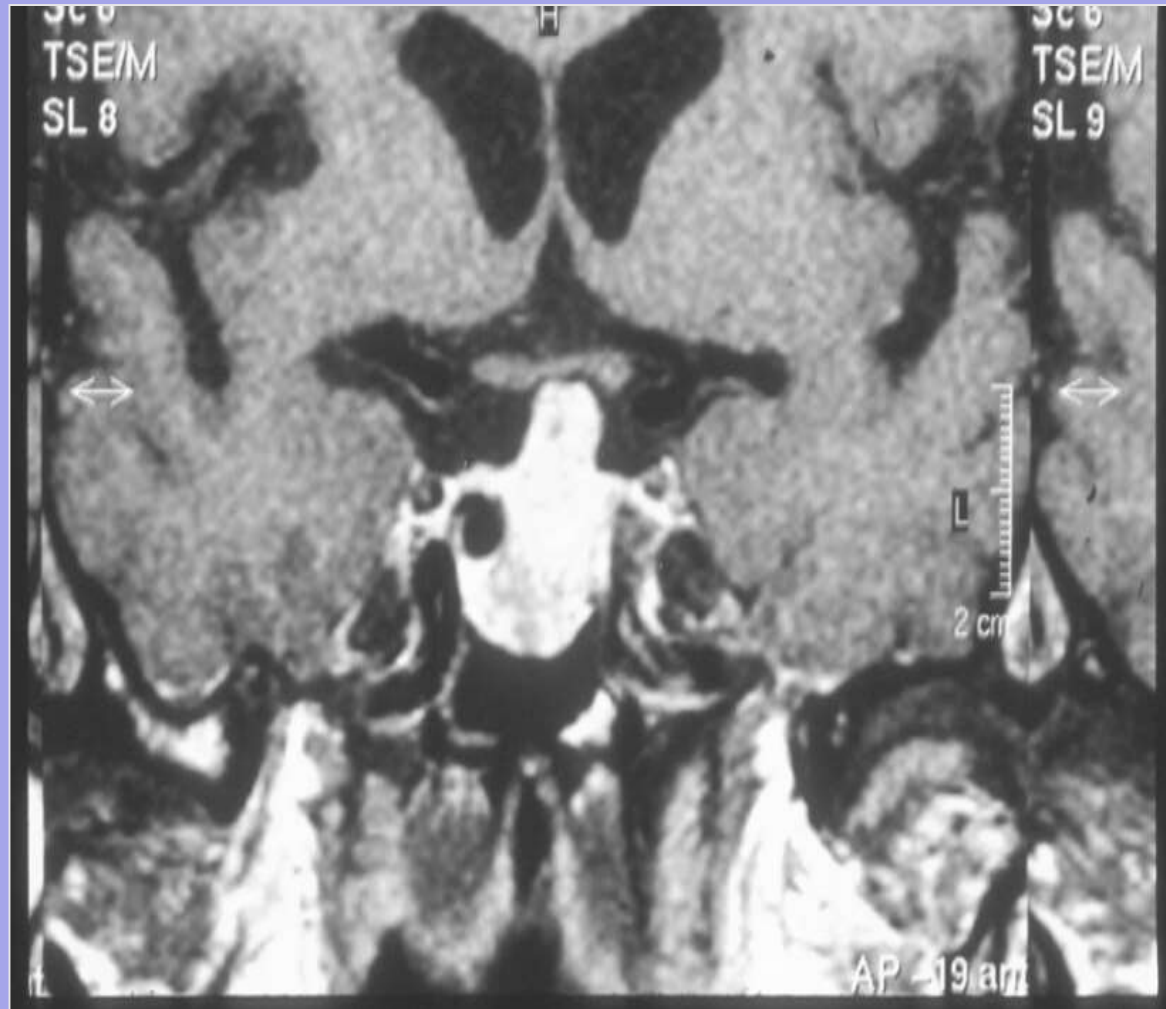
(Invasión supraselar, a senos cavernosos, esfenooidal, etc)

Campo visual
computarizado

Acromegalia Microadenomas

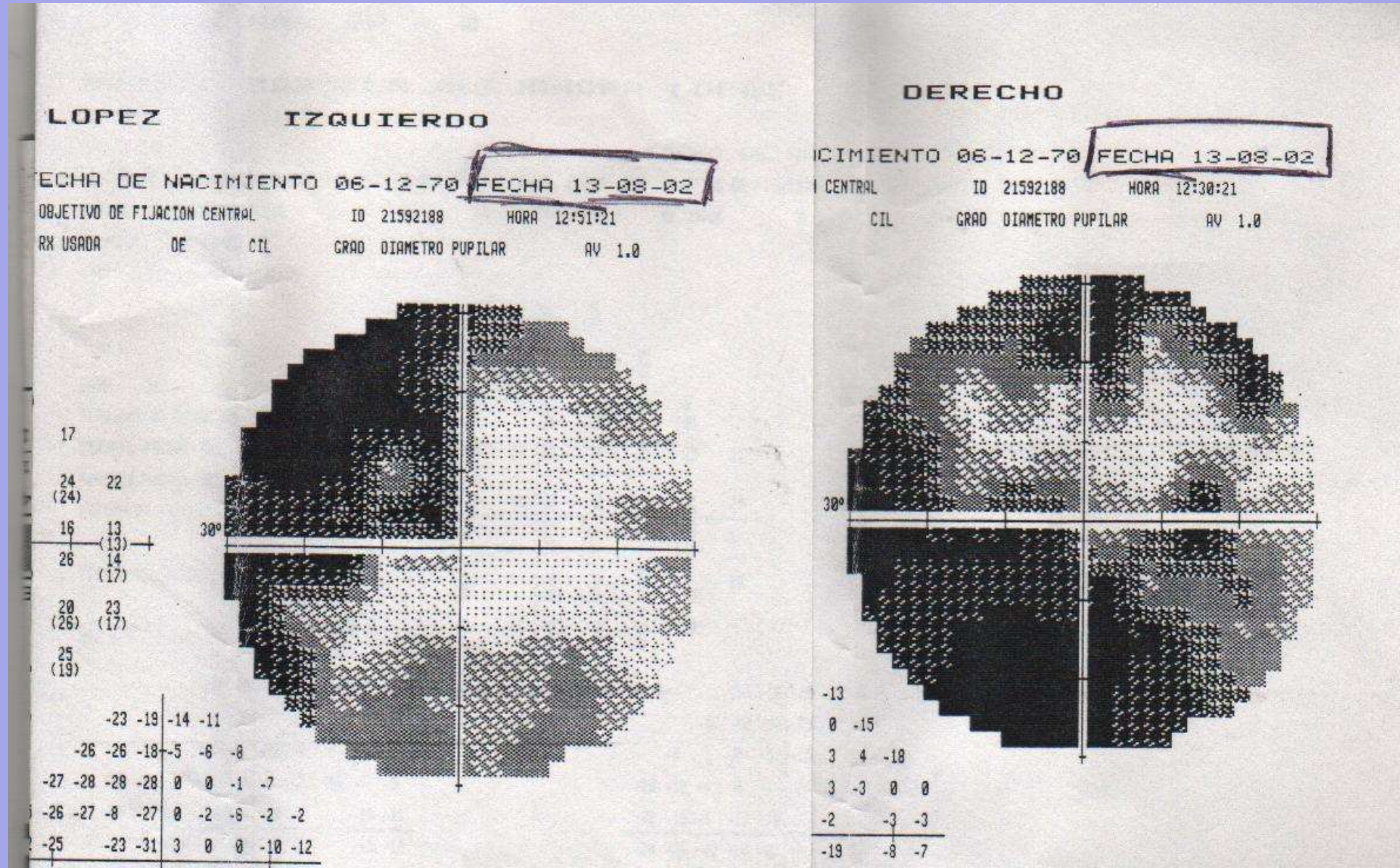


Acromegalia Macroadenoma

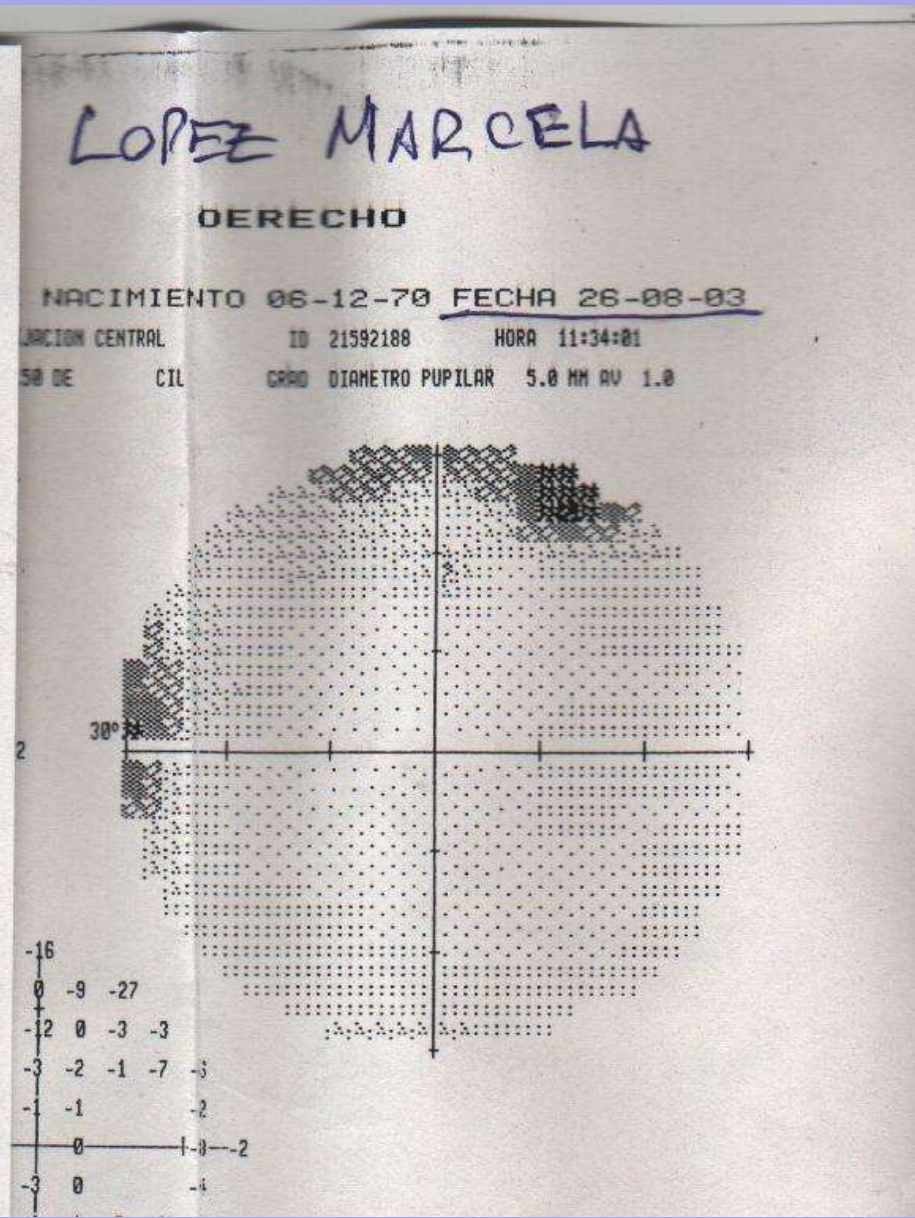
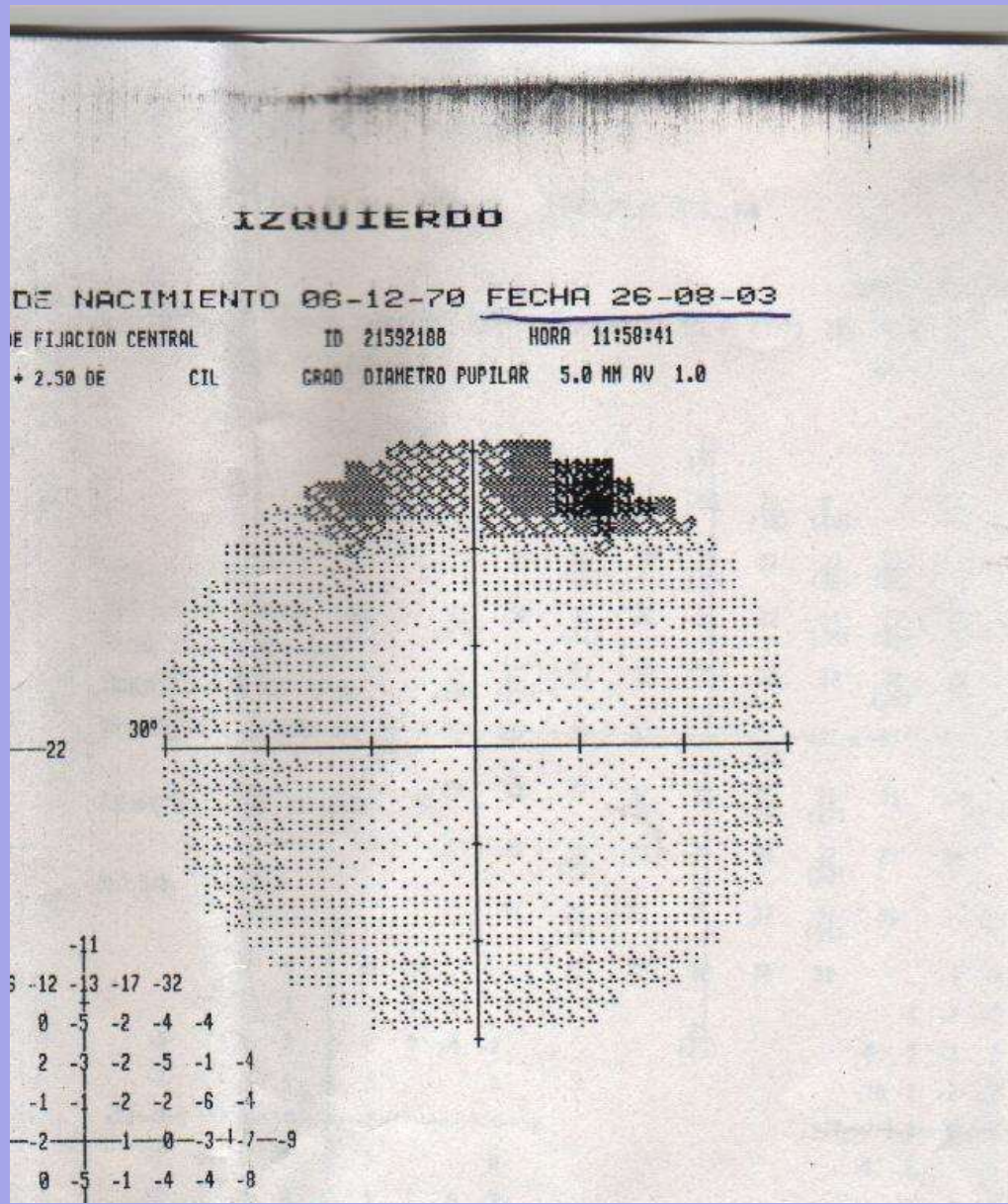


Adenoma Hipofisario

CV Pre Tratamiento



Adenoma Hipofisario CV Post Tratamiento



Acromegalia

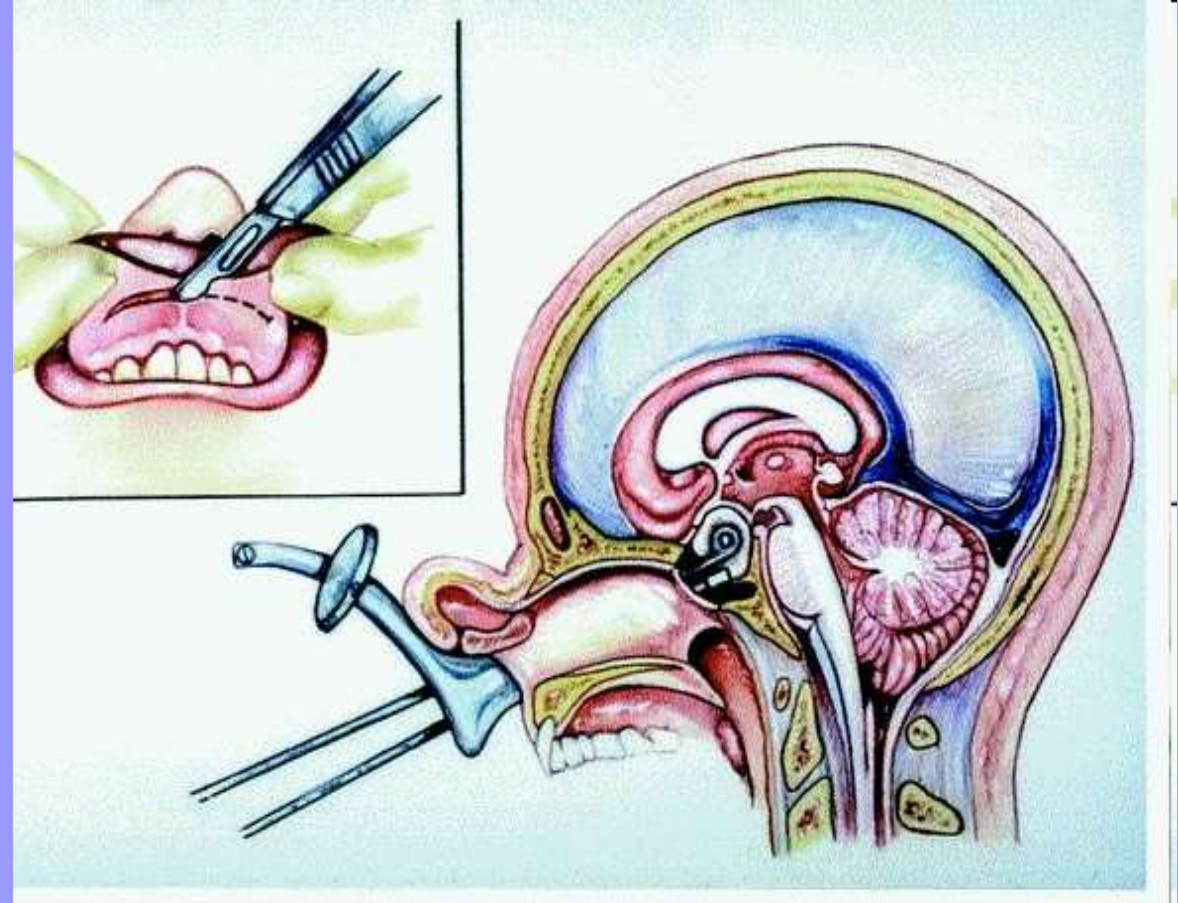
Otros estudios complementarios

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

Acromegalia

Opciones terapéuticas

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



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**

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
- Edad muy avanzada

Análogos de Somatostatina

Efectos Adversos

- Diarrea 45%
- Flatulencia 35%
- Dolor abdominal 32%
- Náuseas y Vómitos 10%
- Litiasis Biliar 25%
- No afecta tolerancia a glucosa a pesar de inhibir insulina, porque retrasa absorción de glucosa, inhibe glucagon y GH

Acromegalia

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, uso simultáneo de análogo de somatostatina y Pegvisomant

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 5 mg/semana

Acromegalia. Radioterapia

Radioterapia externa convencional fraccionada:

5 a 7 semanas hasta dosis total entre 45 y 50 Gy

Radiocirugía, incluye gamma knife:

única sesión, dosis efectiva a blanco bien determinado

Sólo si la distancia al quiasma óptico es > 5 mm
(potencial daño visual)

Efectos adversos

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

Radionecrosis

Neuritis óptica

Neoplasias secundarias

Afección cerebrovascular



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
 - ✓ Insuficiencia adrenal
 - ✓ Déficit de GH

ACNF - Laboratorio

- LH y FSH Sub α – LH y FSH Sub β 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 de crecimiento rápido: RX

MUCHAS GRACIAS

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

¿cuál es 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

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

¿Cuál es la orientación diagnóstica más probable?

a) Prolactinoma

b) Hipotiroidismo secundario

c) Sección del tallo hipofisario

d) Adenoma clínicamente no funcionante

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

Paciente con adenoma productor de hormona de crecimiento, de 15 mm, 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)