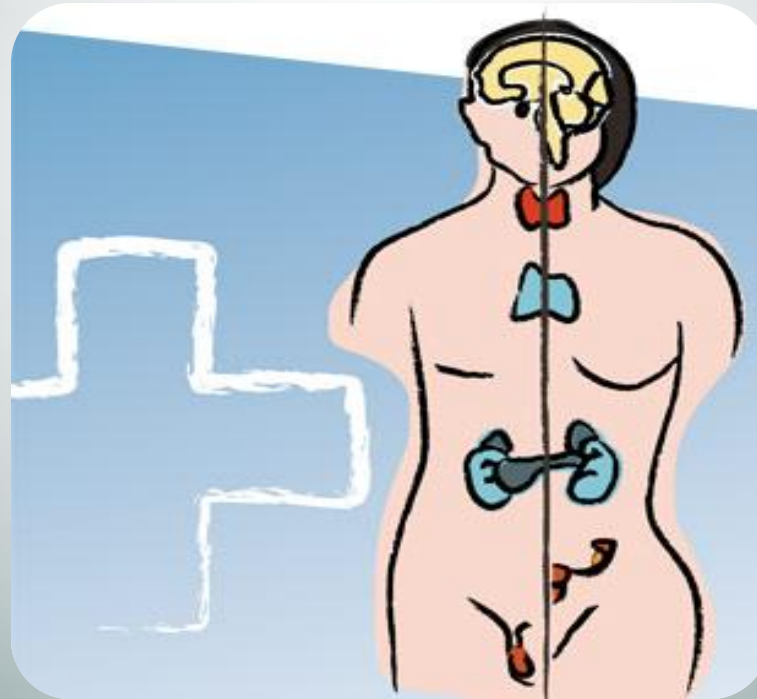


# Enfermedades del sistema endocrino y trastornos del metabolismo y nutrición

## Tema 1: Patología Hipotálamo-hipofisaria general



## Síndromes Clínicos

1. Hipofunción: Hipopituitarismo, Panhipopituitarismo, Diabetes insípida.
2. Hiperfunción: Acromegalia, SIADH.
3. Clínica Loco-Regional.

# Hipopituitarismo Panhipopituitario

- CONCEPTO: 2 o más ejes hormonales afectados.
- Incidencia: 4 / 100.000
- Manifestaciones clínicas.
  - Generales.
  - Específicas hormonales.
  - Repercusión loco-regional.

# Manifestaciones Generales

- **IMPORTANCIA:** Aumento de mortalidad enfermedad cardiovascular y cerebro vascular.
- **AGUDA vs CRÓNICA** (desarrollo de síntomas).
- **CEFALEA.**
- **DEBILIDAD.**
- **ASTENIA.**
- **ANEMIA** normo – normo.

## Loco-Regional

- CEFALEA, HIDROCEFALIA.
- NERVIO Y QUIASMA OPTICO: HEMIANOPSIA BITEMPORAL, HOMÓNIMA, ESCOTOMAS, PERDIDA DE VISIÓN DEL ROJO (PRECOZ).
- Tallo hipofisario (repercusión hormonal).
- SENO CAVERNOSO: Ptosis, diplopia, oftalmoplegia, hipoestesia facial.
- SENO ESFENOIDAL: Obstrucción nasofaríngea y licuorrea.
- Cerebral: lóbulo temporal y frontal.
- Metástasis: raro.
- AFECTACIÓN HIPOTALÁMICA.

## Hormonal

- GH, talla baja o deficiencia del adulto.
- GONADOTROPINAS: hipogonadismo secundario.
- ACTH: debilidad, mareo, palidez hiperpigmentación.
- PROLACTINA: lactancia, asintomático.
- TSH: hipotiroidismo secundario o terciario.
- ADH: Diabetes insípida, SIADH.

## Etiología

- MASA HIPOFISARIA.
- TRAUMA: QUIRÚRGICO, CRÁNEO-ENCEFÁLICO.
- RADIOTERAPIA.
- AUTOINMUNE.
- VASCULAR.
- ENFERMEDAD GRANULOMATOSA.
- CONGÉNITA-GENÉTICA.
- INFECCIÓN.
- Infiltrativa (depósito).
- IDIOPÁTICA.

# Masa Hipofisaria

- 75% de los hipopituitarismo, más frecuente.
- ADENOMAS HIPOFISARIOS: masa hipofisaria más frecuente.
  - Microadenomas y macroadenomas.
  - Funcionantes (prolactinoma) y no funcionantes.
  - 10 % de todos los tumores intracraneales.
- Quistes: Rathke, Aracnoidea, Epidermoide, dermoide.
- Tumores: Cordoma, craneofaringioma, Meningioma, sarcomas, glioma, schwannoma, de células germinales, vascular.
- Malformaciones y hamartomas: Hamartoma hipotalámico.
- Otros: aneurismas, hipofisitis linfocitaria, infecciones, infiltrativas.



# Masa Hipofisaria-craneofaringioma

- Masa para sellar más frecuente.
- 3% de los intracraneales y el 10 % de los tumores cerebrales en niños. El 50% son en menores de 15 años. 30% en mayores de 40 años.
- Remanentes de la bolsa de Rathke.
- Quísticos y sólido-quísticos, grandes, invaden. Presencia de Calcificaciones orientan al diagnóstico. Predominan los síntomas visuales y neurológicos.
- Diagnóstico diferencial con prolactinoma.
- Tratamiento: cirugía radical o parcial y/o radioterapia siempre.

# Causas genéticas

- INTERFIEREN CON EL DESARROLLO DE LAS LÍNEAS CELULARES.
  - Pit-1 o GHF-1: GH, PRL, TSH.
  - PROP-1: (mas frecuente): GH, TSH, LH, FSH, y posteriormente ACTH.
- ALTERAN LOS FACTORES HIPOTALÁMICOS O SUS RECEPTORES A NIVEL HIPOFISARIO.
  - GnRH: síndrome de Kallmann (autosómico recesivo). Ligado al cromosoma X otra variedad.
  - Mutaciones en el receptor de GnRH: (mutaciones en el DAX-1) ligado al cromosoma X.
- ALTERAN LA PRODUCCIÓN HORMONAL HIPOFISARIA.

# Causas vascular

- Necrosis y/o hemorragia aguda de una hipófisis normal o patológica (tumoral) (apoplejía hipofisaria), cuadro agudo de cefalea, oftalmoplegia y deterioro del estado general, coma y muerte.
- Síndrome de Sheehan: cuadro similar con sintomatología variable en el paciente postparto.

## Diagnóstico

- SINTOMATOLOGIA CLINICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA.
- GH, ITT y otros estímulos para GH.
- GONADOTROPINAS, Estrógenos y Testosterona.
- ACTH, Cortisol basal, ITT, Metyrapona, Synacthen.
- TSH, T4 libre y TSH en sangre.
- PROLACTINA.
- OTRAS.
- TC.
- RMN, fundamental en evaluación hipofisaria.
- GAMMAGRAFÍA (OCTEOTRIDE).
- PET.

## Tratamiento

- CAUSA.
- DEL TUMOR.
  - TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.
  - RADIOTERAPIA.
  - AGENTES DOPAMINÉRGICOS Y SOMATOSTATINA.
- HORMONAL SUSTITUTIVO.
  - GH: administración sc.
  - T4 , T3: Levotiroxina.
  - Esteroides sexuales.
  - Cortisol, hidrocortisona.
  - Prolactina, no requiere tratamiento.

# Tratamiento

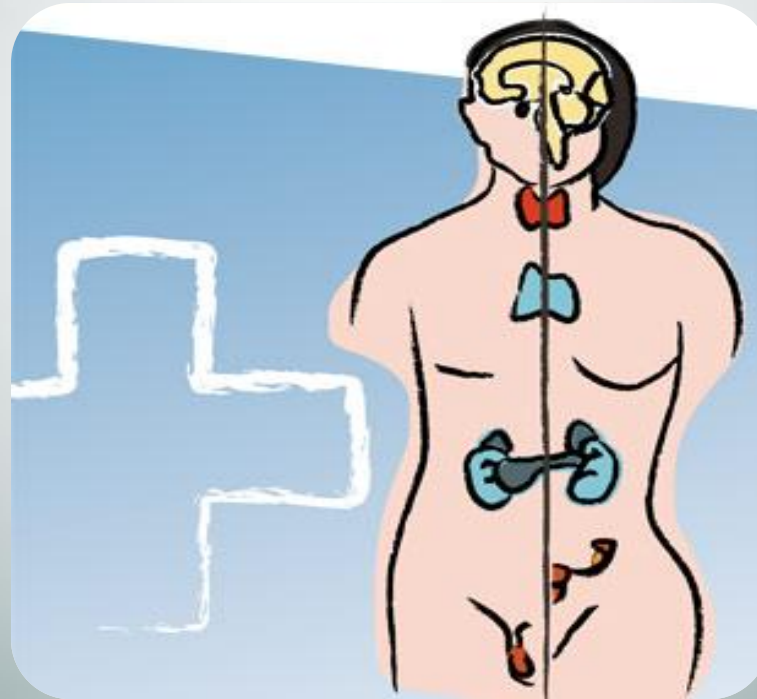
- QUIRÚRGICO.
  - Macroadenomas no funcionantes.
  - Cushing, acromegalia, TSH.
  - Aumento de tamaño, efecto masa.
  - Resistencia o recidiva tras tt médico.
  - Apoplejía hipofisaria.
  - Complicaciones: (1-5%) Nasofaciales, esfenoidal, silla turca, suprasellar, hipopituitarismo, neurohipófisis (5%).
- RADIOTERAPIA.

# Síndrome Hipotalámicos

- Trastorno de regulación de temperatura.
- T de apetito: obesidad, anorexia.
- T. de la sed: Adipsia, polidipsia.
- T. del sueño-vigilia.
- Mutismo acinético, trastorno del comportamiento.
- Disfunción autonómica.
- Arritmias cardíacas.
- Pubertad precoz.
- Hipogonadismo hipogondotropo.
- Síndromes: Prader-Willi (CR 15q, 11 – q 13) y otros.

# Enfermedades del sistema endocrino y trastornos del metabolismo y nutrición

## Acromegalia





# Acromegalia

- CONCEPTO: Síndrome clínico consecuencia de exceso de acción de GH por un aumento en la secreción o producción no regulada de GH.
- PATOGÉNESIS:
  - Acción de GH e IGF-I en tejidos periféricos ejerciendo todos los efectos proliferativos y metabólicos.
- EPIDEMIOLOGIA
  - Incidencia: 4 casos /millón de habitantes.
  - Prevalencia 40 casos / millón de habitantes.
  - Edad diagnóstico: 40 – 50 años.
  - Retraso diagnóstico 10 -15 años.

# Acromegalia. Etiología

1. PRODUCCIÓN DE GH (expansión clonal).
  1. ADENOMA SOMATOTROPO (30 %) MACRO (98 %) .
  2. ADENOMA PRODUCTOR DE PROLACTINA Y GH.
  3. MULTIHORMONALES.
  4. CARCINOMA HIPOFISARIO.
  5. ECTÓPICO (BOLSA DE RATHKE).
2. SÍNDROME GENÉTICOS: MEN-1 (11 q13 el gen de la menina). Complejo de Carney (2 p16, tumores testiculares, suprarrenales e hipofisarios ). Acromegalia familiar aislada.
3. PRODUCCIÓN DE GHRH.
  1. HAMARTOMA, GANGLIONEUROMA.
  2. CARCINOIDE, TUMOR INSULAR, MEDULAR, CÉLULAS PEQUEÑAS, FEOCROMOCITOMA.
4. ACROMEGALOIDISMO (Diagnóstico Diferencial).

## Clínica

- INSIDIOSO, CEFALEA INICIAL EN 60%, VISUALES 10%.
- ACRAS: Crecimiento, macrognatia, nariz, frontal, manos, pies.
- REUMATOLÓGICAS: Artralgias (50%), artritis, dolor espalda, cifosis. Artropatia hipertrófica codos, rodillas, columna.
- PIEL Y TEJIDOS BLANDOS: Engrosamiento, acrocordones, hiperhidrosis, hirsutismo, macroglosia, tunel carpiano.
- TIROIDES.
- CARDIOVASCULAR: HTA (30%), HIPERTROFIA concéntrica y fibrosis. Principal causa de muerte.
- APNEA DEL SUEÑO: 50% pacientes. Periférica y central en algunos casos. Aumenta mortalidad.
- DIABETES: Aumenta morbi-mortalidad.
- CANCER: INCIDENCIA IGUAL, AUMENTO MORTALIDAD CÁNCER DE COLON (COLONOSCOPIA).

## Mortalidad

- AUMENTO X 2 X 4.
- CAUSAS: CVD, CANCER, RESPIRATORIAS.
- FACTORES QUE INFLUYEN EN MORTALIDAD:
  - GH, niveles postoperatorio.
  - HTA.
  - Diabetes.
  - Duración de enfermedad.

## Alteraciones bioquímicas

- GH, IGF-I: Aumento, IGF-I (fundamental despistaje).
- HIPERGLUCEMIA.
- HIPERTRIGLICERIDEMIA.
- HIPERCALCIURIA, HIPERFOSFATEMIA.
- HIPERPROLACTINEMIA.
- OTRAS HORMONAS HPTL-HF.

# Diagnóstico

- Aumento de valores de IGF-I en sangre, procedimiento de despistaje.
- Determinación de GH tras SOG 75 g (1 vs 0,4 ng/ml).
- IGFBP3.
- Origen:
  - RMN.
  - TC.
  - Gammagrafía.
- Valoración neuro oftalmológica.

# Tratamiento

- QUIRÚGICO.
- MEDICO (primario o en segundo escalón).
- RADIOTERAPIA.
- SINTOMÁTICO: insulina, analgésicos.
- HORMONAL SUSTITUTIVO HIPOPITUITARISMO.

# Tratamiento Quirúrgico

- Elección.
- VIAS : transesfenoidal, endoscópica, transcraneal.
- Resultados: 90% micros, 50 % macros.
- Complicaciones posquirúrgicas.
- GH postquirúrgico determinante de supervivencia.



# Tratamiento Quirúrgico

- TRATAMIENTO SINTOMÁTICO.
- TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO.
- ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA: Octreotide y Lanreótide.
- AGONISTAS DOPAMINERGICOS.
- AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GH: PEGVISOMAT.
- TRATAMIENTO COMBINADO.

# Análogos de Somatostatina

- LANREOTIDA, Receptores 2, 5 , compuesto: hidrosoluble.
- OCTREOTIDA: LAR microesferas.
  - Reduce niveles de GH.
  - Reduce niveles de IGF-I.
  - Mejora función y morfología cardíaca.
  - Reducción de tamaño tumoral 30 % de los pacientes.
  - Mejoría sintomática sintomatología acral y reumatológica.
  - Tratamiento de primera línea en pacientes con contraindicación quirúrgica.
- EFECTOS SECUNDARIOS.

# Análogos de Somatostatina

Efectos secundarios:

- Cálculo biliar: 25%, sintomático o asintomático.
- Anorexia nausea vómitos, flatulencia transitorios.
- Cardíacos: bradicardia (15 %), palpitaciones, dolor torácico, hipertensión arterial.
- SNC: confusión depresión, insomnio.
- Endo: diabetes, hiperglucemia, mal control.
- Neuro: Artralgias.
- Local: reacciones en el lugar de administración de la inyección 6 – 22%, dolor, inflamación.
- Recomendado asociar tratamiento con quemodexoxicólico.

# Agonistas de receptor de GH

- PEGVISOMAT
  - Une al receptor de GH e impide dimerización (molécula de GH mutada).
  - Eficaz en normalizar IGF-I, no se monitoriza GH.
  - Eficaz en tratamiento sintomático.
- EFECTOS SECUNDARIOS
  - Crecimiento tumoral.
  - Hepatitis y alteraciones de transaminasas.
  - Lipohipertrofia en lugar de administración.

## Radioterapia

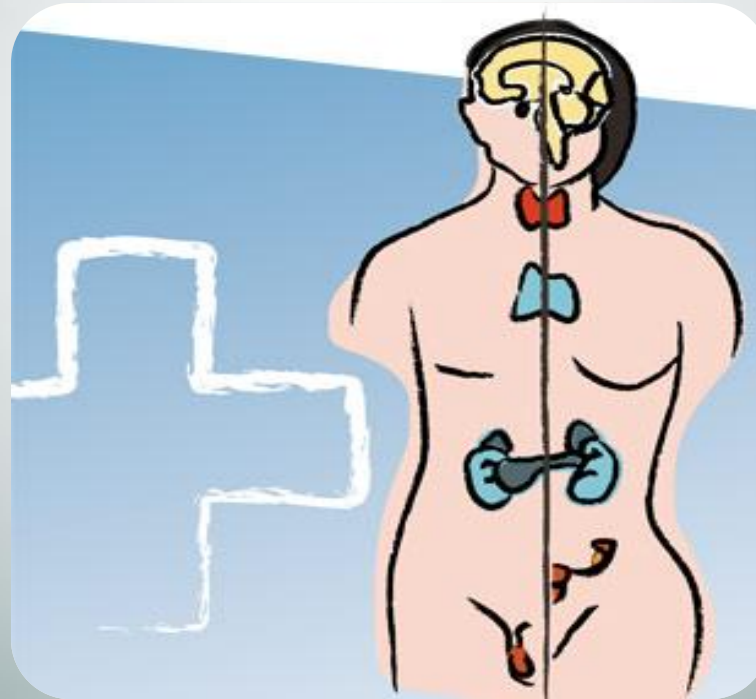
- CONVENCIONAL.
- CONVENCIONAL ESTEROTÁXICA.
- RADIOCIRUGIA.
- EFECTOS SECUNDARIOS.
  - HIPOPITUITARISMO.
  - DEFECTOS VISUALES.
  - SILLA TURCA VACÍA Y SUS COMPLICACIONES.

# Seguimiento y curación

- Normalizar valores de IGF-I.
- GH debe ser menor de 1 ng/ml en SOG.
- Mejoría sintomatología y comorbilidades.
- Seguimiento:
  - Hormonal.
  - RMN periódica.
  - Ecocardiograma (seguimiento y diagnóstico).
  - Colonoscopia.
  - Estudio de sueño.
  - Campimetría: (diagnóstico y seguimiento de los defectos visuales).

# Enfermedades del sistema endocrino y trastornos del metabolismo y nutrición

## Hiperprolactinemia prolactinoma



# Hiper Prolactinemia-Prolactinoma

- AUMENTO NIVELES DE PROLACTINA EN SANGRE COMO RESULTADO DE UN AUMENTO EN LA SECRECCIÓN DE PROLACTINA DE ORIGEN HIPOFISARIA GENERALMENTE RESULTADO DE LA PRESENCIA DE UN ADENOMA HIPOFISARIO PRODUCTOR DE PROLACTINA (PROLACTINOMA).
- PROLACTINOMA.
  - TUMOR HIPOFISARIO MAS FRECUENTE.
  - GENERALMENTE MICROADENOMA.
- EPIDEMIOLOGIA.
  - Incidencia: 27 /millón. Año.
  - Microprolactinomas: 60%.
  - Más frecuente en MEN-1.



## Patogénesis

- MUTACIONES Y MARCADORES GENÉTICOS.
- ESTRÓGENOS PERMISIVO.
- AUSENCIA DE INHIBICION DOPAMINÉRGICA.
- MEN-1.
- EN GENERAL: EXPANSIÓN CLONAL DE CÉLULAS LACTOTROPAS.

# Sintomatología

- EFECTO MASA.
- HIPERPROLACTINEMIA.
  - Amenorrea, oligoamenorrea, anovulación.
  - Libido, dispareunia, sequedad vaginal.
  - Osteoporosis.
  - Galactorrea: 30 – 85% de mujeres.
  - Varones: Libido, disfunción sexual. Galactorrea 15 – 25%.
  - Edad: 20 – 30 años.
  - Niños y adolescentes: macroadenomas más frecuente.

# Diagnóstico PRL

- AUMENTO DE PRL: 50 – 5000 ng/ml.
- PSEUDOPROLACTINOMA: < 100.
- HOOK EFFECT O EFECTO GANCHO: grandes concentraciones saturan el anticuerpo, infraestiman los valores reales de PRL.
- MACROPROLACTINEMIA (150 – 170 kD) que forma agregado sin actividad biológica: precipitación con POLIETILEN GLICOL.
- ESTUDIO DE FUNCIÓN HIPOFISARIA (GH).
- ESTUDIO IMAGEN RMN.
- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

# Diagnóstico Diferencial

- DROGAS: causa más frecuente. Antipsicóticos, sulpirida, haloperidol, risperidona, verapamil, antidepresivos, tratamientos para HIV.
- Enfermedad HPTL-HF:
  1. Macro, Microprolactinoma.
  2. Acromegalia.
  3. Lesión de tallo.
  4. Hiperplasia.
- NEUROGÉNICA:
  1. Lesiones de pared torácica.
  2. Lesiones de cordón espinal.

# Diagnóstico Diferencial

- MISCELÁNEA.
  1. Hipotiroidismo.
  2. SOP.
  3. Síndrome de Cushing y S. de Nelson.
  4. Insuficiencia renal.
- FISIOLÓGICA.
  - Embarazo.
  - Ejercicio .
  - Stress.

# Tratamiento

- HORMONAL SUSTITUTIVO, SINTOMÁTICO.
- QUIRÚRGICO.
  1. Intolerancia dopaminérgicos.
  2. Resistencia.
  3. Apoplejia hipofisaria.
  4. Crecimiento tumoral durante el tratamiento.
  5. Licuorrea de LCR (reducción de tamaño tumoral).
  6. Alteraciones visuales durante el tratamiento.
  7. Microprolactinomas en pacientes con mal seguimiento de tratamiento medicamentoso.

# Tratamiento agonistas Dopaminérgicos

- BROMOCRIPTINA.
  - Efecto clínico: mejoría sintomática (hormonal y visual).
  - Efecto tumor.
  - Dosificación.
  - 10 % resistente.
  - Efecto secundarios: náuseas, vómitos, hipotensión ortostática. Crecimiento o reducción brusca de tamaño tumoral. Psicosis, ideación anormal.
- CABERGOLINA.
- PERGOLIDA.
- QUINAGOLIDA: no ergotamínico.

## Tratamiento

- RADIOTERAPIA:
  - CONVENCIONAL.
  - ESTEREOTAXICA:
    - Acelerador lineal o bomba de cobalto.
    - Dosis única (radiocirugía).



# Miscelánea

- ADENOMA NO FUNCIONANTE (GONADOTROPOMA).
- TSH (TSH - OMA): SS.
- ACTH: ENFERMEDAD DE CUSHING.
- SILLA TURCA VACÍA.
  - PRIMARIA.
  - SECUNDARIA.
- INCIDENTALOMA HIPOFISARIO.