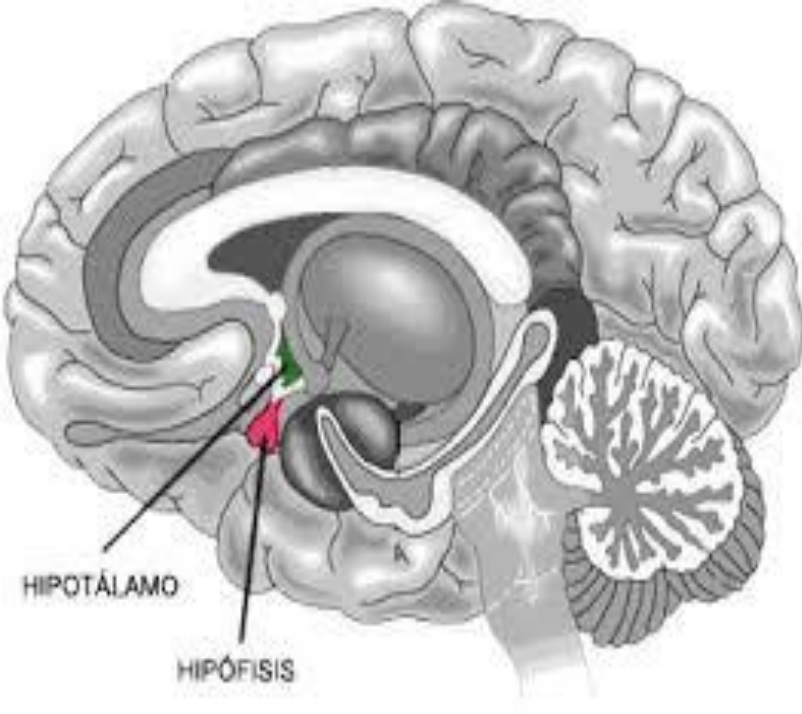




# Hiperfunción de la adenohipófisis

Dr. Juan Carlos Percovich  
Servicio de Endocrinología y Nutrición  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón



# Hipotálamo

## Liberadoras

TRH  
GnRH  
CRH  
GHRH

## Inhibidoras

Somatostatina  
Dopamina

ACTH   TSH   LH   FSH   GH   Prolactina

## Órganos y tejidos primarios

Suprarrenales

Tiroides

Testículos y ovarios

Huesos

mamas

# Tumores hipofisarios

- ◎ Casi siempre son benignos
- ◎ Se observan en el 10 % de los adultos
- ◎ Los más comunes son los que producen prolactina y después los no funcionantes
- ◎ Microadenomas < 1cm
- ◎ Clínica
  - Expansiva o por localización
  - Tipo de secreción hormonal
- ◎ Por lo general el tratamiento es quirúrgico excepto en los prolactinomas que es médico

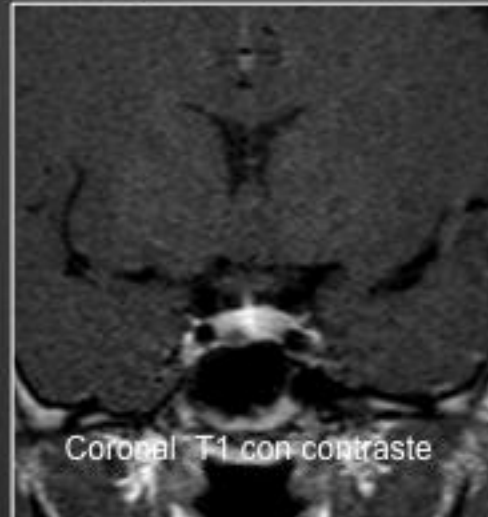
# Frecuencia de los tumores hipofisarios

<b>Tipo de tumor</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Secretor de prolactina	25 -30
Clínicamente no funcionante (La mayoría secreta gonadotropinas )	25 - 30
Secretor de ACTH	15
Secretor de GH	15
Multihormonal	12
Secretor de TSH	2

### 3.- Casos clínicos.

#### Lesiones tumorales:

##### 1. Microadenoma.



La mayoría de tumores hipofisarios son adenomas (hasta un 95%). Los que son secretores de hormonas, se suelen detectar antes por dar síndromes endocrinos específicos y su tamaño suele ser pequeño (si < 10mm son considerados microadenomas).

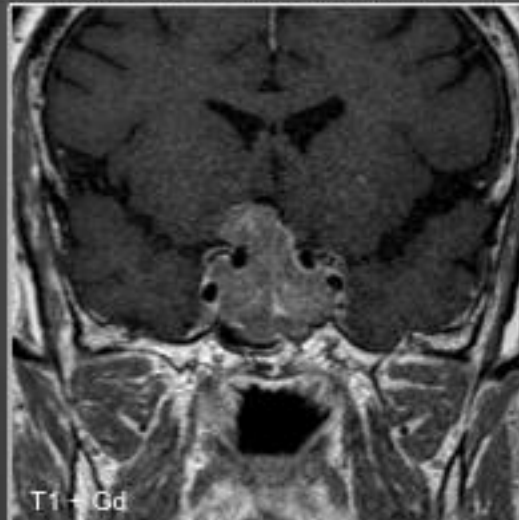
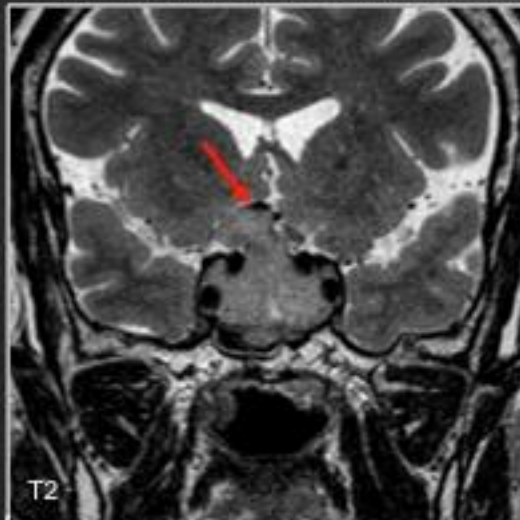
En las secuencias TSE T1 sin contraste se identifica un nódulo hipointenso respecto a la hipófisis en su vertiente inferior derecha (\*). En la secuencia TSE T2 es hiperintenso y por tanto quístico. Tras la administración de contraste se comprueba como dicho nódulo es hipovascular respecto al tejido glandular. Al tratarse de un nódulo menor de 1 cm, es compatible con un microadenoma. La neuhipófisis se localiza posterior a la adenohipófisis (flecha)

### 3.- Casos clínicos.

#### Lesiones tumorales:

#### 2. Macroadenoma.

Cuando los tumores hipofisarios son no secretores se diagnostican cuando dan clínica por su efecto masa y suelen ser de mayor tamaño, por tanto macroadenomas (>10mm).



Macroadenoma hipofisario (>10mm) que sobrepasa el diafragma selar dando lugar a la imagen en muñeco de nieve. Muestra una intensidad de señal similar al parénquima cerebral. Capta contraste de forma intensa.



- Además de valorar el tamaño, se debe describir cómo afecta a las estructuras adyacentes que marcaran el grado de resección del tumor en caso de tratamiento quirúrgico:
  - Invasión de los senos cavernosos: grado 3 del Índice de Knosp (ver siguiente diapositiva)
  - Compresión del quiasma óptico (flecha)
  - Invasión del seno esfenoidal (cabeza de flecha)
  - Compresión de tercer ventrículo que puede causar hidrocefalia.



Metiendo **David** su mano en la bolsa, tomó de allí una piedra, y la tiró con honda, e hirió al filisteo en la frente; y la piedra quedó clavada en la frente, y cayó sobre su rostro en tierra. **Así venció David al filisteo con honda y piedra**; e hirió al filisteo y lo mató, sin tener David espada en su mano”. (Samuel 17, 49-50)

# Acromegalia

David y Goliat  
Tiziano



David con la cabeza de Goliat  
Caravaggio 1607





# Generalidades

- ⦿ La acromegalia y el gigantismo se deben a la producción excesiva de GH
- ⦿ Es una enfermedad poco frecuente y de desarrollo insidioso

Incidencia: 5 casos por millón/año

Prevalencia: 60 casos por millón

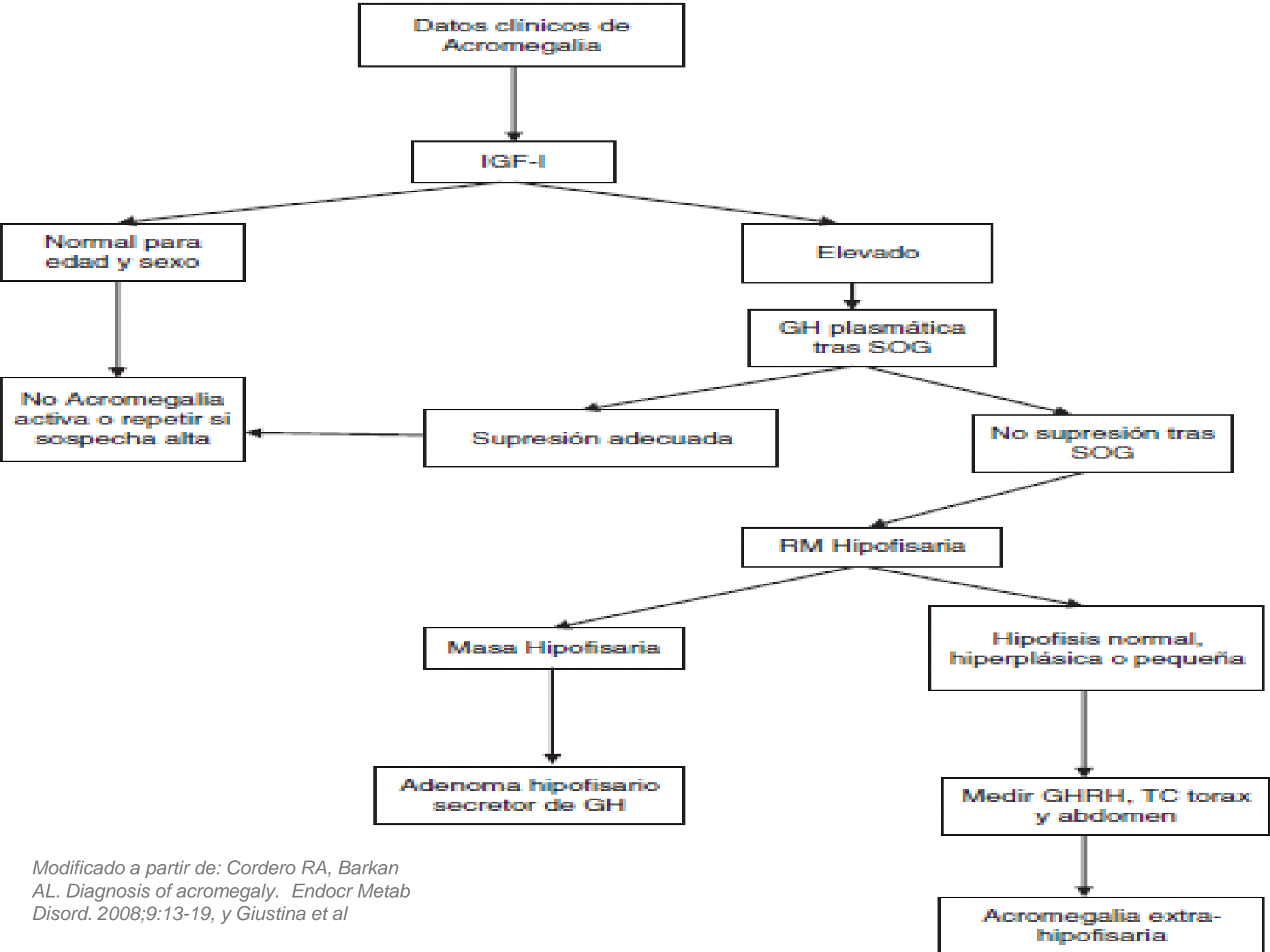
- ⦿ Alrededor del 25% de los adenomas secretores de GH cosecretan prolactina
- ⦿ Más del 70% son macroadenomas

# Signos y síntomas

- ◎ Las manifestaciones clínicas dependen de las concentraciones de GH e IGF-I, la edad, el tamaño del tumor y el retraso en el diagnóstico
- ◎ Son características la prominencia frontal, el prognatismo, el engrosamiento cutáneo y el aumento del tamaño de los zapatos y de los anillos

# Diagnóstico

- Requiere la demostración de concentraciones elevadas de GH e IGF-I Un valor al azar de GH inferior a  $0,04 \mu\text{g/l}$  excluye su diagnóstico, pero un valor al azar elevado no implica su presencia
- Determinación de IGF-I en ayunas, y de GH antes y después de SOG.
  - La valoración precisa de IGF-I requiere controles ajustados por edad.
  - Tras SOG una GH por debajo de  $1 \mu\text{g/l}$  ( $0,4 \mu\text{g/l}$  con métodos ultrasensibles)



Modificado a partir de: Cordero RA, Barkan AL. Diagnosis of acromegaly. *Endocr Metab Disord.* 2008;9:13-19, y Giustina et al

# Tratamiento

Los objetivos son:

- Control del crecimiento tumoral.
- Normalizar las concentraciones elevadas de IGF-I y GH
- Control de los síntomas, mejora de la calidad de vida y control de las comorbilidades
- Prevención de la mortalidad prematura

Tres tipos de tratamiento: quirúrgico, médico y radioterapia

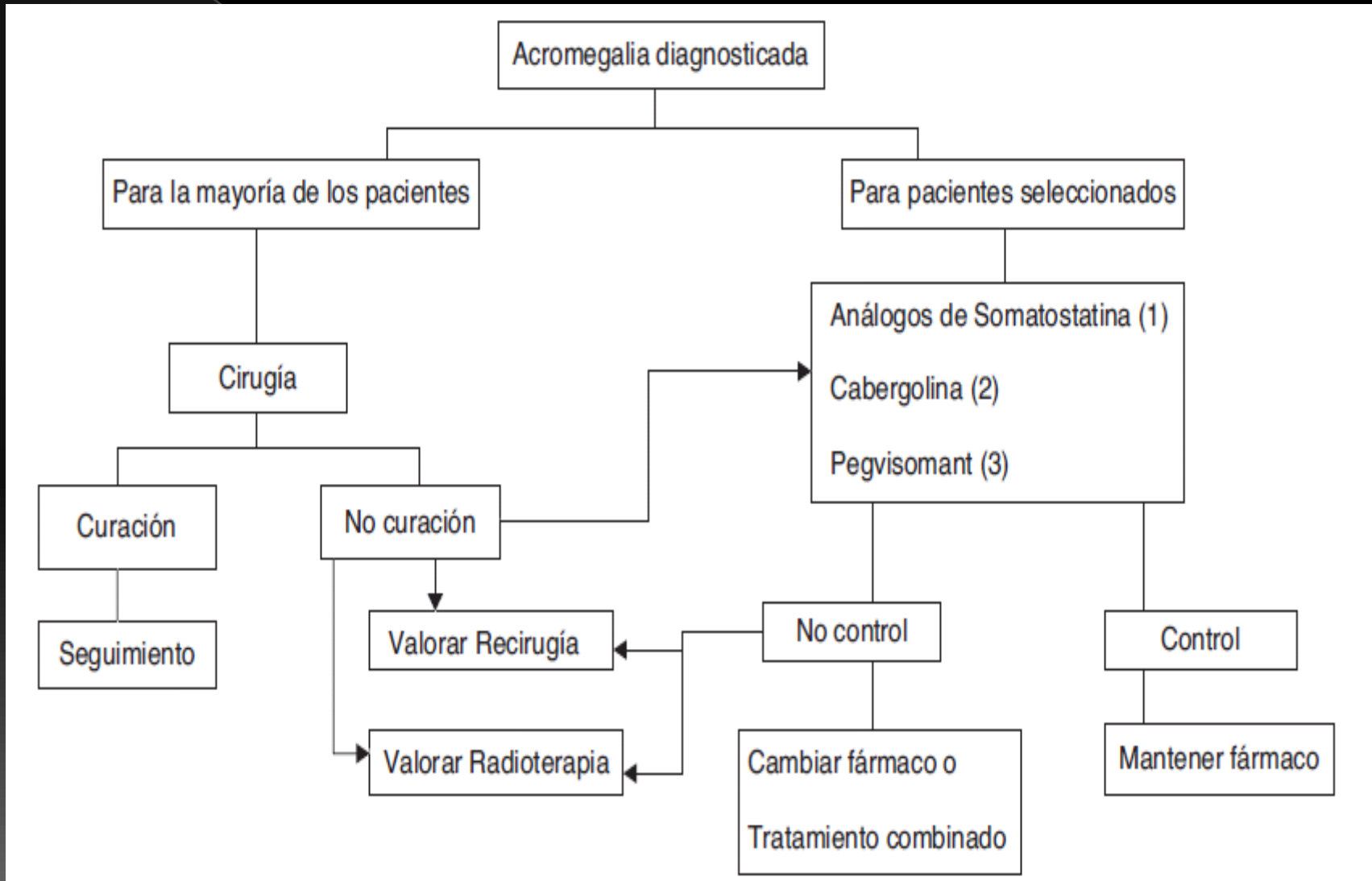
# Quirúrgico

- ◎ Primera línea (cirugía transesfenoidal)
  - Eficacia inversa al tamaño, GH e IGF1
  - Microadenomas: 75 – 95%
  - Macroadenomas: 40 – 68%
- ◎ Indicado: cualquier tumor con síntomas compresivos, macroadenomas subsidiarios de curación quirúrgica, macroadenomas no curables para mejorar la respuesta al tratamiento complementario

# Médico

- ◎ Primera opción: elevado riesgo quirúrgico, baja probabilidad de curación y rechazo
- ◎ Complementario: tras fracaso de cirugía o en el intervalo de tiempo hasta que la radioterapia sea eficaz
- ◎ Pre tratamiento
- ◎ Análogos de somatostatina: Lanreótida, octreótido
- ◎ Agonistas dopaminérgicos: carbegolina
- ◎ Antagonista del receptor de GH: pegvisomant

# Algoritmo de tratamiento





# Criterios de curación

- © Tras cirugía: normalización de GH e IGF-I y supresión de GH tras SOG (inferior a 1 o 0,4 g/l)

# Conclusiones

- ⦿ La acromegalia y el gigantismo se producen por producción excesiva de GH, generalmente por un adenoma hipofisario.
- ⦿ Es una enfermedad poco frecuente.
- ⦿ El diagnóstico se realiza con la clínica, niveles de GH e IGF-I elevados y se confirma con una GH tras SOG y como último paso se hará una resonancia magnética (RM)
- ⦿ El tratamiento de elección es la cirugía transesfenoidal y los nuevos fármacos van modificando la secuencia terapéutica.

En el Talmud se describe a un hombre que  
amantó a su hijo tras la muerte prematura de  
su esposa



La mujer barbuda  
Rivera José De (El  
Españoleto) 1631

# Prolactina

- ◎ Representan 15 – 25 %
- ◎ Función: lactancia y desarrollo mamario
  - > Otros efectos: pubertad, inmunológica, amenorrea en lactancia y reproducción
- ◎ Regulación:
  - > Inhibidor: dopamina (receptor D2 de PRL)
  - > Liberador: oxitocina
  - > Retroalimentación negativa: tirosina
- ◎ Determinación: inmunorradiometría y quimioluminiscencia
  - > Efecto hook, macroprolactina, compresión del tallo

# Etiología de la hiperprolactinemia

- Fisiológica
- Farmacológica
- Lesión del tallo hipotálamo – hipofisario
- Hipofisaria
- Trastornos sistémicos
- Idiopática

# Generalidades

- ◎ Prevalencia de entre 0,3 – 0,5/1000 en la población general
- ◎ El predominio es femenino y la edad media de 30 años

# Síntomas y signos

- ◎ Muchos son sintomáticos
- ◎ La clínica suele ser de oligomenorrea, amenorrea, galactorrea y raramente de síntomas compresivos

# Diagnóstico

- ⊙ Los niveles de prolactina suelen estar por encima de dos veces los valores de la normalidad ( $> 40$  ug/L)
- ⊙ El diagnóstico de macroprolactinoma suele coincidir con valores  $> 200$  ug/L
- ⊙ En los varones los tumores suelen ser grandes, con síntomas compresivos e invasivos y resistencia al tratamiento
- ⊙ Son fácilmente visibles en la RM



# Tratamiento

- ⦿ El tratamiento será principalmente con agonistas dopaminérgicos y muy pocos pacientes tendrán que ser intervenidos
- ⦿ Agonistas dopaminérgicos: cabergolina, bromocriptina, quinagolida

# Micro o macroprolactinoma

Empezar Cabergolina (CAB)

Paciente es controlado

Continuar tto 2-3 años  
Parar si embarazo  
Ecocardiograma en el momento 0 y a los 2 años si dosis de CAB  $\geq$  1 mg/semana

Considerar suspender el tratamiento después de 2-3 años si hay condiciones

Remisión

Recurrencia

Seguimiento

Reiniciar tratamiento médico

Paciente es resistente

Incrementar CAB hasta 3,5 mg por semana o más  
Considerar cx si persisten síntomas, complicaciones o deseo de embarazo

Remisión

Seguimiento

Paciente es intolerante

Reducir o fraccionar dosis de CAB  
Cambiar a quinagolide  
Discutir cx

Neurocirugía

No remisión

Reiniciar tratamiento con dosis baja.  
Discutir RT si progresión  
Considerar Temozalamida si carcinoma o tumor muy agresivo

Cushing

# Generalidades

- ◉ Exposición a glucocorticoides
- ◉ Incidencia: 5-6 casos/1.000.000 hab.
- ◉ Causas:
  - Exógena: Administración corticoides exógenos (más frecuente).
  - Endógena:

80% dependiente ACTH (85% enf. de Cushing, 15% ectópicos: pulmonar (66%), gastrointestinal (19%) y feocromocitoma(5%))

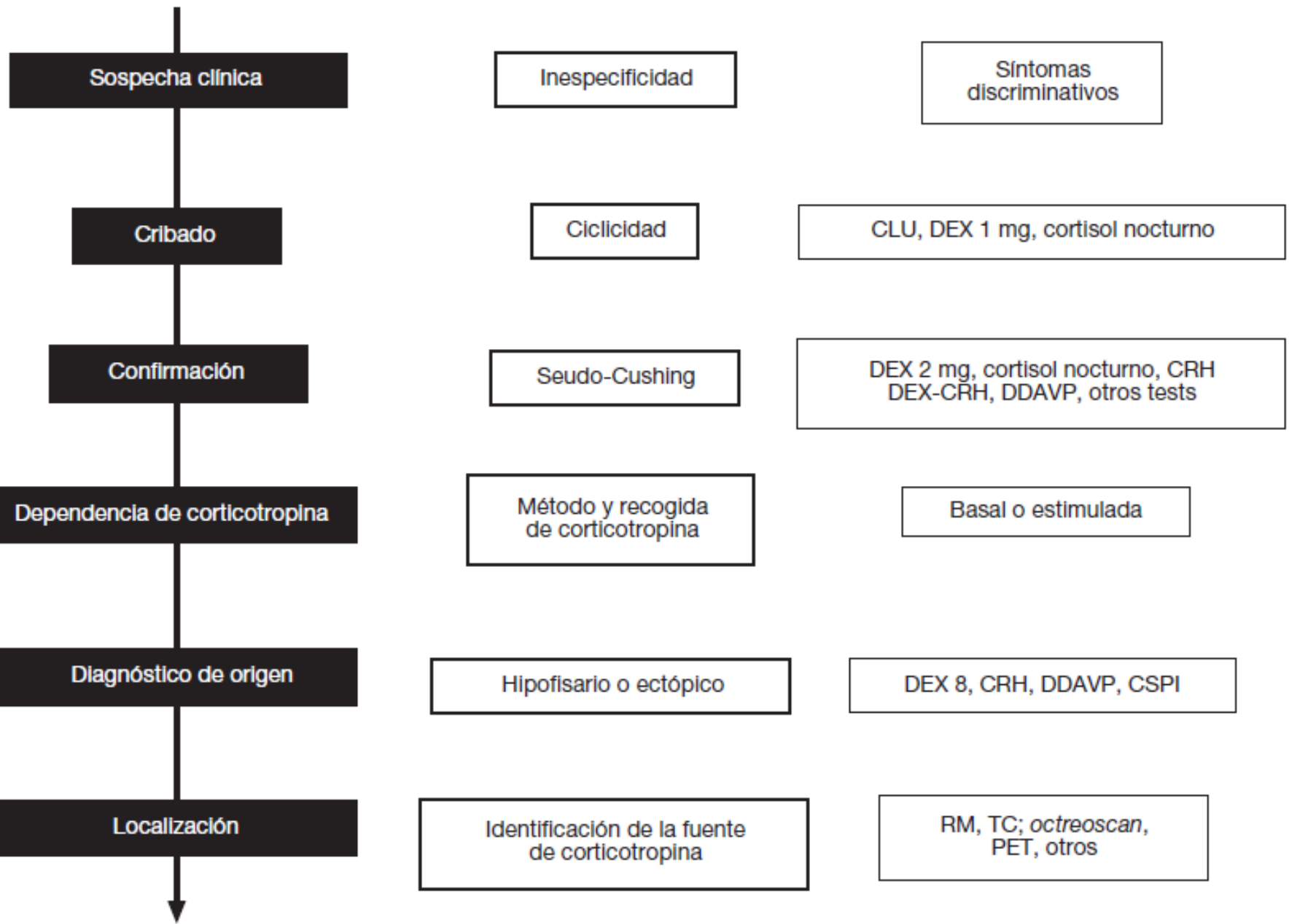
20% independientes ACTH (adenoma, carcinoma, hiperplasia)

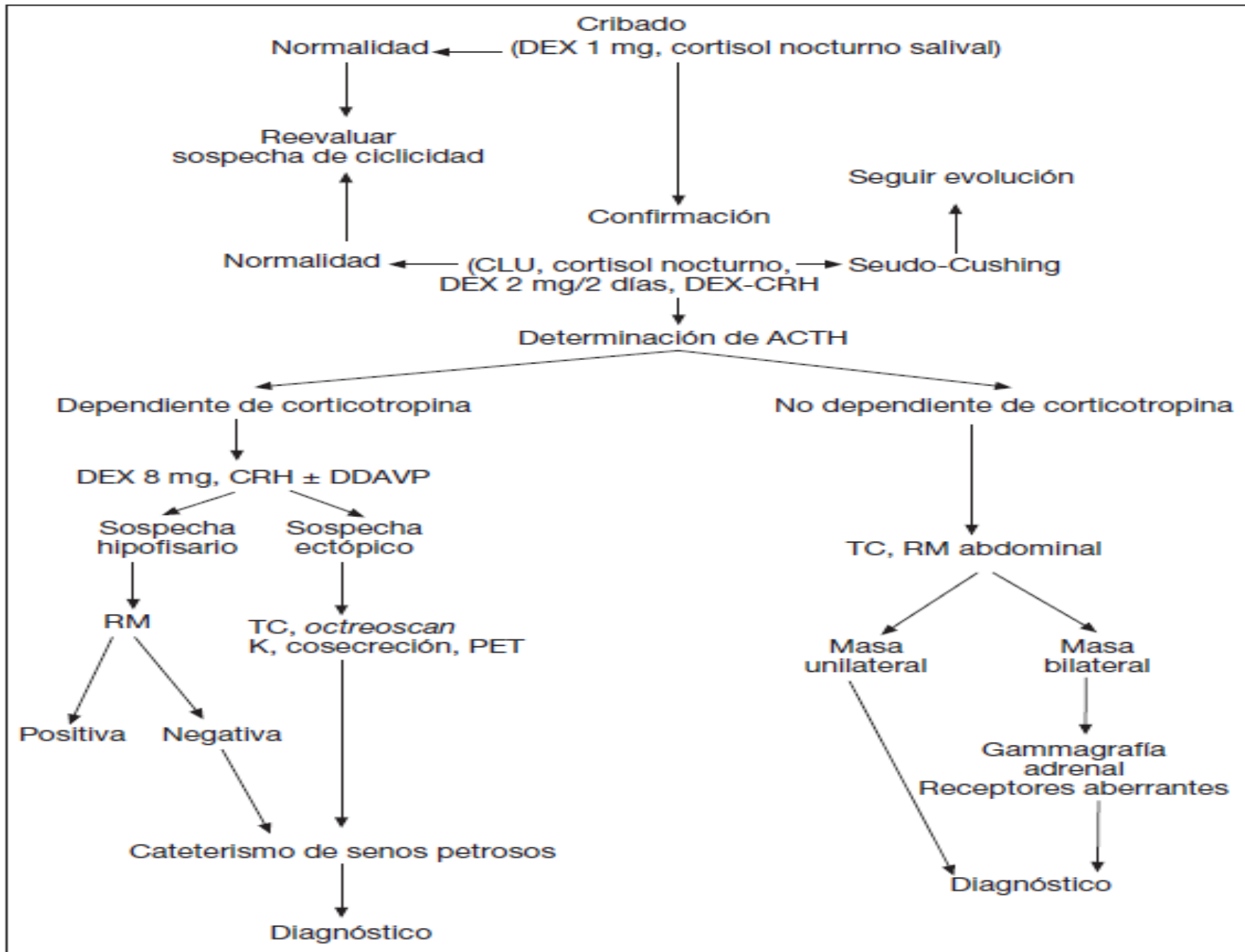
# Enfermedad de Cushing



# Generalidades

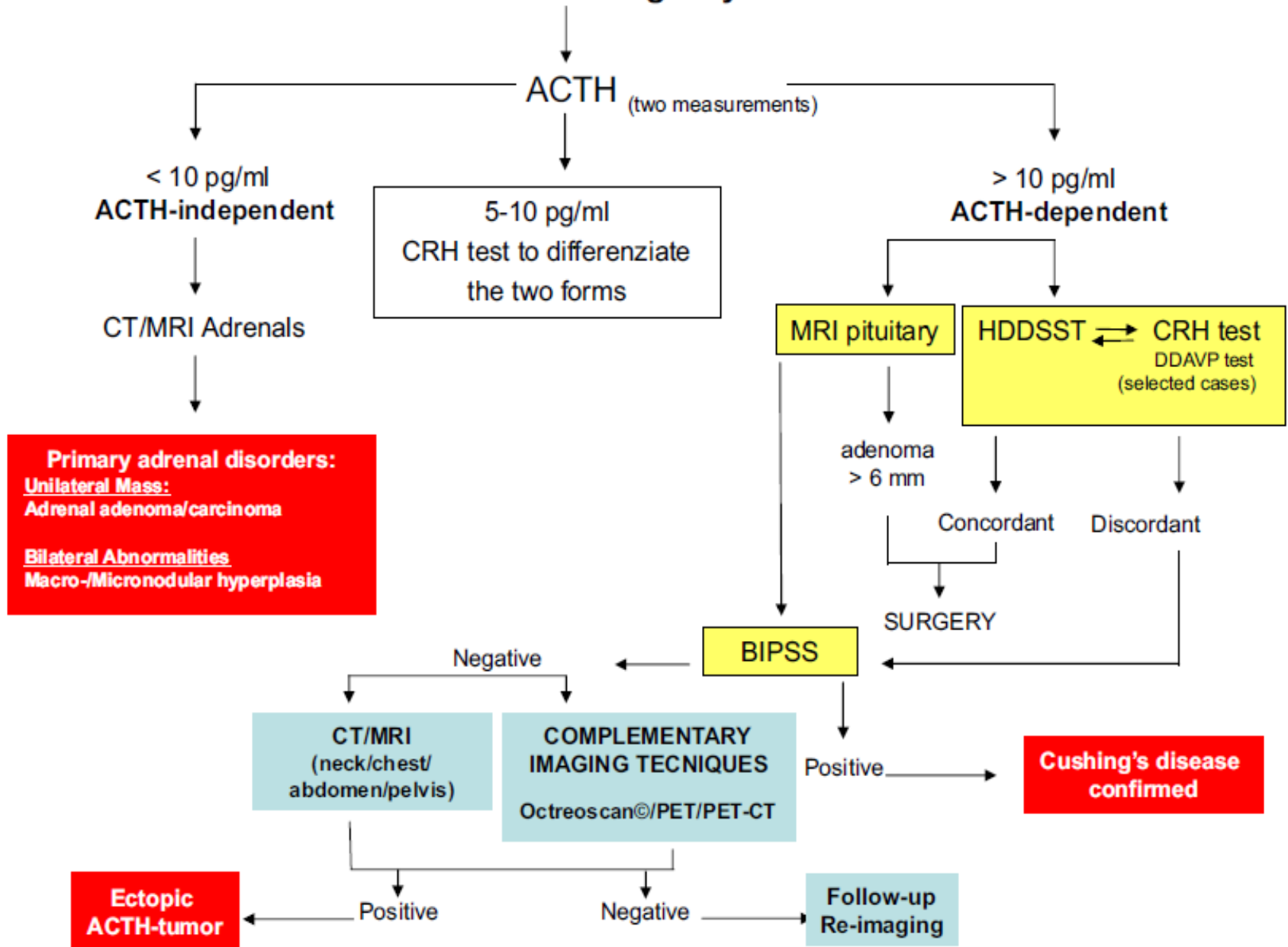
- ◉ Ser ordenado en el diagnóstico:
  - Clínica de hipercortisolismo
  - Confirmar el hipercortisolismo
  - Diagnóstico radiológico
- ◉ Suelen ser tumores pequeños
- ◉ No olvidar la causa más común “uso de corticoides”
- ◉ Existirá una hiperplasia suprarrenal “no confundir”







# Confirmed Cushing's syndrome



# Diagnóstico ACTH dependiente

- ⊙ Enfermedad de Cushing
- ⊙ Síndrome de ACTH o CRH ectópica
  
- ⊙ Pruebas para diferenciar:
  - Prueba de supresión con dosis altas de dexametasona 8 mg (S 97%, E 100%)
  - Prueba de estimulación con CRH  
(ACTH S 86%, E 95%, Cortisol S 91%, E 95%)
  - Secreción de otras hormonas por el tumor

# Diagnóstico radiológico

- ◎ Convencional:

- Resonancia magnética o TAC

- ◎ Apoyo diagnóstico:

- Cateterismo de senos petrosos

- ◎ ACTH ectópico:

- Gammagrafía con octreótide

- Tomografía por emisión de positrones (PET)

- Eco tiroidea y ecoendoscopia de páncreas

# Tratamiento

- ◎ Primera línea: “Quirúrgico”: extirpación del tumor secretor de acth: La cirugía por vía trasesfenoidal puede ser curativa en el 90% de los casos de microadenomas y en el 50% de los macroadenomas
- ◎ Médico:
  - Inhibidores de enzimas adrenales:  
Ketokonazol, metirapona etc
  - Análogos de la somatostatina:  
Octreótida, lanreótida, Pasireótida
  - Adrenalectomía: quirúrgica, médica (Mitotano).

# Tumores productores de TSH

## TSHomas

# Generalidades

- ◉ Son infrecuentes
- ◉ Suelen ser grandes y muchos invasivos
- ◉ Pueden cosegregar GH, PRL y ocasionalmente, ACTH
- ◉ Clínica
  - Relacionada con el tamaño
  - Síntomas de hipertiroidismo
  - Algunos pueden presentarse como acromegalia o hiperprolactinemia

# Diagnóstico y tratamiento

- ◎ Sugieren el diagnóstico una T4, T3 y una Subunidad alfa elevada y una TSH alta o inapropiadamente normal y un tumor hipofisario
- ◎ Test de TSH tras TRH se encuentra disminuido
  
- ◎ La cirugía es el tratamiento de primera línea
- ◎ Radioterapia coadyuvante
- ◎ Análogos de somatostatina

# Tumores productores de gonadotropinas



# Generalidades

- ⊙ La mayoría de los tumores no funcionantes se originan en células del gonadotropo
- ⊙ Sólo un pequeño subgrupo eleva las concentraciones de gonadotropinas y subunidad alfa y se detectan por el gran tamaño o incidentalmente
- ⊙ Los productores de FSH “hiperestimulación ovárica”
- ⊙ Los productores de LH en los hombres “elevación de la testosterona y acné con piel grasa”

# Diagnóstico y tratamiento

- ⊙ La mayoría se interpretaran como no funcionantes
- ⊙ La elevación de LH y FSH se debe de interpretar dependiendo del momento fisiológico
- ⊙ Como siempre la subunidad alfa sugiere un tumor hipofisario
- ⊙ El tratamiento es la cirugía y/o radioterapia