

Novedades seleccionadas

Estudios recientemente publicados en prestigiosas revistas internacionales, redactados por los médicos que integran la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), brazo periodístico de SIIC.

Cada trabajo de Novedades seleccionadas ocupa alrededor de una página.

8 - Estudian las Características de la Secreción Diaria de GH en Humanos

Surya S, Symons K, Rothman E, Barkan A

Pituitary 9(2):121-125, 2006

Las hormonas hipofisarias se secretan en forma pulsátil. Una de ellas, la hormona del crecimiento (GH), tiene dos formas rítmicas de secreción: una periódica circadiana o nictemeral y otra episódica pulsátil. La forma periódica se refiere al aumento en la secreción hormonal que aparece ni bien iniciado el sueño, cerca de la medianoche, y en estrecha relación con el sueño de ondas lentas. La forma episódica se refiere a las descargas aleatorias que ocurren durante la vigilia. El origen de este patrón de secreción es desconocido.

Con respecto a la forma periódica se sabe que no está influenciada ni por el cortisol ni por la grelina y se mantiene invariable a pesar de la administración de octeotride o IGF-1. En horas nocturnas, durante el sueño, se demostró que la respuesta secretoria frente a los estímulos de la hormona liberadora de GH (GHRH), está aumentada. Se cree que en este período se incrementa la sensibilidad de la glándula frente a este estímulo.

La forma episódica se caracteriza por ser independiente de las fluctuaciones plasmáticas de la grelina y de estímulos externos como la ingesta o la actividad física. Está representada por pulsos de secreción (entre 6 y 10 pulsos diarios) que aparecen durante la vigilia y que son suprimidos por la infusión de altas dosis de inhibidores de la secreción de GHRH.

La secreción de GH varía de acuerdo al sexo. Las mujeres presentan pulsos mayores de secreción durante la vigilia y menor secreción nocturna con respecto a los hombres.

Los autores realizaron el presente estudio con el fin de dilucidar el patrón de secreción de 24 horas de la GH.

Se estudiaron en forma retrospectiva los perfiles de secreción hormonal de 93 individuos (67 hombres, 26 mujeres) sanos, bien nutridos, sin obesidad ($IMC \leq 26 \text{ kg/m}^2$). Estos sujetos habían participado de diversos estudios clínicos entre los años 1985 y 2005, pero no ingerían ningún tipo de medicación. Se les extrajo sangre en forma periódica durante 24 horas (cada 10, 15 o 20 minutos). Todos realizaron sus ingestas alimentarias en el mismo horario: 7 de la mañana, 12 del mediodía y 5 de la tarde.

Tanto en hombres como en mujeres se presentaron tres ondas de secreción pulsátil de GH y en ambos sexos la mayor secreción ocurrió a medianoche. En los hombres los valores promedio fueron: a medianoche $5.5 \pm 0.8 \mu\text{g/l}$, al mediodía $1.3 \pm 0.4 \mu\text{g/l}$ y a las 6 de la tarde $1.5 \pm 0.4 \mu\text{g/l}$; en tanto, en las mujeres las ondas se presentaron de la siguiente forma: $4.05 \pm 0.8 \mu\text{g/l}$ a medianoche, $1.78 \pm 0.5 \mu\text{g/l}$ a las 11 de la mañana y $2.5 \pm 0.6 \mu\text{g/l}$ a las 4 de la tarde.

Con los datos del estudio se pudo demostrar que la secreción normal de GH ocurre en forma pulsátil con tres oleadas de secreción principales. Estos resultados difieren de estudios previos que informaban un patrón de secreción con dos modalidades principales: episódico y periódico. Según los autores, los trabajos anteriores adolecían de fallas metodológicas que en el presente estudio se corrigieron a través del cálculo horario de la secreción de GH, la corrección de las variaciones interindividuales en la producción de esta hormona y la transformación logarítmica de las proporciones.

Estudios previos habían determinado que la secreción de GH variaba según el sexo. Los hombres presentaban mayor secreción nocturna mientras que en las mujeres ocurría lo inverso. Sin embargo, el presente estudio no encontró diferencias en el patrón

de secreción en cuanto al sexo. Al comparar las poblaciones de mujeres y hombres se encontró igual patrón de secreción (en forma de tres pulsos u oleadas principales y con mayor secreción nocturna que diurna en ambos sexos). Contrariamente a lo informado en estudios previos no se encontró relación entre la secreción de GH y la ingesta. Los autores reconocen que la mejor manera de evaluar esta relación sería a través del dosaje de los niveles de GH durante el ayuno para luego compararlos con los valores posteriores a la ingesta. Desafortunadamente no se contó con suficientes muestras de GH cuando los pacientes estaban en ayunas, por lo que este análisis no pudo realizarse.

Tampoco se encontró relación entre la actividad física o el estrés y la secreción de GH.

Los autores sugieren que este modo de liberación de la GH, pulsátil y en forma de tres oleadas diarias principales, puede influir en la regulación de múltiples procesos fisiológicos a nivel de distintos tejidos, tanto en hombres como en mujeres. Se ha demostrado que la GH interviene en la regulación del crecimiento somático, de las enzimas del citocromo P450 y del metabolismo.

Establecer el origen neuroendocrino de esta forma de secreción es esencial para explorar los usos futuros de la GH.

El estudio demostró que el ritmo de secreción de la GH es más complejo de lo que se conocía en base a los resultados de trabajos anteriores. De acuerdo con el presente trabajo, la hormona se libera principalmente en forma de tres oleadas diarias (una nocturna y dos diurnas) y de manera similar tanto en hombres como en mujeres. No se pudo aclarar su relación con la ingesta, para lo cual sería necesario llevar a cabo estudios de mayores dimensiones con dosajes de GH en ayunas.

 Información adicional en www.siic.salud.com/dato/dato051/06n23004.htm

9 - Diagnóstico y Tratamiento de los Tumores Secretores de Prolactina en Hombres

Ciccarelli A, Guerra E, Lombardi G y colaboradores

Pituitary 8(1):39-42, 2005

El tipo más común de tumor hipofisario es el prolactinoma (40%-45%). Es relativamente infrecuente en hombres y suele presentarse más a menudo en mujeres de entre 20 y 50 años (relación mujer/hombre: 10/1). La frecuencia se torna similar entre mujeres y hombres luego de los 50 años. Las primeras suelen presentar microadenomas asociados con el síndrome de amenorrea-galactorrea, pero en el sexo masculino la presentación de la hiperprolactinemia es polimorfa. Los síntomas más frecuentes en hombres son la impotencia y disminución de la libido. Sin embargo, suele arribarse al diagnóstico debido a los signos de compresión por parte del tumor. La disminución de la libido o de la potencia sexual suele ser subestimada por la mayoría de los pacientes, por lo que la edad media al momento del diagnóstico es 10 años mayor en hombres que en mujeres. Debido a este retraso en detectar la enfermedad, en los hombres suele observarse mayor incidencia de macroadenomas con defectos del campo visual e hipopituitarismo como presentación inicial. No resulta claro si esto tiene correlación con el retraso en el diagnóstico o con diferencias de género respecto de la patogenia tumoral. Además, un subgrupo de hombres puede presentar

prolactinomas de rápido crecimiento con elevación de marcadores de proliferación celular.

Aún debe aclararse la causa de la preponderancia de tumores de mayor tamaño en hombres y no se ha descartado en ellos una evolución más agresiva de la enfermedad.

Delgrange y col. mostraron que la diferencia entre sexos respecto del diámetro tumoral se observa incluso en pacientes más jóvenes. Además, el potencial de crecimiento de los macroprolactinomas parece superior en hombres que en mujeres, dada la preponderancia de tumores agresivos como prolactinomas gigantes, invasivos y malignos en los primeros. Por último, los prolactinomas en hombres presentan índices de proliferación más elevados (Ki-67 y PCNA) en comparación con tumores similares en mujeres.

Estos datos deben interpretarse con precaución ya que las manifestaciones clínicas de hiperprolactinemia suelen ser insidiosas y la duración de la fase asintomática puede ser importante ya que el eje reproductivo masculino parece ser más resistente a la hiperprolactinemia.

Muchos pacientes con hiperprolactinemia leve y hasta 30% de los sujetos con prolactinomas pueden presentar niveles normales de testosterona. Por lo tanto, no existe un marcador clínico objetivo en los hombres para identificar el inicio de la enfermedad.

En contraste, en las mujeres la duración de los síntomas refleja la duración de la enfermedad, ya que el inicio de los trastornos menstruales y de la galactorrea suelen presentarse con mínimas elevaciones de la prolactina. Es frecuente en las mujeres que el tamaño tumoral no tenga correlación con la duración de la enfermedad y el frecuente pequeño tamaño de los prolactinomas no se debe a la precocidad del diagnóstico.

Luego del tratamiento con cabergolina, Colao y col. observaron mayor normalización de los niveles de prolactina en pacientes con microprolactinomas que con macroprolactinomas, independientemente del sexo o de la dosis. Además, no hallaron diferencia entre la prevalencia y gravedad de los signos neurológicos. Sólo tuvieron correlación con mayores niveles de prolactina los tumores más grandes en el sexo masculino. Otro estudio en hombres con adenoma hipofisario secretor de prolactina mostró similar porcentaje de normalización de prolactina en pacientes con microprolactinoma (80%) y macroprolactinoma (75.6%), con reducción marcada del tamaño tumoral (> 30%). Estos resultados descartaron la hipótesis de que los hombres presentan tumores más agresivos que responden menos a la farmacoterapia que las mujeres.

La prolactina modula el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Los receptores para prolactina están presentes en todos los estadios del ciclo del epitelio seminífero, la superficie de las células de Sertoli y de Leydig y en todas las fases de la espermatogonía y espermatozoides en las ratas macho.

Las acciones de la prolactina sobre las células de Leydig comprenden el mantenimiento de la morfología celular y el aumento del número de receptores de LH. Además, junto con LH, reduce la actividad de aromatasas y aumenta la esteroidogénesis.

En las células de Sertoli, la prolactina aumenta el número de receptores de FSH. Se han informado varios efectos sobre los espermatozoides como aumento de la unión de calcio, transporte de espermatozoides, incremento del metabolismo energético, movilidad, unión al ovocito y reducción del tiempo requerido para lograr la capacitación. Esto significa que la prolactina interviene en el proceso de la espermatogénesis y que se requieren niveles séricos normales de la hormona para una adecuada función testicular.

En contraste, la hiperprolactinemia tiene múltiples efectos negativos sobre el eje gonadal. Los niveles elevados de prolactina suprimen la secreción de GnRH, por lo que disminuye la síntesis de gonadotropinas y testosterona. En ciertos casos la hiperprolactinemia induce hipogonadismo clínico a pesar de niveles normales de FSH, LH y testosterona. Los hombres con prolactinomas presentan gran variación diurna de la testosterona. Por lo tanto, los valores matutinos normales no garantizan niveles normales durante todo el día. También se ha sugerido menor conversión de testosterona a dihidrotestosterona (DHT). En dicho caso, el hipogonadismo asociado con la hiperprolactinemia podría resultar no sólo de la disminución de la testosterona sérica. De

hecho, la terapia de reemplazo con testosterona puede no revertir la pérdida de la libido típica de hombres con prolactinoma hasta que se normalice el nivel de prolactina mediante la administración de un agonista dopaminérgico.

Otro mecanismo para explicar la supresión de la función gonadal en hombres con prolactinoma es el efecto directo de la masa tumoral sobre las células gonadotropas. Los adenomas grandes suelen provocar deficiencia de hormonas de la hipófisis anterior como las gonadotropinas. No obstante, el efecto de masa tumoral es menos importante que la hiperprolactinemia en el hipogonadismo. No hay diferencia significativa en la prevalencia del déficit de testosterona entre microprolactinomas y macroprolactinomas antes o después del tratamiento médico.

La hiperprolactinemia modifica la calidad del líquido seminal mediante diferentes mecanismos; provoca la detención de la espermatogénesis y alteración de la motilidad o calidad del espermatozoides con características citológicas similares a las observadas en el testículo prepuberal.

En un estudio prospectivo de 5 años de duración en 219 pacientes con hiperprolactinemia, la cabergolina normalizó luego de sólo 6 meses los niveles de prolactina sin diferencias entre hombres y mujeres. No obstante, hasta la fecha existen pocos datos disponibles respecto de la recuperación de la función de los espermatozoides en hombres con prolactinoma.

Los autores han estudiado en forma intensiva las alteraciones de la calidad del semen en sujetos con hiperprolactinemia y su recuperación luego de la terapia con cabergolina. Como resultado, observaron un incremento significativo del número, motilidad, progresión y morfología luego de la administración de bromocriptina, quinagolida o cabergolina. Sin embargo, la mejoría del espermatozoides y de la función sexual fue más uniforme y precoz con cabergolina.

También investigaron los resultados del tratamiento con cabergolina a los 24 meses en hombres con hiperprolactinemia. Luego de dicho período, los niveles de prolactina se normalizaron en 75.6% de los pacientes con macroprolactinoma (dosis media: 1.5 mg/semana) y en 80% de aquellos con microprolactinoma (dosis media: 1 mg/semana). Los sujetos en quienes se normalizaron los niveles de prolactina presentaron mejoría significativa de los parámetros del semen. Luego de 6 y 12 meses de tratamiento con cabergolina, los parámetros persistieron alterados a pesar de la normalización de los niveles de testosterona. Luego de 24 meses de tratamiento, todos los parámetros fueron similares a los controles (volumen seminal, recuento de espermatozoides, motilidad y progresión). El volumen del espermatozoides y el número de espermatozoides se normalizaron en todos los pacientes y se alcanzaron niveles normales de testosterona durante los primeros 12 meses. La motilidad y la progresión se normalizaron en más del 80% de los casos luego de 24 meses de tratamiento.

En un estudio abierto longitudinal, los autores investigaron la potencia sexual en sujetos con hiperprolactinemia. Se observaron valores anormales de tumescencia peneana nocturna (TPN) en todos los pacientes con macroprolactinoma y en 80% de aquellos con microprolactinoma, con diferencia entre la percepción subjetiva presente en sólo la mitad de los pacientes y su demostración objetiva. El número de erecciones por noche tuvo correlación con los niveles de prolactina pero no de testosterona con la edad en comparación con los controles que presentaron correlación con la edad y los niveles de testosterona y prolactina. Luego de 6 meses de tratamiento con cabergolina se observó una clara mejoría de los resultados de TPN en pacientes en quienes se normalizó la prolactina aun sin la normalización de los niveles de testosterona. Los sujetos en quienes no se normalizaron los niveles de prolactina sólo presentaron una modesta mejoría.

La prolactina regula el desarrollo, crecimiento y diferenciación de la próstata, con efectos independientes de los andrógenos. La hormona puede estimular la proliferación y secreción e incrementar la supervivencia del epitelio prostático. Recientemente se evaluaron los efectos de la hiperprolactinemia y de su control con cabergolina sobre la estructura prostática en hombres jóvenes con prolactinoma. Como resultado se observaron niveles séricos menores de testosterona y DHT y mayores de prolactina en los

pacientes en comparación con los controles. El volumen de la próstata fue menor en los hombres con hiperprolactinemia que en sujetos normales. La normalización de los niveles de prolactina, testosterona y DHT luego de 24 meses de tratamiento con cabergolina se asoció con una normalización del tamaño de la próstata sin modificación de su estructura.

La presentación clínica de la hiperprolactinemia en hombres es polimorfa. El tratamiento con agonistas dopaminérgicos normaliza los niveles de prolactina en la mayoría de los pacientes y reduce el tamaño tumoral aun en aquellos que no alcanzan valores normales de prolactina. Luego del tratamiento prolongado con cabergolina, la normalización de los niveles de la hormona es seguida de la recuperación de una adecuada potencia sexual y de una adecuada calidad del semen.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat051/06n23005.htm

10 - El Hipopituitarismo es una Condición Clínica Frecuente

Aimaretti G, Ghigo E

Pituitary 8(3-4):271-272, 2005

De acuerdo con lo informado en diferentes estudios, las lesiones cerebrales son una causa frecuente de hipopituitarismo. Además, el riesgo de que ello ocurra sería mucho más elevado de lo que se creía previamente, lo cual representa un problema clínico muy importante. Sin embargo, el hipopituitarismo relacionado con una lesión cerebral no es diagnosticado en forma adecuada, lo cual se debería a la ausencia de toma de conciencia por parte de los profesionales. En consecuencia, es imprescindible informar adecuadamente a la comunidad médica, especialmente a aquellos profesionales con mayores probabilidades de atender a un paciente con este tipo de lesión.

La adecuada información facilitará la detección sistemática de los individuos en riesgo de presentar hipopituitarismo no diagnosticado. De acuerdo con los datos epidemiológicos actuales, existen cientos de pacientes no diagnosticados que sufren los efectos deletéreos de la enfermedad sobre la calidad y expectativa de vida. La estrategia que se describirá a continuación probablemente sea la más apropiada para incrementar la toma de conciencia del problema entre los profesionales que se ocupan de los pacientes que han sufrido una lesión cerebral.

Debe existir un nivel activo de colaboración a nivel local entre las áreas de endocrinología, neurocirugía y rehabilitación, con reuniones que fomenten la relación y comunicación entre los especialistas. Las sociedades profesionales de endocrinología deberían organizar un servicio de asesoría para los centros de rehabilitación. Esto permitirá la colaboración activa y multidisciplinaria y el apoyo de los grupos que carecen de servicios locales de endocrinología.

Es necesario aumentar la cantidad de programas de educación continua acerca del hipopituitarismo inducido por la lesión cerebral traumática mediante estrategias accesibles para los endocrinólogos, neurólogos, neurocirujanos, fisiatras y traumatólogos. Además, se debe proveer información a las organizaciones de pacientes para acceder tanto a éstos como a sus familiares. De este modo, los pacientes y sus familiares serán capaces de reconocer los signos y síntomas del hipopituitarismo lo cual aumentará la cantidad de personas adecuadamente tratadas.

Es importante continuar los esfuerzos para definir más claramente la población en riesgo de padecer hipopituitarismo inducido por lesión cerebral traumática. La publicación de estudios será crucial para elevar el nivel de conciencia y recordarles a los profesionales la prevalencia de este disturbio. Además, ayudará a aumentar la cantidad de pacientes que reciban los beneficios del reemplazo hormonal. Los investigadores deberían publicar sus estudios en ámbitos accesibles para los especialistas en

traumatismo cerebral. Por último, el monitoreo de los resultados de los estudios de eficacia a medida que estén disponibles permitirá evaluar en qué medida la terapia de reemplazo hormonal es útil para mejorar los síntomas que presentan los pacientes con hipopituitarismo inducido por lesión cerebral traumática.

Ahora se sabe que el hipopituitarismo es una condición clínica mucho más frecuente de lo que se creía, lo cual tiene consecuencias importantes para los sujetos que padecen un hipopituitarismo no diagnosticado. La magnitud de este problema probablemente suscitará un aumento del interés en su fisiopatología, diagnóstico y tratamiento y, en consecuencia, permitirá la revisión de las modalidades terapéuticas actuales específicas para cada grado de hipopituitarismo por parte de la comunidad endocrinológica. Los endocrinólogos deberían tomar conciencia de que la neuroendocrinología clínica no es sólo una ciencia de enfermedades extrañas. Esto permitirá elevar la categoría de la endocrinología en el ámbito de la medicina.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat051/06n23006.htm

11 - Aumento de la Mortalidad en Mujeres con Cirugía por Adenoma Hipofisario no Funcionante

Lindholm J, Nielsen E, Stochholm K y colaboradores

Clinical Endocrinology 65(1):51-58, Jul 2006

La primera cirugía transcraneal para adenoma hipofisario fue realizada en 1905, y en 1907 se introdujo la cirugía transfenoidal (TE). A partir de entonces, la neurocirugía constituyó el tratamiento de rutina, a menudo seguida por radioterapia (RT). En 1914 fueron descritos los síntomas clínicos y la evolución desfavorable del hipopituitarismo no tratado.

Sólo recientemente se ha estudiado en forma sistemática la supervivencia en el hipopituitarismo y la mayoría de los estudios han demostrado aumento de la mortalidad, aunque con resultados de difícil comparación.

Los autores estudiaron un grupo de pacientes con adenoma hipofisario no funcionante operados mediante cirugía TE para investigar la relación entre función hipofisaria y mortalidad.

Se revisaron todos los registros de individuos operados por vía TE por adenoma hipofisario supraselar entre 1985 y 1996. Fueron excluidos los pacientes con síndrome de Cushing o acromegalia, con concentraciones plasmáticas de prolactina (PRL) > 6.5 nmol/l o con tumor secretante de TSH.

En total fueron incluidos 160 pacientes, de los cuales 132 fueron operados en una ocasión, 25 dos veces, 2 en tres ocasiones y uno en 4. Se indicó RT sólo en caso de necesidad de terapia adicional debido a recurrencia tumoral y 18% de los pacientes recibieron RT adicional posquirúrgica. Dos de los sujetos con tumor hipofisario recibieron altas dosis de RT debido a cáncer rinofaríngeo.

Treinta y cinco pacientes presentaron síntomas agudos asociados con hemorragia o infarto hipofisario: parálisis facial, disminución de la agudeza visual o ceguera, cefalea grave, náuseas y vómitos, disminución del nivel de conciencia o temperatura > 40.5 °C no relacionada con infección. De estos 35 sujetos, 20 sufrieron el episodio agudo dentro de los 12 días previos a la cirugía y los restantes en el transcurso del año anterior a la intervención (en donde se halló un quiste o viejo hematoma). Un paciente presentó síntomas clásicos de apoplejía hipofisaria 8 años después de la remoción incompleta del adenoma, con hallazgos de hemorragia intraselar en la resonancia magnética nuclear (RMN).

Se consideró insuficiencia de GH en pacientes con panhipopituitarismo –función adrenocortical, tiroidea y gonadal subnormal–, con niveles de IGF-1 inferiores a lo normal, o en presencia de un pico subnormal de concentración plasmática de

GH durante una prueba de estimulación. En los sujetos en quienes la deficiencia de GH fue diagnosticada sólo por el nivel de IGF-1, la mediana de la concentración plasmática de este factor (8.7 nmol/l) fue 32% inferior al menor valor normal. Se evaluó la función adrenocortical mediante la prueba de ACTH o la de hipoglucemia con insulina; la función tiroidea con la determinación de la concentración plasmática de tiroxina total y la función de las células de Leydig mediante los niveles plasmáticos de testosterona. La presencia de insuficiencia hipofiso-ovárica fue definida con concentraciones plasmáticas de estradiol < 40 pmol/l en mujeres jóvenes y de FSH < 10 UI/l en > 50 años. Se consideró la presencia de diabetes insípida si el paciente requería terapia permanente con desmopresina.

En caso de deficiencia endocrina, se inició la sustitución con hidrocortisona, tiroxina, esteroides gonadales y desmopresina de acuerdo a cada caso y se consideró el tratamiento con GH.

La extensión supraselar del tumor se demostró en los pacientes mediante tomografía computarizada o RMN. En 56 pacientes en quienes se calculó el volumen de la hipófisis, éste osciló entre 1 180 y 42 600 mm³ (normal < 656 mm³).

Respecto de la evaluación neurooftalmológica, 9 pacientes estaban ciegos o no podían realizar una evaluación formal.

El tejido removido fue examinado mediante microscopio de luz y se halló tejido adenomatoso en 153 pacientes, y en el resto un quiste o un hematoma antiguo. El término adenoma no funcionante refleja la presentación clínica y los resultados del estudio endocrinológico.

En el análisis estadístico, la razón de mortalidad estándar (RME) fue calculada como el cociente muertes observadas/esperadas.

Durante un período de 12 años se realizaron neurocirugías TE debido a adenoma hipofisario supraselar endocrinológicamente inerte en 91 hombres (mediana de edad 56 años) y 69 mujeres (53.8 años). En total 35 pacientes presentaron apoplejía hipofisaria.

Aquí se consideran sólo los resultados de los pacientes que no experimentaron una apoplejía hipofisaria reciente (n = 140). Sólo se consideró la función de las células de Leydig ya que resultó difícil establecer qué mujeres recibían estrógenos-progestágenos antes de la cirugía. La función gonadal se encontró alterada con mayor frecuencia que la función adrenocortical, y ésta, más a menudo que la función tiroidea. La mediana de la concentración plasmática de PRL fue de 0.5 nmol/l.

De los pacientes, 30% presentaron funciones adrenocortical, tiroidea y gonadal normales luego de la cirugía, 26% tenían panhipopituitarismo, 23% deficiencia de un eje y 13% de dos ejes.

Las insuficiencias adrenocortical, tiroidea y gonadal estuvieron presentes por una mediana de tiempo de 12, 12 y 11 años, respectivamente. Tres de 5 pacientes con valores inferiores a 5 años habían recibido RT.

Las insuficiencias adrenocortical y tiroidea ocurrieron con significativa mayor frecuencia en hombres que en mujeres.

Antes de la cirugía, la función adrenocortical era subnormal en 17 pacientes (mediana de la concentración plasmática pico de cortisol: 306 nmol/l) pero se normalizó luego de la intervención (mediana de 625 nmol/l). La función tiroidea era subnormal en 29 sujetos antes de la cirugía pero se normalizó en 10 de ellos luego del tratamiento.

Los pacientes tratados con RT presentaban una incidencia significativamente mayor de insuficiencia hipofisaria. Por lo tanto, la función hipofisaria era normal en 16% de los pacientes, en comparación con 34% en quienes no recibieron RT. En 4% de los pacientes se detectó diabetes insípida.

Durante el período comprendido entre la primera cirugía y enero de 2005 (mediana de 12.4 años) fallecieron 41 pacientes frente a una cifra estimada de 34.7. Esto determina una RME de 1.18 (intervalo de confianza del 95% [IC] 0.87-1.60). Luego de la exclusión de 3 individuos que fallecieron dentro de los 60 días de la intervención, la RME fue de 1.10 (IC 0.8-1.5) y significativamente mayor en mujeres (1.97, IC 1.20-3.21) que en hombres (0.83, IC 0.55-1.26).

Ocurrieron 7 muertes en las mujeres con insuficiencia hipofisaria, frente a 3.6 muertes esperadas, lo que determinó una RME mayor que en hombres con hipopituitarismo. Para excluir un posible efecto de confusión de la RT sobre la supervivencia, los

autores repitieron los cálculos sin considerar los datos de 29 pacientes tratados con esta técnica. Los resultados fueron casi idénticos a los observados en el grupo completo.

En mujeres con hipogonadismo no tratado ocurrieron 6 muertes frente a 2.87 esperadas, con una RME de 2.09 (IC 0.94-4.65). La RME en mujeres sin hipogonadismo o con hipogonadismo tratado fue de 0.94 (IC 0.35-2.49) ya que ocurrieron 4 muertes frente a 4.28 muertes esperadas.

En hombres con hipogonadismo no tratado, la RME fue similar a la observada en hombres sin hipogonadismo o con hipogonadismo tratado: 0.76, IC 0.28-2.02 y 0.66, IC 0.39-1.11, respectivamente.

Se observó insuficiencia de GH en 95 pacientes, 50 de los cuales fueron tratados con la hormona. La relación entre hombres y mujeres fue idéntica en los 2 grupos. No obstante, en los pacientes que recibieron tratamiento con GH, la RT había sido administrada 4 veces más frecuentemente y mayor número de sujetos presentaban insuficiencia hipofisaria. Las RME fueron 0.5 (IC 0.16-1.56) y 0.88 (IC 0.52-1.48), respectivamente.

Si bien la hipersecreción de GH, ACTH y TSH suele asociarse con una presentación característica en cada caso, tanto clínica como bioquímica, éste no es el caso de los adenomas secretores de gonadotrofinas. Estos últimos constituyen un grupo poco definido de neoplasias hipofisarias. En particular, en las mujeres posmenopáusicas con niveles plasmáticos elevados de gonadotrofinas, resulta difícil la distinción entre adenoma hipofisario gonadotropo o no funcionante. No puede descartarse que algunos de los pacientes incluidos en este estudio tuvieran un adenoma gonadotropo. De hecho, 2 sujetos presentaban niveles plasmáticos de FSH elevados (> 100 UI/l).

Los autores definieron como prolactinomas a los tumores hipofisarios asociados con concentraciones plasmáticas de PRL > 6.5 nmol/l. Existen escasos datos publicados sobre la manera de clasificar un tumor sobre la base de la concentración plasmática de PRL. En tumores sellares no endocrinos puede ocurrir una leve hiperprolactinemia. Los niveles > 200 ng/ml reflejan la presencia de prolactinoma mientras que aquellos comprendidos entre 100 y 200 ng/ml resultan ambiguos. Los autores señalan que no pueden tener certeza de que ninguno de sus pacientes presentara prolactinoma. Sin embargo, sólo 3 tenían niveles de PRL superiores a 4.3 nmol/l.

La insuficiencia tiroidea y de las células de Leydig puede ser definida con relativa precisión ya que las concentraciones plasmáticas de las hormonas pertinentes son comparativamente estables. No obstante, se ven influenciadas por la edad, medicación, alteración de la unión a proteínas, enfermedad concurrente y peso.

La descripción de la insuficiencia hipofiso-ovárica es más precaria. En mujeres jóvenes los niveles plasmáticos de las hormonas sexuales están fuertemente influenciados por el ciclo menstrual. En ellas, los autores eligieron una concentración plasmática de estradiol algo baja como límite inferior normal. Esto podría determinar el diagnóstico de insuficiencia ovárica en un menor número de pacientes y podría explicar por qué se encontró hipogonadismo con mayor frecuencia en hombres que en mujeres. Debe determinarse si los bajos niveles plasmáticos de FSH en mujeres mayores constituyen un marcador racional de hipogonadismo. Además, actualmente no hay consenso sobre cómo debe definirse la deficiencia adrenocortical y de GH.

Por esto, los autores no pueden tener la certeza de que todos los tumores incluidos fueran de hecho endocrinológicamente inactivos, ni que los criterios empleados para hipopituitarismo fueran completamente apropiados.

Los investigadores no hallaron un efecto del tratamiento con GH sobre la RME en la deficiencia de la hormona. No se han publicado datos que sustenten que dicho reemplazo afecte la supervivencia en adultos con deficiencia de GH adquirida.

La RME fue mayor en mujeres con hipopituitarismo que en hombres, lo que sugiere una asociación entre la RME más elevada en el sexo femenino y dicha deficiencia hormonal.

Los autores afirman que actualmente parece difícil arribar a conclusiones sobre la mortalidad en el hipopituitarismo. Los

estudios publicados presentan diversidad de definiciones, criterios de inclusión y tratamientos.

En el presente estudio, los investigadores hallaron que la RME en el grupo de pacientes con hipopituitarismo no fue superior que en la población general, aunque se observó un incremento significativo en el sexo femenino. Los resultados sugieren que esto podría ser causado por sustitución hormonal subóptima en mujeres. Además, de acuerdo con los datos obtenidos, la sustitución con GH no parece ser beneficiosa en lo concerniente a la supervivencia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat051/06n23009.htm

12 - Glucagonoma: Un Desafío Diagnóstico

Cruz Bautista I, Lerman I, Orozco Topete R y colaboradores

Endocrine Practice 12(4):422-426, Jul 2006

Los glucagonomas son tumores raros de las células alfa de los islotes pancreáticos. Constituyen la tercera causa más frecuente de tumores neuroendocrinos después de los insulinomas y gastrinomas y, a menudo, son malignos al momento del diagnóstico. Ocasionalmente pueden ser parte del síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 1 o enfermedad de Von Hippel-Lindau. La prevalencia es similar en hombres y mujeres y es más frecuente en la sexta década de la vida. Al menos el 50% de los glucagonomas se asocian con lesiones metastásicas al momento del diagnóstico.

La historia natural de este tipo de tumores no es bien conocida, pero la detección temprana es importante dado el curso maligno de la enfermedad. Con frecuencia, el diagnóstico constituye un desafío debido a que algunos pacientes no reúnen las características del síndrome por glucagonoma: hiperglucemia leve, manifestaciones cutáneas de eritema necrolítico migrante e hipoproteinemia relacionada con la desnutrición. Los signos clínicos y los síntomas comprenden: pérdida de peso, anemia, estomatitis, enfermedad tromboembólica, trastornos gastrointestinales y neuropsiquiátricos, oncosquisis y dispareunia.

El objetivo de este artículo fue plantear las dificultades diagnósticas de glucagonoma mediante la presentación de un caso clínico. Asimismo, se procedió a una revisión bibliográfica.

Se presenta el caso de un hombre de 54 años previamente sano, sin antecedentes relevantes personales o familiares de enfermedades endocrinas, que consultó por estomatitis recurrente dolorosa de 5 años de duración y glositis de causa desconocida. Durante los últimos dos años, tuvo una pérdida de peso de 11.5 kg, con la consiguiente desnutrición. Concomitantemente, presentó máculas pruriginosas recurrentes en el cuero cabelludo y máculas eritematosas en la región escrotal y el periné que gradualmente migraron a las extremidades distales y se volvieron bullosas y dolorosas. Las lesiones cutáneas mostraban ruptura espontánea y curaban con áreas residuales de hiperpigmentación. En ocasiones estas lesiones presentaron sobreinfecciones bacterianas o fúngicas que se trataron adecuadamente. Se diagnosticó psoriasis por las características clínicas e histopatológicas después de la evaluación por diversos dermatólogos. El paciente recibió numerosos tratamientos sin resultado, como complementos vitamínicos, coriodermina (un factor derivado de la placenta que inhibe los episodios de psoriasis mediante la regulación de la tasa de reproducción de las células epidérmicas) y ozonoterapia.

Un dermatólogo derivó al paciente a la institución donde ejercen los autores, con un diagnóstico presuntivo de eritema necrolítico migrante. El examen físico mostró glositis, estomatitis y lengua geográfica; máculas anulares eritematosas, vesículas y erosiones que comprometían el área perineal y las extremidades distales y edema bilateral en las piernas no doloroso (la ecografía Doppler demostró trombosis venosa profunda, distal y bilateral).

En cuanto a los datos de laboratorio, la glucemia fue de 94 mg/dl, la albúmina de 3 g/dl, la hemoglobina de 12.3 g/dl y la eritrosedimentación de 22 mm en 1 hora. Los resultados de las pruebas bioquímicas, hematológicas, hepáticas y renales fueron normales. Entre los diagnósticos diferenciales de las lesiones cutáneas se incluyó el glucagonoma. El nivel sérico de glucagón en ayunas fue de 490 pg/ml (46-186 pg/ml) y las concentraciones séricas de polipéptido intestinal vasoactivo, polipéptido pancreático, corticotrofina e insulina fueron normales. La ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear de la región abdominal mostraron un tumor localizado en el páncreas distal. No se observaron metástasis hepáticas.

El paciente fue sometido a una pancreatometomía distal con remoción completa del tumor y esplenectomía. La neoplasia de 5 x 6.8 cm presentó bordes bien definidos y un color rosado a canela, característico de los tumores neuroendocrinos. Las características microscópicas mostraron un tumor con un patrón de crecimiento trabecular y sólido y abundantes vasos sanguíneos. Las células monótonas presentaron núcleos redondeados y cromatina granular y fueron inmunorreactivas al glucagón. Las manifestaciones dermatológicas desaparecieron completamente después de dos días de la cirugía. El paciente fue dado de alta luego de 5 días de terapia anticoagulante, una dieta hiperproteica y la administración de complementos vitamínicos y de cinc. Se produjo una resolución completa de todos los síntomas y los niveles de glucagón retornaron a los valores normales (47 pg/ml).

Comentan los autores que, como se demuestra con el caso presentado, el diagnóstico de glucagonoma constituye un desafío clínico. El paciente reunió la mayoría de las características del síndrome de glucagonoma excepto la diabetes o hiperglucemia leve (encontrada en el 75% de los casos) y la diarrea causada por la hipersecreción de gastrina, polipéptido intestinal vasoactivo o serotonina. Al igual que lo ocurrido en otros casos similares, el paciente fue sometido a diversos tratamientos sin resultados satisfactorios y a diagnósticos erróneos como el de psoriasis.

En la mayoría de los enfermos con glucagonoma las características clínicas e histológicas de las lesiones cutáneas avalan el diagnóstico de eritema necrolítico migrante, especialmente con el clásico patrón de lesiones periorificiales o acrales recurrentes y distribución anular y migrante. Las manifestaciones mucocutáneas (como en el caso presentado) pueden preceder el diagnóstico de la neoplasia pancreática por varios años. Después de la remoción del tumor, las alteraciones clínicas (especialmente la glositis, la estomatitis y el eritema necrolítico migrante) tienden a desaparecer, probablemente como consecuencia de la reducción de los niveles plasmáticos de glucagón. Una respuesta clínica similar se observó después de la administración del antagonista del glucagón. El eritema necrolítico migrante es un trastorno cutáneo raro que consiste en áreas de eritema migrante, que se localizan principalmente en las ingles, extremidades, muslos, nalgas y periné, con formación de ampollas y curación con hiperpigmentación residual. Comúnmente se encuentran queratitis angular, glositis y estomatitis. Se cree que el trastorno cutáneo es debido a la hipoproteinemia secundaria (especialmente deficiencia de histidina y triptófano) y desnutrición, que lleva a la depleción de proteínas epidérmicas y necrólisis.

Histológicamente, las lesiones se caracterizan por paraqueratosis con pérdida de la capa granular, necrosis y separación de la epidermis superficial con vacuolización de los queratinocitos, queratinocitos disqueratósicos y neutrófilos en la epidermis superficial. Los diagnósticos diferenciales comprenden: psoriasis, eritema necrolítico acral asociado con infección por el virus de la hepatitis C, pseudoglucagonoma asociado con malabsorción intestinal (enfermedad celiaca), cirrosis, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis, lesiones malignas, acrodermatitis enteropática, deficiencia de ácidos grasos esenciales, lupus eritematoso crónico anular, farmacodermias, dermatitis de contacto y otros síndromes de deficiencias nutricionales como deficiencias vitamínicas y minerales (vitaminas B₂, B₆, B₁₂ y cinc). Los métodos de diagnóstico por imágenes como

ecografía, tomografía computarizada, resonancia magnética nuclear, angiografía, ecografía endoscópica y centellograma para receptores de somatostatina son útiles para establecer la localización del tumor y la exclusión de compromiso metastásico.

Debido a la poca frecuencia de los glucagonomas, no se ha establecido la sensibilidad y especificidad de los métodos de diagnóstico por imágenes. Los glucagonomas generalmente metastatizan en el hígado, ganglios linfáticos regionales y hueso. En los casos de metástasis, la quimioembolización puede ser útil para controlar los síntomas. La potencia antiproliferativa de la somatostatina y sus análogos en modelos tumorales experimentales promovió su utilización en pacientes con tumores endocrinos metastásicos que no responden a los protocolos quimioterapéuticos convencionales. El caso presentado no tenía enfermedad metastásica, aunque es necesario un seguimiento estricto.

En conclusión, el diagnóstico de glucagonoma con frecuencia es tardío. Las demoras diagnósticas se deben no sólo a las presentaciones inusuales o a la falta de sospecha clínica, sino también a la ausencia de algunas de las características del síndrome por glucagonoma. Los médicos deben estar alertas a las manifestaciones iniciales inusuales de este tipo de tumor y a la posibilidad de que no se presente el espectro completo de características del síndrome por glucagonoma.

 Información adicional en www.siiisalud.com/dato/dat051/06n23014.htm

13 - Los Adenomas Hipofisarios Aislados Familiares Podrían Representar una Nueva Entidad

Daly A, Jaffrain-Rea M, Beckers A y colaboradores

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
91(9):3316-3323, Sep 2006

Los adenomas pituitarios pueden presentarse en el contexto de síndromes familiares tales como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1) y el complejo de Carney (CC). La primera obedece a una mutación en el gen *MEN-1* en el cromosoma 11q13 que codifica la proteína menina. Se considera que hay adenomas de hipófisis en aproximadamente el 40% de los pacientes con MEN-1. Aunque pueden ocurrir diversos fenotipos, los prolactinomas son los tumores más comunes. Se describieron más de 350 mutaciones en el gen *MEN-1* pero alrededor del 10% de los sujetos con el síndrome no las presentan, un fenómeno que sugiere anomalías en otras regiones del gen o en otros genes regulatorios.

El CC obedece en más del 50% de los casos a una mutación en el gen que codifica la subunidad regulatoria tipo 1A de la proteinquinasa A (PRKAR1A) en el 17q24; un hallazgo característico en los individuos con CC es la hiperplasia multifocal de células somatomotrofas de forma tal que casi un 75% de estos pacientes tiene elevación subclínica de la hormona de crecimiento (GH), del factor de crecimiento 1 similar a insulina (IGF-1) y de la prolactina; en cambio, se observa acromegalia en menos del 10% de los casos.

El adenoma somatotropo familiar aislado (*isolated familial somatotropinoma*, IFS) se define en presencia de al menos dos casos de acromegalia o gigantismo en una familia en ausencia de MEN-1 o CC. Hasta la fecha se describieron 108 enfermos pertenecientes a 46 familias. Posiblemente, el IFS obedezca a una anomalía en el cromosoma 11q13.3. Además, en la literatura médica existen numerosos casos de adenomas hipofisarios aislados que también ocurren en familias. No obstante, las características de estas familias se conocen poco. En este trabajo internacional, multicéntrico y retrospectivo se comparan familias con adenomas hipofisarios aislados familiares (*familial isolated pituitary adenomas*, FIPA) no asociados con MEN-1 o con CC. El objetivo

principal del estudio es determinar las características de los FIPA, fundamentalmente en comparación con una población de enfermos con tumores hipofisarios esporádicos.

En la investigación retrospectiva se identificaron FIPA (con uno o más miembros con tumores de hipófisis anterior sin indicios de síndromes específicos) entre 1970 y 2004; el estudio se realizó en 22 centros de Bélgica, Francia, Italia y los Países Bajos. La información de los pacientes se recogió a partir de una base de datos centralizada en la Universidad de Lieja, Bélgica. Se tuvieron en cuenta datos demográficos, clínicos, genealógicos y radiográficos. También se incluyeron familias de pacientes diagnosticados antes de 1970.

Los adenomas de hipófisis se clasificaron como prolactinomas; tumores productores de GH, tumores no secretantes (NS), neoplasias productoras de ACTH y tumores liberadores de TSH. Los tumores productores de gonadotropinas con niveles plasmáticos altos de FSH se incluyeron en el grupo NS. El síndrome MEN-1 se excluyó por la presencia de niveles normales de calcio y de PTH; en un subgrupo de pacientes también se demostró una concentración normal de gastrina, péptido intestinal vasoactivo y polipéptido pancreático. Los individuos con acromegalia fueron sometidos a ecocardiografía para descartar mixoma cardíaco, relacionado con el CC.

Antes de 1986 se realizó tomografía computarizada con contraste de la silla turca, mientras que después de esa fecha los pacientes fueron estudiados con resonancia magnética nuclear. Los microadenomas tuvieron 10 mm o menos, los macroadenomas más de 10 mm y los adenomas gigantes fueron tumores de más de 40 mm. Se compararon las características familiares y tumorales de los FIPA y de los casos esporádicos, sin MEN-1 y sin CC, tratados en Bélgica y en Italia. La serie de enfermos con adenomas esporádicos de hipófisis estuvo integrada por 2 600 sujetos y cada paciente del grupo familiar se comparó con otros dos con el mismo fenotipo tumoral seleccionados aleatoriamente entre los casos esporádicos. Se tuvo en cuenta que los grupos familiares y esporádicos fuesen comparables en términos del año en el momento del diagnóstico (con la finalidad de evitar sesgo asociado con los avances tecnológicos en la metodología diagnóstica).

Setenta y cuatro tumores de 83 pacientes sometidos a cirugía se analizaron con inmunohistoquímica para la detección de LH, FSH, TSH, GH, prolactina, ACTH y subunidad alfa. Los adenomas secretores de GH fueron puros, secretores de GH y prolactina o de GH y glicoproteína. Siempre que fue posible se realizó un estudio genético para detectar mutaciones en el gen *MEN-1* y en el gen *PRKAR1A*.

Se identificaron 64 familias con 138 individuos con tumores hipofisarios aislados. Los FIPA representaron del 1.9% al 3.2% de la población con estas neoplasias. Los sujetos con FIPA fueron seguidos en promedio 9.6 años. El grupo con tumores esporádicos incluyó 288 pacientes con adenomas hipofisarios no familiares y no asociados con MEN-1 o con CC. La distribución por sexo fue semejante en el grupo de FIPA y en el de tumores esporádicos. Casi el 75% de los adenomas fueron prolactinomas y tumores secretores de somatotrofina. Un total de 55 familias tenían 2 miembros afectados; 8 familias tenían 3 miembros, y una familia, 4 enfermos; predominaron los parentescos de primer grado. Según el fenotipo del tumor, 30 familias tuvieron 62 individuos con el mismo tumor (grupo homogéneo) y 34 incluyeron 76 sujetos con tumores diferentes (grupo heterogéneo).

La edad en el momento del diagnóstico fue significativamente inferior en el grupo de FIPA en comparación con el de tumores esporádicos (38.4 años y 41.9 años, respectivamente, $p = 0.015$), esencialmente por el diagnóstico a una menor edad de los individuos con IFS y con adenomas familiares no secretores. Asimismo, la edad al diagnóstico en las familias con los mismos tumores fue inferior respecto de aquellas con tumores diferentes ($p = 0.023$). Cuando se observaron adenomas en dos generaciones, el diagnóstico en la segunda generación se realizó significativamente antes.

La frecuencia de microadenomas y de macroadenomas fue semejante en el grupo de FIPA y de tumores esporádicos; lo mismo ocurrió en términos de extensión por encima de la silla

turca e invasión; sin embargo, la invasión en el seno cavernoso fue más común en el grupo de FIPA ($p = 0.058$). Los macroadenomas fueron más frecuentes entre los casos con FIPA heterogéneo (71.5% en comparación con 52.5%, $p = 0.036$).

El 39.9% de los tumores fueron de tipo prolactinoma; la edad promedio en el momento del diagnóstico fue de 32.6 años y hubo predominio femenino. La distribución por sexo y por edad no fue distinta de la de los prolactinomas esporádicos. Se distribuyeron igualmente en las familias con FIPA homogéneos y del grupo heterogéneo. Los prolactinomas en familias con FIPA homogéneos fueron similares a los tumores esporádicos; por el contrario, en las familias con FIPA heterogéneos fueron más agresivos: mayor diámetro y mayor extensión; además, se observó un predominio masculino.

El 34.1% de los casos correspondió a adenomas somatotropos (47 enfermos en 31 familias), con igual distribución entre las familias con tumores homogéneos y heterogéneos. Tampoco se observaron diferencias con los tumores esporádicos en relación con las características demográficas. Los sujetos con IFS fueron casi 10 años más jóvenes en el momento del diagnóstico en comparación con los que presentaron neoplasias heterogéneas familiares ($p = 0.002$) o tumores esporádicos ($p = 0.0023$). Los 5 individuos con gigantismo pertenecieron a familias con IFS; los pacientes de estas familias también tuvieron neoplasias más agresivas, con mayor invasión.

Se registraron 28 adenomas NS en 26 familias; la mayoría (85.7%) se presentaron en familias con neoplasias heterogéneas. Se diagnosticaron casi 8 años antes en el grupo de FIPA en comparación con el de tumores esporádicos. Los adenomas NS en el grupo de FIPA fueron invasivos con mayor frecuencia, en comparación con los casos esporádicos (84.6% y 59.6%, $p = 0.024$).

Ocho pacientes en 5 familias con FIPA tuvieron enfermedad de Cushing; las características demográficas y clínicas de los grupos familiar y esporádico fueron semejantes.

En todos los casos sometidos a cirugía se confirmó prolactinoma por inmunohistoquímica; 70% de los tumores secretores de GH expresaron sólo esta hormona, 27.5% expresaron GH y prolactina, y 2.5% tuvieron expresión de glicoproteína y GH.

Genealógicamente, los adenomas hipofisarios ocurrieron en 1 de 7 individuos del grupo FIPA, mientras que en las generaciones con al menos un miembro afectado los tumores se presentaron con una frecuencia de 1 en 2.8 sujetos. La forma posible de transmisión se evaluó en 78 generaciones; se identificó en 66 pacientes de 48 familias. El 57.6% sugirió una posible herencia materna, sin diferencias con el 50% esperable; sin embargo, el porcentaje fue mayor (69.7%) en el grupo homogéneo de los FIPA ($p < 0.05$). En el caso de los prolactinomas se detectó posible transmisión materna en el 74.2% de los casos ($p < 0.01$) en virtud de la transmisión materna frecuente en familias del grupo con prolactinomas homogéneos (81.2%, $p < 0.02$). En las familias con IFS, las neoplasias se presentaron esencialmente en hermanos (65.4%).

Los tumores familiares en el contexto del síndrome MEN-1, CC o IFS sólo representan una minoría de los adenomas de hipófisis. Este trabajo sugiere que los FIPA serían responsables de una proporción similar a la que obedece el MEN-1 (alrededor de un 2.5%). Por lo tanto, los síndromes hereditarios explicarían alrededor del 5% de los adenomas de hipófisis.

Tal como ocurre con los tumores esporádicos, los prolactinomas fueron las neoplasias más frecuentes en las familias con FIPA (39.9%). Los prolactinomas en el grupo heterogéneo fueron de mayor tamaño y más extensión en comparación con los del grupo homogéneo, posiblemente por la presencia de más varones afectados en el primer grupo. Se sabe que la evolución clínica de los prolactinomas es más agresiva en hombres. Los adenomas somatotropos representaron alrededor de un tercio de las neoplasias; la acromegalia sólo ocurrió en combinación con prolactinomas, con adenomas NS o con enfermedad de Cushing en la misma familia. Los enfermos con IFS se diagnosticaron más de 10 años antes que aquellos con adenomas somatotropos esporádicos o con FIPA en familias con tumores heterogéneos.

La epidemiología de los adenomas esporádicos de hipófisis y los datos genealógicos indican que la aparición de tumores infrecuentes en múltiples miembros de una misma familia, tal como ocurre con los FIPA, posiblemente tenga que ver con factores hereditarios. El análisis del árbol genealógico sugiere una herencia autosómica dominante con penetrancia variable como modelo general, tal como se sugirió previamente para el IFS. Sin embargo, se requieren más estudios epidemiológicos para establecer con certeza la frecuencia de tumores hipofisarios clínicamente activos; también se necesita un seguimiento más prolongado, de lo contrario no puede identificarse el patrón de enfermedad a través de muchas generaciones. La transmisión materna fue significativa en las familias del grupo homogéneo con prolactinomas. En conclusión, afirman los expertos, en esta investigación multicéntrica y retrospectiva se observa que los FIPA podrían representar una nueva entidad clínica que podría incluir al IFS, posiblemente sin ninguna relación con el síndrome MEN-1 o con el CC. En los FIPA puede haber un fenotipo homogéneo o heterogéneo, un fenómeno que sugiere mecanismos fisiopatológicos moleculares compartidos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat051/06n23015.htm

14 - Baja Tasa de Embarazos en Mujeres con Hipopituitarismo luego de la Inducción de la Ovulación

Hall R, Manski-Nankervist J, Conway G y colaboradores

Clinical Endocrinology 65(1):71-74, Jul 2006

En mujeres con hipopituitarismo que han logrado el embarazo con la inducción de la ovulación, se han observado malos resultados. La alteración de la función uterina en estas pacientes produce una elevada tasa de abortos, alteración del crecimiento fetal y alta frecuencia de cesáreas.

La literatura médica hace amplia referencia al empleo de GH como adyuvante del tratamiento para la fertilidad con gonadotrofinas en mujeres con función hipofisaria normal. No obstante, las revisiones sistemáticas sugieren que cualquier beneficio de la GH se limita a los de la deficiencia hipofisaria. Los autores plantearon la hipótesis de que la inducción de la ovulación en mujeres con hipopituitarismo podría ser menos exitosa en comparación con otros grupos diagnósticos y para ello evaluaron los resultados de fertilidad en todas las mujeres con hipopituitarismo que consultaron por dicho problema.

Se identificaron y evaluaron en forma retrospectiva 19 mujeres con hipopituitarismo que consultaron en las clínicas de fertilidad de los *University College London Hospitals* de Londres. Todas las pacientes se encontraban en amenorrea y requirieron inducción de la ovulación para lograr la concepción. Esta cohorte incluyó las 9 mujeres evaluadas previamente por Overton y col. a las que se sumaron 10 pacientes que no habían podido lograr el embarazo o que recibieron tratamiento posterior. La ovulación exitosa fue determinada mediante rastreo ecográfico y medición de la progesterona de la fase lútea.

Todas las mujeres presentaban diagnóstico previo de panhipopituitarismo o de hipopituitarismo parcial y requirieron terapia de reemplazo hipofisario.

En la mayoría de los casos, el diagnóstico inicial de hipopituitarismo fue realizado en otro centro antes de la derivación a los servicios especializados en fertilidad. Además, no se volvió a efectuar la reevaluación completa de la endocrinopatía en forma previa al tratamiento de fertilidad.

Para este estudio, el hipopituitarismo fue definido como la deficiencia de al menos una hormona de la hipófisis anterior junto con el déficit de gonadotrofinas. Todas las mujeres recibían terapia de reemplazo con estrógenos y progestágenos antes del

tratamiento. Además, 74% estaban recibiendo tiroxina y corticoides; 11%, sólo tiroxina; 11%, únicamente corticoides y 42% estaban tomando vasopresina para el tratamiento de la diabetes insípida. Una mujer recibió bromocriptina además de otros reemplazos hormonales para el control de la hiperprolactinemia. Ninguna paciente empleó reemplazo de GH en la adultez.

Las causas de hipopituitarismo incluyeron 15 casos quirúrgicos: seis craneofaringiomas, tres adenomas hipofisarios no funcionantes, dos prolactinomas, una enfermedad de Cushing, un quiste de Rathke, un disgerminoma y un tuberculoma sellar. Tres mujeres presentaban síndrome de Sheehan y una hipopituitarismo idiopático. La mediana de la edad al momento del diagnóstico de hipopituitarismo fue de 20 años (entre 7 y 36 años; desconocido para 3 pacientes). La edad promedio de la primera inducción de la ovulación fue 34 años (entre 26 y 42 años). El intervalo medio entre el diagnóstico de hipopituitarismo y el tratamiento para la fertilidad fue de 14 años (entre 2 y 30 años; desconocido para 3 pacientes). Cuatro mujeres habían tenido con anterioridad embarazos únicos previo al inicio del hipopituitarismo.

Las 19 pacientes recibieron 30 cursos de tratamiento para la fertilidad sobre un total de 164 ciclos. Dos mujeres presentaron respuesta con la bomba de GnRH y ambas concibieron 2 veces: una de ellas tuvo 2 abortos y la otra, un aborto y un nacimiento vivo, lo cual implica un grado de función hipofisaria parcial en ambas mujeres.

Todas las mujeres recibieron tratamiento con gonadotropinas y HCG; 7 recibieron GH como complemento de las gonadotropinas en 23 ciclos de inducción de la ovulación, lo cual se logró en 14 de ellos. No se observaron diferencias en la tasa de ovulación entre los ciclos en que se empleó GH (14/23) y aquellos en que no se utilizó (84/141; $p = 0.9$). En forma similar, las tasas de embarazo no fueron afectadas por el empleo de GH.

De los 164 ciclos, 60% fueron ovulatorios, en 11% se logró el embarazo y en 6.7% un nacimiento vivo. Todos los nacimientos vivos fueron resultado de embarazos únicos y se perdieron 4 gemelares. Los embarazos que no resultaron en un nacimiento vivo incluyeron 5 abortos en el primer trimestre y 2 en el segundo.

En el estudio hubo 30 episodios terapéuticos (intentos de fertilidad) con un número mediano de ciclos de tratamiento correspondiente a cada intento de 6 (1-15). Todos los intentos de fertilidad, excepto uno, se asociaron con al menos un ciclo ovulatorio (97%). Se logró el embarazo en 18 de 30 episodios terapéuticos (60%) y el resultado final de 11 episodios terapéuticos fue un nacimiento vivo (37%).

De las 19 mujeres, todas excepto una lograron al menos un ciclo ovulatorio (95%), 47% lograron al menos un embarazo y 42% por lo menos un nacimiento vivo. De las 9 mujeres que lograron concebir, 3 tuvieron un embarazo, 4 tuvieron dos, una tuvo tres embarazos y otra cuatro.

Se observó una tendencia a una peor evolución en las mujeres con inicio del hipopituitarismo en la niñez. Sólo una de 6 mujeres con insuficiencia hipofisaria antes de los 13 años (16.7%) logró el embarazo y un nacimiento vivo en comparación con 6 de 10 mujeres (60%; $p = 0.09$) diagnosticadas luego de los 13 años, cinco de las cuales (50%) lograron al menos un nacimiento vivo. No hubo diferencias respecto de la edad, presencia de diabetes insípida y embarazos previos entre quienes lograron la concepción y aquellas que no.

El empleo de bomba de GnRH en el hipogonadismo hipogonadotrófico tiene una menor tasa de embarazo múltiple que el tratamiento con gonadotropinas utilizado en el hipopituitarismo, lo que contribuye a una mayor tasa de éxito.

En este estudio se presentan los resultados de fertilidad en mujeres con hipopituitarismo desde el momento en que consultaron por inducción de la ovulación. En la mayoría, no pudo lograrse el embarazo, con una tasa de nacimientos vivos de sólo 42%. La tasa de embarazo de 47% en las mujeres con hipopituitarismo es aproximadamente la mitad de la informada para el hipogonadismo hipogonadotrófico. Es decir que la deficiencia de hormonas hipofisarias más allá de las gonadotropinas se asocia con importantes efectos adversos para el logro del embarazo.

Homburg y col. comunicaron excelentes resultados de fertilidad en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrófico, con elevadas tasas de ovulación (87% por ciclo) y de concepción (29.5% por ciclo) sin exceso de abortos espontáneos (16%). Esto contrasta con los resultados de 60%, 11% y 39%, respectivamente, hallados en el presente estudio. Los autores señalan que la diferencia en las tasas de aborto puede ser explicada por la mayor tendencia a nacimientos múltiples cuando se emplean gonadotropinas frente a bomba de GnRH.

Tanto en el hipogonadismo hipogonadotrófico como en el hipopituitarismo se ha informado reducción del tamaño uterino, que no se normaliza con la terapia de reemplazo con estrógenos. Los buenos resultados observados en el hipogonadismo hipogonadotrófico parecen indicar que el tamaño uterino por sí solo no parece ser el factor causal de la baja fertilidad en el hipopituitarismo. Por lo tanto, los autores suponen que otro déficit hormonal hipofisario –TSH, ACTH, GH– podría explicar la diferencia en la fertilidad entre ambas enfermedades. Existen pocos datos respecto de la ovulación en el hipotiroidismo o en la enfermedad de Addison salvo las asociaciones con la hiperprolactinemia y la insuficiencia ovárica, respectivamente. Sin embargo, la GH presenta asociación estrecha con la fertilidad, pero su empleo en mujeres con función hipofisaria intacta tanto en la inducción de la ovulación *in vivo* como en la fertilización *in vitro* no tiene valor significativo.

El déficit aislado de GH también se asocia con un volumen uterino pequeño y se ha recomendado el tratamiento con la hormona en el embarazo en mujeres con esta deficiencia. Sin embargo, no se ha establecido el beneficio de dicha adición en estudios controlados. Además, la GH placentaria parece reemplazar a la GH hipofisaria en la circulación materna luego de 15 semanas de gestación. En el presente estudio, muy pocas mujeres recibieron GH como para permitir la evaluación de un efecto terapéutico sobre la fertilidad.

El fracaso para lograr el embarazo en las mujeres con hipopituitarismo podría deberse en parte a la falla de la fertilización, del transporte tubario o de la implantación. De estos factores, la implantación requiere particular atención ya que la preparación endometrial podría ser un blanco para mejorar la fertilidad en este grupo de pacientes. El endometrio expresa tanto GH como receptores de la hormona en elevadas concentraciones. Por lo tanto, en estudios futuros podría considerarse la biopsia endometrial en los ciclos de tratamiento con GH o sin ella para examinar este aspecto.

El tratamiento de fertilidad en mujeres con hipopituitarismo suele ser exitoso para inducir la ovulación, concluyen los autores, pero los resultados en cuanto a la tasa de embarazos y el logro de nacimientos vivos son decepcionantes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat051/06n23008.htm

15 - Nuevo Enfoque en el Tratamiento de la Enfermedad de Cushing Recurrente de Origen Hipofisario

Hofmann B, Hlavac M, Fahlbusch R y colaboradores

Neurosurgery 58(6):1108-1118, Jun 2006

El tratamiento de elección de la enfermedad de Cushing secundaria a adenoma hipofisario es la resección transesfenoidal, pero recidiva en alrededor del 15% de los pacientes operados. Hasta el momento son pocos los trabajos que se llevaron adelante para determinar la terapia electiva en estas circunstancias. Algunos autores promueven como estrategia la reoperación en forma de resección amplia, que parece asociarse con tasas de remisión del 70%; sin embargo, la incidencia de complicaciones (panhipopituitarismo, fístula de líquido cefalorraquídeo,

meningitis) relacionadas con el procedimiento es importante. El objetivo del presente estudio fue evaluar el papel de la resección transfenoidal selectiva, sola o en combinación con otro tratamiento (radioterapia, adrenalectomía), en los pacientes con enfermedad de Cushing recurrente.

Participaron del estudio 16 individuos con diagnóstico de recurrencia. Todos los pacientes se sometieron a exámenes clínicos que se centraron en pesquisar la reaparición de los síntomas clásicos de la enfermedad: facies de luna llena, estrías abdominales, obesidad, hipertensión y diabetes. A cada sujeto se le realizaron determinaciones en sangre de hormonas tiroideas, de hormonas de la adenohipófisis y cortisol y además se efectuaron pruebas de supresión nocturna con 2 mg de dexametasona.

En ocho pacientes se extrajeron muestras de sangre que provenían de los senos petrosos inferiores antes y después de la estimulación con hormona liberadora de corticotrofina, para obtener el gradiente interpetroso de las concentraciones de prolactina y ACTH.

Todos los sujetos fueron estudiados con resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral. En 15 pacientes el abordaje quirúrgico fue transfenoidal y en uno se debió combinarlo con el transcranial (frontotemporal) por presentar un tumor con extensión a la región supraselar.

El diagnóstico de recurrencia se basó en la detección de respuestas patológicas frente a la prueba de supresión nocturna con 2 mg de dexametasona más la reaparición de las características clínicas de la enfermedad. La indicación de la cirugía y el momento para efectuarla dependió de la gravedad de la enfermedad. El tiempo promedio entre la primera y la segunda cirugía fue de 7.1 años (rango 2-17 años). La mayoría de las intervenciones fueron efectuadas transcurridos 3 a 8 años de la primera operación. En 7 pacientes se realizaron extracciones de sangre de los senos petrosos inferiores y se determinaron en estas muestras los gradientes de secreción de corticotrofina.

La RMN cerebral detectó la presencia de tumores en 5 pacientes. Las reoperaciones fueron en general más difíciles por la presencia de tejido cicatrizal. En 13 de los 16 pacientes el tipo histológico encontrado fue adenoma; en 11 de ellos (84.6%) la recurrencia tumoral se localizó en el mismo lugar donde se realizó la primera cirugía y en 4 invadía el seno cavernoso. En 3 sujetos no se detectó tumor y se practicó hemihipofisectomía de acuerdo a la ubicación del tumor anterior o según el gradiente interpetroso de ACTH.

No hubo complicaciones relacionadas con el procedimiento, ni trastornos en la secreción de hormonas de la adenohipófisis, ni se detectaron casos de diabetes insípida. Al momento de la reoperación el tamaño de los tumores recurrentes osciló entre 2 y 15 mm (promedio 5.9 mm). No hubo diferencias significativas en el diámetro de estos tumores con respecto a los tumores primarios; se encontraron sólo dos macroadenomas.

Después de la cirugía se repitió la prueba de supresión con dexametasona para diagnosticar remisión. En 5 sujetos el resultado de la prueba fue normal inmediatamente después de la cirugía y en 1 paciente se normalizó a los tres meses (en total 6 pacientes alcanzaron la remisión).

En 2 de los 3 pacientes que se sometieron a hemihipofisectomías no hubo remisión (prueba de supresión patológica) y se les efectuó entonces adrenalectomía bilateral.

Cinco de los 6 pacientes que obtuvieron remisión recibieron además radioterapia adyuvante. Estos 6 individuos permanecieron libres de recurrencia (uno de ellos murió por otra causa). De los 7 pacientes que no presentaron remisión, 5 recibieron radioterapia y en 2 se efectuaron adrenalectomías bilaterales. En total 10 de 13 pacientes se mantuvieron en remisión (76.9%).

Pocos estudios abordaron el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Cushing recurrente. En la mayoría, las tasas de remisión informadas fueron del 70% pero con mayor incidencia de complicaciones. Por ejemplo, las series de Knappe y Luedecke informaron insuficiencia hipofisaria en 8.3% de los pacientes y en 16.7% se detectó la presencia de otras complicaciones como fístula de líquido cefalorraquídeo, meningitis y diabetes insípida. En otro trabajo realizado en una población pediátrica la incidencia de complicaciones fue aun mayor.

En cambio, en este estudio la tasa de remisión tras el tratamiento quirúrgico fue menor (50%), pero sin asociarse con serias

morbilidades o deterioro en el funcionamiento hipofisario. Por lo tanto, los autores recomiendan como tratamiento quirúrgico la realización de adenomectomías selectivas en lugar de resecciones más extensas que se acompañan de mejores tasas de remisión pero a expensas de una incidencia de complicaciones inaceptablemente alta.

En 13 de 16 pacientes la recurrencia tumoral se asentó en la misma zona del tumor previo. Esto había sido observado por otros autores con anterioridad. Se cree que tras la primera operación permanecen en el lecho quirúrgico células tumorales que inicialmente están inactivas, pero que con el tiempo se reactivan.

De acuerdo con los resultados de este trabajo, conocer con precisión el sitio de asiento tumoral de la primera cirugía –a través de la lectura de los partes quirúrgicos previos– es la forma más efectiva de localizar el tumor en vistas a la reoperación. La RMN no detectó la presencia tumoral en 11 de 16 pacientes, pero es una técnica de elección para diagnosticar extensión supraselar, invasión del seno cavernoso y los cambios provocados por la cirugía anterior (hernias cisternales, mucocelos, alteraciones vasculares).

El análisis de sangre de los senos petrosos inferiores (para valorar el gradiente de ACTH) no resultó un procedimiento confiable para localizar la recidiva tumoral. Esto pudo deberse a las alteraciones vasculares provocadas por la cirugía previa o por la presencia de tejido cicatrizal.

En base a los resultados del estudio los autores sostienen que los hallazgos clínicos y bioquímicos son fundamentales para diagnosticar la enfermedad y decidir la reoperación. No recomiendan extraer muestras de sangre de los senos petrosos inferiores y sugieren que las imágenes de la RMN no deben influir en la decisión de reoperar. Esta decisión radica en la información que brinda el examen clínico y el resultado de la prueba de supresión nocturna con dexametasona. Este curso de acción basado en exámenes clínicos y bioquímicos acorta el período de internación y ahorra costos.

Después de la cirugía pueden quedar células tumorales en el lecho quirúrgico, que son el origen de futuros tumores. Por lo tanto, los autores recomiendan que todos los pacientes reoperados reciban –luego de la cirugía– radioterapia sobre el lecho quirúrgico, incluso sin importar si el hipercortisolismo ya se había eliminado. En aquellos sujetos con tumores invasivos la radioterapia es mandatoria. Las nuevas técnicas con acelerador lineal o radiocirugía son altamente efectivas y están asociadas a escasas complicaciones.

En los pacientes del estudio que recibieron radioterapia posoperatoria se obtuvo remisión o descenso de los niveles de cortisol sin incidencia de déficit hormonales u otras alteraciones. Esta eficacia e inocuidad contradice estudios previos que muestran que la radioterapia convencional está asociada con tasas de remisión entre 30% y 83%, y con mayor incidencia de deficiencias hormonales (13-56%) y morbilidad general (4%).

Según estos estudios, si la radiocirugía con bisturí gamma es el tratamiento primario de la enfermedad de Cushing, el 85% de los pacientes muestra mejoría y el 35% remisión. Cuando se emplea en las recurrencias su efectividad es del 63% frente al 75% del acelerador lineal. Con respecto a la adrenalectomía endoscópica, los autores recomiendan realizarla sólo en los pacientes gravemente enfermos que requieren urgente normalización de los niveles de cortisol. Si bien en el estudio este procedimiento no presentó complicaciones, trabajos previos señalan tasas de morbilidad del 3% y 19%. Los pacientes sometidos a esta cirugía deben recibir tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y mineralocorticoides de por vida y tienen, además, riesgo elevado de presentar en el futuro un tumor de Nelson.

El tratamiento de elección en los pacientes con recidiva de enfermedad de Cushing es la reoperación, que debe ser realizada sin demora una vez que los exámenes clínicos y bioquímicos la confirmen. El procedimiento quirúrgico recomendado por los autores es la adenomectomía selectiva.



16 - Evalúan el Riesgo de Enfermedad Esofágica Grave en los Pacientes con MEN-1 y Gastrinomas

Hoffmann K, Gibril F, Jensen R y colaboradores

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
91(1):204-212, Ene 2006

Los tumores endocrinos pancreáticos más frecuentes y sintomáticos de la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN-1) son los gastrinomas, que particularmente presentan dos problemas: el síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) y el crecimiento del gastrinoma. A diferencia de los pacientes con SZE esporádico, los pacientes con MEN-1/SZE no se curan y se enfrentan a las consecuencias de la hipersecreción ácida y del crecimiento tumoral.

La hipersecreción ácida aumenta la incidencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), que puede conducir a estenosis esofágicas y estados premalignos como el esófago de Barrett (EB). Investigaciones recientes informan diferencias significativas en la clínica, laboratorio e historia natural del SZE asociado o no a MEN-1.

Los autores analizan, en un estudio prospectivo, la frecuencia y características de la enfermedad esofágica grave en pacientes con SZE esporádico o asociado a MEN-1. El estudio forma parte de una investigación que se realiza desde 1974. Se admitieron 295 pacientes con SZE asociado o no a MEN-1 (89 pacientes con MEN-1/SZE).

El diagnóstico de SZE se estableció con los niveles de gastrina en ayunas, la producción de ácido basal y máxima y las pruebas de provocación con calcio y secretina. Los criterios diagnósticos de MEN-1 incluyeron historia familiar compatible con la neoplasia o una combinación de evidencia clínica y bioquímica de hiperparatiroidismo primario (HPP), enfermedad hipofisaria y prueba genética positiva para MEN-1 con SZE.

El diagnóstico inicial de MEN-1 se determinó como la primera manifestación clínica o bioquímica de neoplasia, mientras que el diagnóstico inicial de HPP fue la primera evidencia bioquímica de hipercalcemia, elevación de parathormona o el primer episodio de cólico renal. Desde 1994 se realiza gammagrafía del receptor de la somatostatina. Los pacientes con MEN-1/SZE fueron operados solamente si el tumor medía > 2.5 cm.

Los pacientes con manifestaciones macroscópicas de EB fueron sometidos a biopsia. El diagnóstico de EB se realizó por la apariencia anormal de la mucosa esofágica a nivel de la unión gastroesofágica con diagnóstico histológico de metaplasia intestinal. El segmento alterado se consideraba extenso (> 3 cm) o corto (< 3 cm).

El 27% de los pacientes fueron diagnosticados con MEN-1/SZE mientras que el 73% presentó SZE esporádico. La mayoría eran de origen caucásico, tuvieron un retraso de 6 años en el diagnóstico y los síntomas de presentación más frecuentes de SZE fueron dolor abdominal y diarrea. En la mayoría de los pacientes la enfermedad fue localizada y la producción de ácido basal estaba multiplicada por 4 y el nivel sérico de gastrina en ayunas lo estuvo por 6.

Las diferencias encontradas en los pacientes con MEN-1/SZE respecto de aquellos con SZE esporádico fueron el predominio femenino, la menor edad al inicio de la enfermedad como en la primera visita al estudio, tratamiento más prolongado y con menores dosis de bloqueantes de H_2 .

Si bien la acidez de estómago durante el mes previo al ingreso fue similar en ambos grupos, la incidencia diaria fue casi el doble en los pacientes con MEN-1/SZE. Estos pacientes tuvieron disfagia y EB más frecuentemente que los pacientes con SZE esporádico. Los pacientes con MEN-1/SZE tuvieron más a menudo segmentos de Barrett cortos. Las estenosis esofágicas fueron 3 veces más frecuentes en los pacientes con MEN-1/SZE.

El 99% de los pacientes tuvo hiperparatiroidismo, además del SZE con enfermedad hipofisaria (61%), enfermedad suprarrenal (49%) y otros tumores carcinoides (38%). Casi el 40% de los síntomas fueron debidos al SZE como manifestación inicial de MEN-1.

La mayoría de pacientes MEN-1/SZE con EB y estenosis fueron varones, con ardor estomacal, disfagia, grandes hernias hiales, esofagitis y mayor producción ácida basal. El diagnóstico de SZE en pacientes con EB y MEN-1/SZE se retrasó al doble en comparación con los pacientes con SZE sin EB.

Los autores compararon la incidencia de enfermedad esofágica en pacientes con SZE asociado o no a MEN-1. Los pacientes con MEN-1 tuvieron tumores endocrinos pancreáticos (11% al 37%), hiperplasia paratiroidea (83% al 100%), adenomas pituitarios (18% al 65%), adenomas suprarrenales (1% al 37%), tumores de piel (64% al 88%), tumores del músculo liso, SNC y carcinoides (bronquiales, gástricos y tímicos). La exposición crónica del esófago al ácido es causa importante de esofagitis, estenosis y estadios premalignos (EB). Los autores evaluaron prospectivamente la incidencia y gravedad de la enfermedad esofágica en pacientes con SZE esporádico o asociado a MEN-1.

Diversos hallazgos sustentan la mayor frecuencia de enfermedad esofágica grave en pacientes con MEN-1/SZE. Primero, la estenosis esofágica fue 3 veces más frecuente en pacientes con MEN-1/SZE. Segundo, el esófago de Barrett fue 6 veces más frecuente entre los pacientes con MEN-1/SZE. Tercero, la displasia presente en el EB (asociada con un aumento de 30 a 60 veces de adenocarcinoma esofágico) fue más común en los pacientes con MEN-1/SZE. Cuarto, la acidez estomacal y la disfagia diaria fueron más frecuentes en los sujetos con MEN-1/SZE. Los pacientes sin MEN-1 o SZE tienen varios factores clínicos, demográficos, anatómicos y manométricos asociados con un aumento en la incidencia y gravedad de EB.

Muchos de los pacientes con MEN-1/SZE tuvieron una frecuencia mayor de acidez gástrica con síntomas diarios de ERGE. Además, el SZE apareció 10 años antes que en los sujetos con SZE esporádico. La raza no fue un factor contribuyente para la estenosis esofágica/EB en pacientes con MEN-1/SZE. Contrariamente a otras publicaciones, los autores encontraron una mayor frecuencia de EB en el sexo femenino. Los factores anatómicos (hernia hiatal y su extensión) asociados con EB en pacientes sin MEN-1 ni SZE no influyeron en la aparición de enfermedad de Barrett en los pacientes con MEN-1/SZE o SZE esporádico. De la misma manera, las alteraciones manométricas encontradas en los pacientes con enfermedad de Barrett sin MEN-1 ni SZE no se observaron en los pacientes con MEN-1/SZE y SZE esporádico. Por lo tanto, los factores que contribuyeron a la aparición de enfermedad de Barrett en los pacientes con MEN-1/SZE y SZE esporádico fueron diferentes de los observados en sujetos sin MEN-1 ni SZE.

Estudios previos señalaron que los pacientes con MEN-1/SZE necesitan altas dosis de bloqueantes de la secreción gástrica para controlar la hipersecreción y que probablemente recibieron dosis subóptimas de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antagonistas H_2 .

Por otra parte, el hiperparatiroidismo primario (HPP) fue subdiagnosticado y tratado inadecuadamente en un gran número de sujetos con MEN-1/SZE y enfermedad esofágica grave. La hipercalcemia puede interferir con el tratamiento antiácido, alterar la motilidad esofágica y disminuir la presión del esfínter esofágico inferior (EII).

Los autores concluyen que los pacientes con MEN-1/SZE tuvieron una mayor incidencia de enfermedad esofágica grave (estenosis y EB) en comparación con aquellos con SZE esporádico. Las causas probables son el inicio del SZE 10 años antes que en los pacientes con MEN-1 y el inadecuado control de la hipersecreción ácida y el subdiagnóstico de HPP. Las conclusiones son: el diagnóstico de SZE es imperioso en todo paciente con MEN-1 para brindar tratamiento efectivo de la hipersecreción ácida; el control inadecuado de la secreción ácida durante largo tiempo aumenta el riesgo de enfermedad esofágica avanzada como EB y adenocarcinoma esofágico; en los sujetos con MEN-1/SZE es obligatorio controlar la hipersecreción ácida con dosis elevadas de IBP; la presencia de HPP dificulta el control de la secreción ácida, por lo que ésta debe ser cuidadosamente monitoreada; el control adecuado de la secreción ácida requiere la búsqueda de ERGE y dosis suficientes de antisecretorios para reducir la secreción a < 1 mEq/h y poder manejar el reflujo en estos pacientes.

 Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/dato051/06n23010.htm