

Artículos seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los Resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: objetividad, fidelidad a las opiniones de los autores, sin comentarios de los médicos especialistas que los redactan, brevedad y amenidad.

2 - Tumores Neuroendocrinos Secretores de Hormona Liberadora de Hormona del Crecimiento: Fisiopatología y Aspectos Clínicos

Gola M, Doga M, Giustina A y colaboradores

«Carlo Poma» Hospital, Mantua; University of Brescia, Brescia, Italia

[Neuroendocrine Tumors Secreting Growth Hormone-Releasing Hormone: Pathophysiological and Clinical Aspects]

Pituitary 9(3):221-229, Sep 2006

Los análogos de la somatostatina representan una excelente opción de tratamiento de los tumores carcinoides, una de las causas más comunes de producción ectópica de hormona liberadora de hormona del crecimiento.

Los autores analizan la fisiología de la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) y el diagnóstico y tratamiento de la acromegalia mediada por la GHRH.

La GHRH hipotalámica se libera en el sistema portal, se une a receptores específicos en células somatotróficas y desencadena señales intracelulares que regulan la síntesis y secreción de hormona del crecimiento (GH). Mediante inmunohistoquímica se han definido bien las neuronas que producen GHRH en el hipotálamo. Los tumores hipotalámicos (hamartomas, coristomas, gliomas, gangliocitomas) pueden producir GHRH y ocasionar acromegalia. Asimismo, añaden los expertos, la GHRH se libera en diversos tejidos; la producción hormonal periférica excesiva también puede ocasionar aumento de la liberación de GH. De hecho, la estructura de la GHRH se dilucidó a partir de dos tumores pancreáticos productores de GHRH asociados con acromegalia.

Otras neoplasias, entre ellas los tumores carcinoides, los de células pancreáticas, los pulmonares de células pequeñas, los endometriales, los adenomas suprarrenales y los feocromocitomas, ocasionalmente liberan GHRH. Sin embargo, en estos casos la acromegalia es infrecuente. La medición de los niveles de GHRH en plasma es un procedimiento útil para diagnosticar acromegalia ectópica ya que la concentración periférica de GHRH no se eleva en los tumores hipotalámicos secretores de GHRH porque la hormona liberada en el sistema hipofisario-portal no llega a la circulación sistémica. Cuando se detecta incremento de los niveles circulantes de GHRH y una hipófisis de tamaño normal o reducido se deben buscar lesiones extrahipofisarias. Sin embargo, cabe mencionar que incluso en los enfermos con tumores periféricos productores de GHRH puede detectarse un incremento de la hipófisis y puede ser difícil excluir la presencia de un adenoma hipofisario. En estos casos, el abordaje debe estar dirigido al tumor periférico; la hipófisis por lo general no debe operarse. En situaciones especiales, el tratamiento quirúrgico de los tumores no es posible; en estos enfermos es útil la terapia con análogos de la somatostatina de acción prolongada.

Fisiología de la GHRH: regulación, localización y mecanismos de acción

Existen dos isoformas: la GHRH de 40 aminoácidos y la de 44 aminoácidos. Aunque ambas se identificaron por primera vez a partir de tumores pancreáticos, las dos se producen en el hipotálamo. La hormona se expresa junto con otros neuropeptidos hipotalámicos (galanina o NPY) y las neuronas

secretoras de GHRH reciben señales aferentes de núcleos neuronales de somatostatina, posiblemente involucrados en la secreción pulsátil de la hormona. Mediante inmunohistoquímica también se detectan cantidades apreciables de la hormona en diversos tejidos, entre ellos, duodeno y placenta, de manera tal que su concentración periférica no suele ser de mucha utilidad fuera del contexto de la acromegalia por secreción ectópica de GHRH.

El gen de la GHRH humana se ubica en el cromosoma 20; la vida media de la GHRH 1-44 es de alrededor de 3 a 6 minutos ya que rápidamente es metabolizada por peptidasas plasmáticas; los metabolitos más estables que se producen tienen una actividad muchísimo más baja. La GHRH estimula la síntesis y la liberación de GH. La GHRH se une a receptores específicos en la membrana celular de células somatotróficas y estimula la transcripción del ARN mensajero. En la liberación de GH interviene un mecanismo que depende del calcio y del AMP cíclico. Varios péptidos intestinales, entre ellos, el VIP, el glucagón, la secretina y el GIP, comparten características estructurales con la GHRH. Todos estos péptidos estimulan –aunque con menor intensidad que la GHRH– la secreción de GH en diversos sistemas fisiológicos. La GHRH, la secretina y el VIP comparten el mismo receptor.

La GHRH estimula la liberación de GH almacenada intracelularmente en las neuronas y la síntesis de hormona nueva. La somatostatina suprime la secreción basal de GH y la inducida por GHRH pero no tiene efecto sobre la síntesis de GH. La liberación de GH en adultos varía ampliamente de un individuo a otro. La edad, entre otros, es un factor determinante principal en la respuesta de la GH a la GHRH; los neonatos, los niños y los adultos jóvenes tienen una respuesta similar, mientras que en personas de edad avanzada la secreción se reduce. Las hormonas sexuales también influyen en el sistema.

En ratas, la secreción de GHRH es pulsátil y por lo tanto se acompaña de la producción cíclica de GH. La infusión prolongada continua de GHRH en seres humanos se acompaña de una liberación máxima aguda de GH; posteriormente, la secreción pulsátil de GH declina (aunque se mantiene por encima de los valores normales) a pesar de la infusión sostenida de GHRH durante 5 horas. En el hombre, la administración continua por vía intravenosa de GHRH durante 2 semanas se acompaña de un aumento marcado de los pulsos nocturnos de GH y de la concentración plasmática de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1). Los tumores secretores de GHRH que se asocian con elevación continua de la concentración de GHRH en plasma también estimulan la liberación pulsátil de GH. Estos hallazgos permiten el tratamiento seleccionado de enfermos con GHRH de acción prolongada.

En la mayoría de los enfermos con acromegalia la respuesta de GH a la administración exógena de GHRH permanece intacta; también se constató que no hay reducción de la expresión del receptor de GHRH, incluso cuando la concentración de ésta es alta. Clásicamente se postularon dos hipótesis para explicar la aparición y la progresión de los adenomas hipofisarios: la teoría hipotalámica considera que los adenomas de la hipófisis surgen como consecuencia del desequilibrio entre las hormonas del hipotálamo, mientras que la hipótesis hipofisaria (la más aceptada en la actualidad) establece que los adenomas hipofisarios son el resultado de la expansión clonal de un único tipo de célula con anomalías moleculares.

Causas de hipersecreción de GHRH

Origen hipotalámico

La GHRH del hipotálamo se secreta en el sistema portal, se une a receptores específicos de células somatotróficas y desencadena

señales intracelulares que regulan la síntesis o secreción de GH. Las neuronas productoras de GHRH han sido caracterizadas en el hipotálamo mediante inmunohistoquímica. Los tumores hipotalámicos que producen cantidades exageradas de GHRH inducen la liberación excesiva de GH y acromegalia. En estos enfermos, la inmunohistoquímica no indica la presencia de GHRH en los adenomas hipofisarios ni en el tejido hipofisario extratumoral; sin embargo, estos enfermos pueden presentar hiperplasia de células somatotróficas o adenomas hipofisarios de GH. Los hallazgos sugieren que la producción exagerada de GHRH por el hipotálamo puede ocasionar hiperplasia y formación de adenomas.

Origen periférico

La GHRH se sintetiza en numerosos tejidos; la producción hormonal periférica excesiva estimula las células somatotróficas que liberan GH. En varios tumores se detectó GHRH por inmunohistoquímica; los carcinoides, especialmente de pulmón y del tracto gastrointestinal, son las neoplasias más frecuentes en pacientes con síndrome ectópico de GHRH (alrededor de las dos terceras partes); le siguen en frecuencia los tumores de células de los islotes pancreáticos. Sin embargo, en ninguno de estos casos suele haber acromegalia.

Los tumores carcinoides –la mayoría en tejido pulmonar– son los más comúnmente involucrados en la producción ectópica de GHRH. Otras neoplasias, entre ellas los tumores de células pancreáticas, los pulmonares de células no pequeñas, los adenomas suprarrenales, los feocromocitomas, los medulares de tiroides, los endometriales y el cáncer de mama rara vez expresan GHRH. Los tumores endocrinos pancreáticos también pueden secretar GHRH ectópica; por lo general son grandes tumores de la cola del páncreas por lo cual su diagnóstico suele hacerse en etapas avanzadas. A pesar de su gran tamaño, los tumores endocrinos del páncreas no tienden a metastatizar y por lo general no son biológicamente agresivos. Si bien la acromegalia es una manifestación muy infrecuente se considera que alrededor del 25% de los tumores carcinoides del tracto gastrointestinal, pulmón y timo expresa GHRH; los pacientes comúnmente presentan una dinámica anormal de producción de GH, con mayor secreción de la hormona en 24 horas y supresión anormal de la GH después de la ingesta de glucosa. Asimismo, la respuesta de GH después de la administración de TRH es inadecuada. Probablemente el procesamiento tisular anormal de la GHRH o la actividad biológica anormal de la hormona liberada expliquen la discrepancia entre la alta incidencia de expresión de GHRH y la rareza de la acromegalia.

La mayoría de los tumores carcinoides crecen lentamente; la acromegalia tiene un comienzo insidioso y hay aumento de los niveles plasmáticos de GH y de IGF-1. Los síntomas sistémicos clásicos de los tumores carcinoides son frecuentes. Después del tratamiento quirúrgico, la concentración de GH desciende y los signos acromegálicos de tejidos blandos desaparecen.

Manifestaciones clínicas de la acromegalia inducida por GHRH

Los signos y síntomas clínicos de la acromegalia en estos enfermos son iguales a los de pacientes con acromegalia asociada con un tumor hipofisario secretor de GH. No obstante, la aparición simultánea de otros hallazgos atribuibles a otras sustancias elaboradas por el tumor sugiere el origen ectópico de la acromegalia.

Diagnóstico

Más del 95% de los enfermos con acromegalia tienen un adenoma secretor de hipófisis de manera tal que el origen extrahipofisario debe considerarse en muy pocas circunstancias. Aun así, el diagnóstico diferencial tiene una importancia terapéutica decisiva. Independientemente de la causa, en todos los enfermos con acromegalia hay aumento de la GH y del IGF-1. Las pruebas hipofisarias dinámicas no son de utilidad para establecer el diagnóstico diferencial; asimismo, la respuesta de la GH a la administración de agonistas de dopamina y de GHRH no brinda información útil para conocer el origen de la producción

anormal de GH. Sin embargo, la concentración plasmática de GHRH habitualmente aumenta en los pacientes con tumores periféricos secretores de GHRH mientras que está descendida o es normal en la acromegalia hipofisaria. Por lo tanto, la determinación de los niveles circulantes de GHRH representa una forma sencilla para establecer el diagnóstico diferencial. Se estima que los pacientes con acromegalia tienen un riesgo elevado de presentar tumores malignos.

Los tumores neuroendocrinos que expresan GHRH habitualmente expresan el subtipo 2 del receptor de somatostatina; por este motivo, la centellografía con octreotide marcado puede ser una herramienta adicional para determinar la localización y el origen ectópico de la acromegalia en pacientes con un carcinoma bronquial o pancreático.

Las sibilancias, la disnea, los sofocos, las úlceras pépticas y la litiasis renal son otras manifestaciones que obligan a pensar en tumores endocrinos extrahipofisarios.

Los estudios de imágenes de la silla turca con necesarios para verificar la presencia y el tamaño de la lesión de la hipófisis, incluso en enfermos en los que se diagnostica un síndrome ectópico. Los carcinoides bronquiales pueden detectarse en la radiografía o en la tomografía de tórax mientras que los tumores abdominales son más difíciles de ver. La ecografía abdominal o endoscópica, la tomografía computarizada abdominal y la resonancia magnética nuclear son procedimientos útiles para la identificación de casi todos los tumores abdominales.

Tratamiento

La extirpación quirúrgica representa el abordaje óptimo en pacientes con tumores productores de GHRH; la quimioterapia estándar en los tumores carcinoides por lo general no es exitosa para corregir la activación del eje de la GH. Los tumores inoperables o el síndrome carcinoma recurrente pueden responder a la administración de análogos de la somatostatina de acción prolongada. Empero, si bien estos agentes son eficaces y seguros en el tratamiento de la acromegalia atribuible a adenomas hipofisarios productores de GH, la respuesta en el caso de tumores periféricos secretores de GHRH se conoce menos. Aun así, los análogos de la somatostatina representan una buena opción de terapia para los enfermos con tumores carcinoides, especialmente cuando hay recurrencia de la enfermedad. La terapia con análogos de la somatostatina puede retrasar el crecimiento tumoral en algunos individuos con tumores neuroendocrinos. La terapia se asocia con reducción de los niveles plasmáticos de GH y de IGF-1 al suprimir la producción ectópica de GHRH. Estos fármacos, por ende, suprimen la GH de la hipófisis y la fuente periférica de GHRH, con lo cual se atenúan los síntomas atribuibles al hipersomatotropismo crónico.

Los análogos de la somatostatina de acción corta son las drogas que más se utilizan en el tratamiento de tumores carcinoides que producen GHRH. El octreotide en infusión subcutánea continua se asocia con un control superior y más sostenido de los niveles de GH en comparación con la administración intermitente, tanto en enfermos con acromegalia hipofisaria como en los que padecen tumores carcinoides liberadores de GHRH.

Los análogos de la somatostatina de acción prolongada controlan la secreción hormonal ectópica y el crecimiento de la neoplasia. Sin embargo, aunque hay mejoría clínica de la acromegalia en la mayoría de los casos, en menos del 50% de los pacientes se normaliza la concentración de GH y de IGF-1. El tamaño del tumor por lo general no se modifica; ocasionalmente se refirió aumento y aparición de nuevas metástasis durante el tratamiento.

La eficacia del tratamiento con los análogos de la somatostatina depende de la expresión de receptores en las células tumorales, un fenómeno muy variable. Los adenomas hipofisarios que producen GH expresan fundamentalmente el SSTR2 y el SSTR5. El octreotide y la lanreotida tienen mayor afinidad por el SSTR2 y el SSTR5; en la mitad de los enfermos son eficaces para suprimir la secreción hipofisaria de GH. La información en conjunto sugiere que la terapia con octreotide

ya lanreotida en pacientes con acromegalia originada por GHRH ectópica no se asocia con reducción considerable del tamaño de la neoplasia o de las lesiones metastásicas. Por el contrario, en un estudio se comprobó que el tratamiento prolongado con dosis bajas de octreotida (100 μ g por día) disminuye el tamaño de las metástasis hepáticas, óseas y pulmonares en enfermos con carcinoides de origen desconocido.

Conclusiones

La GHRH rara vez está involucrada en la patogenia de la acromegalia; el abordaje más razonable por el momento es determinar en primer lugar la concentración plasmática de GHRH; cuando este estudio no es posible, la tomografía computarizada de tórax y de abdomen puede excluir, con bastante certeza, síndrome ectópico. El tratamiento de elección está representado por la cirugía; en pacientes particulares, los análogos de la somatostatina de acción prolongada son una excelente opción de tratamiento, concluyen los autores.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07516002.htm

3 - Enfermedad de Cushing

De Martin M, Pecori Giraldi F, Cavagnini F

Ospedale San Luca, University of Milan, Milán, Italia

[Cushing's Disease]

Pituitary 9(4):279-287, Dic 2006

El diagnóstico de la enfermedad de Cushing comprende estudios bioquímicos, por imágenes y muestreo venoso central. La cirugía hipofisaria es el tratamiento de elección en pacientes con adenomas hipofisarios secretores de ACTH. En caso de fracaso quirúrgico o recurrencia puede aplicarse terapia radiante.

La enfermedad de Cushing (EC), si bien es infrecuente, se asocia con significativa morbilidad y mortalidad, aunque el diagnóstico y el tratamiento oportunos pueden alterar el curso de la enfermedad.

Hallazgos demográficos y clínicos

La EC es causada por un tumor hipofisario secretor de adrenocorticotrofina (ACTH) –casi exclusivamente un adenoma benigno– asociado con sobreproducción de glucocorticoides (GC) por la corteza suprarrenal. El exceso de secreción de corticoides puede deberse también a la producción de ACTH o de hormona liberadora de corticotrofina (CRH; que estimula la secreción de ACTH) por un tumor neuroendocrino extrahipofisario (secreción ectópica de ACTH/CRH) o a lesiones suprarrenales (adenoma, carcinoma, hiperplasia y displasia).

Dentro del término «síndrome de Cushing» (SC) se agrupan todas las causas de secreción aumentada de cortisol. El 70% de los casos de SC corresponden a tumores hipofisarios. El exceso de GC se asocia con alteración del ritmo circadiano de cortisol y de los mecanismos de retroalimentación.

La EC se presenta predominantemente en mujeres jóvenes (edad media de 36 años al momento del diagnóstico). La EC prepuberal afecta a ambos sexos en forma similar. El adenoma hipofisario secretor de ACTH es esporádico, excepto en los casos infrecuentes de pacientes con neoplasia endocrina múltiple familiar tipo 1.

Las características clínicas de hipercortisolismo incluyen aumento de peso y obesidad con predominio en la región del tronco con depósitos de grasa supraclavicular y cervical (giba de búfalo), facies de «luna llena», piel delgada con estrías púrpura y equimosis, acné e hirsutismo y debilidad muscular proximal por atrofia muscular. Otras características comprenden: hipertensión,

osteopenia, irregularidades menstruales y trastornos neuropsicológicos (depresión, irritabilidad, trastornos del sueño, trastornos cognitivos, hasta psicosis). Los análisis de laboratorio pueden mostrar intolerancia a la glucosa o diabetes, hipopotasemia y leucocitosis. Las causas de muerte en pacientes no tratados incluyen infecciones fúngicas sistémicas (*Aspergillus*) o eventos cardiovasculares como enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca. La mortalidad total en pacientes con hipercortisolismo es 4 a 5 veces mayor que en la población general.

Diagnóstico

Estudios bioquímicos

El diagnóstico de la EC requiere la medición de la excreción de 24 horas de cortisol libre urinario (CLU) y la evaluación del ritmo circadiano de cortisol y la supresión por dosis bajas de dexametasona.

La secreción de cortisol fluctúa día a día, por lo que se requieren al menos tres recolecciones de orina de 24 horas para determinar la secreción endógena de cortisol. La determinación del CLU no puede realizarse con tasas de filtración glomerular < 30 ml/min. En niños, los valores normales son < 70 μ g (193 nmol)/m²/día. Niveles muy elevados de CLU son diagnósticos de SC, mientras que valores levemente incrementados pueden ser trastornos que parecen SC como depresión, alcoholismo, obesidad y síndrome de ovarios poliquísticos. También debe considerarse la posibilidad de EC cíclica con períodos alternantes de hipercortisolismo y secreción de CLU normal.

La evaluación del ritmo circadiano de cortisol requiere la medición de cortisol sérico durante la medianoche. Valores > 7.5 μ g/dl son diagnósticos de EC y niveles < 5 μ g/dl, descartan el diagnóstico. Los resultados intermedios requieren la confirmación con pruebas de segunda línea.

Los estudios de segunda línea más útiles para diferenciar SC leve o trastornos que semejan SC parecen ser la prueba de CRH y dexametasona y la estimulación con desmopresina. Niveles de cortisol > 1.4 μ g/dl dentro de 15 minutos de la administración intravenosa de 100 μ g de CRH luego de 2 mg de dexametasona por 2 días confirman el diagnóstico de SC, lo mismo ocurre con un aumento de ACTH > 50% inicial o 27 pg/ml luego de la administración de 10 μ g de desmopresina. La prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona comprende la prueba de Nugent o la de Liddle.

Una vez hecho el diagnóstico de SC debe investigarse la causa. La medición de ACTH plasmática permite diferenciar causas dependientes de ACTH (tumores neuroendocrinos [NE] hipofisarios o extrahipofisarios) de causas independientes de ACTH (tumores suprarrenales). En la EC, los valores de ACTH oscilan entre normales y bajos (10 a 20 pg/ml) a niveles elevados (> 200 pg/ml).

El origen hipofisario del hipercortisolismo puede confirmarse mediante la evaluación de la respuesta a la estimulación con CRH. Los pacientes que no responden al factor liberador hipotalámico son aquellos con SC suprarrenal y niveles de ACTH no inhibidos y aquellos con tumores NE extrahipofisarios secretores de ACTH. En contraste, los tumores hipofisarios secretores de ACTH presentan marcada respuesta a CRH.

La prueba de supresión con altas dosis de dexametasona (HDDST) también permite diferenciar los tumores secretores de ACTH hipofisarios y extrahipofisarios, aunque con menor eficacia diagnóstica ya que los tumores NE suelen no ser sensibles a los mecanismos de retroalimentación del cortisol, mientras que en el caso de los tumores hipofisarios la retroalimentación se reajusta en un punto más elevado. La supresión del cortisol sérico en al menos 60% del valor basal asegura una elevada sensibilidad y especificidad para EC.



Información adicional en www.siicsalud.com: autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

Diagnóstico por imágenes

Las imágenes hipofisarias con contraste permiten visualizar el tumor hipofisario en 60% de los pacientes con EC; el resto de los microadenomas son muy pequeños para ser detectados por resonancia magnética nuclear (RMN) o tomografía computarizada (TC). Los macroadenomas (tumores > 1 cm de diámetro) están presentes en 20% de los pacientes. Las lesiones hipofisarias > 6 mm en pacientes con resultados de las pruebas con CRH y HDDST indicativos de tumor hipofisario confirman el diagnóstico de EC y el paciente puede ser derivado al neurocirujano.

Muestreo venoso central

En caso de resultados no concluyentes de las pruebas dinámicas o de las imágenes hipofisarias, debe realizarse muestreo del seno petroso inferior bilateral (BIPSS) para establecer la presencia o ausencia de un gradiente de ACTH desde el centro hacia la periferia. Se miden las concentraciones plasmáticas de ACTH en ambos senos petrosos antes y 3 a 15 minutos después de la administración de CRH y dichos niveles son comparados con niveles de muestreo venoso braquial simultáneo. Los gradientes basales de ACTH desde el centro a la periferia y luego de la estimulación con CRH > 2 y > 3, respectivamente, confieren 85% a 97% de sensibilidad para EC y la especificidad es casi absoluta. La ausencia de gradiente no excluye EC.

Complicaciones

Cardiovasculares

Los pacientes con EC presentan una incidencia aumentada de eventos cardiovasculares (CV) como enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio, que contribuyen con una tasa de mortalidad 4 veces mayor frente a personas apareadas por edad y sexo. Este incremento del riesgo CV presenta estrecha relación con las características del síndrome metabólico. La hipertensión está presente en 75% a 85% de los pacientes adultos y más de la mitad de los niños con EC. La obesidad abdominal constituye un factor CV *per se*. La intolerancia a la glucosa y la diabetes afectan a un 20% a 60% de los pacientes con EC y la resistencia a la insulina suele estar presente y puede determinarse mediante HOMA-IR. La secreción aumentada de glucocorticoides conduce a dislipidemia con incremento de los niveles de ácidos grasos libres, de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de lipoproteínas de baja densidad (LDL), hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Las tiazolidindionas pueden ser de utilidad en estos pacientes dado el efecto combinado sobre la sensibilidad a la insulina y la proliferación y diferenciación de adipocitos. El incremento del estado protrombótico es responsable del aumento de 4 veces del riesgo de embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda.

Osteoporosis

Entre 30% y 50% de los pacientes con EC presentan fracturas patológicas de costillas y vértebras. También puede haber necrosis aséptica de la cabeza femoral o humeral. Por tanto, debe realizarse absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) o radiografía de tórax para detectar osteopenia o fracturas inaparentes. Los niños con EC también pueden presentar osteoporosis con dificultad para alcanzar el pico de masa ósea. Debe realizarse el tratamiento de inmediato con suplementación con calcio y vitamina D en asociación con tiazidas para reducir la excreción de calcio, dado el incremento del riesgo de nefrolitiasis en la EC. En caso de importante pérdida de masa ósea deben administrarse bifosfonatos. Los pacientes pueden presentar hipercalcemia.

Trastornos psiquiátricos

Hasta 80% de los pacientes con EC padecen alteraciones psicológicas, desde irritabilidad hasta depresión grave, conducta suicida y episodios maníacos. En los adultos la cognición suele estar alterada.

Alteraciones endocrinas

Los pacientes con EC presentan alteración de la hormona del crecimiento y de la función gonadal, así como hipotiroidismo secundario leve y nódulos tiroideos.

Alteraciones oftálmicas

Hasta un tercio de los pacientes sufren hipertensión ocular y exoftalmos. La evaluación oftalmológica es especialmente importante en pacientes con macroadenomas hipofisarios.

Tratamiento

El tratamiento de la EC debe iniciarse lo más tempranamente posible para evitar la progresión de las complicaciones. El objetivo es la remoción del tumor y la normalización de la secreción de ACTH y de cortisol con preservación de la función hipofisaria.

La cirugía hipofisaria transesfenoidal constituye el tratamiento más racional para los adenomas secretores de ACTH, con mortalidad < 1% y morbilidad entre 6% y 15%. Si bien los tumores hipofisarios secretores de ACTH son menos sensibles a la radiación en comparación con otros tumores de la misma glándula, la radiación hipofisaria es útil, especialmente para los niños, en comparación con la cirugía.

En caso de fracaso de tratamiento hipofisario o de inhibidores de la síntesis de esteroides, puede realizarse la remoción de las glándulas suprarrenales.

El tratamiento médico se emplea antes de la primera cirugía, en caso de fracaso quirúrgico, de recurrencia de la enfermedad o en pacientes que esperan los efectos de la terapia radiante. Pueden emplearse drogas neuromoduladoras hipofisarias, inhibidores de la síntesis de esteroides (ketoconazol) y antagonistas del receptor de glucocorticoides.

La cirugía hipofisaria es el tratamiento de elección en pacientes con adenomas hipofisarios secretores de ACTH, con curación en dos tercios de los pacientes. La síntesis de cortisol puede reducirse antes de la cirugía con inhibidores de la síntesis de esteroides. En caso de fracaso quirúrgico o recurrencia puede aplicarse terapia radiante. El intervalo de tiempo para la eficacia de la radioterapia requiere terapia médica adyuvante, frecuentemente con ketoconazol. En caso de que ningún otro tratamiento sea posible debe realizarse adrenalectomía.

Por último, luego de la curación, los pacientes requieren seguimiento a largo plazo dado el riesgo de recurrencia y el impacto clínico de los trastornos asociados.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07516004.htm

4 - Hipopituitarismo en la Infancia y Adolescencia Luego de una Lesión Traumática Cerebral: Caso para Investigación Endocrina Prospectiva

Acerini C, Tasker R, Savage M y colaboradores

University of Cambridge, Cambridge; Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Londres, Reino Unido

[*Hypopituitarism in Childhood and Adolescence Following Traumatic Brain Injury: The Case for Prospective Endocrine Investigation*]

European Journal of Endocrinology 155(5):663-669, Nov 2006

Análisis de las bases anatomopatológicas de la función anormal hipotalámica e hipofisaria luego de una lesión traumática cerebral, y pruebas acerca del hipopituitarismo inducido en los adultos y en los niños.

En la actualidad, la disfunción hipofisaria después de una lesión traumática cerebral (LTC) es una entidad bien reconocida en los adultos. Sin embargo, si bien existen datos acerca del hipopituitarismo inducido por LTC en el ámbito pediátrico por informes de casos, poco se sabe sobre la incidencia de esta patología, su prevalencia dentro de la población de niños con LTC, su historia natural, su influencia sobre la morbimortalidad o los efectos de la terapia de reemplazo hormonal. Los datos publicados sobre pacientes adultos sugieren que el hipopituitarismo inducido por LTC es un trastorno subdiagnosticado y subinvestigado. La investigación y el diagnóstico de este trastorno cobra especial importancia en los niños debido a que el hipotálamo y la hipófisis desempeñan un papel clave en el crecimiento y desarrollo puberal. En este artículo los autores analizan las bases anatomopatológicas de la función anormal hipotalámica e hipofisaria luego de una LTC, resumen las pruebas existentes acerca del hipopituitarismo inducido por esta lesión en los adultos y describen la epidemiología de la LTC en los niños, a la vez que realizan una revisión de los datos publicados sobre este trastorno. Por último, proponen un protocolo diagnóstico prospectivo y la formación de una red multidisciplinaria para asistir en la derivación, investigación y en el tratamiento.

Pruebas anatomopatológicas de lesiones hipotalámicas e hipofisarias

Hay pruebas histopatológicas convincentes sobre la inducción de lesiones del hipotálamo y la hipófisis luego de un traumatismo de cráneo grave. Sin embargo, si bien en series de autopsias se incluyeron víctimas pediátricas de LTC, no se realizaron estudios específicos en los niños. Las lesiones del hipotálamo se evaluaron minuciosamente en un estudio de 106 autopsias consecutivas de pacientes con traumatismo de cráneo mortal que abarcaban desde la infancia a la edad avanzada. Las lesiones en el hipotálamo se encontraron en el 42.5% de las autopsias, generalmente se localizaron en el hipotálamo anterior y correspondieron típicamente a lesiones de infarto e isquemia. La isquemia fue compatible con el cizallamiento de los vasos perforantes pequeños o la ingurgitación venosa secundaria al aumento de la presión endocraneal y a menudo se asociaron con fractura de la fosa cerebral media. En el 28% de los casos se encontraron lesiones hipofisarias. Se observó un incremento marcado en las lesiones hipotalámicas en pacientes de 15 a 20 años luego de un traumatismo de cráneo grave y mortal. También se documentó el infarto traumático de la glándula hipofisaria anterior.

En otro estudio se examinaron las características histopatológicas de la hipófisis en 100 autopsias de personas entre los 0.7 y 85 años con traumatismo de cráneo no producido por proyectiles, aunque no se realizó un análisis separado de las víctimas pediátricas. En el 38% de los pacientes se encontraron infartos del lóbulo anterior, algunas veces asociados con hemorragias.

Hipopituitarismo inducido por LTC en los adultos

Actualmente se sabe que entre el 23% y el 69% de los pacientes adultos muestran algún grado de hipopituitarismo durante los primeros 12 meses siguientes a una LTC. La historia natural del hipopituitarismo postraumático se estudió recientemente y hay datos que indican que las alteraciones neuroendocrinas en la fase aguda luego de una LTC moderada a grave pueden ser transitorias, en tanto que otras anomalías se presentan después durante la etapa de rehabilitación. En un estudio con 50 adultos ingresados en la unidad de cuidados intensivos se demostró una elevada frecuencia de alteraciones endocrinas tempranas postraumáticas, especialmente niveles bajos de cortisol con respuestas subnormales de éste a la prueba del glucagón, hipogonadismo e hiperprolactinemia. Estos resultados se confirmaron en un ensayo similar en el cual el 53% de los pacientes presentaron al menos una deficiencia hormonal; las más frecuentes, hipoadrenalismo y disfunción gonadal. También se informó deficiencia de hormona del crecimiento (GH) y niveles bajos de factor de crecimiento 1 similar a la insulina. En un porcentaje significativo de pacientes se observaron múltiples deficiencias permanentes de hormonas de la hipófisis anterior. La deficiencia de GH, generalmente grave, fue la más frecuente (> 20% de los casos) seguida por la de gonadotropinas, hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y hormona estimulante de la tiroides (TSH). Dada la frecuencia de estos trastornos resulta necesario incluir un protocolo para la evaluación endocrinológica prospectiva de los pacientes en riesgo de hipopituitarismo como parte de la valoración de la LTC. No existen datos que demuestren que la disfunción hipofisaria influye sobre la recuperación clínica de una LTC; aunque se encontraron alteraciones hipofisarias significativas 12 meses después de la lesión inicial. Hay pocos informes sobre la terapia de reemplazo hormonal en los adultos; si bien son esperables efectos beneficiosos que influyan sobre la recuperación y, posiblemente, la función cognitiva.

Epidemiología de la LTC en niños y adolescentes

Aproximadamente 180 niños por cada 100 000 individuos presentan un traumatismo de cráneo cerrado y sólo 5.6% corresponden a la categoría grave y requieren internación en una unidad de cuidados intensivos; de éstos, un tercio necesita neurocirugía para la evacuación de un hematoma subdural o epidural. La incidencia estimada de LTC se duplica entre los 5 y 14 años y alcanza un pico en ambos sexos en los adolescentes y adultos jóvenes, con tasas de 250 por 100 000 personas. En los adultos, la categoría más grave de LTC es de 30 por 100 000 (aproximadamente 5 veces la incidencia en los niños). Las causas más comunes de traumatismo de cráneo en pediatría son: abuso infantil, caídas, accidentes de tráfico y lesiones deportivas. En comparación con los estudios sobre resultados tardíos en los adultos con LTC, los resultados en los niños generalmente son mejores.

Pruebas de alteraciones en la función hipofisaria

No existen reseñas completas sobre las alteraciones en la función hipotalámica e hipofisaria luego de una LTC en pediatría, sólo informes de casos o series pequeñas de casos que indican que el hipopituitarismo es una complicación potencial a largo plazo. La deficiencia hipofisaria se comunicó después de traumatismo de cráneo grave, a menudo asociado no sólo con pérdida del conocimiento, hematoma subdural o fractura de cráneo, sino también luego de la lesión cerebral relativamente leve sin pérdida de conocimiento. Un análisis reciente retrospectivo y prospectivo preliminar de niños y adolescentes con LTC confirmó el riesgo de disfunción hipofisaria. Las demoras en el diagnóstico de hipopituitarismo se comunicaron frecuentemente.

Características del hipopituitarismo

Se presentó información detallada sobre la función hipofisaria en 20 casos (12 varones, 7 mujeres, 1 paciente sin especificación del sexo) de entre 1 mes y 16 años al momento de la LTC que se siguieron de 1 a 42 años después del episodio inicial. Esta población representa un grupo altamente seleccionado y no

permite extraer información sobre la incidencia de la deficiencia hipofisaria después de la LTC o de su prevalencia en los supervivientes de una LTC. Todos los pacientes presentaron deficiencias múltiples de las hormonas de la hipófisis anterior, excepto uno que mostró deficiencia aislada de GH. La frecuencia de deficiencias hormonales fue la siguiente: GH 85%, hormona luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH) 80%, TSH 75% y ACTH 50%. De estos informes de casos no se deriva un patrón predictivo acerca de qué tipo de lesión tiene mayor probabilidad de provocar hipopituitarismo. No obstante, en 6 casos se documentaron deficiencias múltiples después de una lesión cerebral relativamente leve sin pérdida de conocimiento. En algunos casos se estableció el origen hipotalámico del hipopituitarismo. En estos pacientes se demostraron deficiencias en las hormonas liberadoras de gonadotropina, tirotrófina o de GH y niveles elevados de prolactina.

El diagnóstico de hipopituitarismo se realizó durante la infancia y la adolescencia en 17 de 20 pacientes y durante la adultez en 3. De los casos diagnosticados antes del final de la adolescencia, el retraso del crecimiento fue el síntoma de presentación en 11. Todos estos pacientes tuvieron una deficiencia de GH. El segundo síntoma clave fue el retraso puberal, amenorrea secundaria o disminución en la libido. La demora diagnóstica fue extrema en muchos casos y el hipopituitarismo no se consideró como una posible complicación de la LTC hasta que las deficiencias en el crecimiento o en la función reproductiva fueron evidentes. El hipopituitarismo no reconocido puede sugerirse por la presencia de niveles séricos bajos de cortisol en la fase aguda de la LTC. Después de la etapa aguda, el hipopituitarismo puede contribuir a la falta de energía, disminución en la masa magra, fatiga muscular, capacidad de ejercicio reducida y reducción en la densidad mineral ósea. Estas características pueden ser más marcadas durante la inmovilización prolongada. Los resultados recopilados en 2006 por la base de datos internacional sobre crecimiento de Pfizer (KIGS) demostraron que la deficiencia de GH secundaria a una LTC es una causa relativamente infrecuente de deficiencia de dicha hormona.

Hipopituitarismo luego de lesiones perinatales

Se sugirió que algunos casos de hipopituitarismo congénito idiopático pueden deberse a lesión cerebral sostenida durante un parto traumático como el de nalgas. Las pruebas son circunstanciales y se basan principalmente en informes de casos clínicos que mostraron una asociación entre los eventos perinatales traumáticos y la aparición de disfunción hipotalámica-hipofisaria en la segunda infancia.

Diabetes insípida luego de una LTC

Las alteraciones en la homeostasis del agua, con la consiguiente diabetes insípida (DI) o el síndrome de secreción inapropiada de hormona antiurética se observan comúnmente después de episodios de lesión cerebral como neurocirugía o hemorragia subaracnoidea. Estas complicaciones neuroendocrinas también se observan después de la LTC y en la mayoría de los casos las alteraciones en el equilibrio hídrico generalmente son transitorias y se resuelven dentro de los pocos días o semanas del episodio de LTC. En adultos, datos prospectivos recientes sugieren que la incidencia de DI puede ser tan alta como del 26% en la fase aguda inmediatamente posterior a la LTC, aunque en hasta el 70% de los casos se logra la recuperación completa de la DI dentro de los 12 meses. La incidencia de DI persistente más allá de los 3-12 meses después de la LTC se observa en el 7-8% de los adultos supervivientes, en muchos casos con formas parciales de DI, con síntomas leves, subclínicos. La DI luego de una LTC puede relacionarse con la gravedad de la lesión, ya que los pacientes con puntajes más bajos en la escala de coma de Glasgow tuvieron mayor probabilidad de presentar DI permanente. No hay datos comparables que relacionen la DI inducida por la LTC en la población pediátrica y sólo se publicaron escasos informes de casos. La aparición de DI aguda puede ser un factor pronóstico

negativo para la supervivencia después de la LTC. El análisis de la base de datos KIGS mostró una prevalencia significativamente más alta de DI en los niños con deficiencia de GH después de la LTC que en aquellos con deficiencia de GH aislada (9% vs. 0.7%, $p < 0.001$).

LTC en la adolescencia y durante la fase de transición a la vida adulta

Los adolescentes y adultos jóvenes son particularmente vulnerables a la LTC debido a los accidentes de tránsito, la violencia y las lesiones deportivas. En la transición entre la adolescencia y la maduración física completa es importante la función hipofisaria normal para el desarrollo óseo y somático. En un estudio con 23 pacientes entre 16 y 25 años con LTC, se observó hipopituitarismo a los 3 meses de la LTC en el 35% y DI en el 8.6%. A los 12 meses, el hipopituitarismo persistió en el 30% de los casos. La deficiencia de GH y el hipogonadismo fueron los hallazgos más frecuentes.

Pubertad precoz

Se comunicó pubertad precoz central (dependiente de las gonadotropinas) luego de la LTC en al menos 10 casos; ésta se produjo entre 0.4 y 1.6 años después de la lesión. En la mayoría de estos casos no se investigaron otras hormonas de la hipófisis anterior.

Estrategias para mejorar el diagnóstico de hipopituitarismo

Los profesionales de la salud involucrados en todos los niveles de atención de los pacientes con LTC deben estar alertas ante la posibilidad de deficiencias hipofisarias no reconocidas. La recuperación lenta, la falta de fuerza muscular y la letargia marcada son marcadores de posible endocrinopatía. No sólo el diagnóstico es importante para el óptimo crecimiento y desarrollo puberal, sino también el tratamiento porque contribuye con el proceso de rehabilitación. Para resolver los posibles subdiagnósticos es importante mejorar la historia clínica y realizar estudios prospectivos sobre la función hipofisaria en los supervivientes de una LTC. Con respecto a la historia clínica, la lesión cerebral es una causa de deficiencia de GH; aunque frecuentemente no se indaga sobre los antecedentes de LTC en la mayoría de los casos de niños o adolescentes derivados al endocrinólogo por baja talla o retraso puberal. En los adultos se realizaron ensayos que permitieron establecer la prevalencia de hipopituitarismo después de la LTC y su historia natural en cuanto al inicio, evolución y duración de las deficiencias de la hipófisis anterior y posterior. Es esencial realizar estudios multidisciplinarios, prospectivos similares en los niños.

Conclusión

Los estudios en adultos establecieron que el hipotálamo y la hipófisis son vulnerables a la lesión y disfunción después de un traumatismo de cráneo. No hay datos publicados sobre la incidencia o prevalencia de hipopituitarismo en niños con LTC, sobre su historia natural o la respuesta a la terapia de reemplazo hormonal. Los informes de casos demostraron la magnitud de la demora diagnóstica. La oportunidad para el diagnóstico de hipopituitarismo se da en el período inicial luego de la LTC, para que el paciente pueda recuperarse en un ambiente endocrinológico óptimo. Es esencial la realización de investigaciones prospectivas multidisciplinarias para dilucidar estos temas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07516006.htm



Información adicional en www.siicsalud.com: autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

5 - Factores Predictivos de Eficacia del Análogo de la Somatostatina Octreotide como Terapia de Primera Línea para Carcinoma Endocrino Pancreático Avanzado

Butturini G, Bettini R, Falconi M y colaboradores

Department of Surgical and Gastroenterological Sciences, University of Verona, Verona, Italia

[Predictive Factors of Efficacy of the Somatostatin Analogue Octreotide as First Line Therapy for Advanced Pancreatic Endocrine Carcinoma]

Endocrine-Related Cancer 13(4):1213-1221, Dic 2006

El tratamiento con octreotide de liberación prolongada se asoció con estabilización de la enfermedad y buena calidad de vida en 38% de los pacientes con carcinoma endocrino pancreático no funcionante avanzado.

Los tumores endocrinos pancreáticos (TEP) se clasifican, de acuerdo con la presencia o ausencia de síntomas por hipersecreción hormonal, en funcionantes (TEP-F) y no funcionantes (TEP-NF). La gran mayoría de los TEP se clasifican como tumores endocrinos bien diferenciados (clasificación de la OMS) y pueden ser benignos o malignos. Los tumores malignos se caracterizan por la presencia de invasión o metástasis y se denominan carcinomas endocrinos pancreáticos (CEP). El tratamiento de elección de estos tumores es la resección quirúrgica con intento de curación. No obstante, aproximadamente el 40% de los pacientes que presentan CEP-NF no son candidatos para cirugía radical debido a la presencia de enfermedad avanzada localmente o metástasis hepáticas irresecables.

Más del 80% de los CEP-NF expresan receptores para somatostatina (SS) y pueden ser fácilmente identificados por centellograma con octreotide (octreoscan). Varios estudios sobre tumores neuroendocrinos (NE) gastroenteropancreáticos (GEP) progresivos informaron estabilización frecuente de la enfermedad, pero los TEP-NF presentan peor pronóstico y menor tasa de estabilización.

El tratamiento óptimo para los CEP-NF bien diferenciados avanzados no aptos para cirugía radical resulta controvertido. Las opciones comprenden análogos de la SS, quimioterapia con doxorubicina y estreptozotocina, quimioembolización y radioterapia.

La eficacia de los análogos de la SS para el tratamiento de tumores NE ha sido evaluada en varios estudios clínicos. La heterogeneidad de los pacientes incluidos en dichos estudios (con tumores endocrinos de diferente origen anatómico, tumores funcionantes y no funcionantes y de diferentes tipos histológicos) dificulta la comparación de los resultados y la posibilidad de arribar a conclusiones definitivas. Otro factor de confusión es el diferente momento de inclusión de los pacientes (luego del diagnóstico o con enfermedad progresiva [EP]).

Los autores describen a continuación un estudio realizado en un único centro, de fase IV, restringido a TEP-NF bien diferenciados positivos en el octreoscan. Recibieron tratamiento con octreotide de liberación prolongada (LP) 21 pacientes consecutivos, quienes presentaban síntomas, enfermedad metastásica o importante masa tumoral y ausencia de tratamiento previo. Luego del diagnóstico se inició la terapia con análogos de la SS, que se continuaron hasta que se observó progresión tumoral.

Los objetivos del presente estudio de fase IV con octreotide LP fueron determinar la tasa de respuesta, su duración y la supervivencia global de los pacientes con CEP-NF avanzados con expresión de receptores para SS (demostrado por el centellograma con octreoscan) e identificar factores predictores de respuesta al tratamiento.

Métodos

Los criterios de inclusión fueron la positividad para receptores de SS en el octreoscan de todas las lesiones visibles en la

ecografía abdominal y la tomografía computarizada (TC). Los criterios de exclusión comprendieron: la quimioterapia o quimioembolización hepática previa, embarazo o expectativa de vida menor de 6 meses y el diagnóstico histológico de carcinoma endocrino indiferenciado.

Se registraron los siguientes datos de los pacientes: edad, sexo, síntomas al momento del diagnóstico, neuroenolasa específica y cromogranina A (CgA), localización y tamaño tumoral, número y localización de las metástasis (hígado, ganglios linfáticos distantes, pulmón y hueso).

Se obtuvieron tejidos tumorales de todos los pacientes, durante la intervención o mediante biopsia percutánea con aguja bajo guía ecográfica. Se determinó la expresión de receptores para SS tipo 2 (SSTR2) y tipo 5 (SSTR5) por transcripción inversa de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) cuantitativa en 12 pacientes de quienes también estaba disponible tejido congelado (12 tumores primarios; 3 con metástasis hepáticas). Se emplearon los niveles de transcripción de beta-actina para normalización y los niveles de transcripción de SSTR2 y SSTR5 de islotes de Langerhans normales como control.

También se estudió la expresión de SSTR2 mediante inmunohistoquímica. La fracción proliferativa tumoral fue examinada por inmunotinción Ki-67.

El tratamiento comprendió la inyección subcutánea de 100 μ g de octreotide 3 veces por día durante 2 semanas seguida de una inyección intramuscular de octreotide LP en dosis de 20 mg en el día 14 y posteriormente cada 28 días hasta EP.

Todos los pacientes fueron evaluados cada 3 meses con TC con contraste, examen clínico de síntomas y peso corporal, medición de parámetros séricos y de marcadores tumorales. De acuerdo con los criterios de la OMS, la EP fue definida como un incremento de al menos 25% del producto de las mayores dimensiones perpendiculares tumorales, la enfermedad estable (EE) como el incremento < 25% o la reducción dentro del 50% de estas medidas, y se consideró respuesta parcial (RP) en caso de disminución > 50%. Se definió respuesta bioquímica como la reducción del nivel del marcador CgA del 50% o más. El tiempo hasta la progresión (TP) y la supervivencia fueron calculados a partir de la administración inicial del análogo de la SS.

Resultados

Los participantes fueron 21 pacientes consecutivos (8 hombres y 13 mujeres, con una edad mediana de 59.2 años) incluidos en el estudio entre enero de 1999 y marzo de 2004. Los síntomas predominantes al momento del ingreso al estudio fueron: pérdida de peso en 10 pacientes, dolor abdominal en 8, masa palpable en 4, anorexia en 2, ictericia obstructiva en 2 y obstrucción digestiva alta en 1 sujeto. Todos los pacientes presentaban enfermedad avanzada con metástasis hepáticas (18 casos, 85.7%), o compromiso de grandes vasos con un tamaño mediano del tumor primario de 60 mm (45 a 75 mm).

Fueron sometidos a cirugía 11 sujetos. Se realizaron 2 derivaciones biliares y gástricas debido a la presencia de síntomas mecánicos y 5 procedimientos exploratorios-diagnósticos; los últimos 4 fueron procedimientos de reducción de masa tumoral con resección del tumor pancreático primario (3 pancreatomecías izquierdas y una pancreatoduodenectomía) en pacientes con enfermedad metastásica. En todos los individuos operados se realizó colecistectomía.

Respuesta tumoral y supervivencia libre de progresión

Se realizó el seguimiento completo en todos los pacientes (hasta octubre de 2005). Las tasas de supervivencia global fueron: a 2 años 74.9%, a 3 años 74.9%, y a 5 años 52.4%. Las tasas de supervivencia libre de progresión fueron 57.1%, 51.4% y 32.1%, respectivamente. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 41 meses (IC del 95%: 18-64). En 8 pacientes se observó EE (38%) luego de un seguimiento mediano de 49.5 meses (26 a 67 meses). Luego de una mediana de 18 meses (6-38.5 meses) se observó progresión tumoral en 13/21 pacientes (62%). En este grupo, la mediana del seguimiento fue de 21 meses con 7 muertes relacionadas con la enfermedad, con una supervivencia mediana de 45 meses y

una supervivencia mediana luego de la progresión de 9 meses. La respuesta al tratamiento no se vio afectada ni por la localización del tumor ni por el tipo de cirugía. De los 4 pacientes sometidos a resecciones paliativas, 2 presentaron EE luego de 74 y 23 meses de seguimiento, mientras que los otros 2 presentaron progresión transcurridos 4 y 22 meses.

Respuesta clínica y biológica

Luego del inicio del tratamiento con análogos de la SS se observó resolución completa del dolor abdominal en los 8 pacientes aquejados por este síntoma. Se observó aumento ponderal en 7/10 sujetos con pérdida de peso pero en 3 pacientes con EP la pérdida persistió. De los 13 sujetos con niveles séricos alterados de CgA en el momento del diagnóstico (> 98 ng/ml) 6 presentaron una reducción > 50% del marcador durante el intervalo de supervivencia libre de progresión.

El tratamiento fue bien tolerado, sin efectos colaterales importantes y sin necesidad de modificación de la dosis.

La RT-PCR cuantitativa demostró la expresión de ARNm de SSTR2 en los 12 casos analizados. El nivel de expresión de SSTR5 mostró mayor variabilidad y no hubo diferencias significativas entre los pacientes con EE y aquellos con progresión tumoral. En todas las muestras examinadas mediante inmunohistoquímica para la expresión de SSTR2 se observó tinción definida, lo cual confirmó lo observado en el octreoscan. En todos los casos, la inmunotinción de las células tumorales fue mayor que en islotes de Langerhans normales. No se observó correlación significativa entre la expresión de SSTR2 y SSTR5 y la respuesta al tratamiento.

La progresión tumoral presentó correlación con un índice proliferativo Ki-67 de al menos 5% al momento del diagnóstico, ausencia de dolor abdominal y pérdida de peso. Además, niveles séricos de CgA > 200 ng/ml durante el seguimiento se asociaron también con progresión tumoral.

Discusión

Los principales resultados del tratamiento con octreotide LP en 21 CEP-NF fueron los siguientes: 38% de los pacientes presentaron EE a largo plazo luego de un seguimiento mediano de 49.5 meses; el TP fue 18 meses en 13 pacientes (62%) quienes tuvieron una supervivencia mediana de 9 meses luego de la progresión; un índice de proliferación Ki-67 \geq 5% parece ser un marcador confiable para identificar progresión; los factores predictivos adicionales fueron pérdida de peso y ausencia de dolor abdominal; el tratamiento con SS produjo beneficios clínicos en casi todos los pacientes sintomáticos, y el nivel de expresión de SSTR2 y SSTR5 no tuvo correlación con la respuesta al tratamiento.

El concepto de que los tumores NE GEP avanzados son neoplasias malignas de bajo grado con enfermedad estable prolongada aun sin tratamiento, no es aplicable a los CEP-NF. Los pacientes con CEP-NF evolucionan con síntomas como dolor abdominal, pérdida de peso u obstrucción. Esto se aplica a la presente serie en que el tamaño tumoral mediano fue de 60 mm, con presencia de síntomas. Por lo tanto, la presencia de masa tumoral considerable o de metástasis junto con síntomas invalidantes es suficiente para iniciar tratamiento, sin necesidad de esperar la demostración de progresión radiológica.

Respecto de la evaluación de la eficacia del octreotide LP en CEP-NF avanzado positivo en el octreoscan, una significativa proporción de los pacientes (38%) mostró EE a largo plazo. Si bien no se observó RP o completa, la tasa de supervivencia a 3 años de 74.9% y la mediana de supervivencia libre de progresión de 41 meses pueden considerarse buenos resultados en estos pacientes. Esto se asoció con alivio de los síntomas y buena tolerabilidad al tratamiento.

Un valor de Ki-67 = 5% o mayor y la pérdida de peso justifican un tratamiento agresivo temprano.

Los autores concluyen que el presente estudio apoya el empleo de análogos de la SS como terapia de primera línea en CEP-NF bien diferenciados con bajo índice de proliferación.

6 - Contribución de la Resonancia Magnética Nuclear en el Hipopituitarismo no Tumoral en Niños

Garel C, Légel J

Departments of Pediatric Imaging and Pediatric Endocrinology, Hôpital Robert Debré, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris VII University, Paris, Francia

[Contribution of Magnetic Resonance Imaging in Non-Tumoral Hypopituitarism in Children]

Hormone Research 67(4):194-202, 2007

Reseña de las principales características de la técnica de resonancia magnética nuclear así como de los patrones normales y patológicos del eje hipotálamo-hipofisario en los niños.

La resonancia magnética nuclear (RMN) es el método por imágenes de elección para la evaluación del eje hipotálamo-hipofisario en los niños. Se utiliza para detectar anomalías y, en algunos casos, para evaluar los trastornos subyacentes. La evaluación del eje hipotálamo-hipofisario tiene importancia en algunas situaciones en las cuales las características clínicas y biológicas son inciertas, como es el caso de los neonatos. En esta reseña se describen las principales características de la técnica de RMN, y los patrones normales y patológicos del eje hipotálamo-hipofisario en los niños.

Técnica de RMN

La RMN del eje hipotálamo-hipofisario comprende cortes finos (1 a 1.5 mm de espesor) ponderados en T1 con centro en el área hipotálamo-hipofisaria en los planos sagital y coronal. La inyección de medio de contraste no es esencial y el uso de esta técnica depende del contexto clínico y de los hallazgos en ausencia del contraste. Se requiere la inyección de material de contraste sistemáticamente cuando es necesaria la obtención de imágenes adecuadas del tallo hipofisario, como en los niños con hipopituitarismo sin dicho tallo visible espontáneamente y en el caso de la diabetes insípida central (DIC). Debe examinarse todo el cerebro debido a que pueden asociarse otras anomalías con las alteraciones hipofisarias. Los cortes axiales ponderados en T2 pueden ser útiles. El bulbo y surco olfatorio son estudiados en cortes coronales ponderados en T2 en casos de deficiencia aislada de gonadotrofinas.

Apariencia normal del eje hipotálamo-hipofisario en los niños

La glándula hipófisis en fetos y lactantes menores de 2 meses es hiperintensa en las secuencias en T1, con señales muy similares para la adenohipófisis y la neurohipófisis. La hiperintensidad de la adenohipófisis puede deberse a la intensa actividad celular en la hipófisis durante este período del desarrollo. Los altos niveles de síntesis proteica pueden explicar los tiempos T1 cortos de la glándula hipófisis. Además, ésta es de forma bulbosa en este período, probablemente debido a la hipertrofia celular. Posteriormente, su margen superior se torna más aplanado. En la pubertad se observa una hipertrofia hipofisaria fisiológica, con cambios en el tamaño y forma de la glándula (margen superior convexo) en las mujeres y cambios sólo en el tamaño en los varones. Después de la pubertad, la hipófisis disminuye su tamaño.

La hiperseñal en T1 de la neurohipófisis (visible en la parte posterior de la silla turca y observada en niños y en adultos) se atribuyó a la acumulación del complejo vasopresina neurofina. Se informó la ausencia de hiperseñal en T1 en el 10% de las personas sanas; aunque este porcentaje es una sobrestimación derivada de las condiciones técnicas de la RMN hace 20 años.

La señal de la glándula hipófisis normal y del tallo hipofisario se refuerzan marcadamente por la inyección del medio de contraste intravenoso. Los lóbulos anterior y posterior difieren en su vascularización. Las arterias hipofisarias superiores irrigan la

eminencia media mientras que la neurohipófisis y el tallo están irrigados por las arterias hipofisarias inferiores; los vasos portales hipofisarios irrigan el lóbulo anterior. Hay datos disponibles con respecto a la altura o volumen de la hipófisis normal en función de la edad. La glándula incrementa gradualmente el tamaño hasta la pubertad. Una hipófisis menor de 3 mm de alto se considera pequeña. En la pubertad, la glándula muestra una hipertrofia fisiológica y puede llegar a 8 mm de alto en los varones y a 10 mm en las mujeres. No hay datos disponibles con respecto a las dimensiones normales del tallo hipofisario en los niños, pero está ampliamente aceptado que el diámetro máximo transversal no debe exceder los 2 mm.

Hipopituitarismo no tumoral

Deficiencia de la hipófisis anterior

La deficiencia de hormona del crecimiento puede ser aislada (DGHA) o asociada con otras deficiencias de la hipófisis anterior y, en algunos casos, puede relacionarse con anomalías genéticas conocidas o con otras malformaciones. Pueden observarse otras deficiencias hormonales hipofisarias, la más común es el hipogonadismo hipogonadotrófico aislado.

Se requiere un análisis detallado de las imágenes por RMN del eje hipotálamo-hipofisario para la detección de posibles anomalías morfológicas. La adenohipófisis puede parecer normal (según los parámetros de referencia de los datos publicados), hipoplásica (con poca altura y, generalmente, un borde superior cóncavo) o, muy raramente, agrandada (límite superior de lo normal: 5 mm de alto en el período prepuberal). El tamaño (alto) de la adenohipófisis debe analizarse siempre en función del estadio puberal. La intensidad de la señal de la neurohipófisis puede localizarse normalmente o de forma ectópica en el tallo hipofisario o a nivel de la eminencia media. Debe indicarse su posición en el tallo. El tallo hipofisario puede ser normal, delgado o no visible. La descripción fenotípica detallada es absolutamente esencial. Es más, el tipo de deficiencia de hormonas y el pronóstico parecen diferir en función de la apariencia del eje hipotálamo-hipofisario. El tamaño (alto) de la hipófisis se relacionaría directamente con los niveles de GH, ya que las células secretoras de esta hormona constituyen la población celular más abundante en la glándula hipófisis. Sin embargo, no se encontró una correlación entre el tamaño de la hipófisis y la gravedad del defecto endocrino. La adenohipófisis hipoplásica es un signo inespecífico observado tanto en los niños con DGHA como en aquellos con deficiencias hormonales hipofisarias múltiples (DHHM). No obstante, la prevalencia de adenohipófisis normal en pacientes con DGHA es el doble de la observada en aquellos con DHHM. En los niños con DGHA y adenohipófisis hipoplásica, la hipófisis puede aumentar espontáneamente y en forma significativa su tamaño después de completarse el desarrollo puberal espontáneo. Se informó el agrandamiento de la hipófisis anterior en algunos pacientes con defectos moleculares raros que involucran mutaciones en los genes *Prop 1* y *LHX 3*.

El lóbulo posterior ectópico (LPE) siempre se localiza en la eminencia media si el tallo hipofisario no es visible, pero puede encontrarse en cualquier lugar a lo largo de éste si es hipoplásico. Las consecuencias de la localización del LPE se desconocen. Sin embargo, se informó que los pacientes con tallo hipofisario visible y LPE localizado a lo largo de éste pueden mostrar un incremento en la capacidad de secreción de GH en la adultez (después de completar la terapia con la hormona), mientras que los pacientes con LPE en la eminencia media continúan con deficiencia grave de GH. La hipoplasia hipofisaria anterior se encuentra comúnmente en personas con LPE y su prevalencia es más alta en los casos donde el tallo hipofisario no es visible, principalmente en los pacientes con DHHM. Los estudios dinámicos de RMN con refuerzo de contraste en enfermos con LPE y adenohipófisis hipoplásica demostraron que el sistema portal está parcialmente preservado, lo cual sugiere que la posición ectópica del lóbulo posterior puede deberse solamente al componente neural no descendido del tallo hipofisario. El origen del LPE y del tallo no visible o hipoplásico es controvertido. La teoría más aceptada actualmente es la

malformativa donde un defecto en la embriogénesis es responsable de las alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario. La RMN con inyección de gadolinio es más sensible para la demostración del tallo hipofisario en los casos donde éste no es visible en las imágenes sin refuerzo de contraste. La presencia de un LPE es altamente específica y predictiva de deficiencia de GH. Deben evaluarse minuciosamente las alteraciones cerebrales asociadas debido a que las deficiencias hormonales hipofisarias pueden estar presentes como parte de un síndrome. En una serie de 60 pacientes con deficiencia de GH y LPE, 31 (52%) presentaron malformaciones asociadas; las más comunes fueron: cerebrales, craneofaciales y oculares, aunque también se observaron anomalías cardíacas, renales, intestinales, cutáneas y de los miembros. Las malformaciones de la línea media del sistema nervioso central (SNC) se observan con una alta frecuencia y comprenden hipoplasia del nervio óptico, malformación de Chiari I y desviación medial de las arterias carótidas. Hay una amplia heterogeneidad genética en el síndrome del LPE. Se informaron casos familiares de deficiencia de GH con un LPE con varios patrones de transmisión: autosómica recesiva o dominante, formas ligadas al X. Estos representan aproximadamente el 12% de todos los casos de deficiencia de GH. Dentro de una familia puede observarse una considerable variabilidad fenotípica. Las características cerebrales positivas en la RMN tienen valor pronóstico en pacientes con deficiencia de GH. Se demostró que los niños con deficiencia de esta hormona y malformaciones de la línea media del SNC (asociadas con LPE o hipoplasia hipofisaria) presentaron un mayor incremento significativo en el tamaño de la glándula después del tratamiento con GH que aquellos con hipófisis normal o hipoplásica (o con malformaciones de la línea media del SNC aisladas), lo cual probablemente se relaciona con una forma más grave de deficiencia de GH. Estos hallazgos destacan la gran variabilidad fenotípica de la deficiencia de esta hormona. Se identificaron defectos genéticos del eje de la GH y se establecieron correlaciones entre el fenotipo y el genotipo. No obstante, estos defectos genéticos explican solamente muy pocos casos de hipopituitarismo en la infancia, principalmente en las formas asociadas con LPE.

El hipogonadismo hipogonadotrófico y las deficiencias olfatorias congénitas son características comunes en el síndrome de Kallmann, que puede mostrar un patrón de herencia autosómico o ligado al X. Pueden encontrarse asociadas otras malformaciones como labio leporino o paladar hendido, agenesia dentaria, alteraciones renales, pérdida auditiva y disfunción cerebral. La morfología del eje hipotálamo-hipofisario parece normal en la RMN. Se informaron algunos casos de hipoplasia hipofisaria. En caso de deficiencia olfatoria, el bulbo olfatorio puede estar ausente o hipoplásico; el surco olfatorio puede ser normal, ausente o hipoplásico. En ningún caso hay un surco olfatorio ausente cuando el bulbo está presente.

Deficiencia de la hipófisis posterior

La DIC es rara en pediatría y puede observarse en ausencia de un tumor. En una serie de 79 niños con DIC, el 52% de los casos fueron idiopáticos; mientras que las causas identificadas correspondieron a histiocitosis de células de Langerhans (HCL) en el 15%, tumores (germinoma, craneofaringioma, posrección) en el 23%, DIC familiar en el 6%, DIC postraumática en el 3% y poliendocrinopatía autoinmune en el 1%. La pérdida de la señal hiperintensa en la hipófisis posterior es un marcador sensible de DIC; aunque hay dos excepciones: la DIC familiar, cuando se evalúa durante la lactancia o la primera infancia, y la hipernatremia neurógena crónica. La DIC familiar es provocada por mutaciones en los genes que codifican una preprohormona y comprende la degeneración posnatal progresiva de las neuronas productoras de arginina vasopresina (AVP). La preprohormona anormal no es procesada correctamente y puede destruir las neuronas productoras de AVP. La acumulación de esta preprohormona puede explicar la señal intensa persistente de la hipófisis posterior y la apariencia variable en las imágenes de RMN en

miembros de la misma familia. La hipernatremia neurógena crónica se observa en niños con alteraciones de la línea media del SNC como holoprosencefalia, agenesia del cuerpo calloso o agenesia septal. El mecanismo subyacente no se ha aclarado, pero parece deberse a un defecto en la función hipotalámica, que lleva a la insuficiencia de los osmorreceptores, mientras que la síntesis y almacenamiento de AVP permanecen intactos.

El tamaño de la adenohipófisis es variable en los pacientes con DIC. Un aumento en el contenido intraselar es sugestivo de un germinoma que se asocia con un engrosamiento del tallo hipofisario (ETH). La hipoplasia de la adenohipófisis se observa en aproximadamente la mitad de los casos y con frecuencia se asocia con ETH. En la mitad de los pacientes con DIC idiopática se encuentra deficiencia de las hormonas de la hipófisis anterior, especialmente deficiencias en GH y tirotrófina; el panhipopituitarismo es menos común. La disminución gradual del tamaño de la adenohipófisis se asoció con un incremento en el riesgo de un defecto endocrino adicional como la deficiencia de GH. El tallo hipofisario se considera agrandado si al menos en parte tiene un diámetro > 2 mm. El ETH se observa en aproximadamente un tercio de los niños con DIC. La DIC con ETH puede asociarse con germinomas (15%) o HCL (15%) o ser idiopática (70%). En pacientes con DIC, la RMN debe realizarse siempre después de la inyección de gadolinio para poder observar un engrosamiento anormal del tallo. El ETH puede ser el primer signo de un germinoma o de infiltración del tallo en la HCL. La DIC con ETH permanece como idiopática en la mayoría de los casos. El ETH puede observarse en cualquier lugar a lo largo de éste o puede involucrarlo íntegro. Algunos pacientes tienen anticuerpos circulantes contra las células neurosecretoras de AVP, lo cual sugiere un posible proceso autoinmune. En algunos niños se observó la regresión espontánea del ETH; mientras que en otros hay un progresivo incremento, con adenohipófisis persistentemente hipoplásica. Los cambios en el tamaño del ETH y de la adenohipófisis se observan durante los primeros 2 a 3 años y posteriormente no parece haber cambios en el eje hipotálamo-hipofisario. La historia natural de la DIC idiopática es impredecible. Al momento del diagnóstico debe realizarse RMN y determinación del marcador tumoral, gonadotropina coriónica humana (GCH), en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR). Durante los primeros 3 años posteriores al inicio de la DIC deben efectuarse RMN y la medición de GCH en el suero cada 3-6 meses. La determinación de la GCH en el LCR debe realizarse durante el seguimiento solamente en caso de un aumento del tamaño de la lesión. Los procesos malignos son improbables después de 3 años. Posteriormente, la evaluación por RMN debe efectuarse una vez por año por 2 años y luego cada 2-5 años según el tamaño y progresión de la lesión. No se recomienda la biopsia en casos de ETH con un diámetro de la lesión < 7 mm y límites bien definidos. Otras causas de ETH excepcionales en pediatría son la sarcoidosis y la tuberculosis.

Conclusión

La RMN es esencial para la evaluación del eje hipotálamo-hipofisario en los niños. Las imágenes tienen valor diagnóstico (visibilidad del LPE, ausencia de bulbo olfatorio en el síndrome de Kallmann, ausencia de visibilidad de la neurohipófisis en la DIC) y pronóstico (algunos datos pronósticos se correlacionaron con el fenotipo).

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07516009.htm

7 - Remisión Clínica Completa y Desaparición de Metástasis Hepáticas luego del Tratamiento con Análogos de la Somatostatina en una Mujer de 40 Años con un Insulinoma Maligno Positivo para Receptores de Somatostatina Tipo 2

Romeo S, Milione M, Baroni M y colaboradores

Division of Endocrinology, Department of Medical Sciences, University of Cagliari, Cagliari; University of Rome «La Sapienza», Roma, Italia

[Complete Clinical Remission and Disappearance of Liver Metastases after Treatment with Somatostatin Analogue in a 40-Year-Old Woman with a Malignant Insulinoma Positive for Somatostatin Receptors Type 2]

Hormone Research 65(3):120-125, 2006

Informe del caso de una paciente con insulinoma pancreático con metástasis hepáticas tratada con enucleación del nódulo pancreático y con octreotide LP durante 3 años, con remisión clínica completa de las lesiones hepáticas.

El insulinoma es el tumor pancreático endocrino más frecuente; representa el 40% de todas las neoplasias pancreáticas funcionantes. La mayoría de los insulinomas (90%) suelen ser benignos y medir menos de 2 cm de diámetro.

En los pacientes que presentan un insulinoma, la secreción no controlada de insulina provoca diversos síntomas y signos secundarios a la neuroglucopenia y al aumento de la secreción de catecolaminas: ansiedad, mareo, cambios de personalidad, temblor, taquicardia, hipertensión paroxística, trastornos psiquiátricos, hasta coma. El diagnóstico bioquímico es relativamente simple y consiste en el ayuno supervisado y la medición simultánea de los niveles séricos de glucosa, péptido C e insulina. No obstante, la localización de estos tumores puede resultar bastante difícil y, en ocasiones, imposible. Los estudios de referencia para localizar los insulinomas comprenden la palpación y ecografía intraoperatorias.

Existen varias técnicas para la localización prequirúrgica del insulinoma, como la tomografía computarizada (TC) helicoidal multifásica, la resonancia magnética nuclear (RMN), el centellograma corporal total, la ecografía endoscópica y la arteriografía. La TC y la RMN presentan similar sensibilidad (entre 60% y 92%), de acuerdo con diferentes publicaciones. La TC probablemente sea superior para localizar el tumor primario.

El centellograma corporal con ¹¹¹In octreotide (octreoscán) y la angiografía cefálica presentan menor sensibilidad para los insulinomas metastásicos en comparación con la TC y la RMN. En algunos centros se utiliza la ecografía endoscópica prequirúrgica para detectar insulinomas, con una sensibilidad del 82%. Un método diagnóstico alternativo propuesto en varias publicaciones es la arteriografía luego del estímulo con gluconato de Ca⁺⁺ y muestreo venoso hepático, con una sensibilidad del 75% al 95%. No obstante, esta técnica puede fracasar en la localización, especialmente en caso de insulinoma metastásico.

El tratamiento de elección del insulinoma es la cirugía. Se emplean diversas técnicas, desde enucleación con exploración manual o ecografía intraoperatoria hasta cirugía programada luego de la localización del tumor.

El tratamiento médico de primera elección para los síntomas de hipoglucemia es el diazóxido, seguido de análogos de la somatostatina (SS). La respuesta al tratamiento médico varía entre los pacientes. En muchos casos puede controlarse la síntesis de insulina con alivio parcial o completo de los síntomas.

En el presente trabajo se comenta el caso de una mujer de 40 años con insulinoma de la cola del páncreas con varias lesiones metastásicas hepáticas pequeñas. El tratamiento consistió en enucleación quirúrgica del nódulo pancreático y de una de las metástasis hepáticas, seguido de un análogo de SS durante 3 años con remisión clínica completa y desaparición de las metástasis hepáticas.

Caso clínico

La mujer concurrió a la sección de endocrinología de la Universidad La Sapienza de Roma por síntomas que habían comenzado 3 años antes y que empeoraron progresivamente: temblores, debilidad, palpitaciones y sudoración. Al ingreso, presentaba una glucemia de 65 mg/dl. Durante los 3 años aumentó 15 kg de peso debido a que comía 8 a 10 veces por día para evitar los síntomas de hipoglucemia, que eran más frecuentes entre las 8 y las 11 de la mañana. No tenía antecedentes familiares de hipoglucemia, hiperparatiroidismo, enfermedades tiroideas o gástricas.

Su presión arterial era de 170/100 mm Hg, la frecuencia cardíaca de 96 latidos por minuto y su índice de masa corporal (IMC) de 29 kg/m². Los exámenes cardíaco, pulmonar, abdominal y tiroideo eran normales.

Se programó un estudio de 72 h de ayuno para confirmar el diagnóstico de hipoglucemia. Este estudio fue interrumpido luego de 12 h debido a hipoglucemia grave. En dicho momento, la glucemia era de 42 mg/dl, los niveles de insulina de 30 \square UI/ml y los de péptido C de 3.1 ng/ml. Se administró una infusión intravenosa de dextrosa al 10% durante varias horas debido a la persistencia de la hipoglucemia grave, entre 25 mg/dl y 35 mg/dl.

La TC de tórax y abdomen mostró un nódulo sólido de 13 mm x 12 mm en la cola del páncreas que realizó con contraste intravenoso. El hígado mostró múltiples nódulos, aproximadamente 10, en ambos lóbulos, con un diámetro máximo de 1 cm. El octreoscan mostró la presencia de señal patológica en la cola del páncreas, pero no en el hígado.

La paciente fue sometida a cirugía con enucleación del nódulo pancreático y de una de las lesiones hepáticas en el segmento IV del hígado. No había signos de ganglios linfáticos anormales ni de invasión local. La observación somera permitió apreciar un tumor bien limitado parcialmente encapsulado de 1.5 cm de diámetro máximo, más firme que el parénquima circundante con una típica superficie de corte marrón rojiza. El nódulo hepático era similar al pancreático.

El estudio histológico de ambas lesiones mostró un típico patrón endocrino caracterizado por células neoplásicas monomórficas con escaso citoplasma y grandes núcleos con nucléolos ocasionales. Las células neoplásicas estaban organizadas en trabéculas, separadas por tejido conectivo muy vascularizado con depósitos amiloides.

La inmunohistología mostró en ambos nódulos una fuerte tinción para marcadores neuroendocrinos (NE) como cromogranina A, sinaptofisina, PGP 9.5 y enolasa neuronal específica (NSE) junto con reactividad difusa para insulina en el polo secretor y para proinsulina en la región del Golgi perinuclear. También mostró tinción dispersa para serotonina, gastrina y SS. La tasa de proliferación fue < 1%. El diagnóstico fue: carcinoma endocrino bien diferenciado del páncreas (insulinoma funcional).

La cirugía no tuvo complicaciones y posteriormente se administró octreotide (6 mg/24 h IV) por infusión continua durante 2 días seguido de 0.1 mg SC 2 veces por día durante 5 días. La paciente no presentó hipoglucemia.

Luego de la interrupción del análogo de SS, la paciente volvió a presentar hipoglucemia sintomática (40 a 45 mg/dl). Se inició tratamiento con diazóxido, que debió interrumpirse por náuseas y vómitos. Debido a la persistencia de hipoglucemia se retomó el tratamiento con octreotide de liberación prolongada (LP) 20 mg IM/28 días, con un alivio de los síntomas casi inmediato. El tratamiento con octreotide LP 20 mg/28 días se continuó durante los 3 años siguientes. Durante esos 3 años la glucemia de la pacientes osciló entre 80 y 95 mg/dl. Luego de un año, la TC de abdomen mostró la desaparición de todas las lesiones hepáticas sin signos de enfermedad metastásica. Luego de 2 y 3 años posteriores a la cirugía se repitió la TC de abdomen que confirmó la ausencia de nódulos hepáticos. El análisis inmunohistoquímico en las muestras tisulares pancreáticas y hepáticas mostró una fuerte inmunorreactividad para receptores de SS de membrana tipo 2 (SSTR2).

Discusión

Se publicó una mediana de supervivencia de 5 años en 71% de los pacientes con diagnóstico de insulinoma con metástasis hepáticas tratados con pancreatometomía parcial y resección hepática, con sólo 25% de los pacientes libres de síntomas.

En esta paciente la hepatectomía parcial no estaba indicada debido a la presencia de múltiples metástasis en ambos lóbulos hepáticos.

El insulinoma puede ser parte de una neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1), en cuyo caso puede ser multicéntrico y asociarse con adenomas funcionantes de paratiroides, hipófisis y suprarrenales y con tumores enteropancreáticos. En la MEN-1 suelen presentarse tumores múltiples dentro de la familia.

Luego de la cirugía, los síntomas de hipoglucemia disminuyeron –aunque no desaparecieron– probablemente debido a la reducción del tejido neoplásico. Luego de un año de tratamiento con análogos de la SS, la paciente mostró desaparición completa de las lesiones neoplásicas en la TC, junto con remisión total de los síntomas.

En varios casos de tumores endocrinos se informó la respuesta funcional y la reducción luego de la terapia médica. En el caso de los prolactinomas, luego del tratamiento con agonistas de la dopamina se normaliza la producción de prolactina y disminuye o desaparece el tumor.

Los autores señalan que aparentemente ésta es la primera publicación de remisión tumoral completa de insulinomas tratados con terapia prolongada con análogos de la SS.

En otros tumores NE, los análogos de la SS de larga duración resultaron efectivos para controlar los síntomas del síndrome carcinoide, pero sólo pocos estudios describieron un efecto antiproliferativo. Recientemente se publicó la remisión de metástasis hepáticas en caso de un tumor carcinoide oculto tratado con lanreotida de liberación lenta.

Las indicaciones de tratamiento de tumores NE con análogos de SS incluyen pacientes con síndromes inducidos por péptidos/aminas con síntomas clínicos, como en el caso de esta paciente, y en pacientes con enfermedad metastásica progresiva, aun en ausencia de un síndrome. Los análogos de la SS pueden controlar la hipersecreción en tumores que expresan receptores de SS (SSTR).

Se clonaron cinco subtipos de SSTR (SSTR1-SSTR5). Pertenecen a una familia de receptores asociados con proteína G, con expresión diferente en tejidos humanos normales y neoplásicos.

Los insulinomas presentan un patrón heterogéneo de expresión de SSTR. Los que muestran mayor expresión son SSTR1 y SSTR2, seguidos de SSTR3 y SSTR5. SSTR4 presenta débil expresión. Los análogos de SS se unen con mayor afinidad a SSTR2.

Se informó acerca de la capacidad de los análogos de la SS para regular negativamente la proliferación celular mediante mecanismos directos e indirectos. Las acciones indirectas comprenden la inhibición de la secreción de hormonas promotoras de crecimiento y de factores de crecimiento, así como la capacidad de los análogos de la SS de inhibir la angiogénesis e inducir vasoconstricción. Los análogos de la SS también pueden modular la reacción inmune contra la neoplasia. Los efectos directos sobre la proliferación celular comprenden la inhibición de la división celular y la inducción de apoptosis. La apoptosis está probablemente mediada por p53 vía SSTR2 y activación de otras vías intracelulares.

En esta paciente se halló reactividad difusa para SSTR2. La tinción también estaba presente en las metástasis hepáticas y en el tejido pancreático circundante, tanto en células alfa como beta. Los autores especulan que los efectos proapoptóticos y antiproliferativos del análogo de la SS, mediados por los receptores SSTR2, pueden haber contribuido a la desaparición de las metástasis hepáticas.

Concluyen que este caso señala el impacto potencial del tratamiento de insulinomas pancreáticos con análogos de la SS y, en caso de confirmarse, la utilidad de la determinación de SSTR en estas neoplasias.

8 - La Técnica Endoscópica Comparada con la Tradicional para la Cirugía de Hipófisis

Frank G, Pasquini E, Fustini M y colaboradores

Centre of Surgery for Pituitary Tumours, Department of Neuroscience, Bellaria Hospital, Bologna, Italia

[The Endoscopic Versus the Traditional Approach in Pituitary Surgery]

Neuroendocrinology 83(3-4):240-248, 2006

Para tratar los tumores hipofisarios, el endoscopio con acceso por vía transesfenoidal reduce notablemente las molestias de los pacientes, permite la remoción más completa de los macroadenomas con extensión extraselar y reduce la tasa de complicaciones relacionadas con la vía quirúrgica.

El acceso transesfenoidal es una vía rápida y directa para abordar la región selar y, por lo tanto, constituye la técnica más usada para el tratamiento quirúrgico de las lesiones en esa zona. Desde su utilización inicial, en 1907, fue perfeccionada continuamente. El empleo de la endoscopia en las cirugías con acceso transesfenoidal es la innovación más reciente, la cual se ha popularizado de modo progresivo.

Las ventajas de este método, de acuerdo con numerosos investigadores, incluyen la minimización de las molestias y la duración del posoperatorio, la reducción de la tasa de complicaciones y la menor extensión de la internación.

En 1998, el Departamento de Neurocirugía de un hospital de alta complejidad de Bolonia, Italia, en el que se desempeñan los autores de este trabajo, decidió reemplazar la cirugía con microscopio por la técnica endoscópica con acceso transesfenoidal.

Este artículo presenta la experiencia del centro mencionado, acumulada desde esa fecha hasta diciembre de 2004, con especial atención a los resultados y las complicaciones de la nueva técnica, para proporcionar parámetros de referencia con los cuales comparar la eficacia de la cirugía endoscópica con la tradicional.

Pacientes y método

Los investigadores revisaron, de manera retrospectiva, la historia clínica de 418 pacientes con diagnóstico de adenoma hipofisario, a quienes se les realizó cirugía endoscópica con acceso transnasal transesfenoidal, durante el período referido. La selección de tal grupo de individuos se relacionó con la posibilidad de comparar los resultados de las técnicas quirúrgicas, debido a la homogeneidad de las lesiones hipofisarias y la disponibilidad de criterios definidos de remisión.

Antes de la cirugía, todos los pacientes fueron examinados mediante pruebas de laboratorio para determinar los niveles plasmáticos de hormonas, estudios por imágenes (tomografía computarizada [TC] y resonancia magnética nuclear [RMN]) y evaluación neurooftalmológica.

Los controles posoperatorios incluyeron análisis bioquímicos al tercer día, al mes, a los 3 meses, a los 6 meses y al año, RMN a los 3 meses y al año, y control por un neurooftalmólogo en situaciones particulares. Además, los autores contactaron telefónicamente a los pacientes y realizaron el último seguimiento de 381 casos, a los 54 meses en promedio (intervalo de 15 a 94 meses). La información obtenida en ese grupo de enfermos es la que se presenta en este trabajo.

Resultados

Entre los 381 pacientes, 208 tenían diagnóstico de adenoma funcionante de hipófisis y 173, de la variante no funcionante. Su edad era de 7 a 89 años (mediana de 48 años) y 45.5% de ellos eran varones.

En conjunto, se observó recuperación completa del campo visual en 36.3% de los individuos, y mejoría notable en 58.4% de los sujetos. Dos pacientes (1.2%) presentaron empeoramiento de los síntomas visuales. La neuralgia del trigémino desapareció en todos los casos, mientras que la oftalmoplejía

remitió en 13 de las 14 personas que la sufrían.

Respecto de los resultados de las pruebas de función endocrina, solamente 2.8% de los pacientes mostraron insuficiencia adenohipofisaria posquirúrgica. Se constató remisión en 69% de los adenomas productores de somatotropina (GH), 75.7% de los prolactinomas, 67.8% de los tumores secretores de corticotropina (ACTH) y 100% de los adenomas productores de tirotrópina (TSH).

En relación con los adenomas no funcionantes, se los consideró curados cuando los síntomas remitieron y la remoción de la neoplasia fue radical, acorde con las imágenes por RMN; controlados, si persistía el cuadro clínico o se observaba tumor residual (masa remanente < 20% de la original), y no curados, cuando no hubo desaparición de los síntomas y la extirpación de la lesión fue parcial o insuficiente (masa residual entre el 20% y el 50%, o > 50% de la inicial, respectivamente). Entre los 173 pacientes con adenomas no funcionantes, tratados quirúrgicamente, los síntomas endocrinos persistieron en 30.6% de ellos.

La extracción del tumor fue completa en 133 sujetos (76.9%), subtotal en 31 casos (58.9%), parcial en 2 individuos (4%) e insuficiente en otros 2 (1%). La ausencia de tumor residual en las neuroimágenes y la normalización de la función endocrina se lograron en 111 participantes del estudio (63%).

Evaluación de la funcionalidad nasal

Para verificar la tolerabilidad del procedimiento quirúrgico a nivel nasal, los investigadores analizaron un subgrupo de 40 pacientes sin antecedentes de síntomas olfativos, sinusitis aguda o crónica ni cirugía nasal.

Antes de la intervención por vía transesfenoidal, esas personas habían sido examinadas mediante endoscopia nasal y rinomanometría, además de los exámenes realizados a toda la población de estudio; luego de la cirugía, se interrogó a los pacientes acerca de la aparición de síntomas olfativos y se repitieron las pruebas de funcionalidad nasal.

Ningún sujeto refirió deterioro de la función olfativa y tampoco se detectaron perforaciones del tabique, sinusitis o sinequias en ningún caso, según la evaluación endoscópica.

Discusión

La técnica endoscópica utiliza un telescopio como fuente de luz e instrumento óptico, el cual puede acceder a la pared de la silla turca a través de un espacio natural, sin necesidad de usar un separador. Actualmente, la vía de acceso transesfenoidal es la más usada para extraer los adenomas hipofisarios, debido a su rapidez, tolerabilidad, efectividad y baja tasa de complicaciones.

A continuación se presentan algunos datos de referencia sobre la cirugía transesfenoidal por vía endoscópica, que pueden ser comparados con los relativos a la técnica con microscopio.

Rapidez

El tiempo promedio de la intervención quirúrgica es de 40 minutos, intervalo similar al requerido cuando se utiliza el microscopio.

Tolerabilidad

En general, el dolor posoperatorio está ausente o es mínimo y, por lo tanto, no es necesario administrar analgésicos en forma rutinaria. Sólo 26.9% de los pacientes requirieron taponamiento nasal, habitualmente unilateral.

Mediante el procedimiento estándar, el posoperatorio es muy breve, y los pacientes logran el alta el día posterior a la cirugía. Sin embargo, el control durante 3 o 4 días es aconsejable para detectar posibles complicaciones sistémicas (endocrinas o del equilibrio hidroelectrolítico).

Efectividad

En el caso de los adenomas productores de somatotropina, la tasa de remisión fue semejante a la notificada por otros autores (69.2% y 70%), aunque los resultados fueron algo mejores cuando se consideraron los macroadenomas (64.5% y 46%-64%). También el porcentaje de remisión fue algo

superior al informado por la literatura respecto de los macroadenomas secretores de prolactina. Por su parte, los resultados fueron similares para los microadenomas y los macroadenomas productores de corticotropina.

Finalmente, el tamaño tumoral de las neoplasias no funcionantes mostró menor repercusión sobre los resultados finales, que el grado de invasión real observado durante la intervención quirúrgica.

Complicaciones

La tasa de complicaciones nasales es baja con el empleo del endoscopio debido a que el acceso se obtiene a través del ostium esfenoidal, lo cual evita alteraciones significativas de la función olfativa.

Además, no se observó ningún caso de sinusitis ni de mucocele posquirúrgicos. Hubo 3 casos de epistaxis (0.7%), de la rama septal de la arteria esfenopalatina, 1 de los cuales requirió cauterización en quirófano.

La fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR) y la meningitis son las principales complicaciones de la cirugía transfenoidal, independientemente de la técnica quirúrgica empleada. En este trabajo, la detección y la reparación intraoperatoria de 67 fístulas de LCR no fue considerada como una complicación del procedimiento, ya que su presentación es previsible. Por el contrario, hubo 4 fístulas posquirúrgicas de LCR (1.2%) y, a pesar de su reparación temprana mediante injerto de duramadre, 2 pacientes presentaron meningitis.

En relación con las complicaciones hemorrágicas, no se observó ninguna lesión directa de la arteria carótida interna, aun cuando la extracción del tumor se realizó a través del seno cavernoso. En la presente serie de pacientes fue necesario eliminar un hematoma compresivo en dos situaciones (0.4%): un paciente presentó hemorragia debido a lesión indirecta (tracción) de los vasos intradurales, con formación de un hematoma mesencefálico, y en otro individuo se observó la aparición de un hematoma en el lóbulo temporal debido a hemorragia a partir de la masa residual de un tumor intradural asimétrico.

La oftalmoplejía, otra frecuente complicación de las intervenciones quirúrgicas en la región selar, no se observó en ningún enfermo.

Es posible que el acceso frontal al seno cavernoso constituya una vía más segura, con menor probabilidad de lesionar el sexto par craneano. Los defectos del campo visual pueden relacionarse con traumatismo directo, compresión o isquemia del nervio o del quiasma ópticos. En este trabajo, se mencionan 2 casos (0.4%).

Las alteraciones endocrinas se relacionan generalmente con la manipulación de la glándula durante la cirugía y pueden evitarse en cierto grado, mientras que el síndrome de secreción inadecuada de vasopresina no puede prevenirse. La insuficiencia adenohipofisaria se observó en 13 individuos (3.1%), y el síndrome mencionado, en 32 sujetos (7.6%).

Conclusiones

Los resultados obtenidos en esta serie de casos, mediante el acceso transfenoidal por vía laparoscópica para tratar adenomas hipofisarios, son similares a los notificados con la cirugía con microscopio cuando los tumores son endoselares, pero superiores a esta última técnica si las neoplasias presentan extensión fuera de la silla turca.


El empleo del endoscopio otorga gran flexibilidad al trayecto quirúrgico, principalmente debido a que no es necesario usar separador, y se obtiene mayor acceso a las ramificaciones del tumor. Además, la excelente visión del campo en profundidad permite al cirujano operar con control visual constante de las maniobras quirúrgicas.


En la experiencia descrita, las complicaciones relacionadas con la vía de acceso se redujeron notablemente, mientras que la tasa de las relativas a la remoción del tumor fue similar a la notificada en la literatura.

Las principales ventajas de la cirugía endoscópica por vía transfenoidal son el mínimo dolor posoperatorio y la posibilidad tanto de extraer macroadenomas con extensión

extraselar como de realizar una nueva intervención, en caso de recurrencia.

Finalmente, la utilización del endoscopio constituye un paso adicional en la evolución de la cirugía de hipófisis por vía transfenoidal, cuya efectividad no sólo depende de los avances en la técnica, sino también de la experiencia del cirujano y su equipo.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07516011.htm

 + Información adicional en www.siicsalud.com: autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.