

**Sociedad Peruana de Endocrinología
VIII Reunión Científica 2013
Hotel Sonesta del Olivar.
Lima, Diciembre 11**

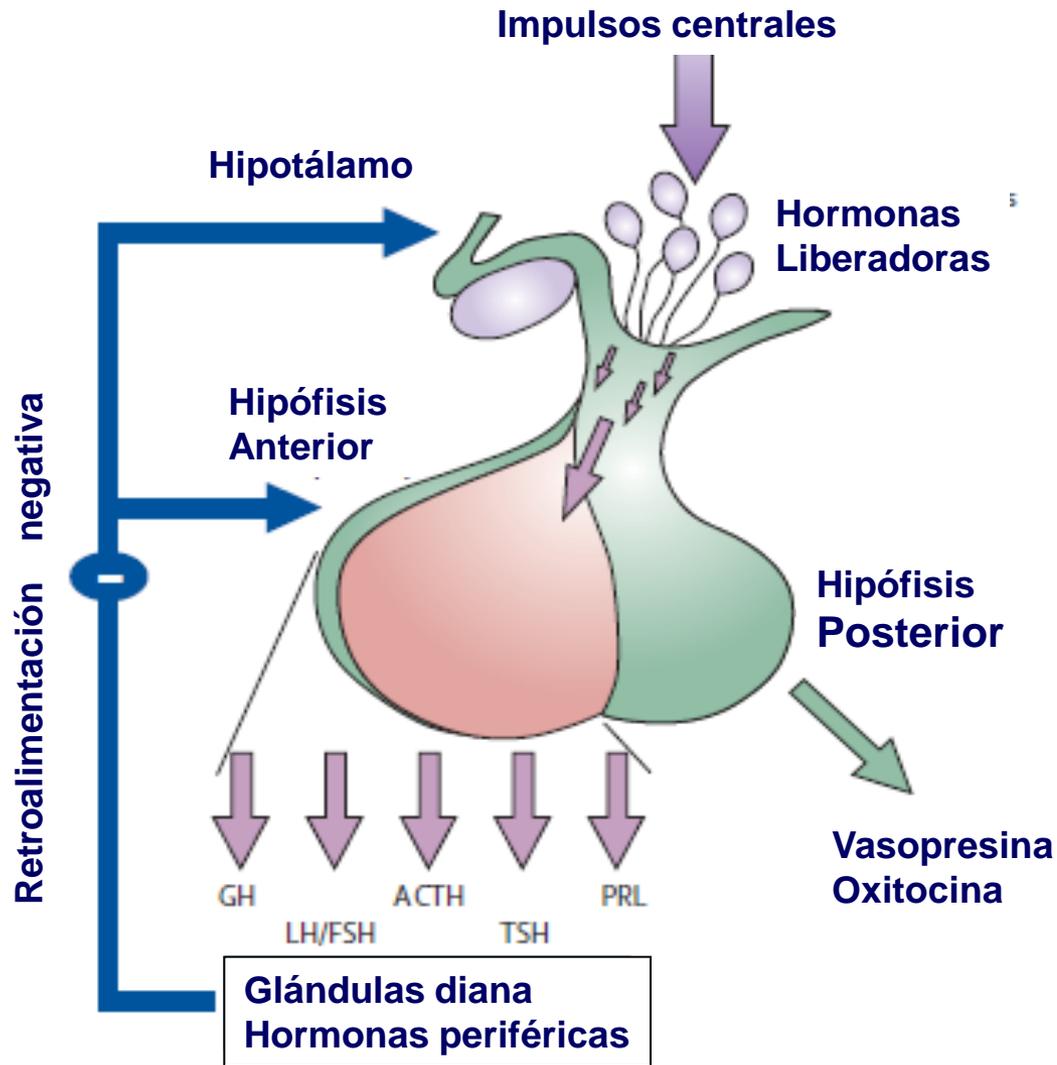
Hipopituitarismo en el adulto

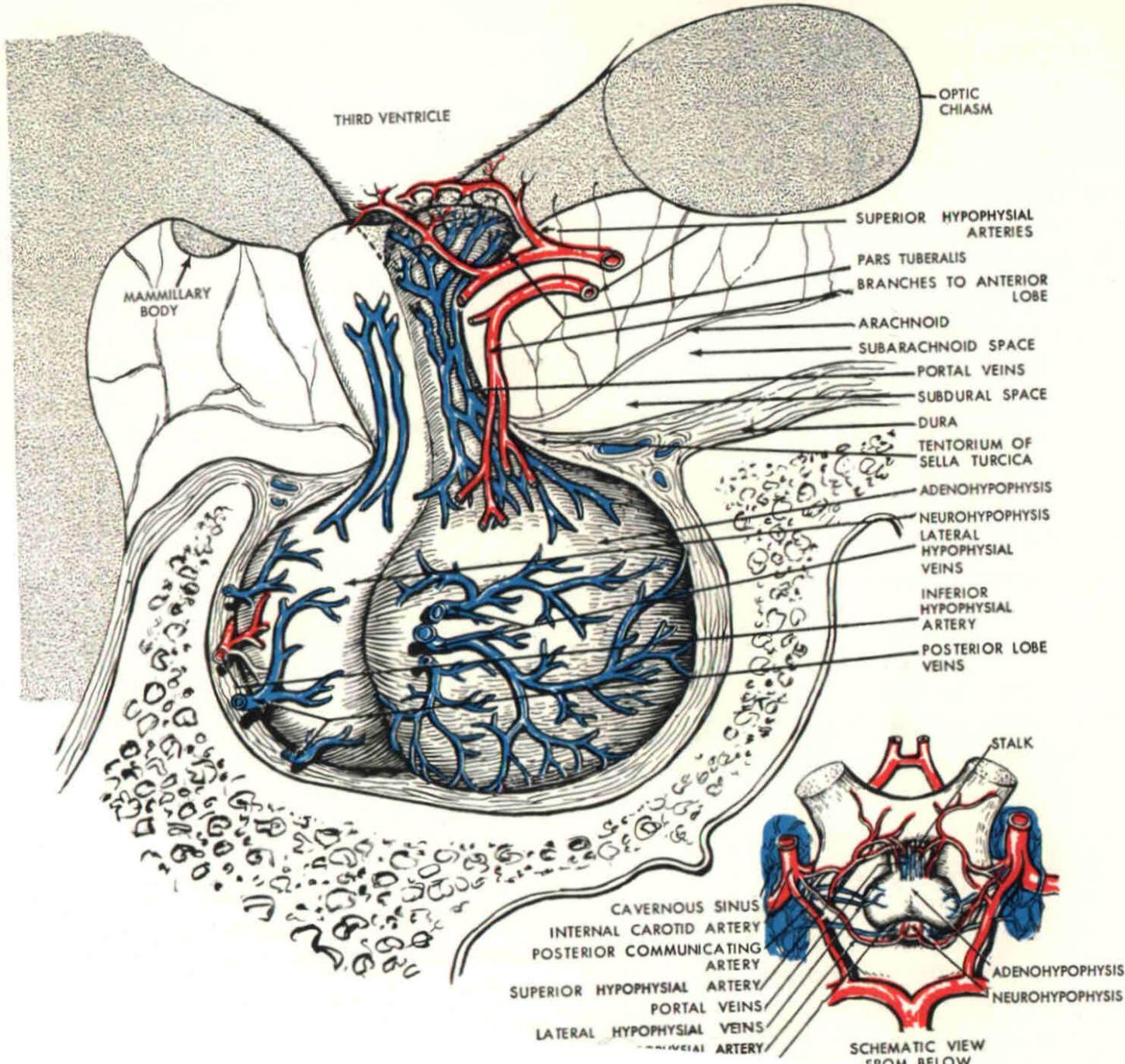
**Dr. Jaime Villena
Profesor Principal de Medicina
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Académico de Número. ANM**

Hipopituitarismo

- Descrito en 1914 por Simmonds
- Prevalencia 45.5 casos /100,000 habitantes
- Incidencia 4.2 casos/100,000/año. Aumenta con la edad
- Deficiencia de Hormona de Crecimiento en el adulto tiene una incidencia de 1 en 10,000/año y sube a 3 en 10,000 /año si se considera a los adultos que iniciaron en la niñez y adolescencia.

Eje Hipotalamo-Hipofisario

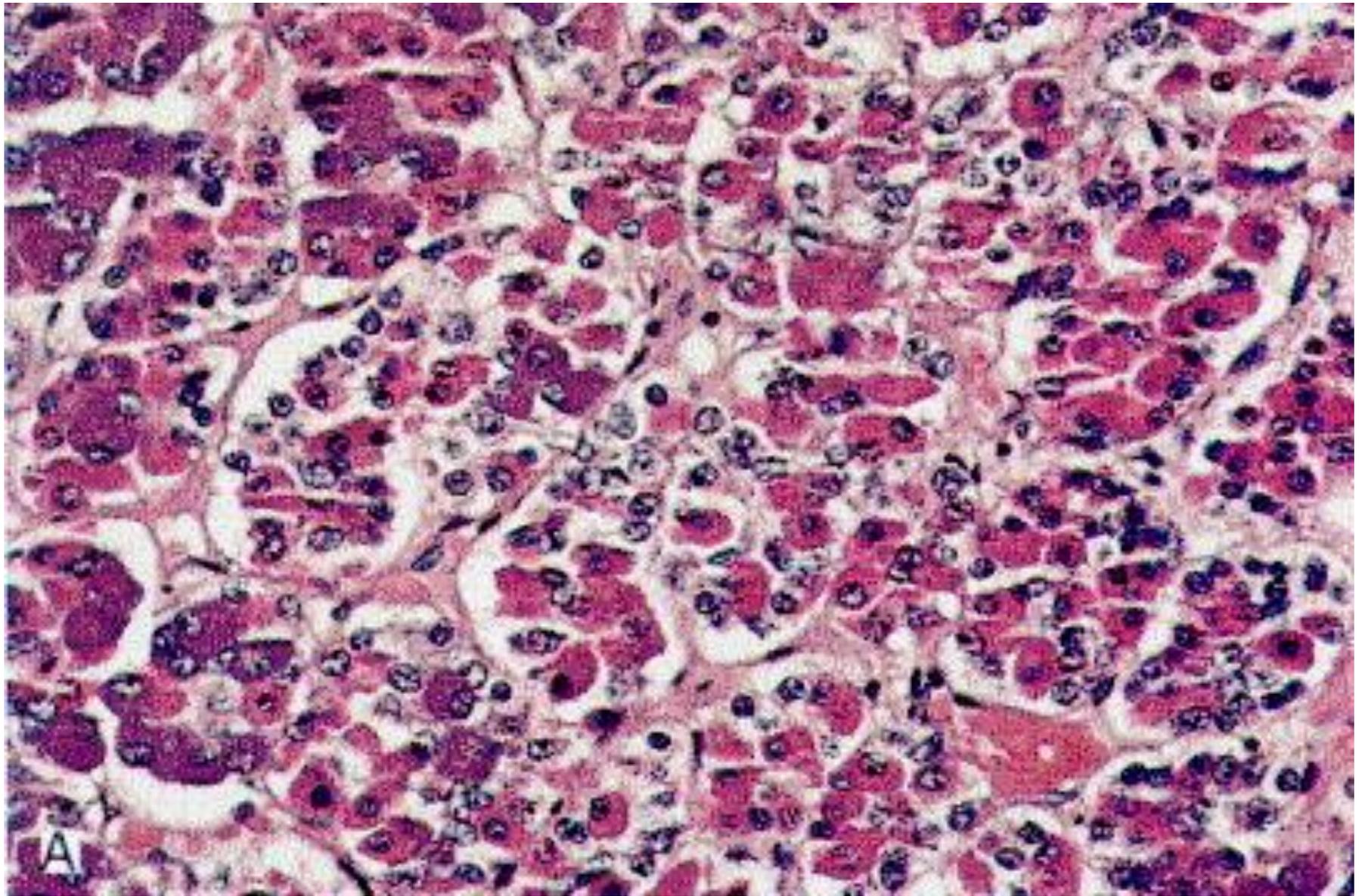


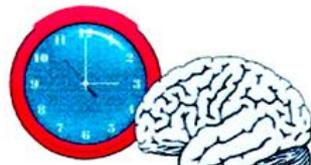


Porcentaje y caracteres ultraestructurales e histológicos de las células hipofisarias

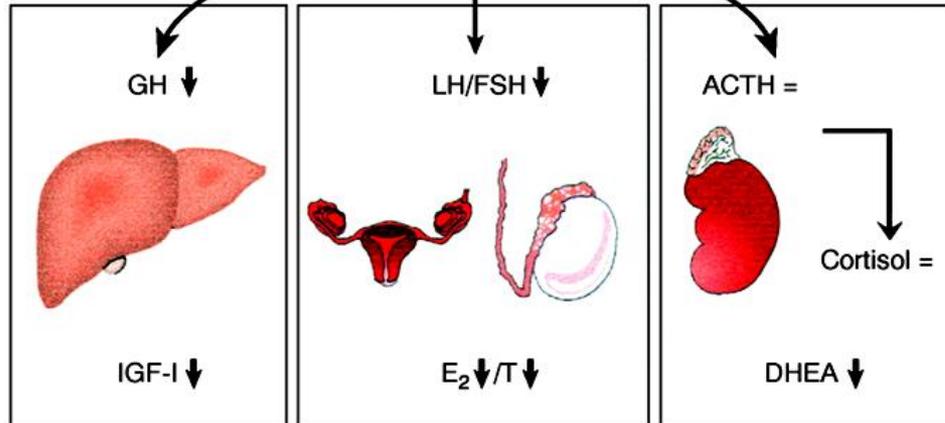
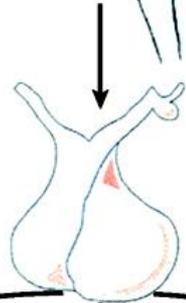
Célula	%	Gránulos (nm)	H-E
Somatotropo	50	150-600	acidófilo
Lactotropo	10-25	550	acidófilo
Corticotropo	15-20	360	basófilo
Gonadotropo	10-15	200	basófilo
Tirotropo	10	50-100	basófilo

Hipófisis Normal: Tinción hematoxilina eosina





Marcapaso del envejecimiento



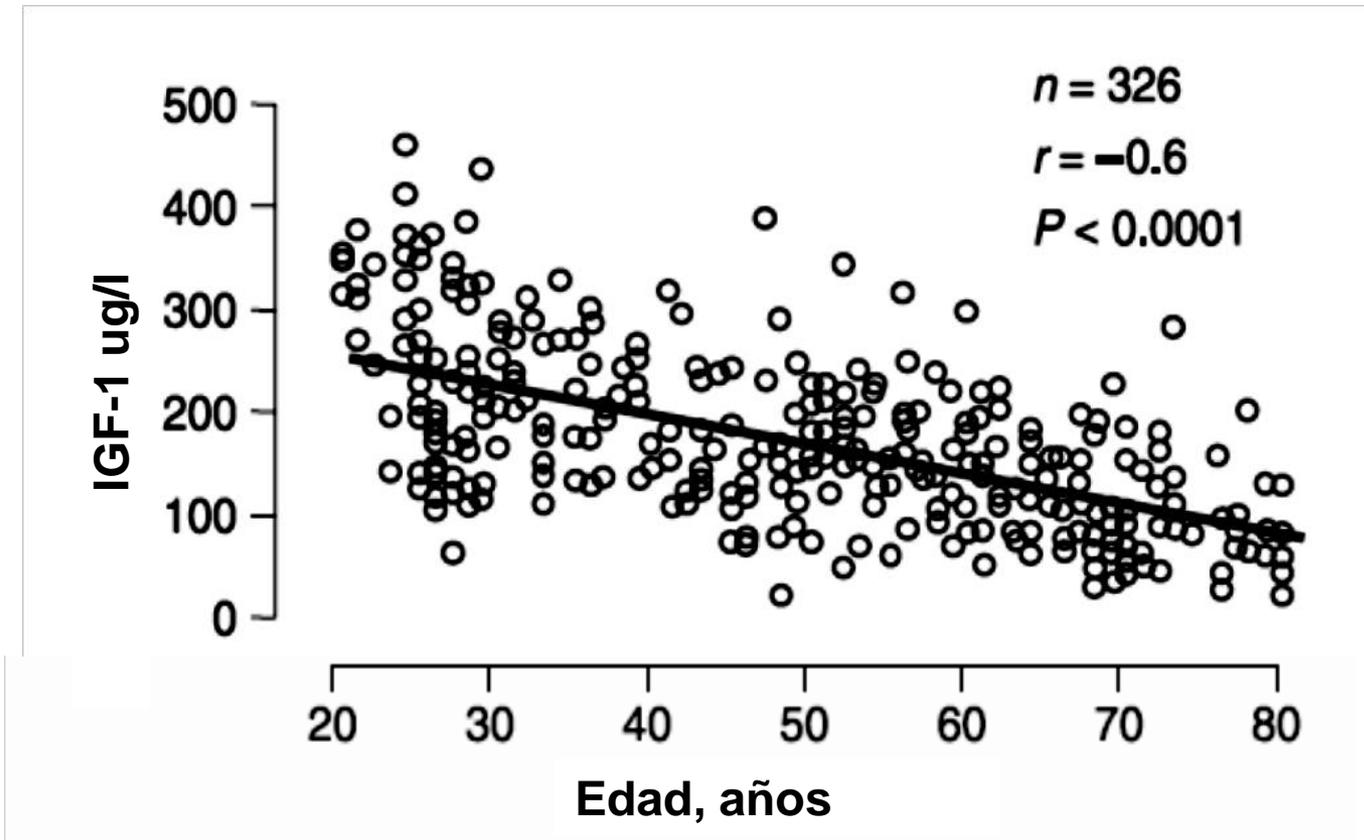
Marcapaso del Envejecimiento

Menopausia ↓ E₂
Andropausia ↓ Testosterona
Adrenopausia ↓ DHEA-S
Somatopausia ↓ HC-IGF-I

Somatopausia

- Disminución de la secreción de hormona de crecimiento conforme avanza la edad
- Disminución de la amplitud y duración de los pulsos secretorios de hormona de crecimiento
- Disminución de los niveles de IGF-I

Distribución de IGF-I en 326 adultos (20-80 años) y en 54 pacientes (20-80) con deficiencia de Hormona de Crecimiento



CAUSAS DE HIPOPOTUITARISMO

Daño cerebral	Trauma, Hem. subaracnoidea, ACV, neurocirugía, radioterapia, perinatal
Tumores pituitarios	Adenoma no secretor, cáncer
Tumores no pituitarios	Craniofaringioma, meningioma, glioma, cordoma, ependimoma, metástasis.
Infarto	Sheehan, apoplejia, Hipertensión endocraniana, hipoxia

CAUSAS DE HIPOPOTUITARISMO

Infiltrativos	Granulomatosis, Hemocromatosis, amiloidosis, Histiocitosis
Autoimmune	Hipofisitis linfocítica
Drogas	Opiodes, rexinoides
Genéticas	Hipopituitarismo familiar
Silla Turca vacía	

Etiología (%) del Hipopituitarismo en adultos

Lesión	Tomlinson N=1014	Regal N=42	Rosen N=333
Adenoma no secretor	57	26	10.2
Craniofaringioma	12	4	11.1
Prolactinoma	9	13	-
Idiopático	14	11	-
Gonadotropinoma	2	7	-
Silla vacía	1	-	-
Sheehan	<1	6	-
Tirotropinoma	<1	-	-
Hemorragia	<1	-	-
Quiste aracnoide	<1	-	<1
Hipofisitis autoinmune	<1	-	-
Lesión parasellar	3	5.2	3.9

Prevalencia (%) de deficiencias hormonales en Hipopituitarismo en 4 series de casos.

Deficiencia hormonal	Tomlinson	Bates	Lindholm	Stocholm
ACTH	75.8	94	41	67.6
TSH	66.4	79	40	70.6
GH	9.7	-	95	-
LH/FSH	65.8	47	47	39.2
Vasopresina	18.3	20.7	4	17.4

Hipopituitarismo

- Mujer de 35 años con cefalea de 1 año de evolución que reagudiza hace 1 mes con disminución de la agudeza visual
- Ant. Patologicos: ninguno. G1 P: 1001 FUP Hace 3 años. FUR: Hace 3 semanas.
- Examen fisico: PA 100/60 mmHg FC: 64 , FR: 18 IMC: 25
Piel tibia, elástica. No edemas, bocio. ni galactorrea
Cardio-pulmonar y abdomen : sin alteraciones.
SN: Hemianopsia bitemporal

Hipopituitarismo

Exames auxiliares:

- Hto: 39.2 Hg: 7280
- Glucosa 80mg/dl Urea 18.5 Creatinina: 0.8
- Sódio: 137 Potasio 3.2 Cloro 106

- *TSH: 0.68 uUI/ml (0.3-5) T4l: 0.75 ng/dl (0.8-2)*
Prolactina 16ng/mL (3.6-19)
- *FSH 7mlu/ml (3.3-8.8) LH <0.1 mil/ml (0.6-6.2) Estradiol <10 pg/ml (10-50)*
- *Cortisol 3.25 ug/dl (5-25)*



Ex: 18394
Se: 105
Im: 5
OSag L1.2

CIMEDIC
HERRERA TELLO, NELLY
F 35 18000

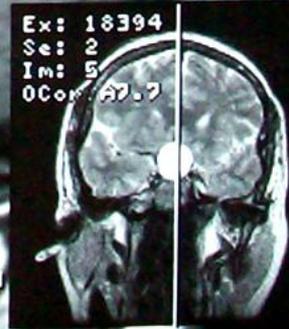
19 Feb 2009
11:55:10 AM

QUIASMA OPT.



I-D

P-S



Ex: 18394
Se: 2
Im: 5
OCor 67.7

Hipopituitarismo

- Varón de 57 años que aqueja fatiga, ganancia de peso y problemas de memoria 6 meses después de caerse de una escalera cuando arreglaba el árbol de navidad, con pérdida transitoria de conciencia
- TSH: 5.11 uUI/ml, T4libre: 1.1 ng/ml. Prolactina 10 ng/ml. Testosterona 536 pg/ml. IGF-I: 50 ng/ml

Hipopituitarismo: Respuesta de H de Crecimiento a Glucagon 1mg/IM

Tiempo, min	Hormona de Crecimiento
0	< 0.25 ng/ml
60	< 0.25 ng/ml
90	< 0.25 ng/ml
120	<0.28 ng/ml
150	< 0.25 ng/ml
180	< 0.25 ng/ml

Hipopituitarismo: Síntomas

- **Deficiencia de ACTH y cortisol**
 - Fatiga, palidez, anorexia, alopecia, pérdida ponderal. Náuseas, vómitos hipotensión arterial, colapso circulatorio
- **Deficiencia de TSH y tironinas**
 - Cansancio, intolerancia al frío, caída del cabello, trastorno cognitivo, etc
- **Deficiencia de gonadotropinas y hormonas sexuales**
 - Oligo-amenorrea, disminución de la libido, dispareunia, disfunción eréctil, infertilidad, alopecia.
- **Deficiencia de vasopresina**
 - Polidipsia, poliuria

Manifestaciones de la Deficiencia de Hormona de Crecimiento en el adulto

- Trastorno Psicológico
 - Ánimo depresivo
 - Fatiga
 - Pobre motivación
 - Insatisfacción
 - Ansiedad
 - Aislamiento
 - Trastorno del sueño
- Fuerza muscular disminuida
- Obesidad Abdominal
- Masa magra disminuida
- Masa y DMO disminuidas
- ↓ capacidad para el ejercicio físico
- Función cardíaca disminuida
- Masa ventricular disminuida
- Hipohidrosis
- Extremidades frías

Manifestaciones de Deficiencia de Hormona de Crecimiento en el adulto

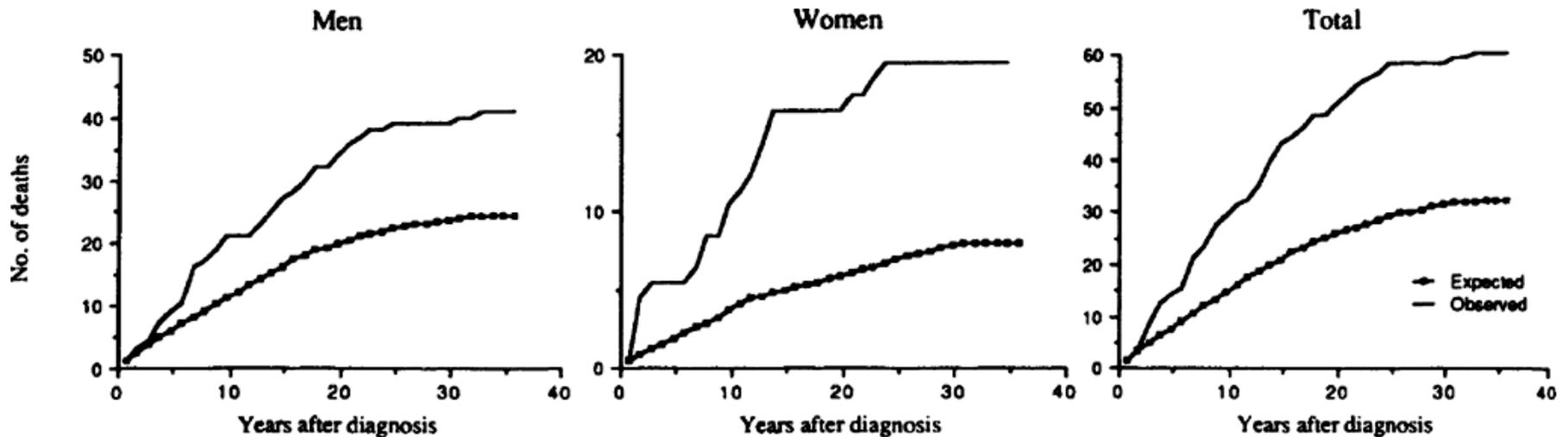
- IGF-I disminuido
- ↓ Densidad mineral ósea
- ↑ Colesterol total y LDL
- ↓ Flujo plasmático renal
- ↓ Filtración Glomerular
- ↑ Triglicéridos

Modificado de Cuneo RC y col. *Clinical Endocrinology* 1994;37:387

Implicancias clínicas del Hipopituitarismo

- Aumento de la mortalidad total y cardiovascular
- Dislipidemia, obesidad central e insulinoresistencia
- Estado protrombótico: ↑Fibrinogeno y PAI-1
- Inflamación crónica: ↑ PCR, Interleuquina 6, TNF α
- Aterosclerosis carotídea
- Disminución de la compliance aórtica
- Osteopenia, osteoporosis
- Estado de inmunodeficiencia humoral
- Disminución de la calidad de vida

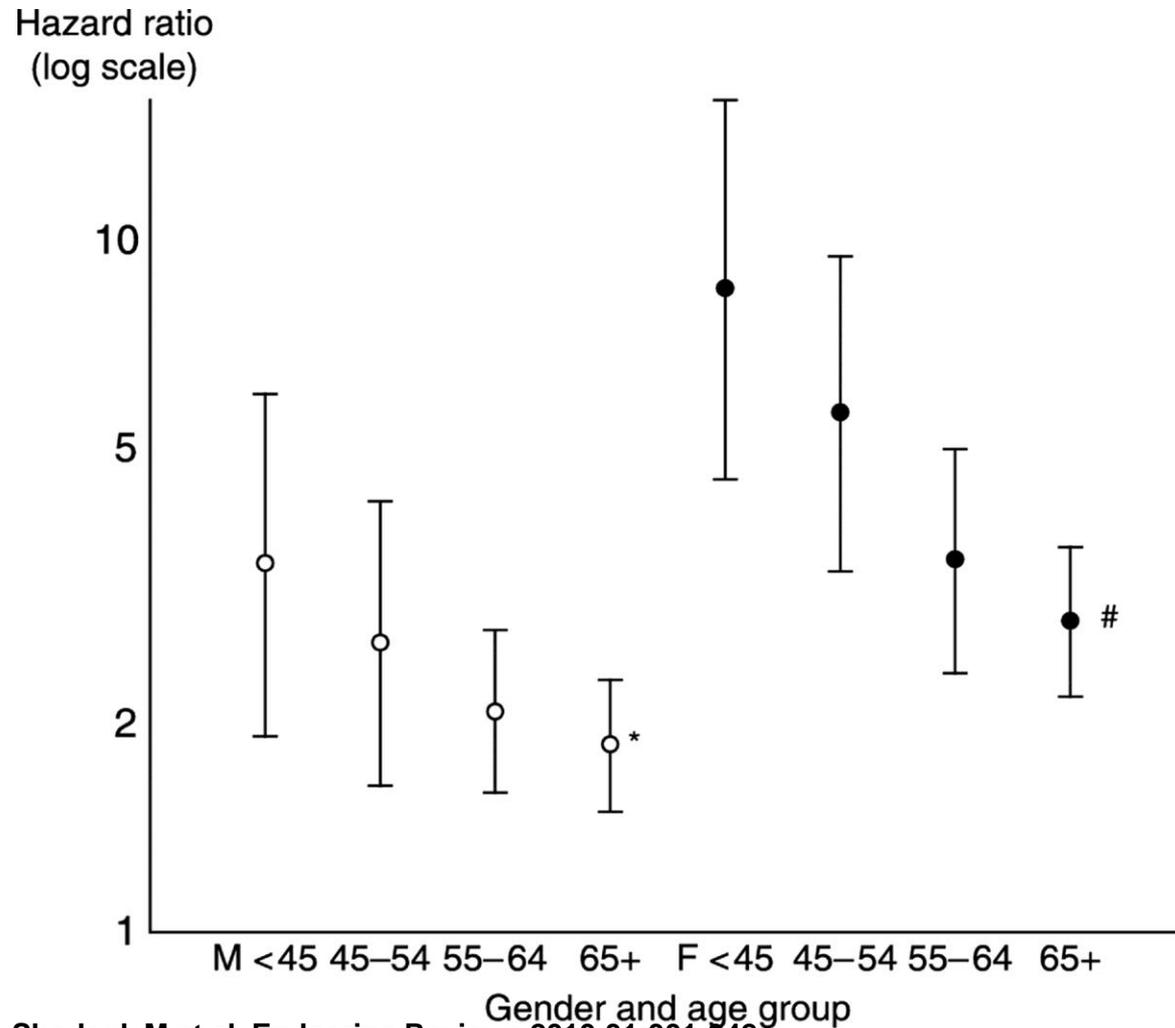
Death rates from vascular disorders in patients with hypopituitarism and in age- and sex-matched controls.



Sherlock M et al. Endocrine Reviews 2010;31:301-342

ENDOCRINE
REVIEWS

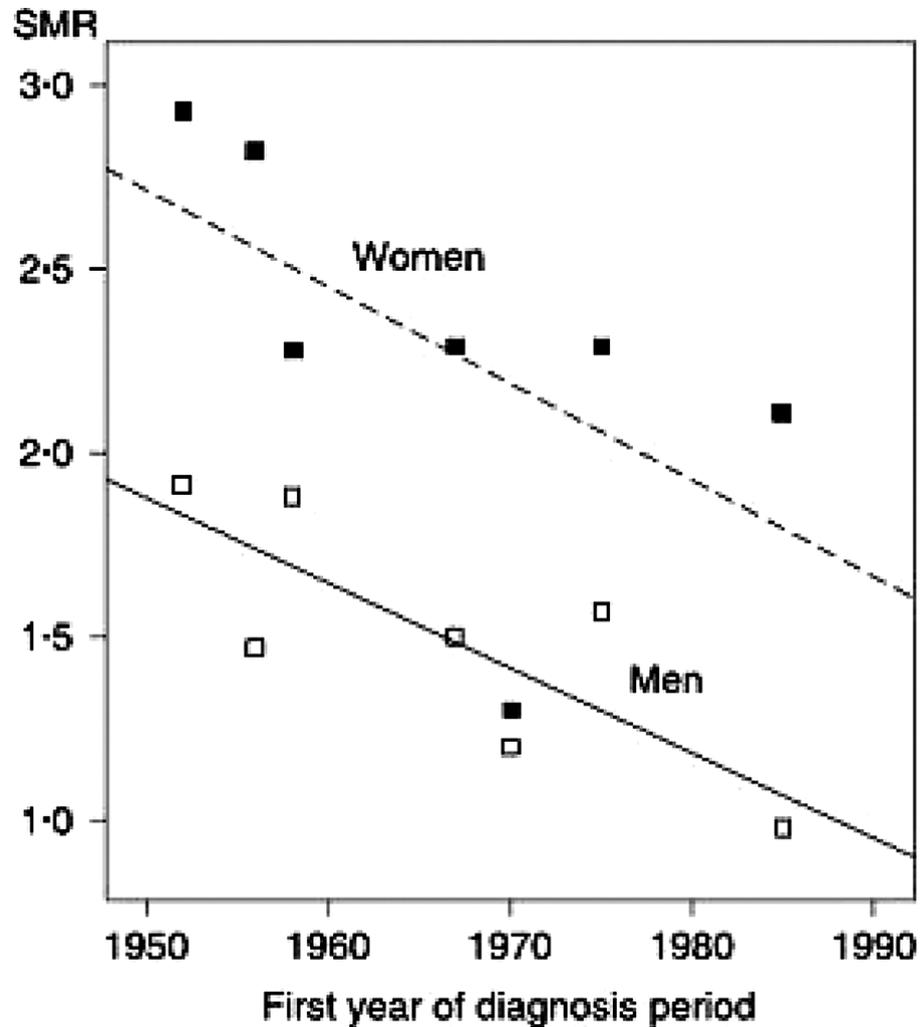
Hazard ratios of total mortality in adult-onset GH deficiency (1980–2004), subdivided into four age groups according to age at entry and gender.



Sherlock M et al. Endocrine Reviews 2010;31:301-342

ENDOCRINE
REVIEWS

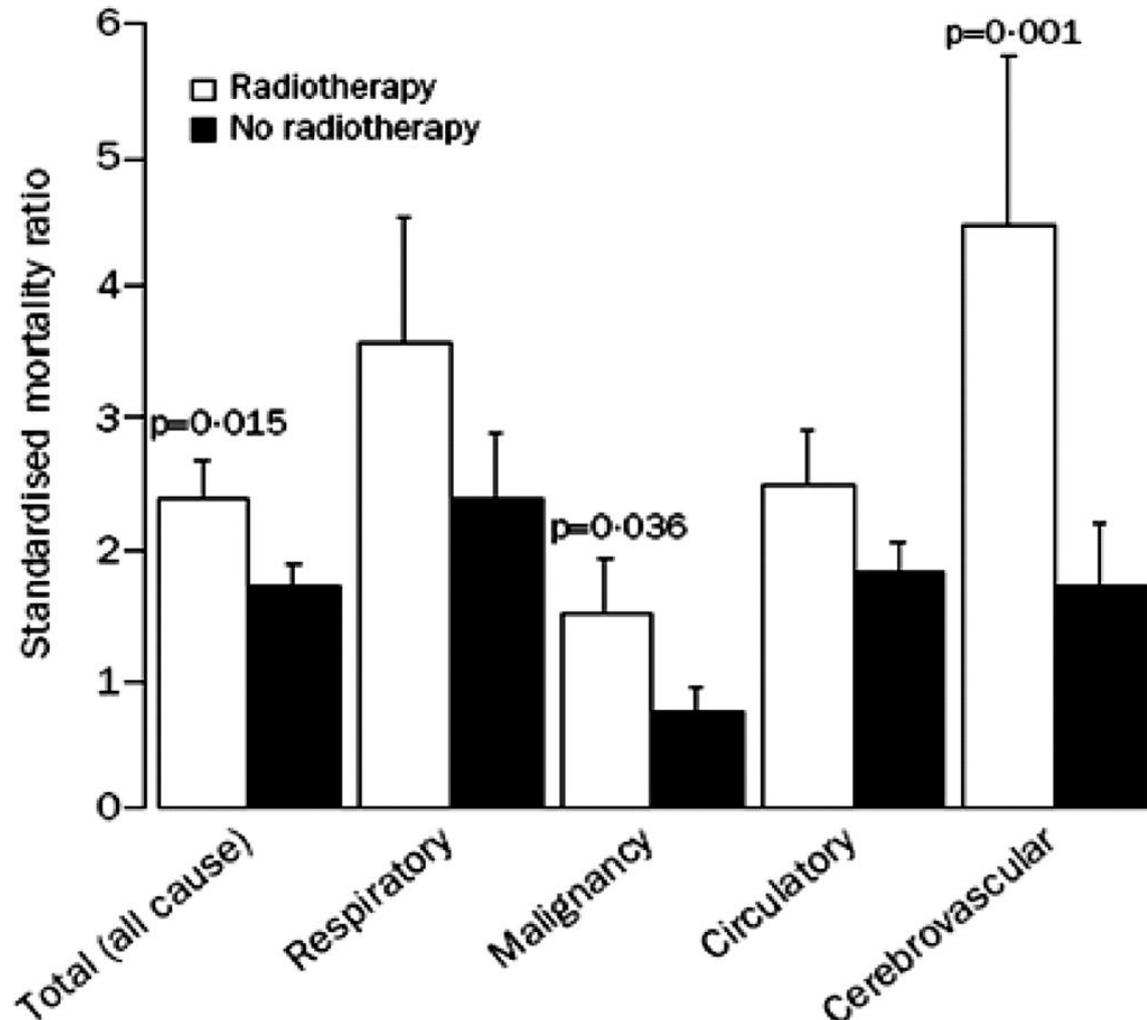
Association between SMR and first year of diagnosis in patients with hypopituitarism.



Sherlock M et al. Endocrine Reviews 2010;31:301-342

ENDOCRINE
REVIEWS

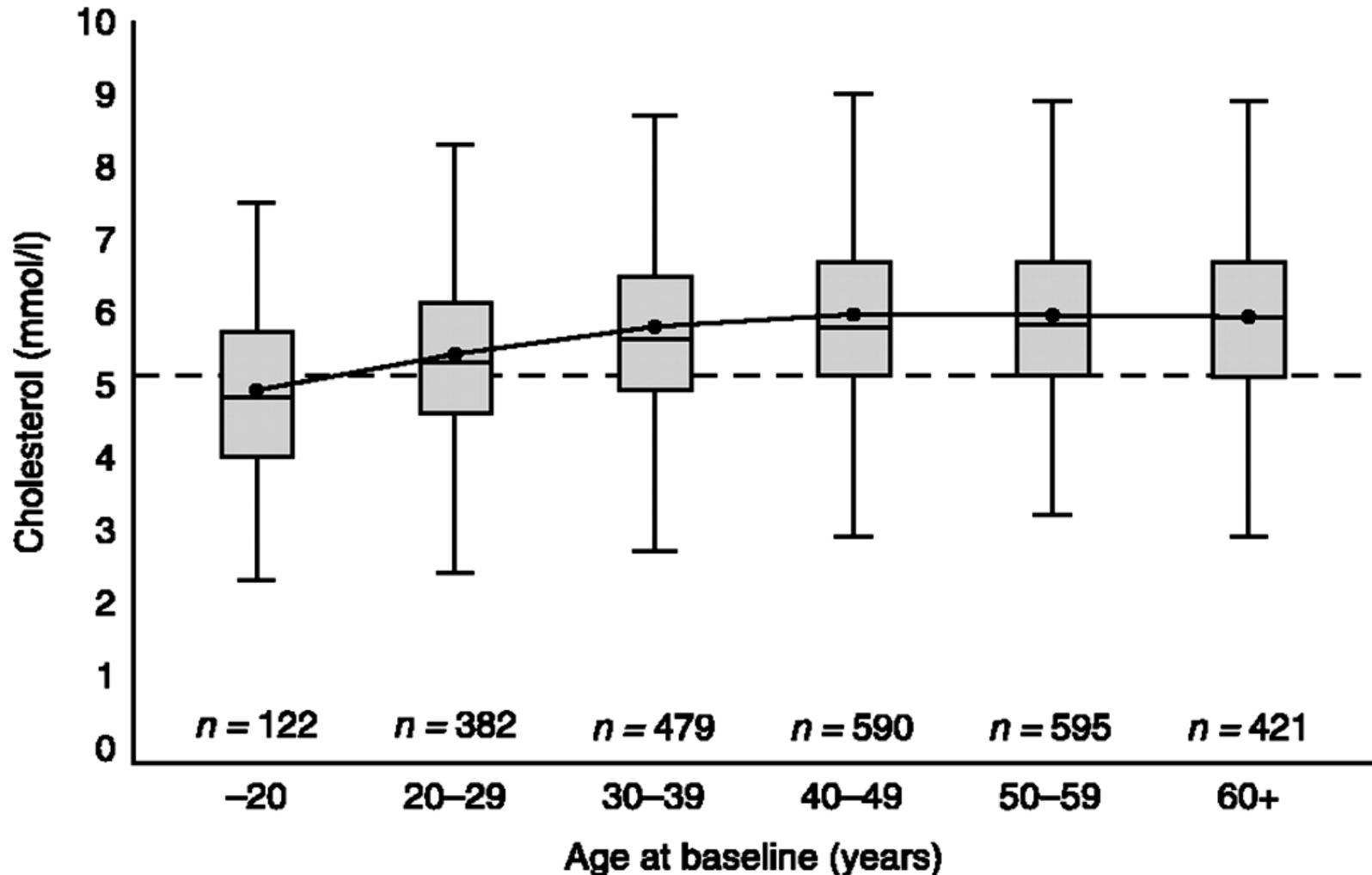
Effect of pituitary radiotherapy on total and specific-cause mortality in patients with hypopituitarism.



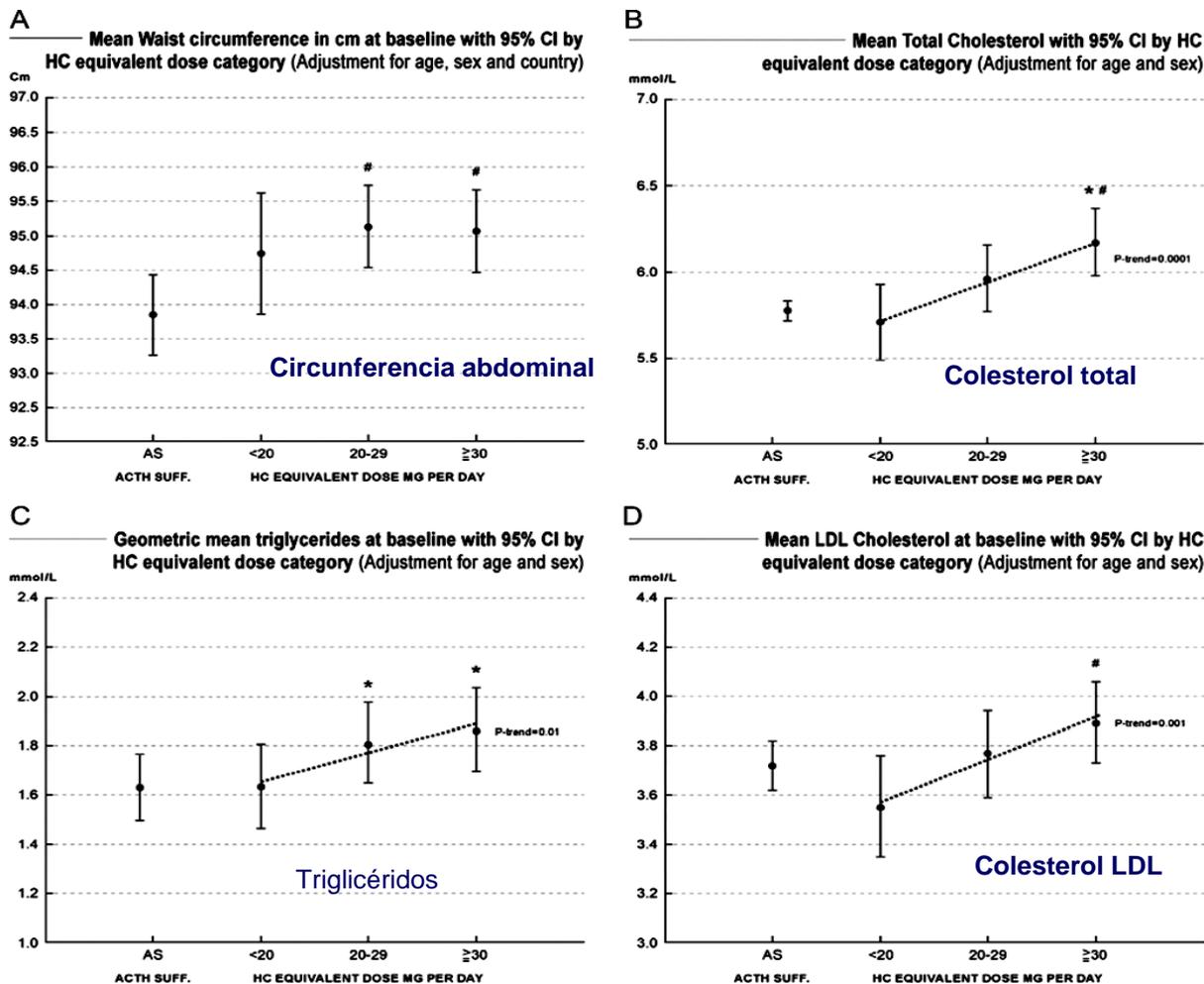
Sherlock M et al. Endocrine Reviews 2010;31:301-342

ENDOCRINE
REVIEWS

Colesterol total en 2589 pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento de acuerdo a edad.

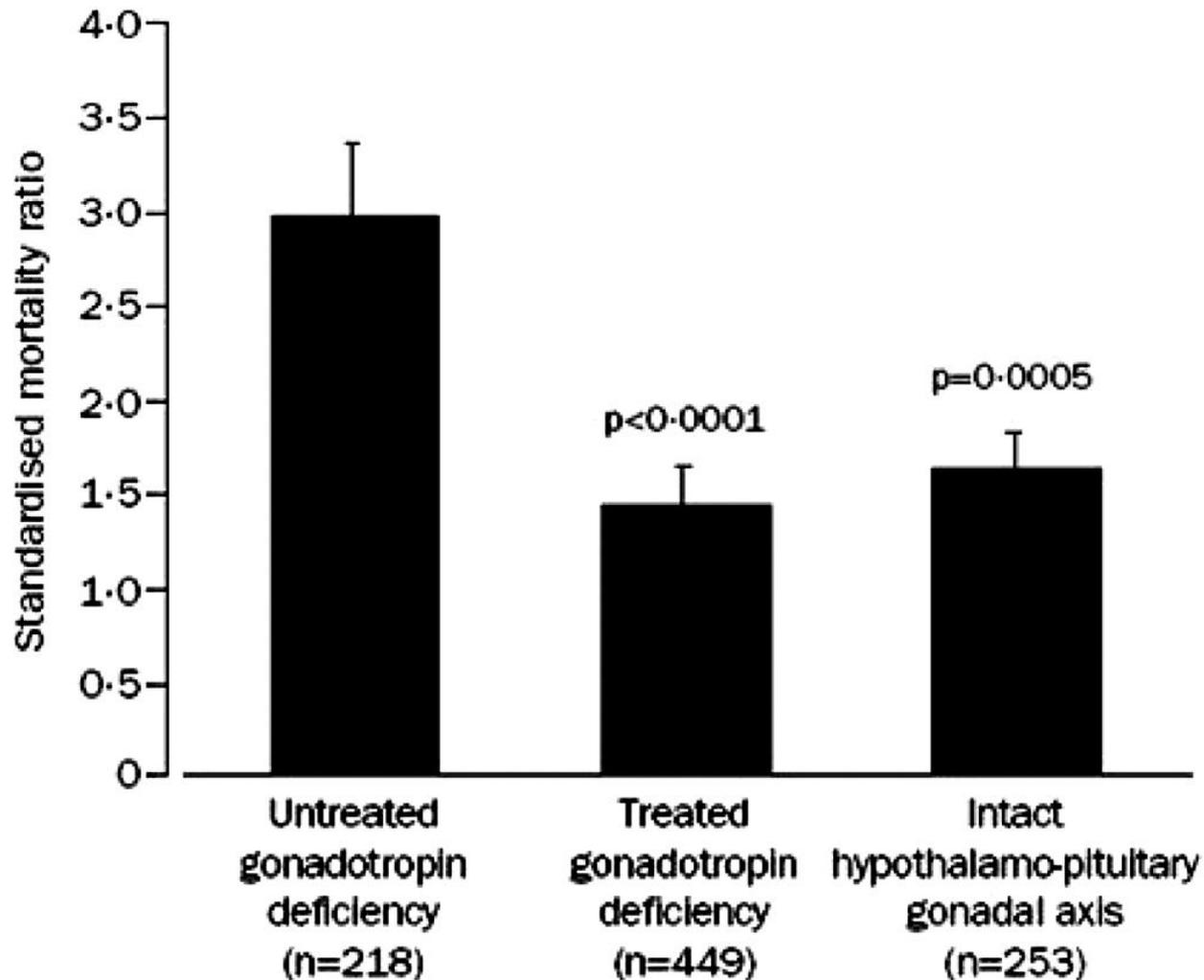


Hydrocortisone equivalent doses in ACTH-deficient patients with GH deficiency before GH replacement.



* P < 0.0001 ** P < 0.05

Effect of gonadotropin deficiency and sex-steroid replacement on SMR in patients with hypopituitarism (P values refer to comparison with untreated deficiency). [Reprinted from J. W.



Sherlock M et al. Endocrine Reviews 2010;31:301-342

ENDOCRINE
REVIEWS

Diagnóstico de Deficiencia de Corticotropos

- Cortisol matutino: < 3.6 ug/dl
- ACTH: Menor al rango superior normal
- Cortisol post hipoglicemia insulínica:< 18 ug/dl
- Cortisol post ACTH 250 ug/IV:< 18 ug/dl

Diagnóstico de Deficiencia de Tirotropos

- T4 libre < 0.85 ng/ml
- TSH: Normal o bajo.

Diagnóstico de Deficiencia de Gonadotropos

- LH y FSH Inapropiadamente normales o bajas
 - +
 - Estradiol < 27 ng/ml
 - Testosterona: < 345 ng/ml.
- FSH y LH inapropiadamente bajos en una mujer postmenopáusica

Diagnóstico de Deficiencia de Vasopresina

- **Volumen urinario, osmolalidad y plasma**
 - Volumen urinario ≥ 40 ml/kg de peso (> 3000 ml/día)
+
 - Osmolalidad urinaria < 300 mosm/kg de agua
+
 - Hipernatremia
- **Test de deprivación de agua:**
 - Osmolalidad urinaria < 700 mosm/kg/agua
 - Osmolalidad urinaria/plasmática < 2

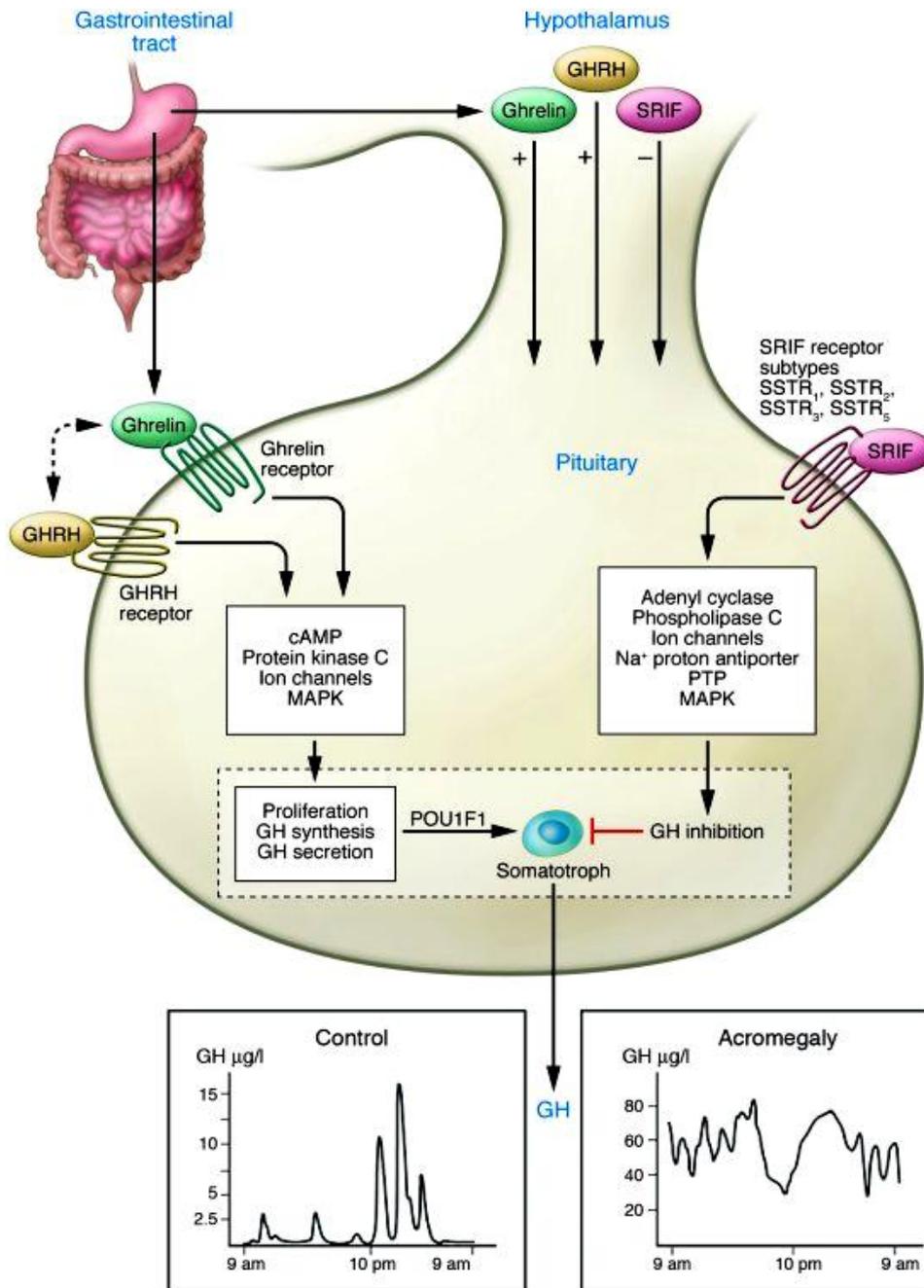
Indicaciones para la evaluación de la Deficiencia de Hormona de Crecimiento

- Paciente con lesión estructural hipofiso-hipotalámica
- Sometido a Cirugía o irradiación de hipófisis
- Trauma craneal
- Deficiencias hormonales múltiples. En aquellos con ≥ 3 deficiencias, es opcional

Debe evaluarse cuando este en terapia de reemplazo óptima de otras deficiencias hormonales.

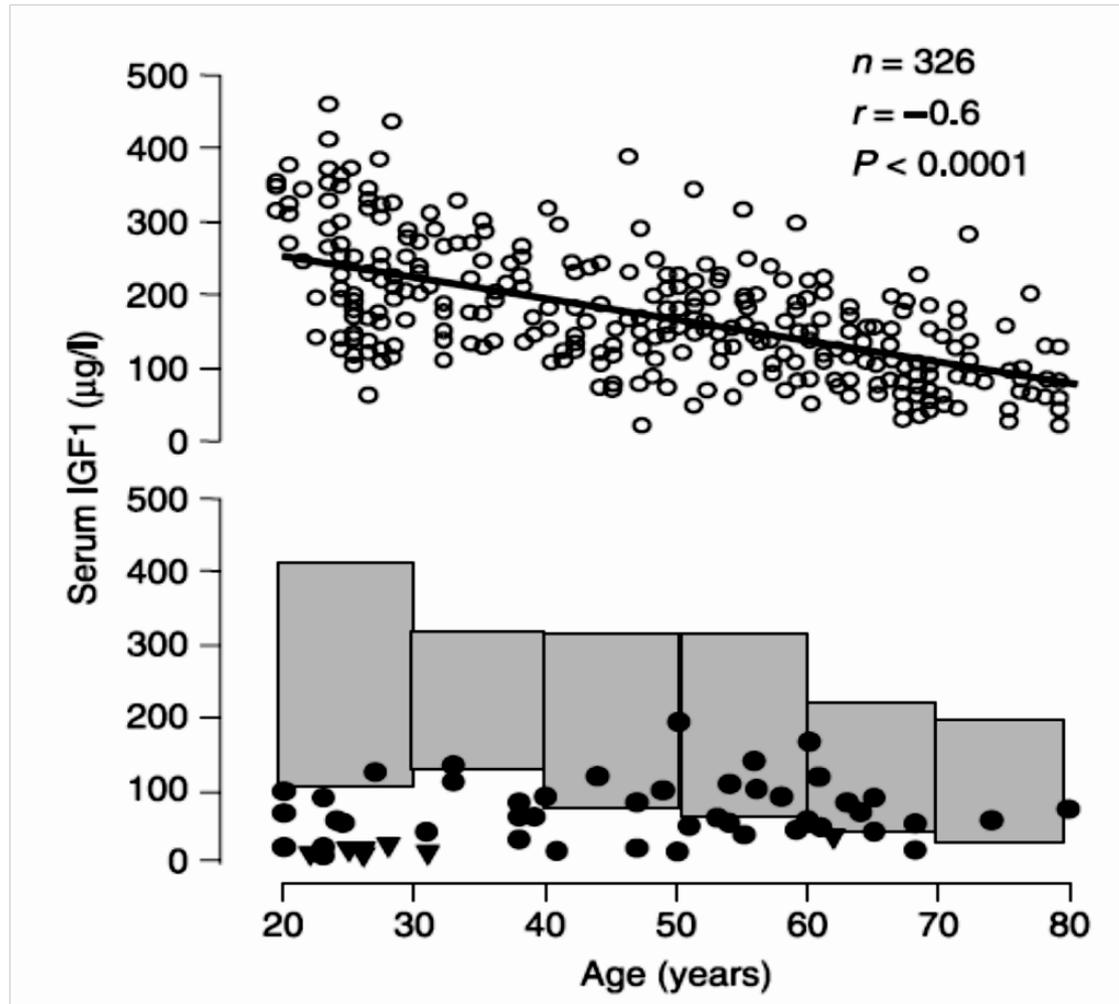
Pacientes (%) tratados de deficiencias hormonales en Hipopituitarismo, en 4 series.

Deficiencia hormonal	Tomlinson	Bates	Lindholm	Stocholm
ACTH	100	-	-	96.2
TSH	100	-	-	70.6
GH	24	-	-	49.8
LH/FSH	67	-	-	83.4
Vasopresina	100	-	-	92.9

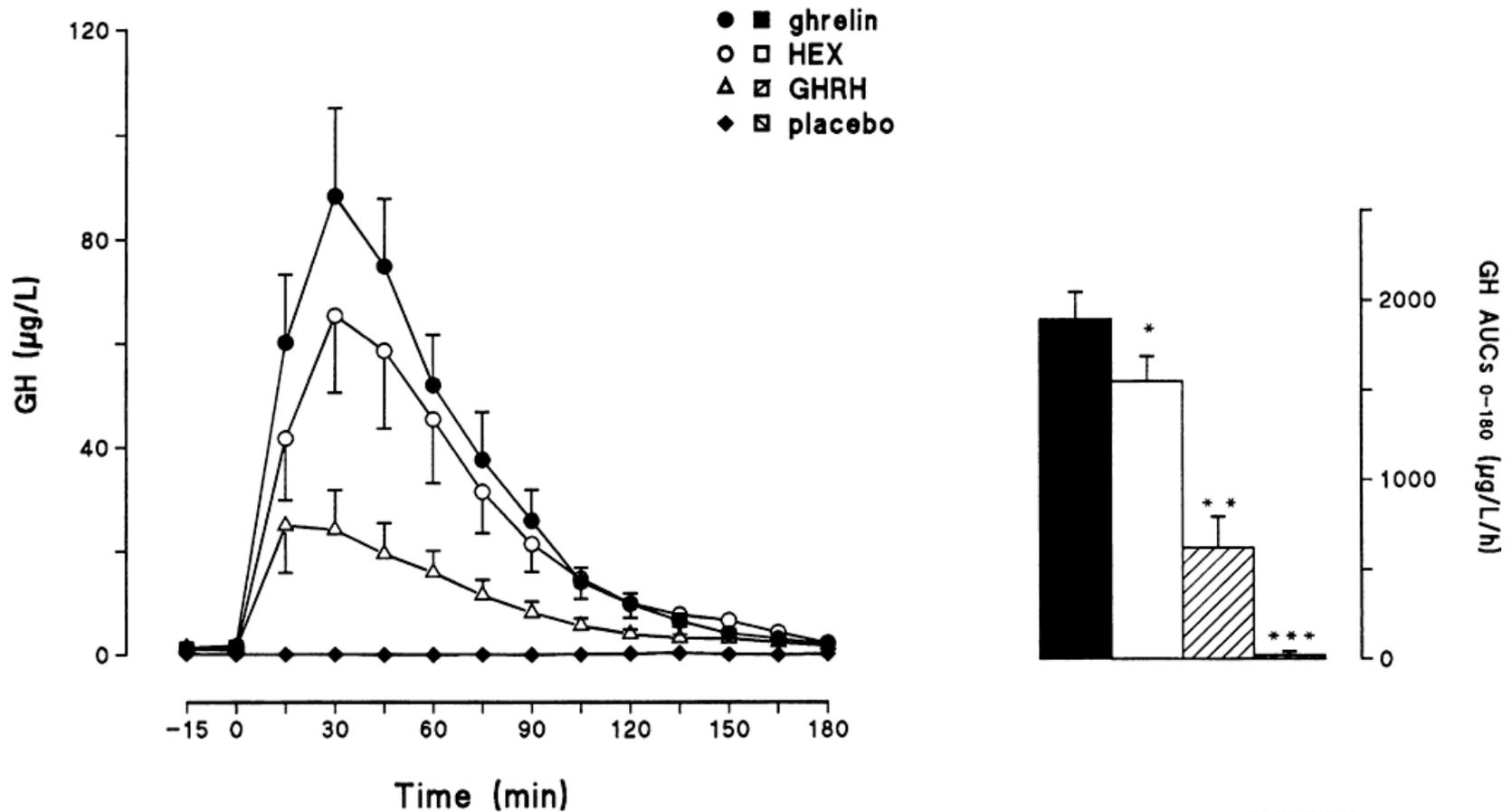


Regulación de Hormona de Crecimiento

Distribución de IGF-I en 326 adultos (20-80 años) y en 54 pacientes (20-80) con deficiencia de Hormona de Crecimiento

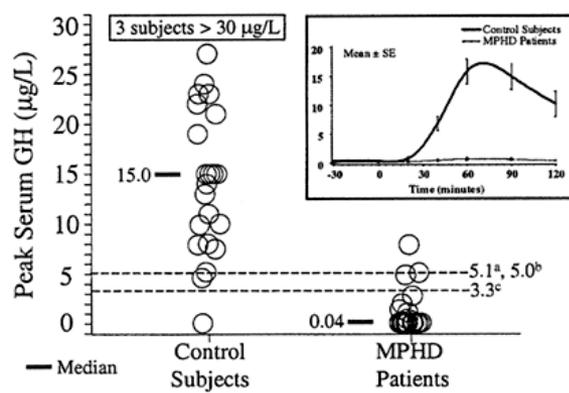


Mean (\pm sem) GH curve responses (left) and AUCs (right) after ghrelin (1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$), HEX (1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$), GHRH (1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$), or placebo in normal subjects. *, $P < 0.05$ vs. ghrelin; **, $P < 0.02$ vs.

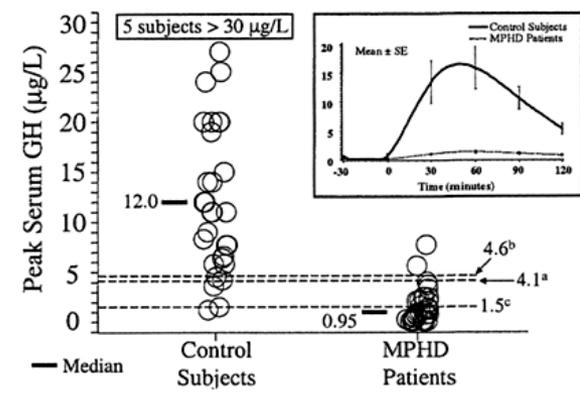


Arvat E et al. JCEM 2001;86:1169-1174

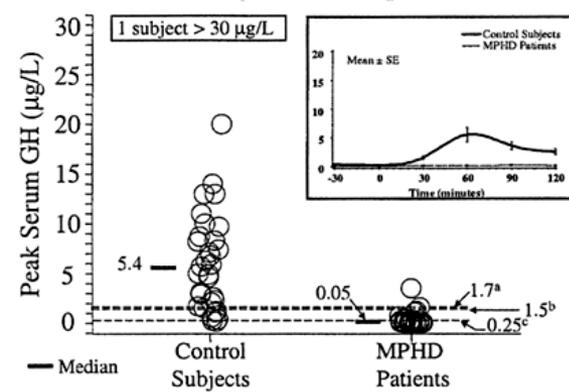
A. Insulin Tolerance Test



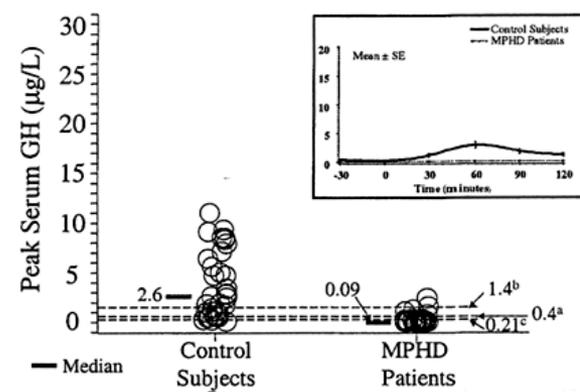
B. Arginine-GHRH



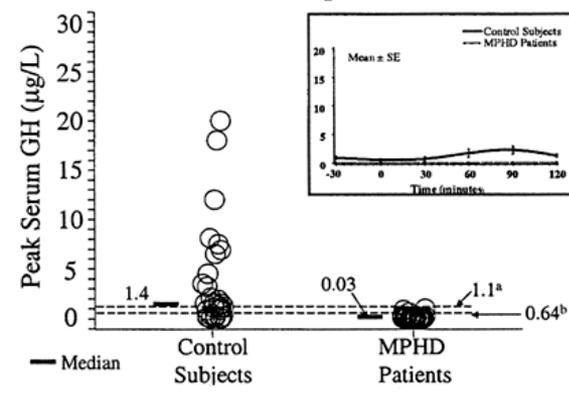
C. Arginine-L-Dopa



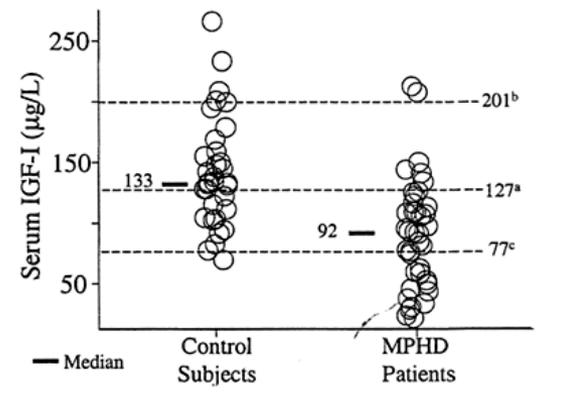
D. Arginine



E. L-Dopa



F. Serum IGF-I

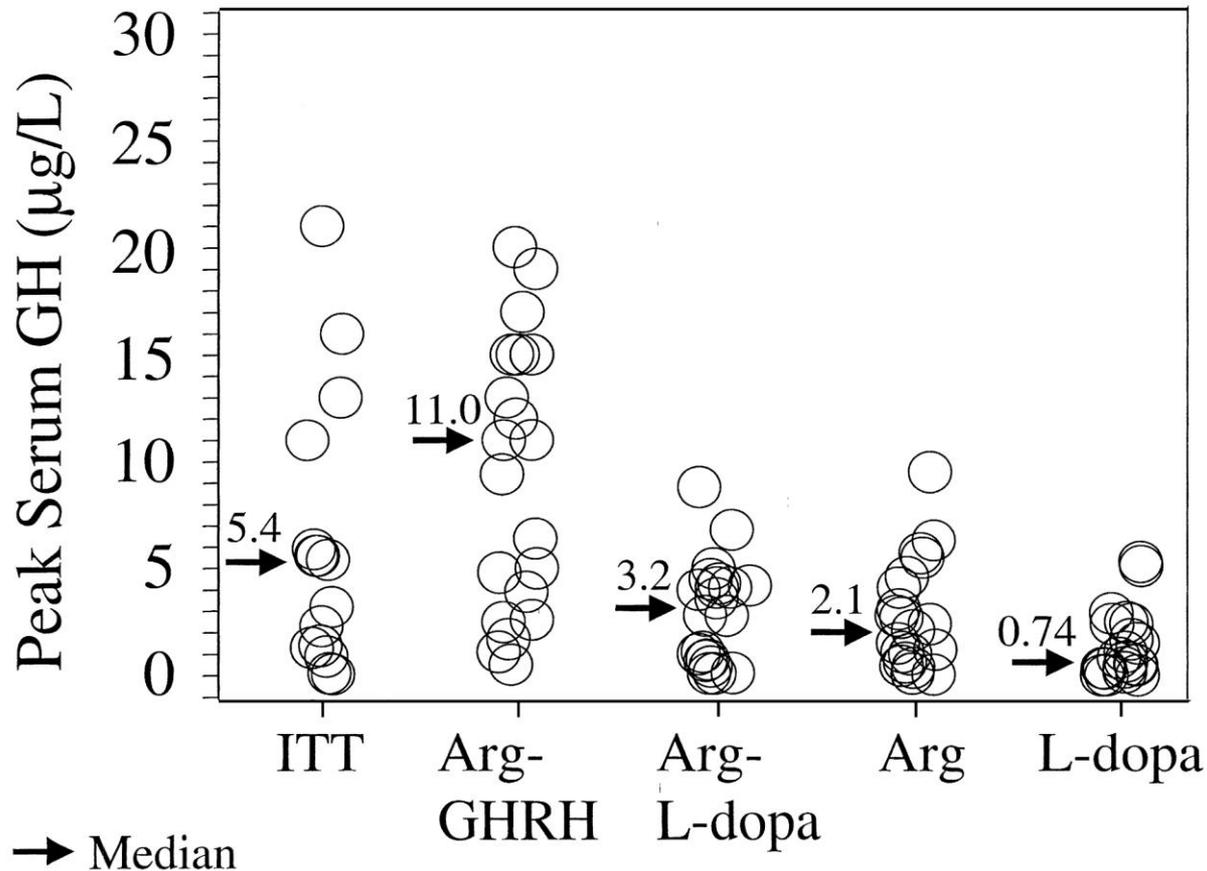


Picos de H de Crecimiento en controles y pacientes con hipopituitarismo con múltiples deficiencias hormonales.

- A: Test de Insulina**
- B: Arginina-GHRH**
- C: Arginina-L-DOPA**
- D: Arginina**
- E: L-DOPA**

Mediana de los Picos de H de Crecimiento en pacientes con hipopituitarismo con 0-1 deficiencia hormonal.

Patients with 0-1 PHD



GH Stimulation Test

Diagnóstico de Deficiencia de Hormona de Crecimiento

- IGF-I < 77 ng/ml.*
- Test de Insulina (Patrón)**
 - Niños < 10 ng/ml
 - Transición < 5 ng/ml
 - Adultos < 3- 5.1 ng/ml

Diagnóstico de Deficiencia de Hormona de Crecimiento

- **Test de GHRH + arginina:** < 9.0 ng/ml
 - IMC < 25 < 11.5 ng/ml
 - IMC: 25-29 < 8.0 ng/ml
 - IMC \geq 30 < 4.2 ng/ml

- **Test de GHRH +GHRP-6 :** < 10.0 ng/ml
 - < 15.0 ng/ml

- **Test de Glucagon/IM:** < 2.5 – 3 ng/ml

Hipopituitarismo: Respuesta de H de Crecimiento a Glucagon 1mg/IM

Tiempo, min	Hormona de Crecimiento
0	< 0.25 ng/ml
60	< 0.25 ng/ml
90	< 0.25 ng/ml
120	<0.28 ng/ml
150	< 0.25 ng/ml
180	< 0.25 ng/ml

Evaluación de la calidad de vida del paciente con deficiencia de GH: QOL-AGHD

- Tengo problemas para terminar mi trabajo
- Tengo gran necesidad de dormir durante el día
- Me siento solo frecuentemente aunque esté acompañado
- Tengo que leer cosas varias veces antes de asimilarlas
- Me es difícil hacer amigos
- Me significa un gran esfuerzo hacer tareas simples
- Tengo dificultad para controlar mis emociones
- Frecuentemente me olvide lo que tengo que decir
- No tengo autoconfianza
- Tengo que empujar mi persona para realizar cosas
- Frecuentemente estoy tenso
- Siento que defraudo a la gente

Evaluación de la calidad de vida del paciente con deficiencia de GH: QOL-AGHD

- Me es difícil mezclarme con las personas
- Siento que me preocupo aun cuando no estoy haciendo nada
- Hay momentos que me siento decaído
- Eludo responsabilidades en cuanto es posible.
- Evito mezclarme con las personas que no conozco bien
- Me siento como una carga para las personas
- Frecuentemente me olvido lo que me dicen
- Encuentro difícil planificar anticipadamente.
- Me irrito fácilmente con otras personas
- Con frecuencia estoy muy cansado para hacer cosas que debo.
- Tengo que esforzarme para realizar cosas que se deben hacer
- Tengo que esforzarme para estar despierto
- Mi memoria me defrauda

Beneficios del Tratamiento de la Deficiencia de Hormona de crecimiento en el adulto

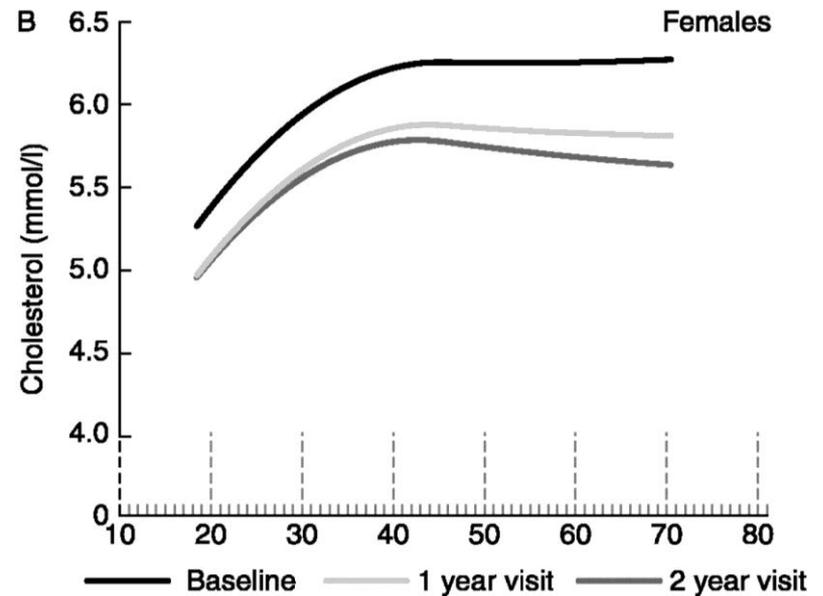
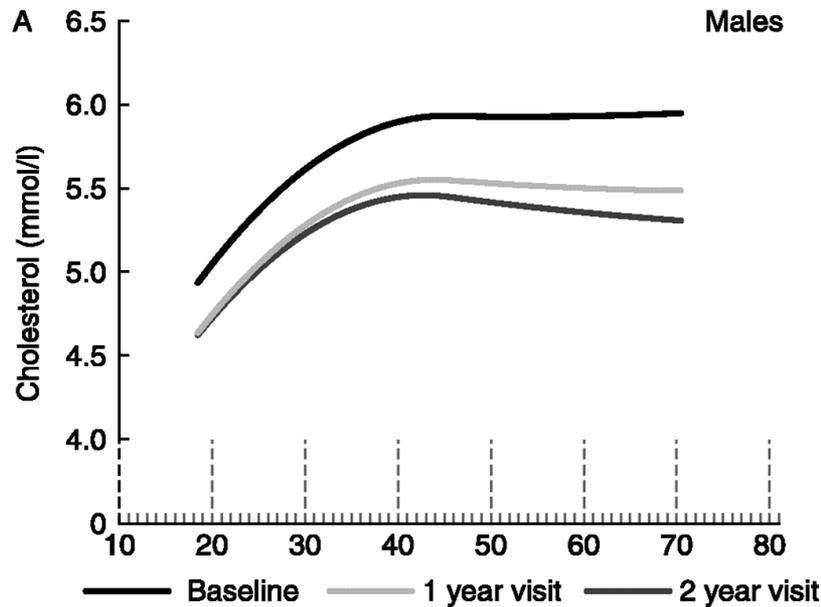
- Disminución de la adiposidad corporal y abdominal
- Incremento de la masa muscular
- Incremento de líquido extracelular
- Incremento de la fuerza muscular y performance física
- Incremento de la densidad mineral ósea

Beneficios del Tratamiento de la Deficiencia de Hormona de crecimiento en el adulto

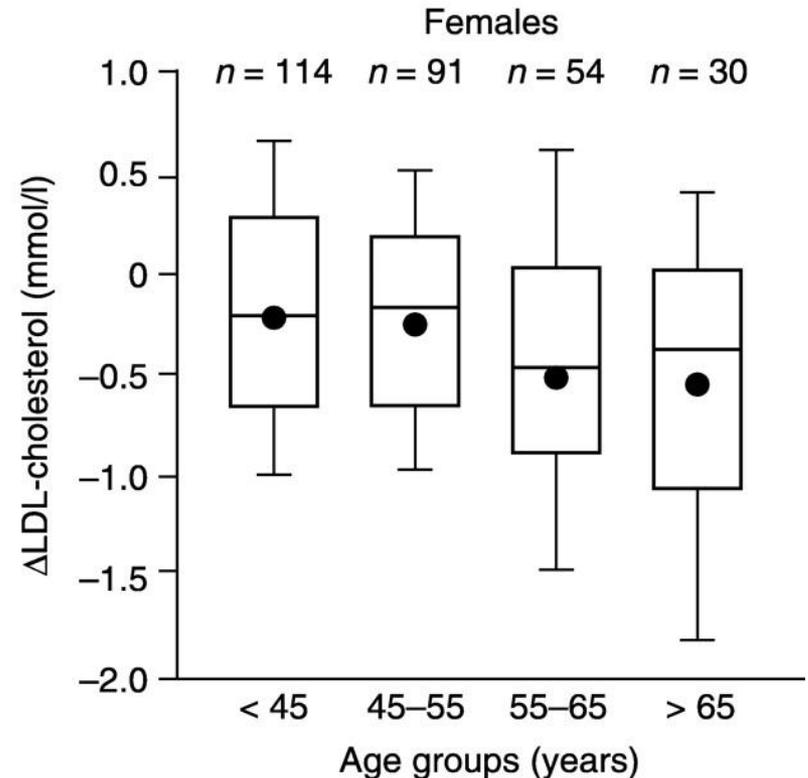
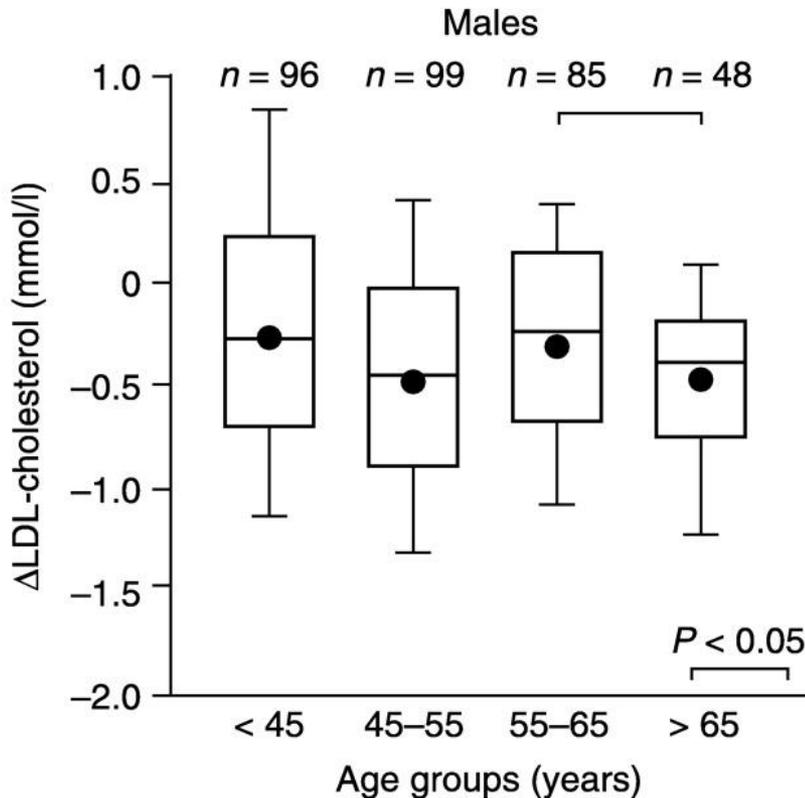
- Mejoría del perfil lipídico
- Mejoría de la disfunción endotelial
- Disminución de los marcadores de inflamación
- Disminución del espesor de la íntima carotídea.
- Mejora de la masa y función ventricular.

Mejora la calidad de vida

Colesterol promedio por edad y sexo al inicio y al año y 2 años de terapia con HC en 1206 pacientes con deficiencia de HC

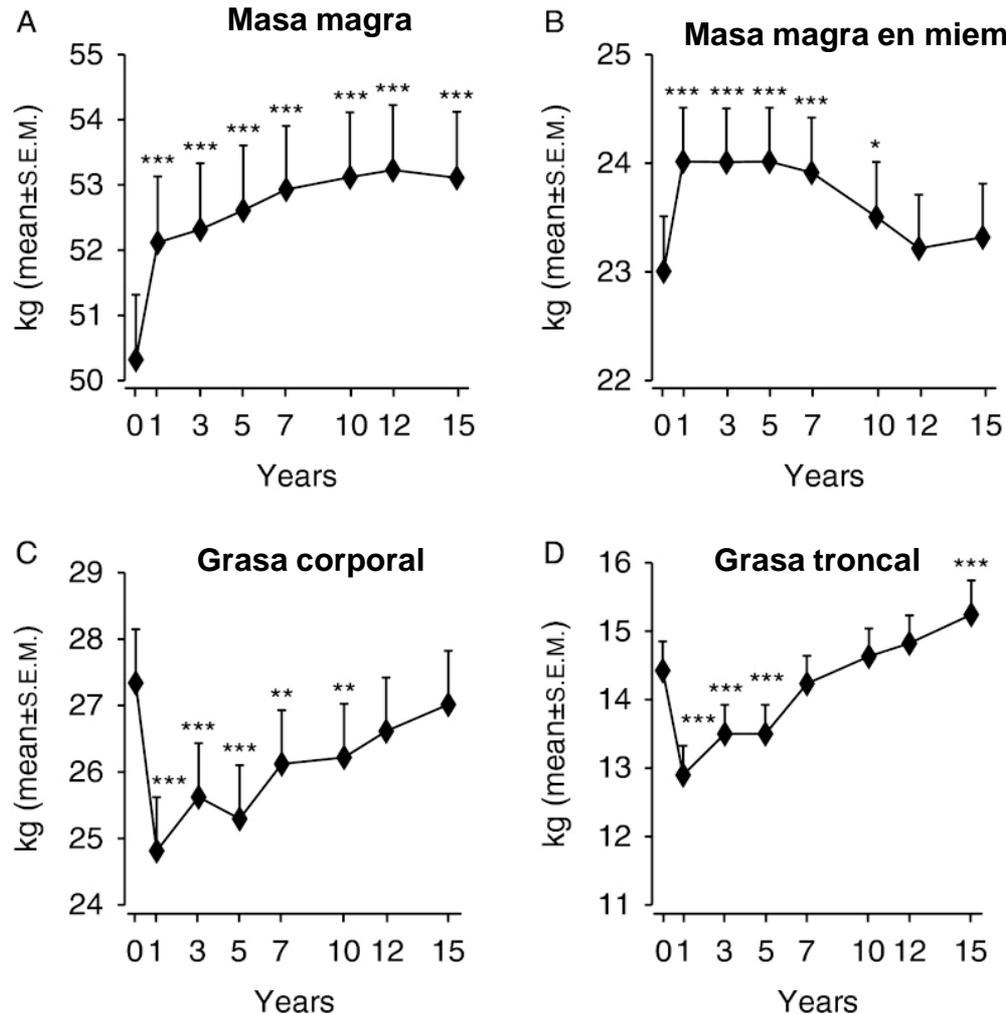


Cambios en LDL-colesterol en pacientes deficientes de HC al año de tratamiento de acuerdo a edad y sexo

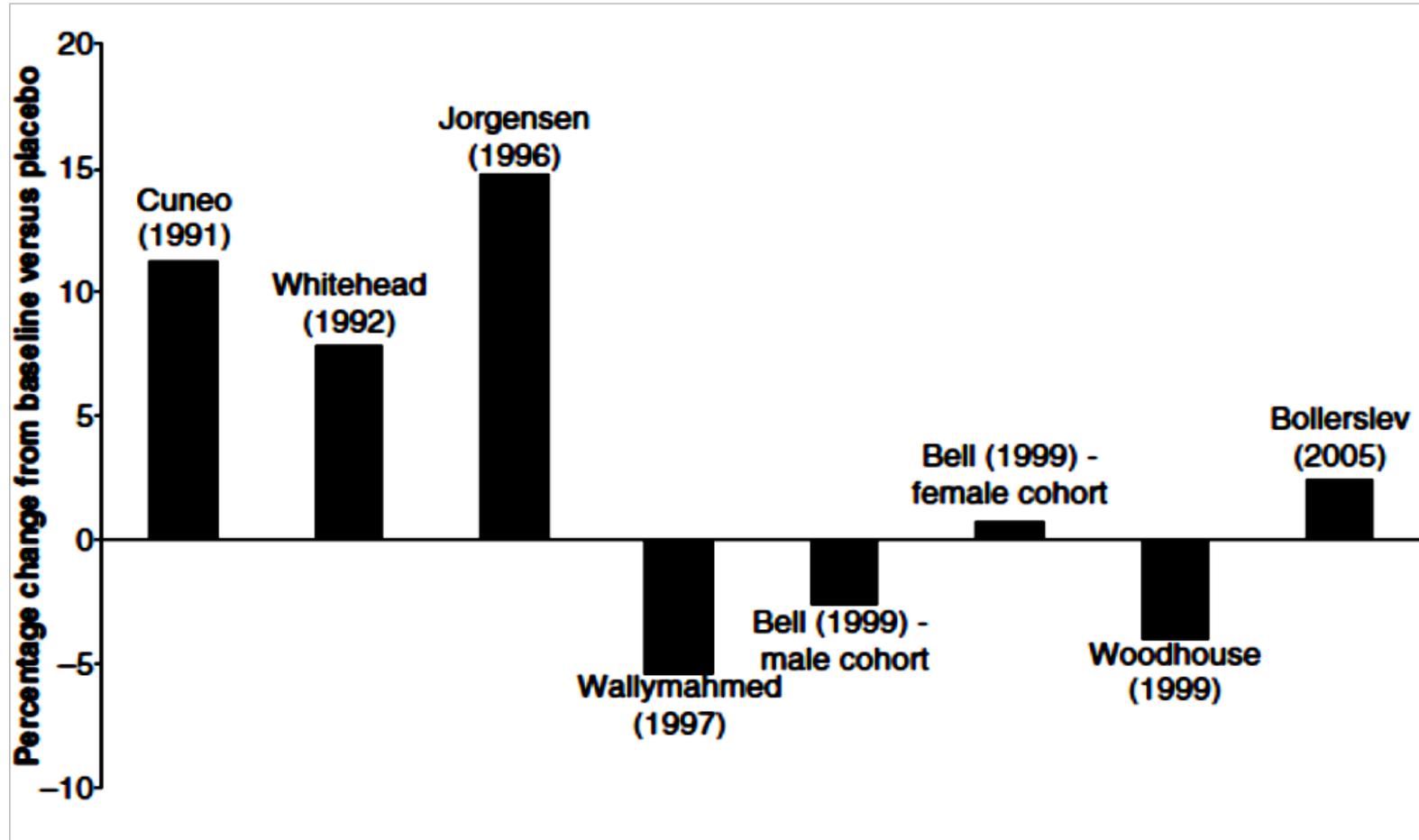


$P < 0.002$ para todos los grupos con respecto al basal

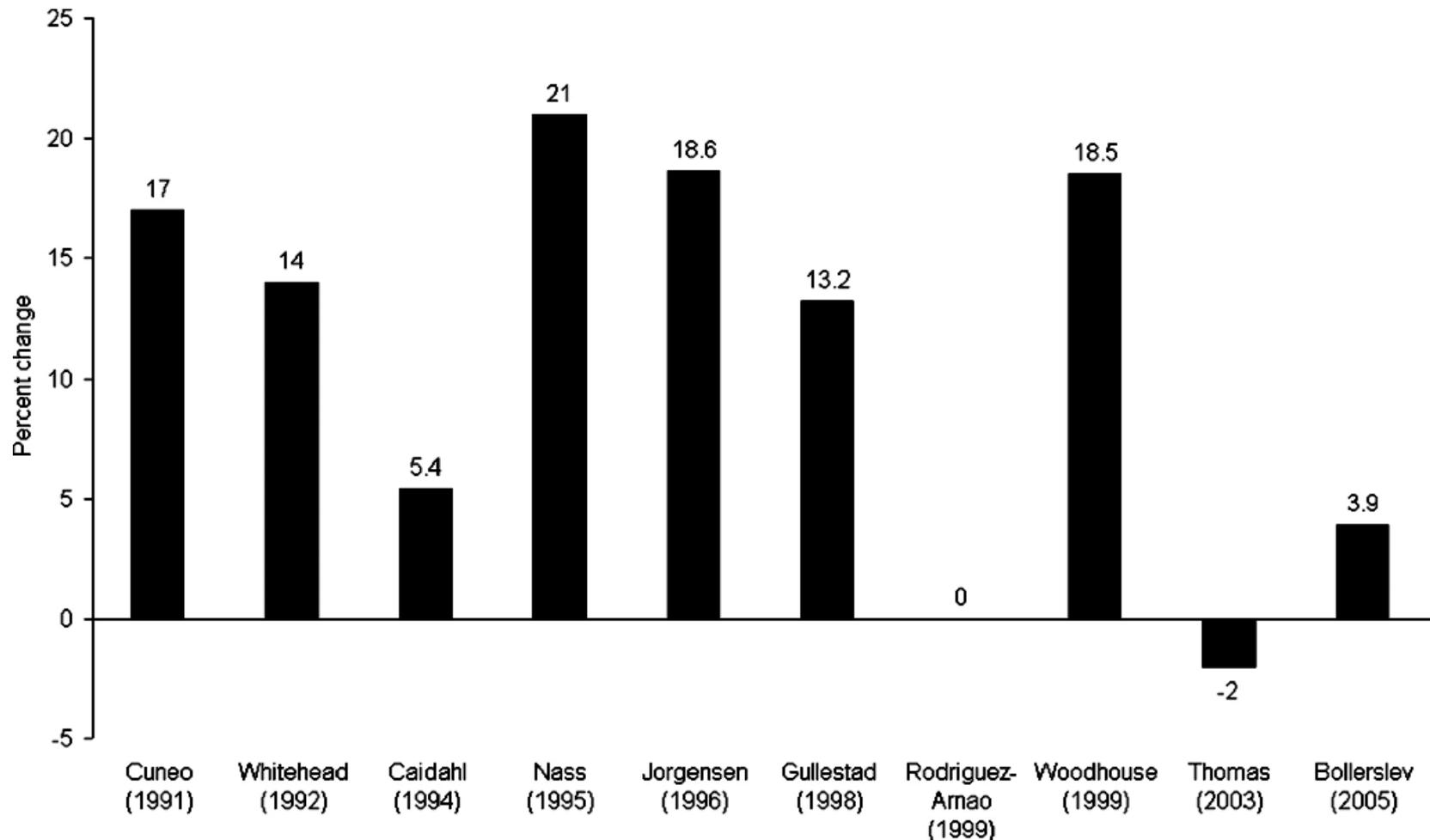
Efecto del tratamiento con hormona de crecimiento durante 15 años en 156 adultos deficientes



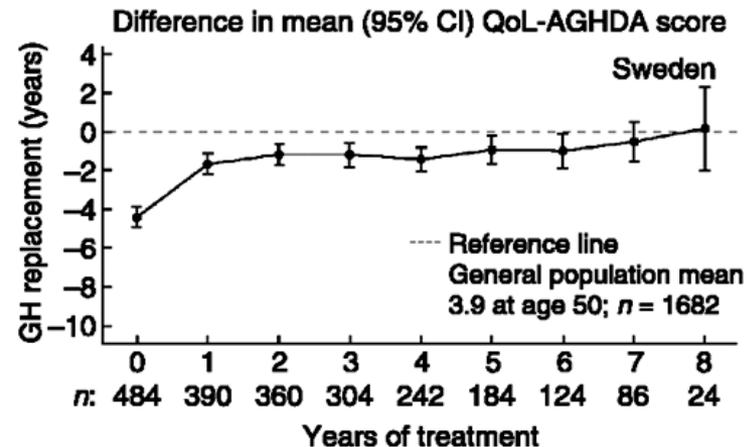
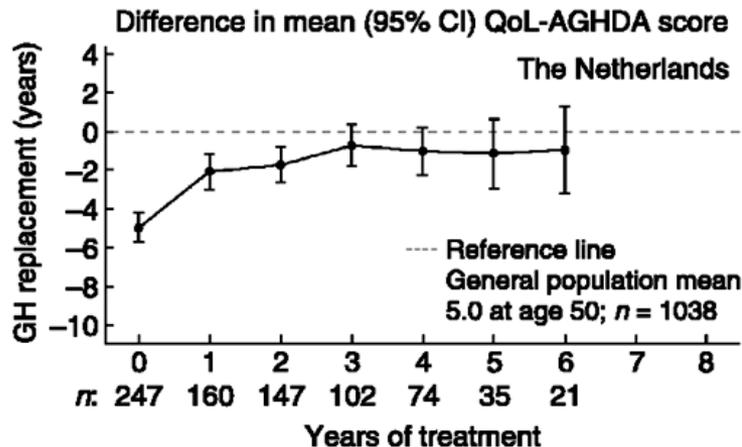
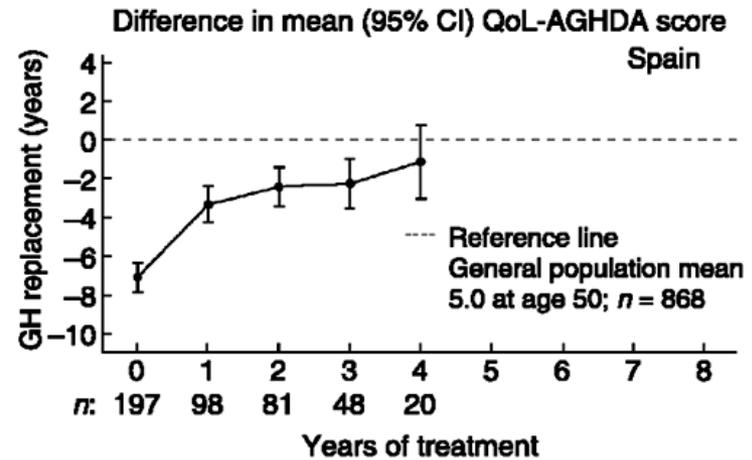
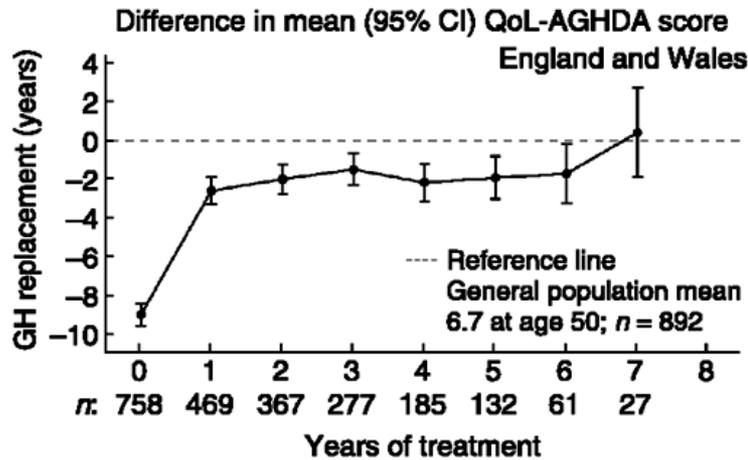
Efectividad relativa del reemplazo de hormona de crecimiento sobre la fuerza muscular



Beneficios de la terapia con GH expresada como % del basal en la capacidad para el ejercicio en sujetos con deficiencia de GH. Meta-análisis



Diferencias específicas por país en el score total QoL-AGHDA entre la población general y los pacientes de la base KIMS en tratamiento con hormona de crecimiento



Contraindicaciones para el tratamiento con hormona de crecimiento

- Cáncer activo
- Diabetes mellitus descompensada
- Retinopatía severa

Tratamiento con hormona de crecimiento

- La dosis de HC debe ser individualizada, iniciándose con la dosis menor y titulando de acuerdo a la respuesta clínica y los niveles de IGF-I ajustados para la edad
- Monitorizar IGF-I cada 1 a 2 meses durante la titulación y luego semestralmente
- Debe monitorizarse los valores de T4 libre y cortisol

Tratamiento con hormona de crecimiento

- La respuesta clínica puede tardar 6 meses
- No se ha establecido por cuanto tiempo debe administrarse la HC.
- Si no hay respuesta clínica a los 6 meses suspender el tratamiento
- Puede reevaluarse el tratamiento al año.
- Usar el cuestionario de QOL para Deficiencia de Hormona de crecimiento

Efectos colaterales del tratamiento con hormona de crecimiento

- Retención hídrica (5-18 %): Edema, artralgias, mialgias, rigidez muscular, parestesias
- Síndrome de túnel carpal (2 %)
- Hiperglicemia de ayuno, ITG (13 %) , DM (4%)

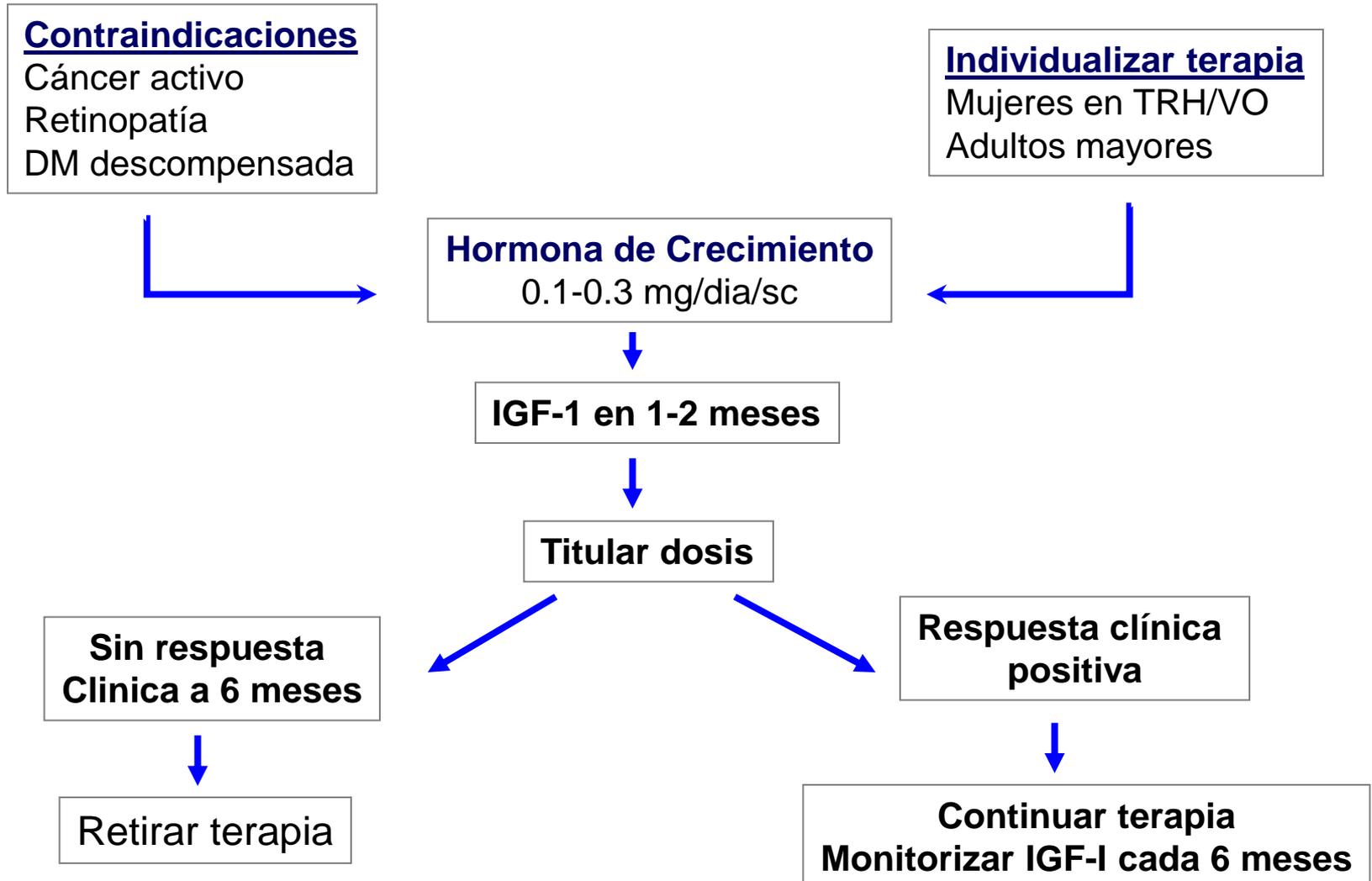
Efectos colaterales raros del tratamiento con hormona de crecimiento

- Cefalea, hipertensión endocraneana benigna
- Aumento de nevus melanocíticos
- Fibrilación auricular
- Retinopatía
- Ginecomastia
- Acromegalia yatrogénica.

Prospective Safety Surveillance of GH-Deficient Adults: Comparison of GH-Treated vs Untreated Patients

- Se compararon los efectos adversos entre pacientes con deficiencia de GH tratados con GH (n = 1988) y no tratados (n = 442), ajustando para diferencias basales. Se calculó la tasa de mortalidad estandarizada (USA).
- Seguimiento promedio de 2.3 años
- No hubo diferencia significativa en la tasa de mortalidad. Cáncer, crecimiento o recurrencia de tumor intracraneal, diabetes o eventos cardiovasculares en ambos grupos.
- Eventos adversos no esperados fueron: Insomnio (6.4% vs 2.7%), disnea (4.2% vs 2.0%), ansiedad (3.4% vs 0.9%), apnea-sueño (3.3% vs 0.9%), y menor libido (2.1% vs 0.2%). Alguno de estos EA pudieran relacionarse a factores basales (obesidad, enfermedad cardiopulmonar) o dosis altas de GH o efectos colaterales de ésta.

Algoritmo del tratamiento con Hormona de crecimiento



Conclusiones

- Los pacientes con hipopituitarismo y deficiencia de hormona de crecimiento están expuestos a un mayor riesgo de morbimortalidad
- Deben recibir reemplazo hormonal pleno para todas las deficiencias presentes.
- Los adultos con deficiencia de HC deben ser tratados para disminuir el riesgo de morbilidad y mejorar su calidad de vida
- La terapia con hormona de crecimiento en el adulto es segura y debe ser individualizada.