



LUNES PATOLÓGICO

SONIA CHIA GONZALES

MR3 ENDODRINOLOGIA

SETIEMBRE 2014

AGENDA



Presentación del Caso Clínico



Discusión del Caso y Patología



Revisión del Tema



Conclusiones

AMENORREA
Hace 5 años

GINECOLOGÍA

ENDOCRINOLOGÍA

Amenorrea,
cefalea

MUJER DE 33 AÑOS
Natural: Cajamarca
Procedencia : Lima

Crecimiento
de manos y
pies,
Atralgias.

Sudoración
profusa
Incremento
de maxilar
inferior.

Separación de
dientes,
Disminución
de agudeza
visual.

5 aai

2aai

1aai

1mai

FUNCIONES BIOLÓGICAS

Apetito: Conservado
Sed: Aumentada
Sueño: Conservado
Peso: Conservado
Orina: Conservado
Depoción: c/2 días

ANTECEDENTES

PATOLOGICOS

- Ningún antecedentes patológicos

HOSPITALIZACIONES

- No Presenta

FAMILIAR

- Aparentemente sanos

GINECOBSTETRICO

- G1 P0010 Aborto de 8ss a los 25 años.

EXAMEN FISICO

FUNCIONES VITALES:

PA:90/60 FC: 72 X' FR: 18x SO2: 98% FiO2:21%

Peso: 55Kg Talla: 1.43m IMC: 26

PIEL: T-H sudorosa, llenado capilar < 2"

TCSC: conservado, no edemas

Cabeza y cuello: no se palpa tiroides, prognatismo, separación de dientes.

T Y P: MV pasa bien en ACP no ruidos agregados

CV: RC rítmicos, no soplos.

ABD: RHA (+), no masas, no VMG, PPL(-)

SNC: Despierta, Glasgow 15, no sg meningeos, no focalización, ROT conservados. Compromiso del VI par

SOMA: Engrosamiento de manos pies, colchón plantar engrosado





DIASTEMA



CRECIMIENTO ACRAL

EXAMENES AUXILIARES

HEMOGRAMA	
HEMOGLOBINA	13.4
HEMATOCRITO	39
VCM	84.3
HCM	29.1
CHCM	35.1

HEMOGRAMA	
LEUCOCITOS	6600
S	71
E	1.5
B	0.83
M	0.83
L	11.4
PLAQUETAS	320 000
INR	0.95
TP	13.4
TTP	31.7

BIOQUIMICO	
GLUCOSA	89
UREA	14
CREATININA	0.4
SODIO	141
POTASIO	3.8
COLORO	102
PROT. TOT	4.5
ALBUMINA	2.1
CALCIO	8.6
FOSFORO	2.5
MAGNESIO	1.7
BT/BD	0.4/0.1
FOSF.ALCAL	140
TGO/TGP	35/36

EXAMEN ORINA: PH 7
D.1015 LEUC 4-5 HEM 0-2

AL MOMENTO

Amenorrea

Artralgias

Hiperhidrosis

Crecimiento Acral

Prognatismo, Diastema



SUGESTIVO DE
ACROMEGALIA

Mujer de
33 años

Cefalea

Alteraciones visuales

Compromiso del VI par



SUGESTIVO DE
ADENOMA HIPOFISIARIO

DOSAJE HORMONAL

PERFIL HORMONAL		Valores Normales
TSH	1.35	0.4-4
T4L	0.638	0.8-1.9
FSH	2.19	4.3 - 11.3
LH	0.53	2.6 - 7.9
ESTRADIOL	48.3	66 - 411
PROLACTINA	66.4	1.9-25
CORTISOL	4	5-25

PANHIPOPITUITARISMO

HORMONA DE CRECIMIENTO/IGF-1		Valores Normales
IGF 1	1194	Mujer (25 - 39 ^a) 114 - 492
HORM CRECIM	14.7	0-10

Amenorrea

Artralgias

Hiperhidrosis

Crecimiento Acral

Prognatismo, Diastema

IGF-I, HORM CREC altas

ACROMEGALIA

GOLD STANDAR
Test de Supresión de
Hormona de
Crecimiento

Test de supresión de Hormona de crecimiento

	Glucosa	Horm Crecimiento
Basal	98	6
30 min	124	6
60 min	147	6
90 min	148	6
120 min	140	5.2

- **Valor Normal GH:** Basal: 0-3.3 ng/ml
Post Glucosa: < 2 ng/ml

Cefalea

Alteraciones visuales

Compromiso del VI par

Panhipopituitarismo

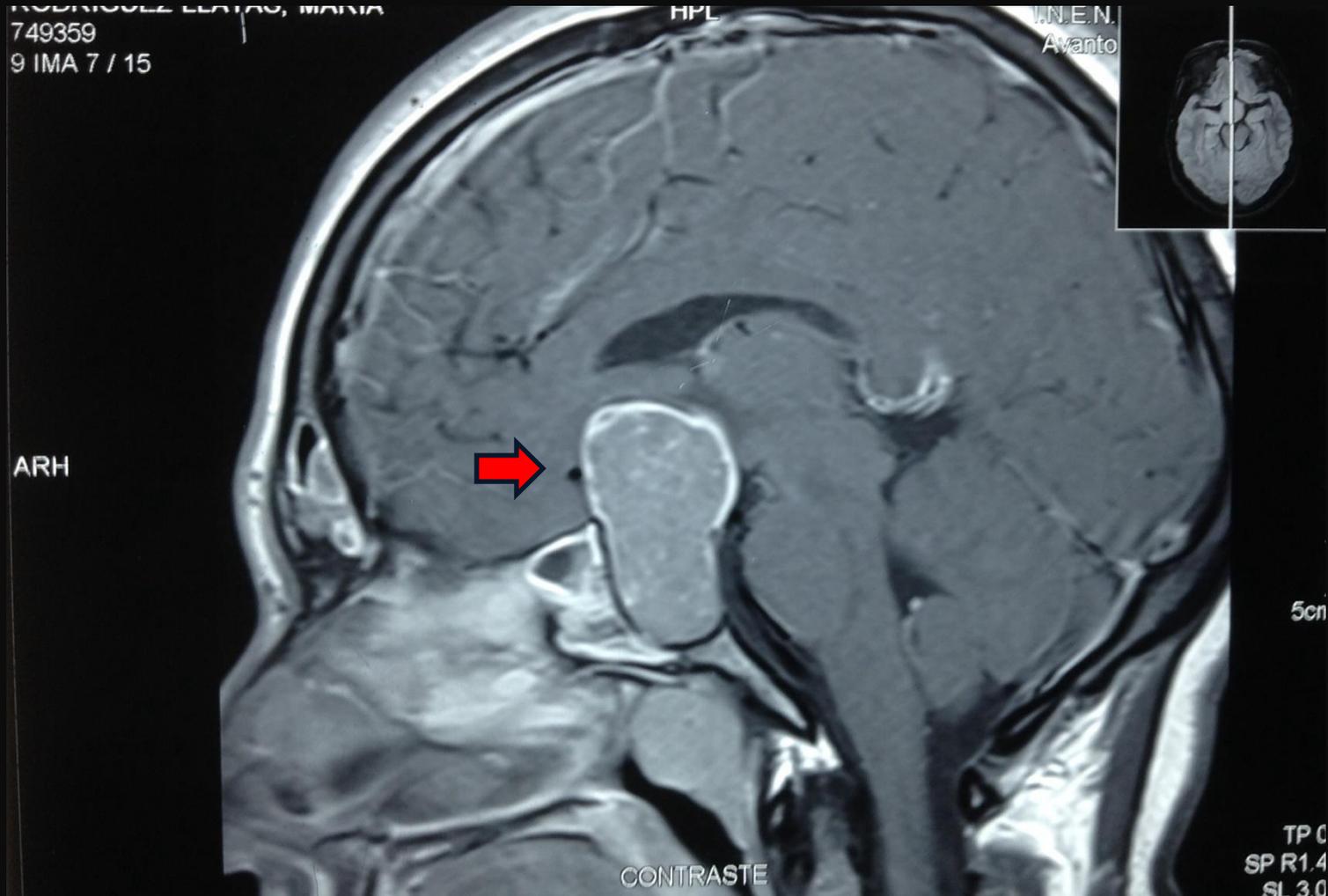


ADENOMA HIPOFISIARIO

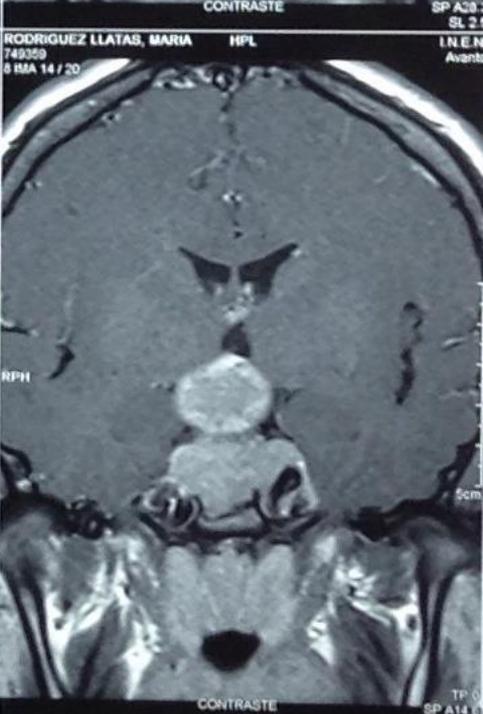
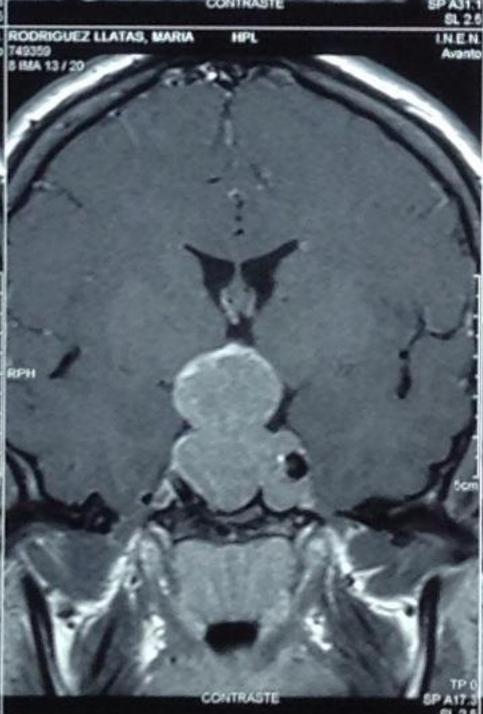
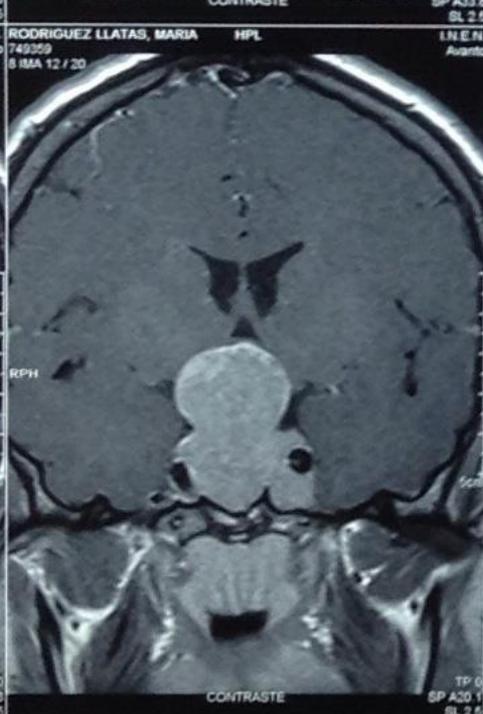
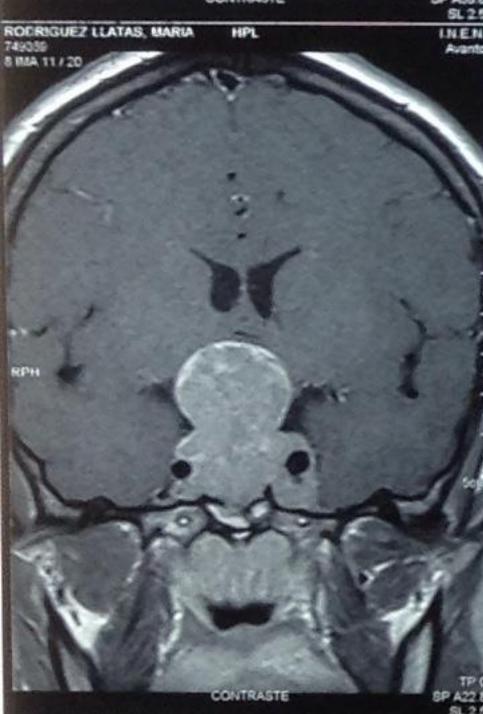
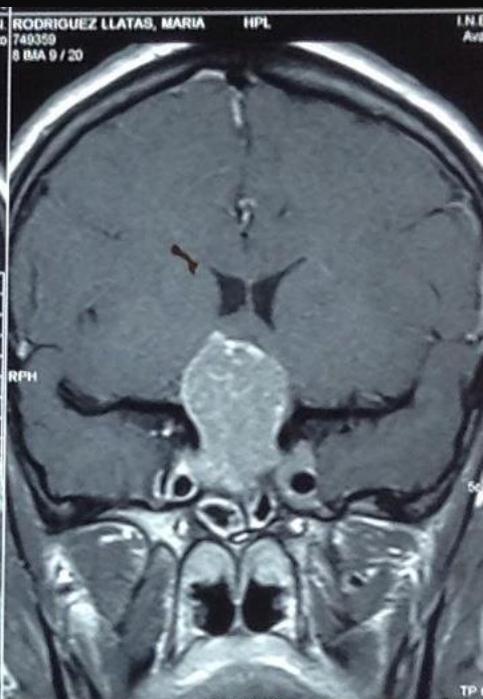
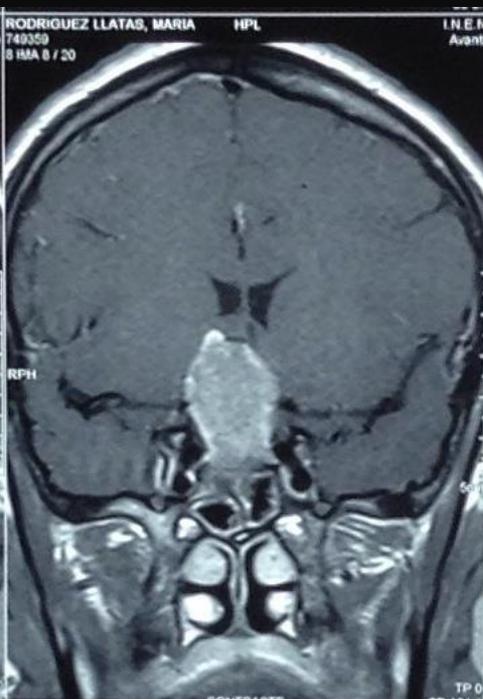
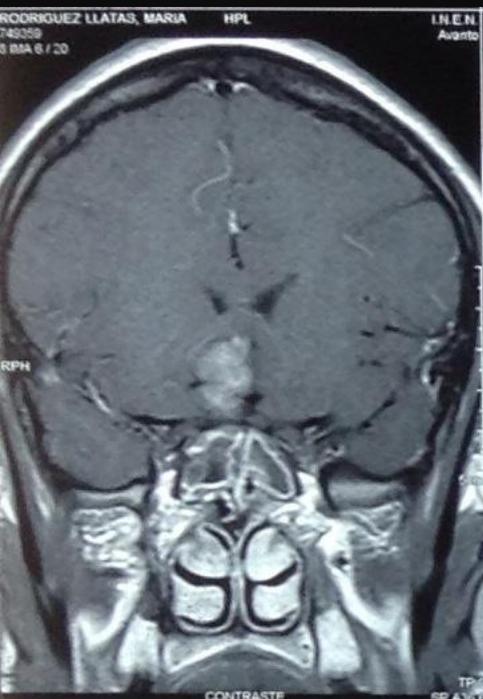


**RMN de
HIPOFISIS**

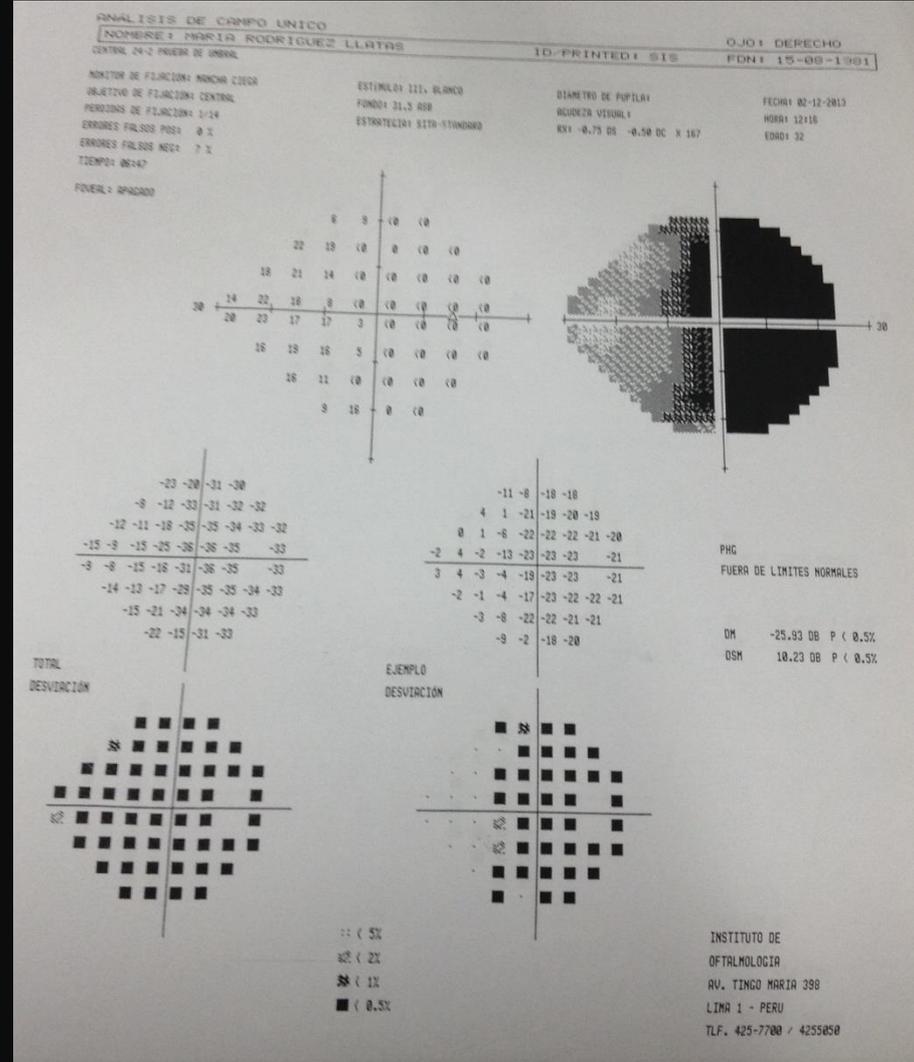
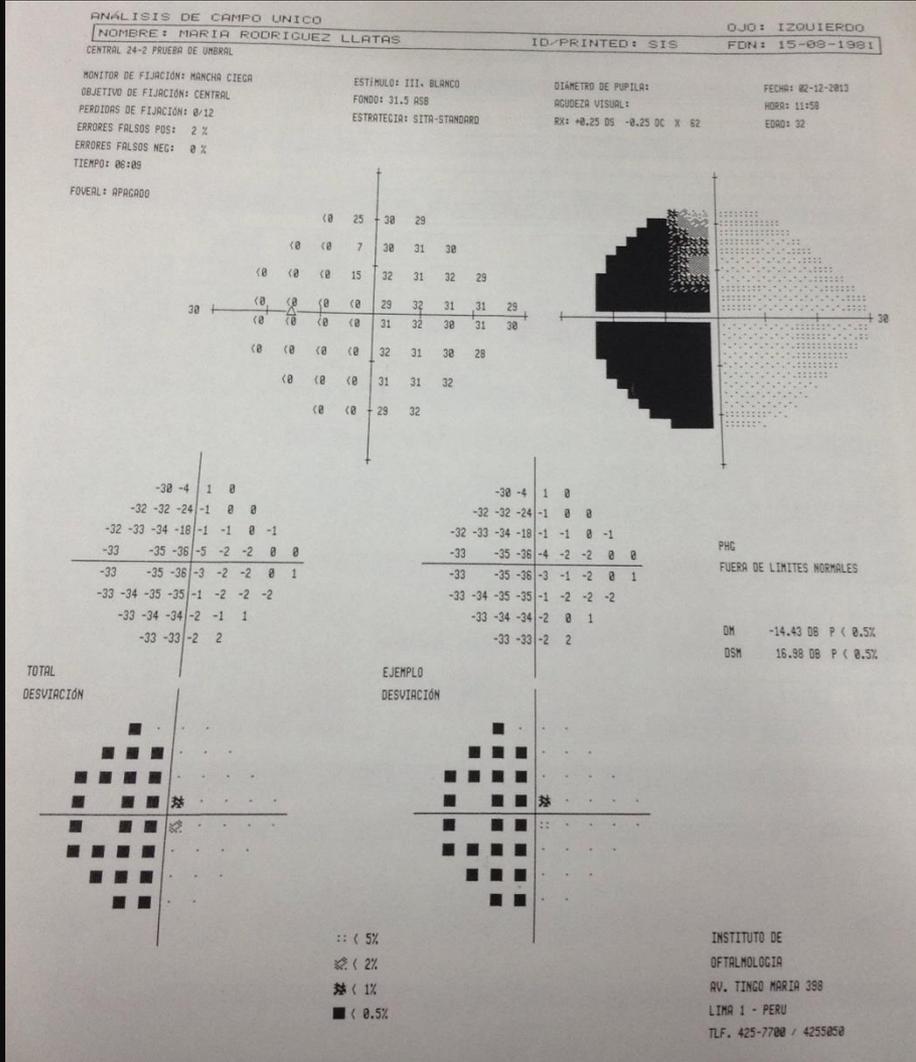
RMN



- Tumoración sólida de 44x29mm a nivel de la region selar y supraselar que corresponde a macroadenoma, que envuelve carotida interna y seno cavernoso.

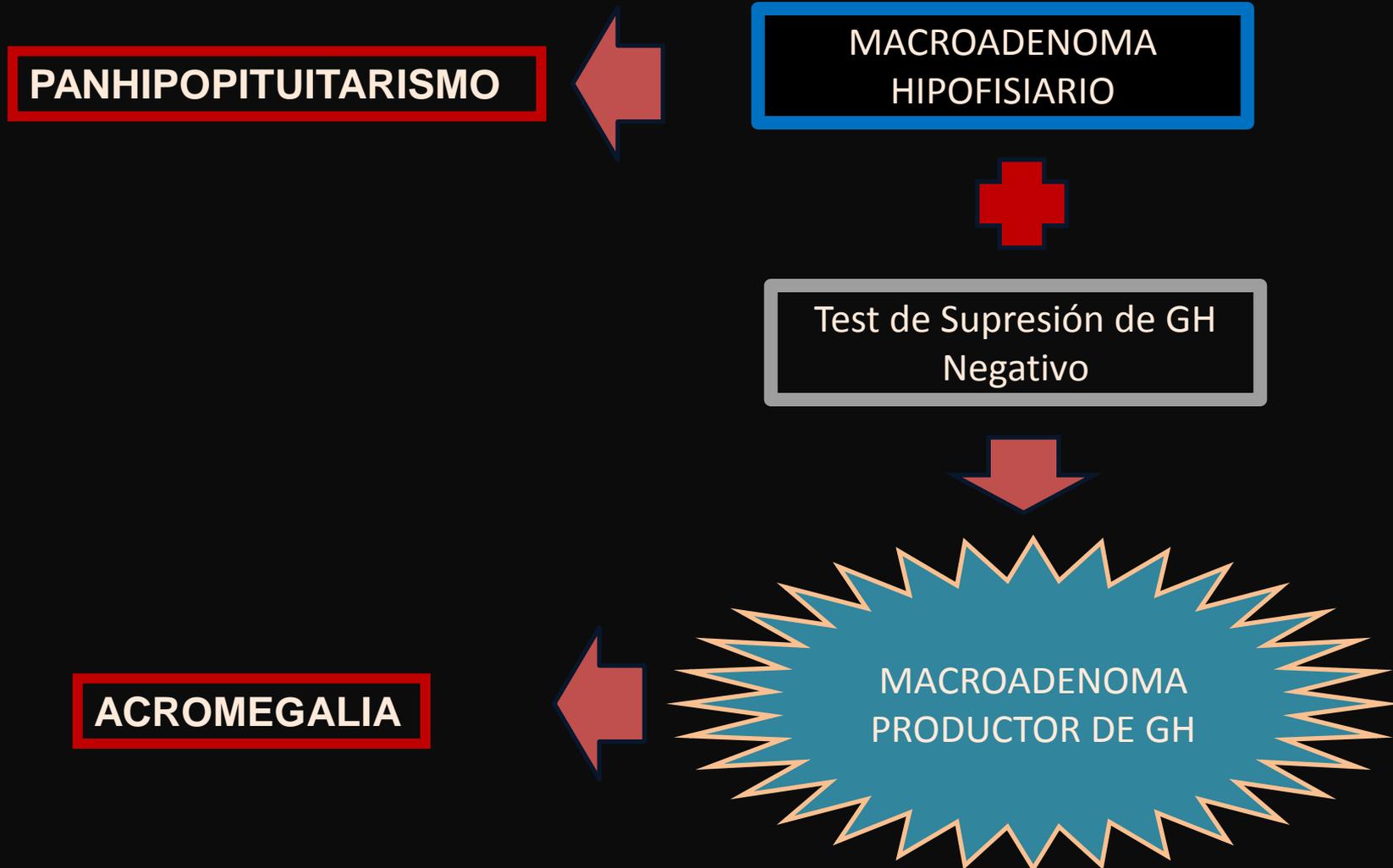


CAMPO VISUAL



HEMIANOPSIA BITEMPORAL

HASTA EL MOMENTO



TRATAMIENTO

01/08/12	Octreotide 100ug c/12h sc (2 meses) Levotiroxina 100ug c/24h Prednisona 5mg
05/10/13	Cabergolina 0.5 (3 meses) Levotiroxina 100ug c/24h Prednisona 5mg
01/05/14	Levotiroxina 100ug c/24h Prednisona 5mg



CIRUGÍA

CIRUGÍA

- 01/05/14

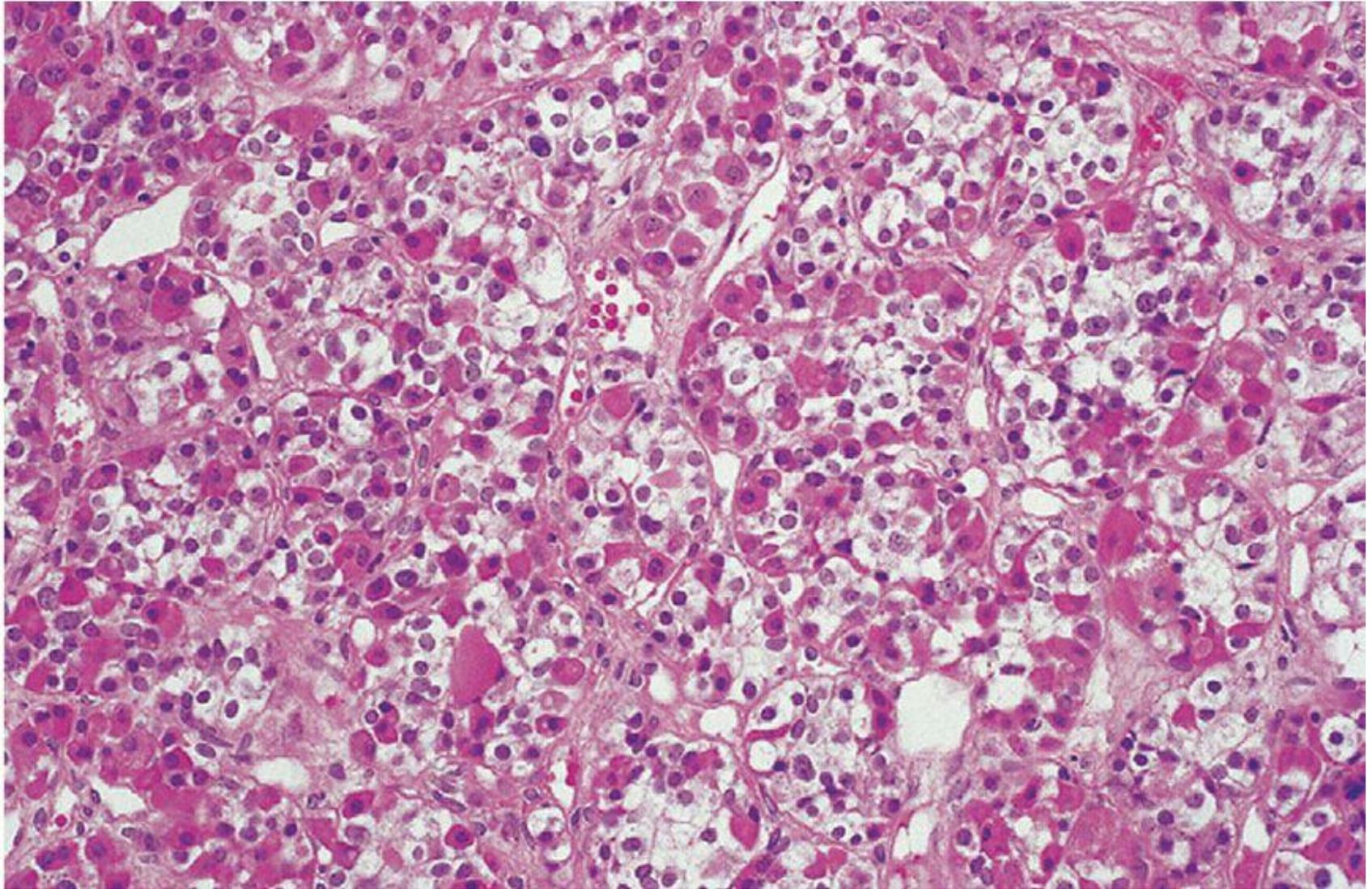
Resección endoscópica transesfenoidal de tumor hipofisario

- Hallazgo operatorio

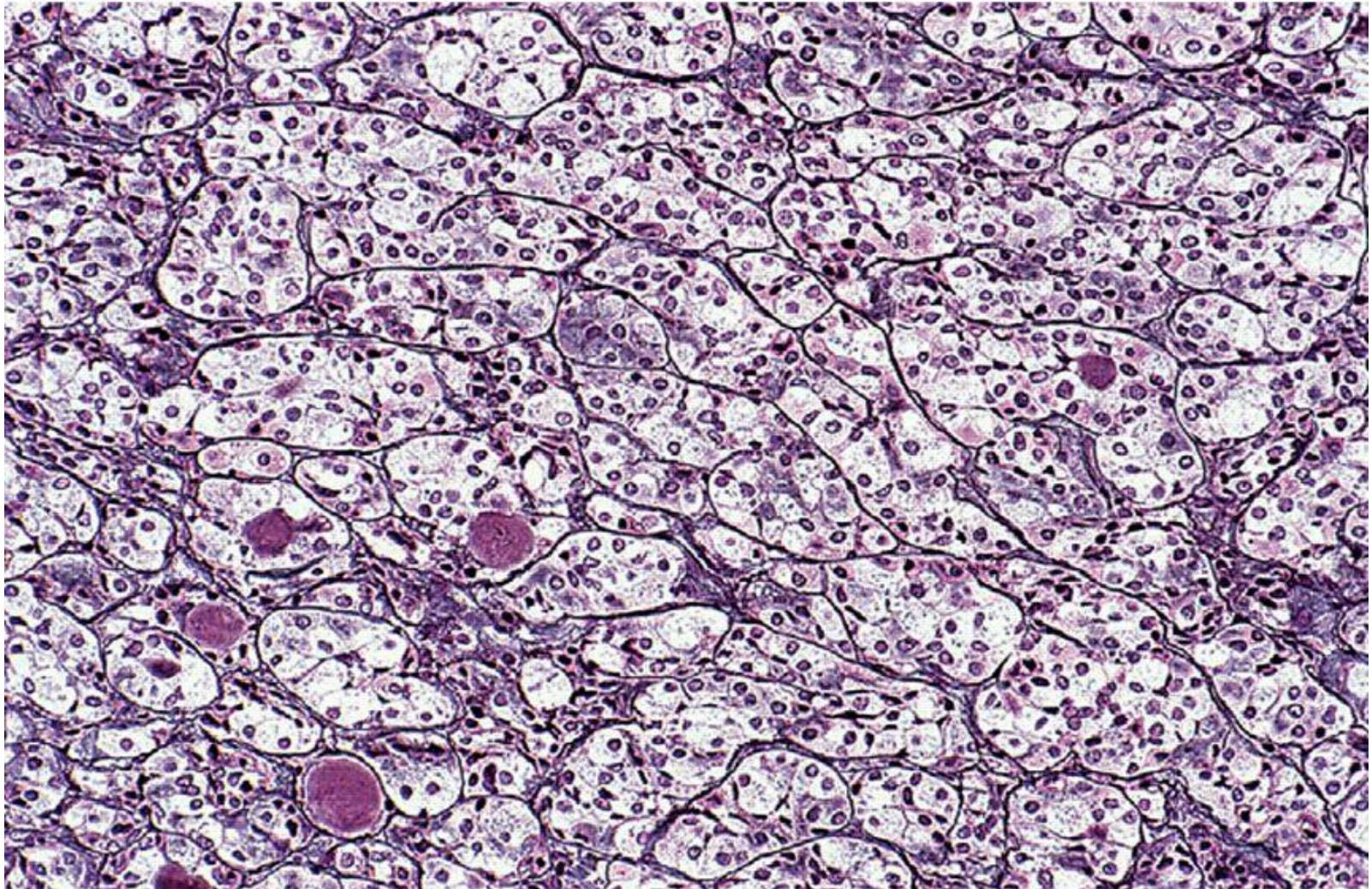
Tumor hipofisario blando intra y supraselar con invasión del III ventrículo

ANATOMÍA PATOLÓGICA

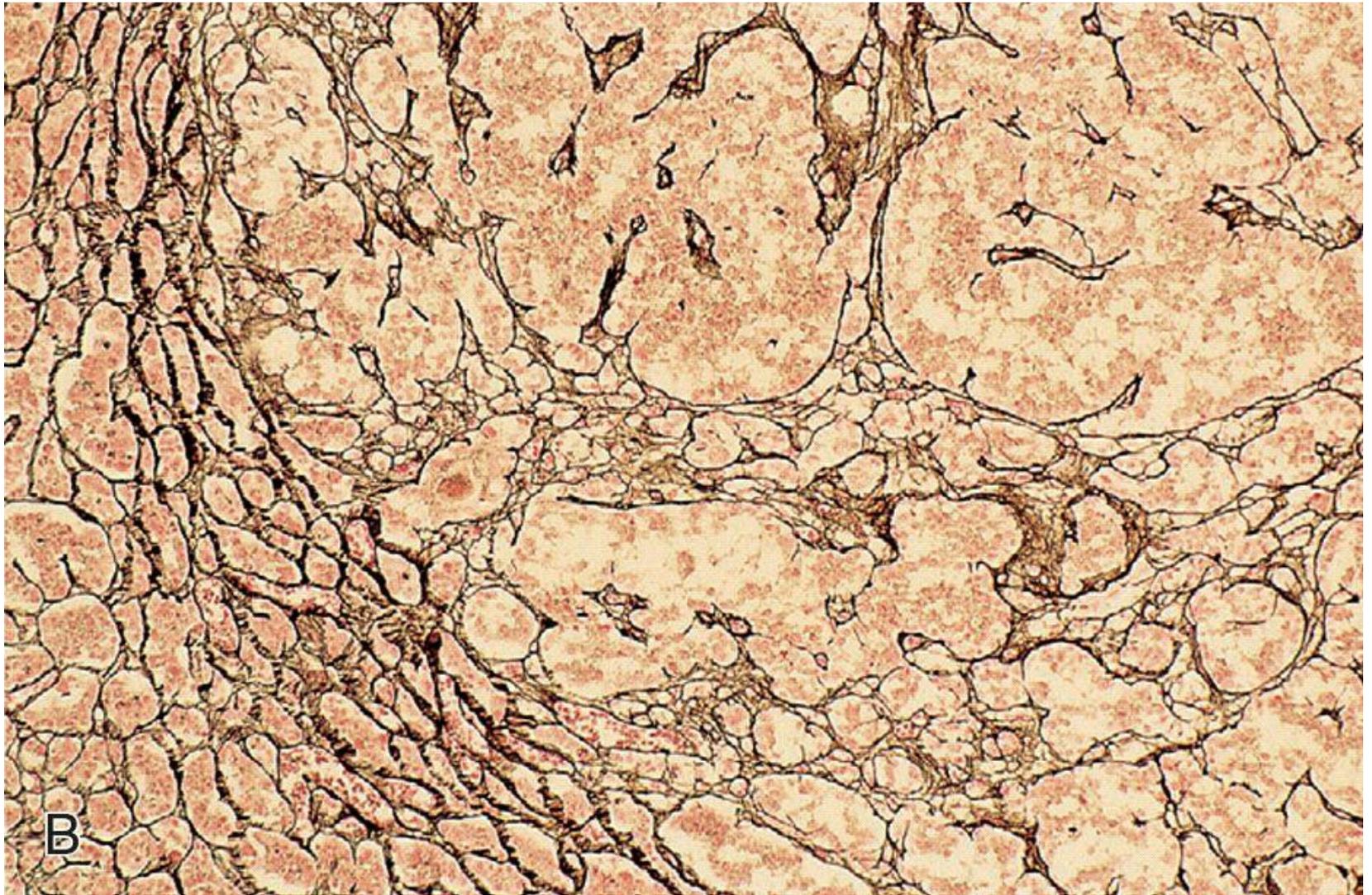
MR3 Alex Ventura León



HIPOFISIS NORMAL, H-E

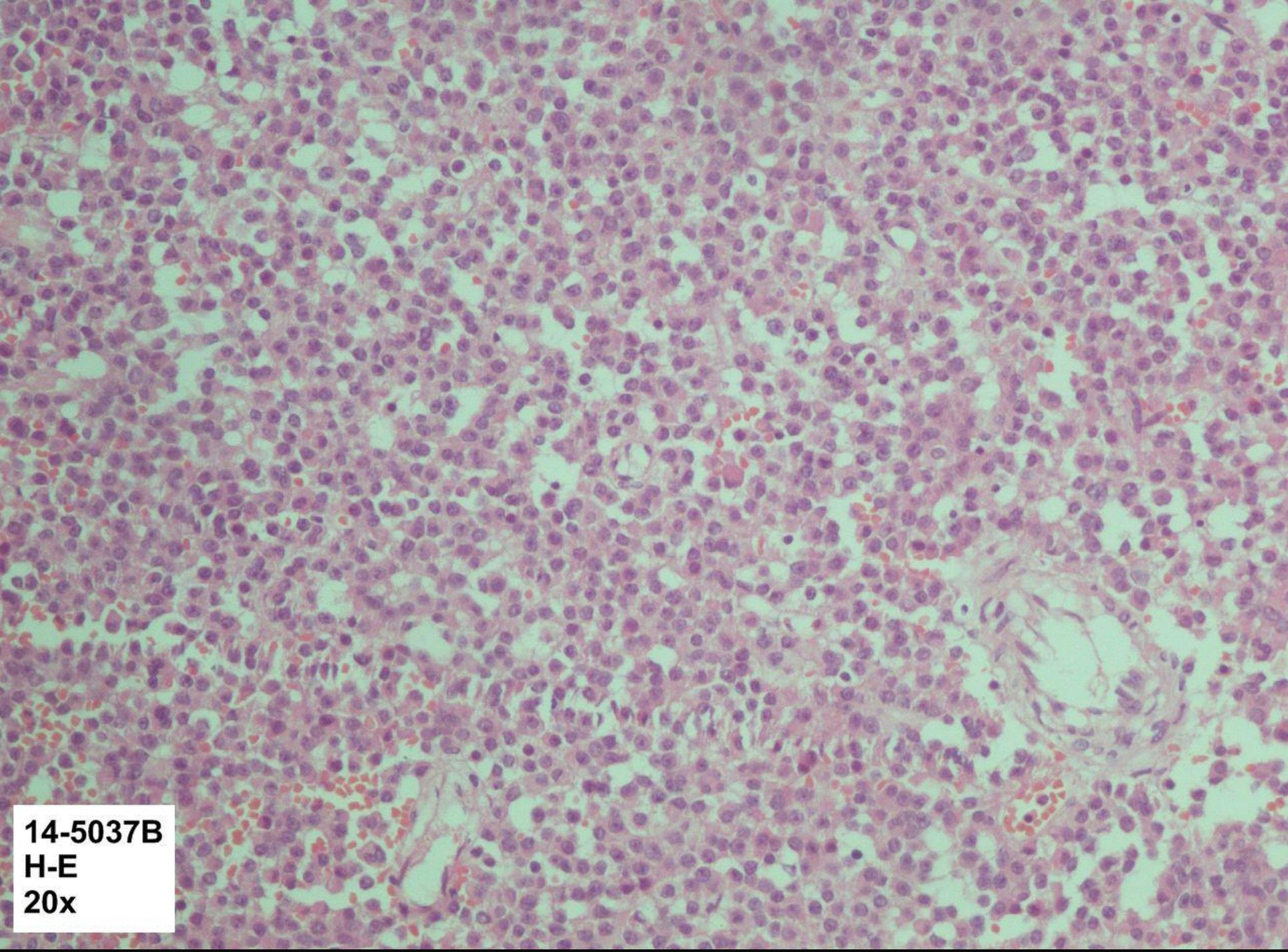


HIPOFISIS NORMAL,RETICULINA

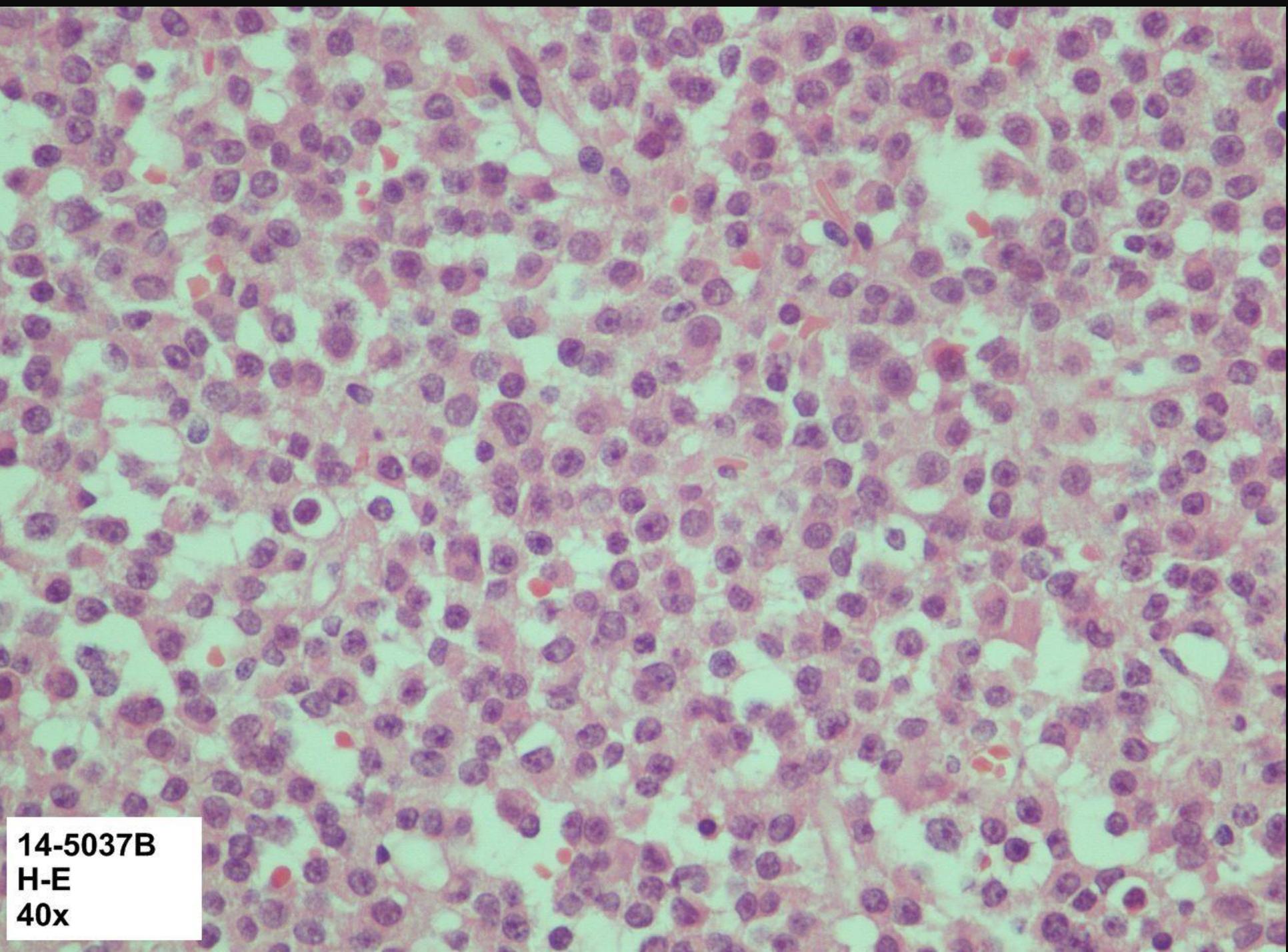


ADENOMA, RETICULINA

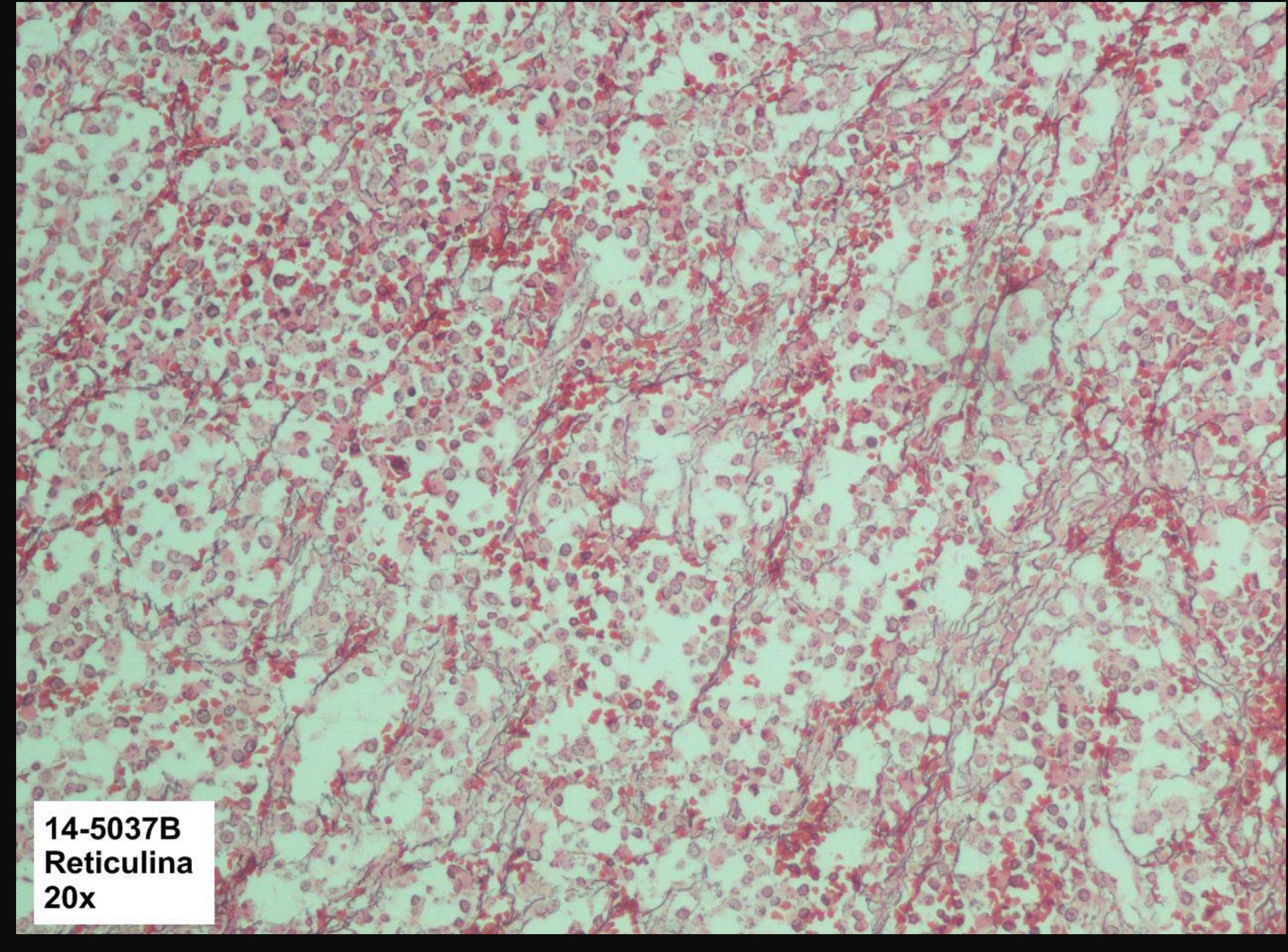
CASO 14-5037



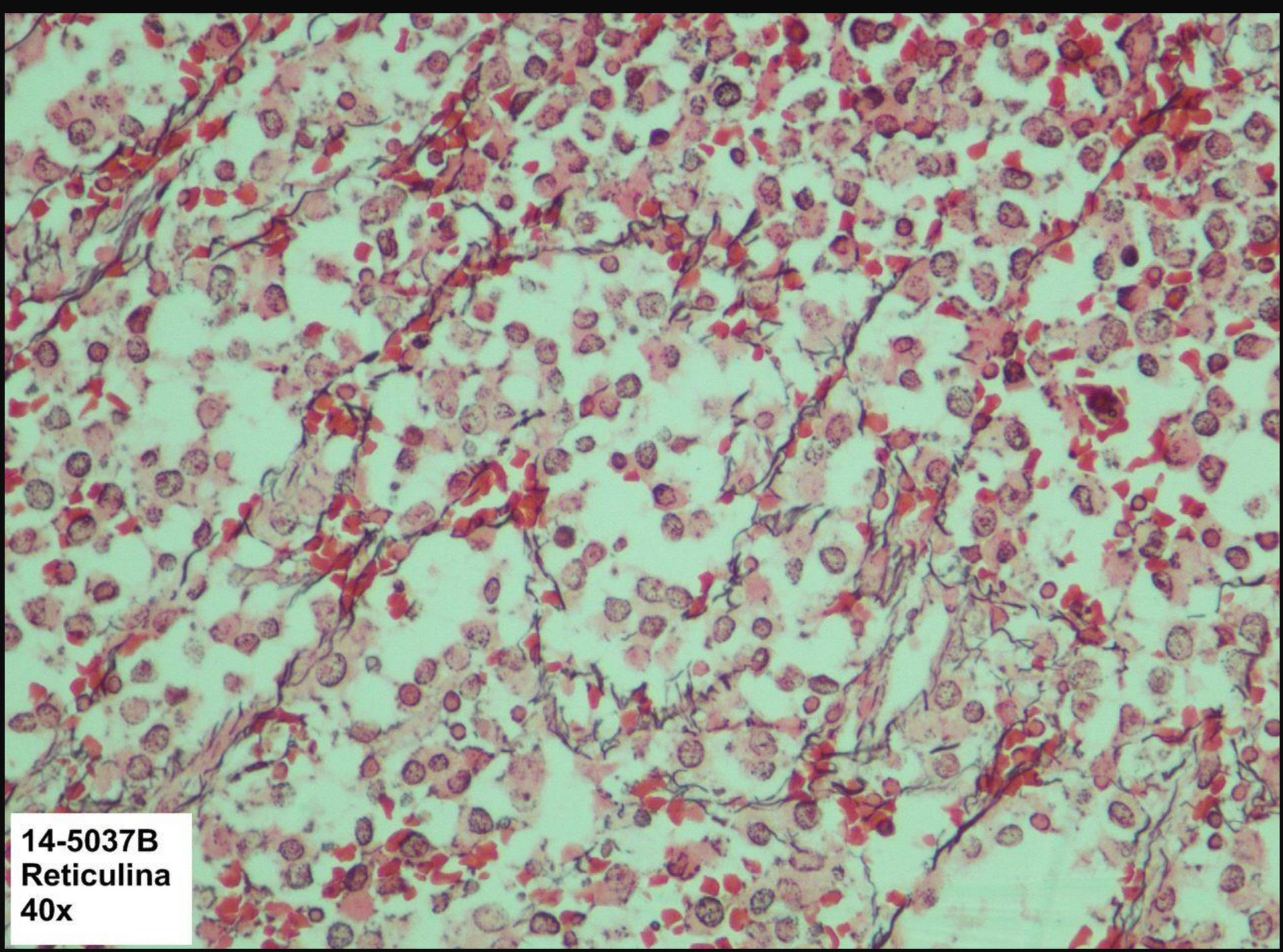
14-5037B
H-E
20x



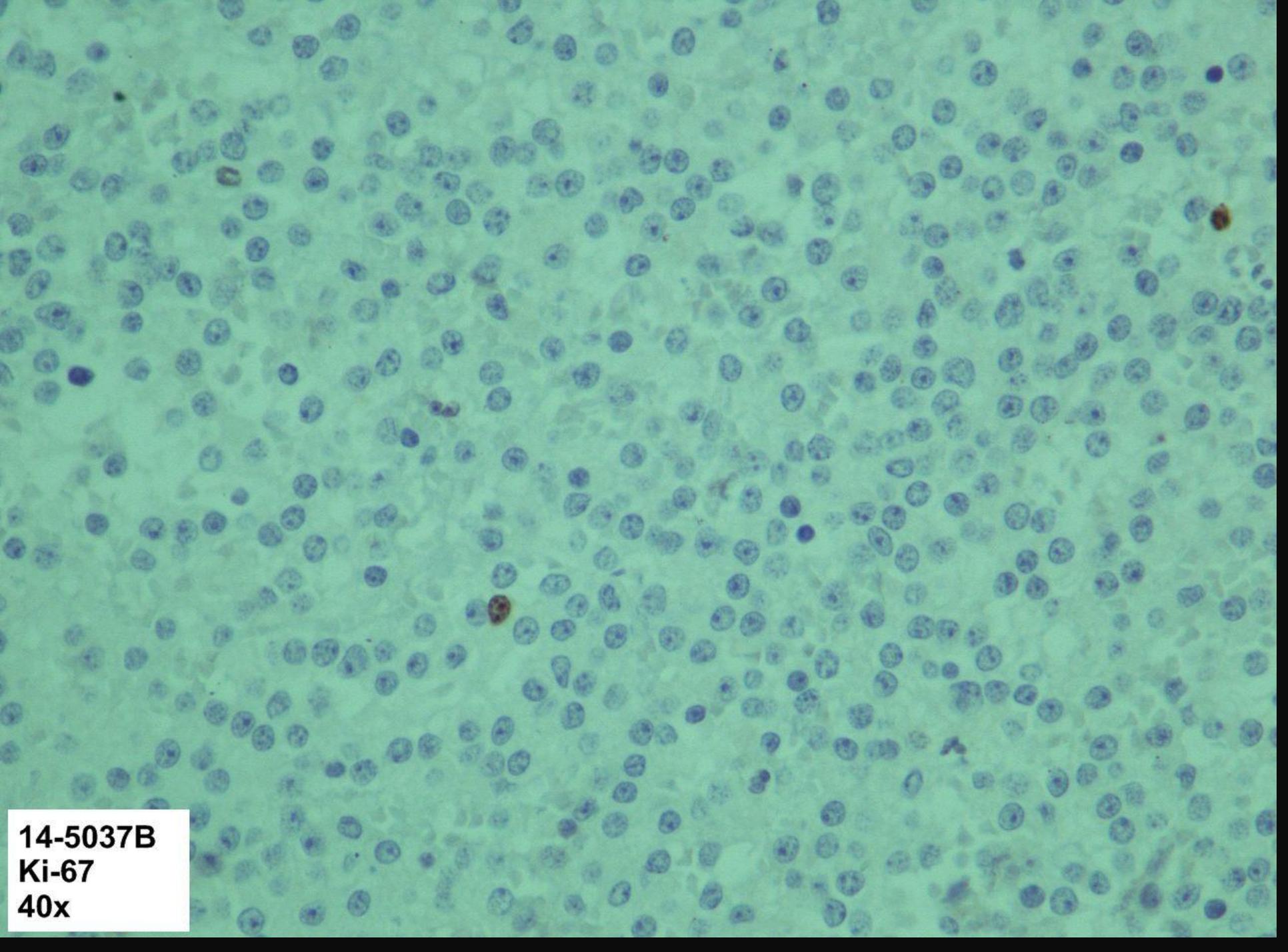
14-5037B
H-E
40x



14-5037B
Reticulina
20x



14-5037B
Reticulina
40x



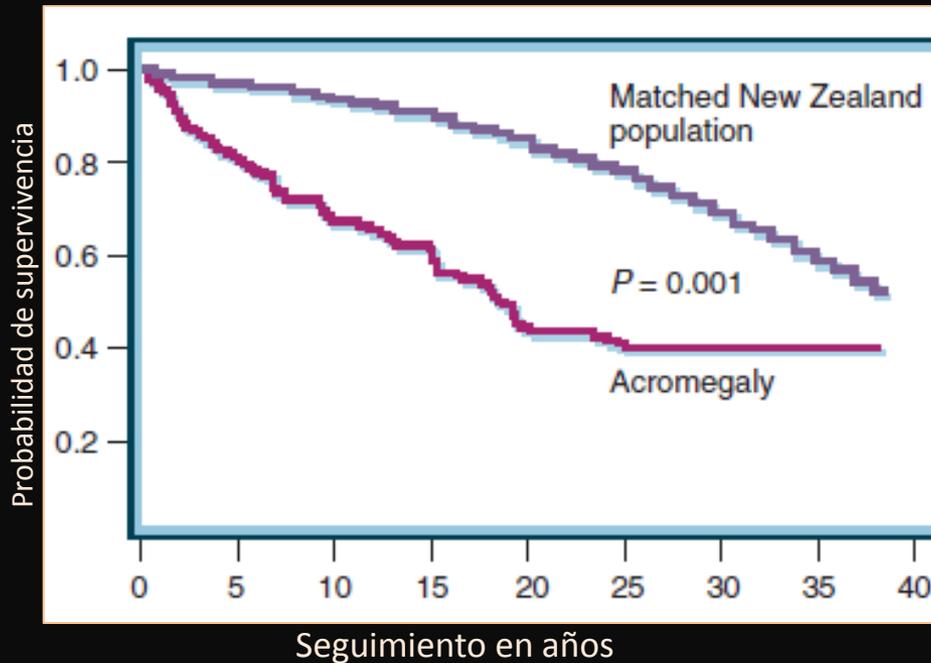
14-5037B
Ki-67
40x

ACROMEGALIA

EPIDEMIOLOGÍA EN ACROMEGALIA

- Prevalencia 40-125 / millón
- Incidencia 3-4 casos /millón
- Edad de diagnóstico: 40 años
- Se diagnostica 7-10 años del inicio de los síntomas.
- >parte macroadenomas > 10 mm

MORTALIDAD



(Data integrated from Holdaway IM, Rajasoorya RC, Wong J, et al. The natural history of treated functional pituitary adenomas. In: Webb S, ed. *Pituitary Tumors*. Bristol, UK: BioScientifica; 1998:31-42.)

2-2.5 veces de riesgo incrementado

Radio de mortalidad estandarizado a 1.72

Enfermedad cardiovascular

Desordenes respiratorios 18%

Enfermedad cerebrovascular 14%

Diabetes 20%

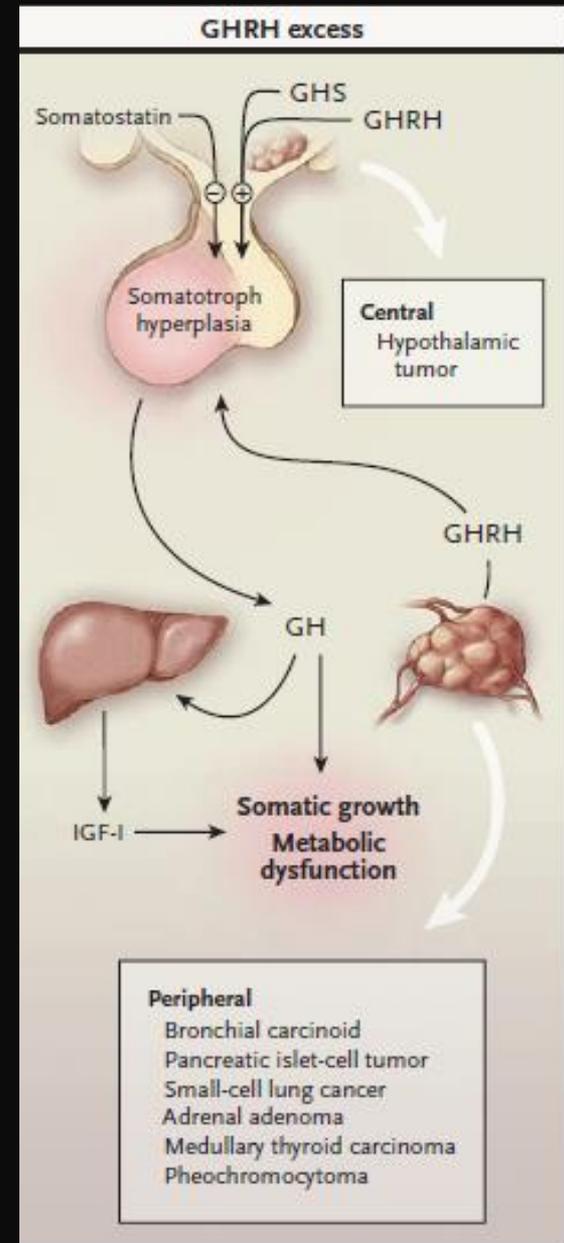
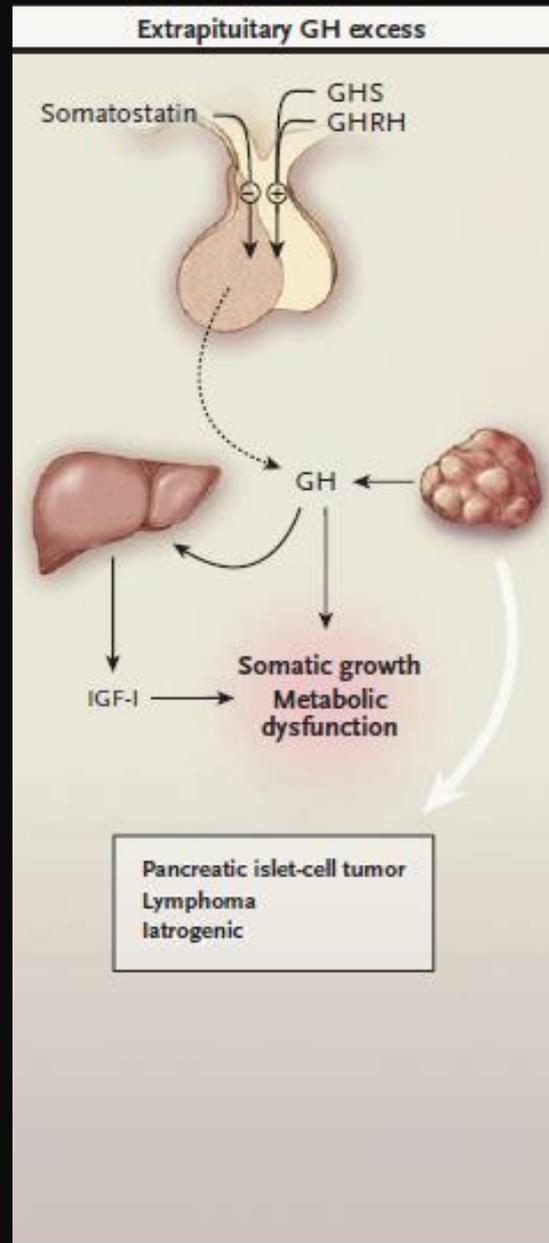
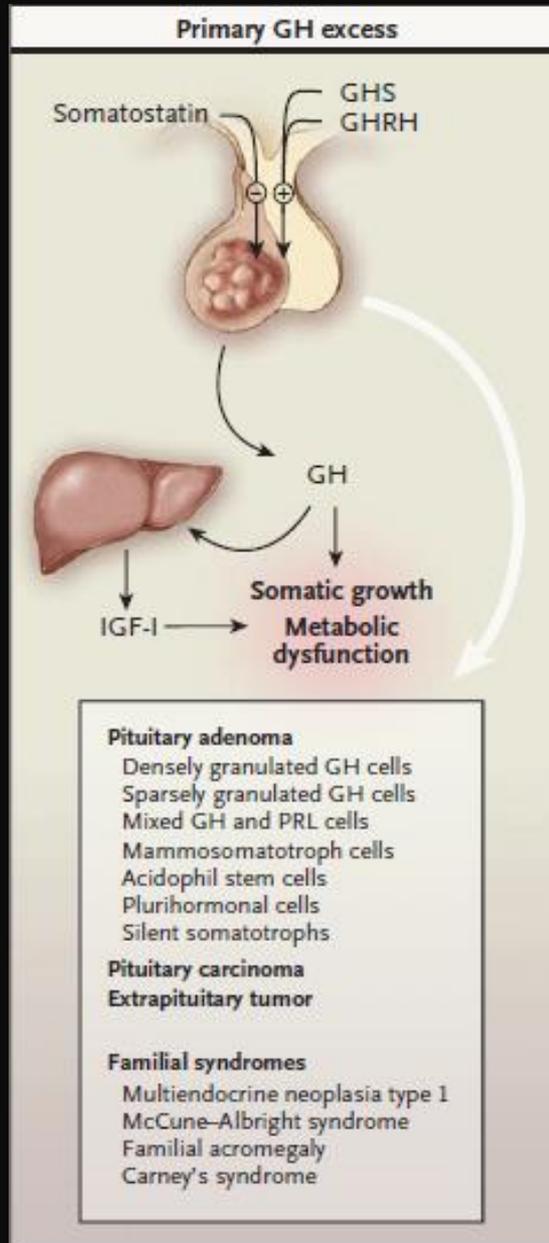
Hipertensión 50%

GENES -PATOGENESIS

Genes that contribute to the molecular pathogenesis of GH-secreting adenomas

Gene	Function	Mode of activation/ inactivation	Clinical context	Specificity for GH-secreting pituitary adenoma
<i>GNAS</i>	Oncogene	Activating, imprinting	Nonfamilial, syndromic or sporadic	Relatively specific
<i>CREB</i>	Transcription factor	Constitutive phosphorylation	Sporadic	Relatively specific
<i>AIP</i>	Tumor suppressor	Inactivating	Familial, syndromic	Relatively specific
<i>MEN1</i>	Tumor suppressor	Inactivating	Familial, syndromic	Not specific
<i>PRKAR1A</i>	Tumor suppressor	Inactivating	Familial, syndromic	Not specific
<i>H-RAS</i> (Harvey rat sarcoma virus oncogene)	Oncogene	Activating	Invasive or malignant	Not specific
<i>CCNB2</i>	Cyclin	Induced by HMGA	Sporadic	Not specific
<i>CCND1</i> (cyclin D1)	Oncogene	Overexpression	Sporadic	Not specific
<i>HMGA2</i>	Oncogene	Overexpression	Sporadic	Not specific
<i>FGFR4</i> (FGF receptor 4)	Oncogene	Alternative transcription	Sporadic	Not specific
<i>PTTG</i>	Securin	Overexpression	Sporadic	Not specific
<i>Rb</i>	Tumor suppressor	Epigenetic silencing	Sporadic	Not specific
<i>CDKN1B</i>	CDK inhibitor	Nonsense mutation	Sporadic	Not specific
<i>GADD45G</i>	Proliferation inhibitor	Epigenetic silencing	Sporadic	Not specific
<i>MEG3</i>	Proliferation inhibitor	Epigenetic silencing	Sporadic	Not specific

Causas de acromegalia



CAUSAS DE LA ACROMEGALIA

Etiología	%
Hipofisiaria	98
Tumor extrahipofisiario	<1
Secreción excesiva de GHRH	<1

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Clínica de acromegalia	
Características	Porcentaje%
→ Crecimiento acral	86
→ Cambios maxilofaciales	74
→ Sudoración excesiva	48
→ Artralgias	46
→ Cefalea	40
Síntomas de hipogonadismo	38
→ Deficit visual	26
→ Fatiga	26
Ganancia de peso	18
Galactorrea	9

EFFECTOS LOCALES DEL TUMOR

- Agrandamiento de pituitaria
- Defecto de campo visual
- Parálisis de nervios craneales
- Cefalea

VISCEROMEGALIA

- Lengua,Tiroides,Glandulas salivales
- Higado, Bazo, Riñon, Próstata

EFFECTO SOMATICO

AGRANDAMIENTO ACRAL

- Dedos de manos y pies engrosados

MUSCULOESQUELETICO

- Gigantismo,Prognatismo
- Malaoclusión mandibular
- Artralgias y artritis, Sd. Tunel carpiano
- Acroparestesias, Miopatia proximal
- Hipertrofia de huesos frontales

Piel

- Hiperhidrosis, Piel grasosa

COLON

- Pólipos

CARDIOVASCULAR

- HVI, Hipertrofia septal asimétrica
- Cardiomiopatía, HTA
- Falla cardiaca congestiva

PULMONAR

- Disturbios del sueño
- Apnea del sueño central y obstructiva
- Narcolepsia

ENDOCRINO METABOLICO

REPRODUCCION

- Anormalidad menstrual
- Galactorrea
- Disminución de la líbido, impotencia, disminución de la globulina de unión a H. sexuales

CARBOHIDRATOS

- Intolerancia a glucosa
- Resistencia a insulina e hiperinsulinemia

DM, Lípidos

- Hipertrigliceridemia

MINERALES

- Hiper calciuria, incremento de D3
- Hidroxiprolina urinaria

ELECTROLITOS

- Renina baja
- Aldosterona incrementada

TIROIDES

- Globulina de unión a tiroxina baja
- Bocio

DIAGNOSTICO

- IGF 1
 - ❖ Menos variación circadiana que GH.
 - ❖ Falso + : gestación
 - ❖ Nivel disminuido: estados catabólicos, falla hepática y renal, malnutrición, DM2 no controlada.

- GH
 - ❖ Secreción pulsatil
 - ❖ Se usa el TTG (**Gold Estándar**) midiendo GH c/30' x3h lo normal es GH <1ng/mL o un nadir inferior de 0.4ng/mL.
 - ❖ Falso+: pubertad, DM2, falla hepática o renal, anorexia

TRATAMIENTOS

Características	Cirugía	Radioterapia	Análogo de somatostatina	Antagonistas de RGH	Agonistas de dopamina
Tipo	Resección transesfenoidal	Convencional o radiocirugía	Octreotide(50-400ug/ 8h) LAR(30mgIM/10-14 días) Lanreotide 100 mg	Pegvisomant(10-40mg SC/d)	Cabergolina(1-4mg VO sem)
C. Bioquímico GH<2.5 ug/l IGF-1 normal	Macro<50% y Micro>80%	35% 10 años <30%	~70% ~70%	Incrementa >90%	<15% <15%
Respuesta	Rápido	Lento(años)	Rápido	Rápido	Lento (sem)
Cumplimiento	Único	Bueno	Debe ser continuado		Bueno
Masa tumoral	Reducida o reseca	Ablación	Crecimiento detenido o reducción en 50%	Desconocido © No de elección en tumores grandes	Sin modificaciones
Desventajas					
Costo	Una sola vez	Una sola vez	Continuo	Continuo	Continuo
Hipopituitarismo	~10%	>50%	Ninguno	IGF-1 muy bajo si es sobretratado	Ninguno
Otros	6%recidiva; 3%diabetes insípida; 5% complicaciones locales	Lesión nerviosa local, segundo tumor cerebral; transtornos visuales y del SNC; ~2% riesgo vascular cerebral	20%Litiasis biliar, nauseas, diarrea; intolerancia a glucosa(raro)	Elevación de enzimas hepáticas (infrecuente)	~30%Nauseas sinusitis; requerimiento de altas dosis

Indicación Quirúrgica Transcraneal

- 1.- Adenomas de > 40 mm.
- 2.- Patrón complejo de crecimiento tumoral. Cuando el tumor invade el piso anterior o la fosa craneal media. Supraselares.
- 3.- Tumores no-adenomas. Ocasionalmente, los meningiomas o craneofaringiomas se encuentran confinados a la silla turca.
- 4.- Falla del abordaje transesfenoidal

The current role of transcranial surgery in the management of pituitary adenomas

**Ravindran Pratheesh · Simon Rajaratnam ·
Krishna Prabhu · Sunithi E. Mani ·
Geeta Chacko · Ari G. Chacko**

- A pesar de los avances en la cirugía endoscópica el enfoque Transcraneal puede ser necesaria en 5% de los casos.
- Un estudio de la resonancia magnética preoperatoria necesario para ver los factores que predicen dificultad del enfoque Trasesfenoidal.
- Extensión supraselar, invasión de III ventrículo, ext lateral a seno cavernoso, consistencia de tumor fibrotico, radioterapia previa.

Endoscopic endonasal surgery for giant pituitary adenomas: advantages and limitations

Clinical article

MARIA KOUTOUROUSIOU, M.D.,¹ PAUL A. GARDNER, M.D.,¹
JUAN C. FERNANDEZ-MIRANDA, M.D.,¹ ALESSANDRO PALUZZI, M.D.,¹
ERIC W. WANG, M.D.,² AND CARL H. SNYDERMAN, M.D., M.B.A.^{1,2}

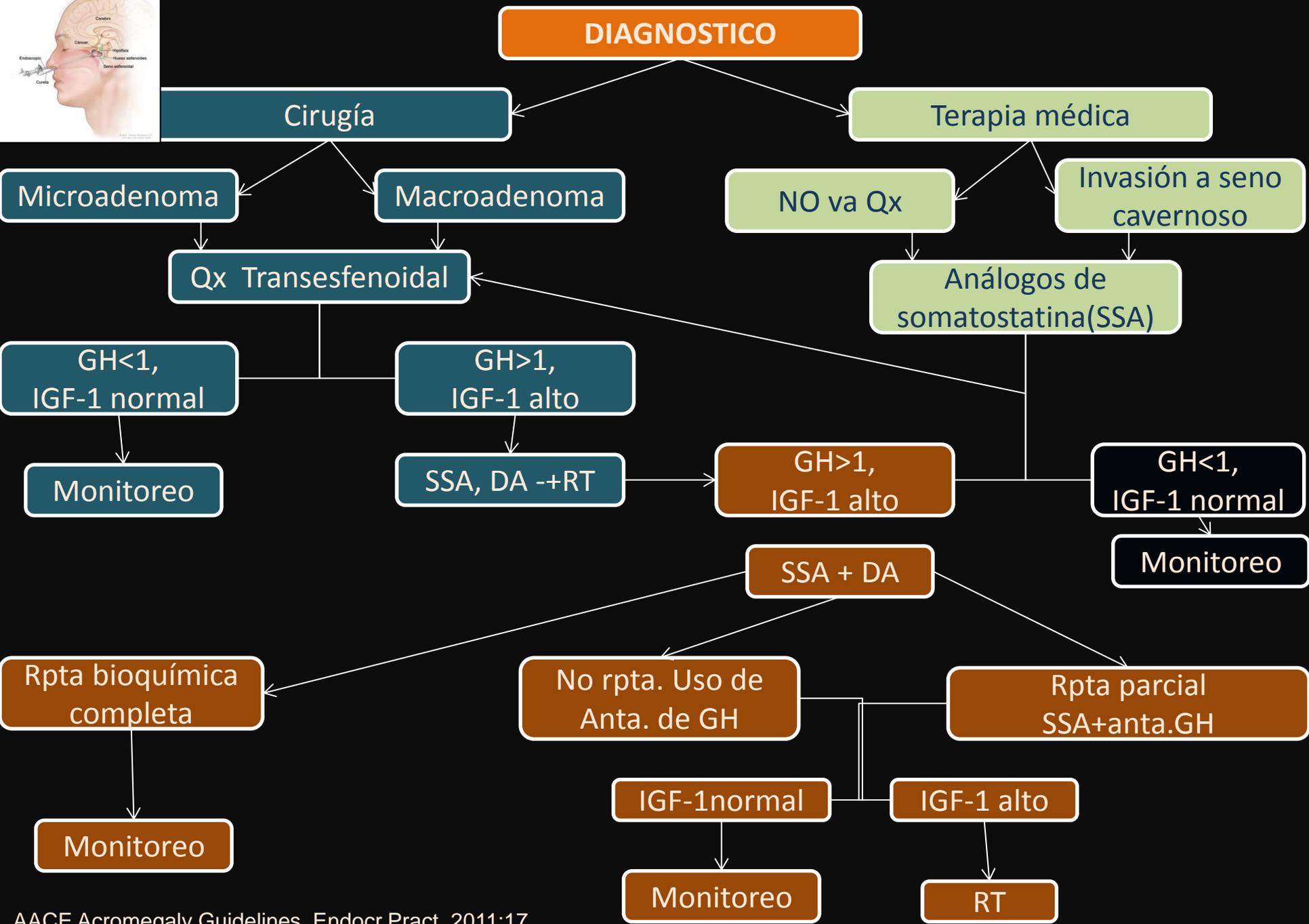
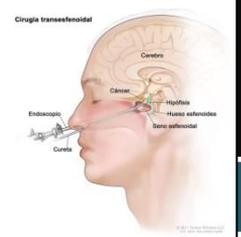
TABLE 8: Tumor control after management of giant pituitary adenomas

Adenoma	No. of Cases	Free of Tumor	Decreased Residual Volume	Stable Residual Tumor	Increased Residual Tumor
primary	38	10 (26.3%)	6 (15.8%)	18 (47.4%)	4 (10.5%)
recurrent	16	1 (6.2%)	1 (6.2%)	14 (87.5%)	none
total	54	11 (20.4%)	7 (13%)	32 (59.3%)	4 (7.4%)

- Cirugía endonasal endoscópica proporciona una gestión efectiva inicial de adenomas hipofisarios gigantes
- Resultados favorables en comparación con tradicional cirugía microscópica transesfenoidal y enfoque transcraneal.

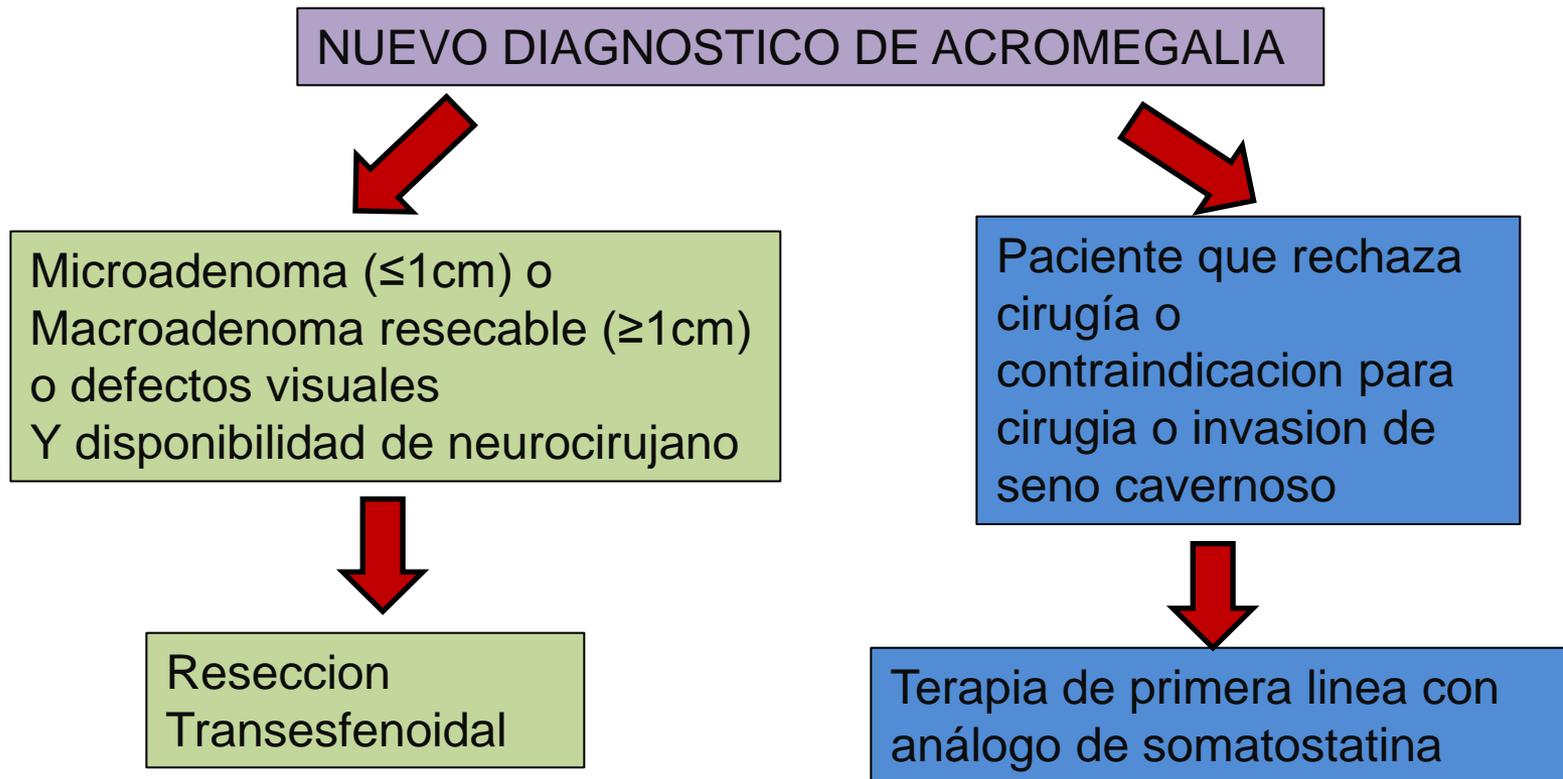
TRATAMIENTOS

Características	Cirugía	Radioterapia	Análogo de somatostatina	Antagonistas de RGH	Agonistas de dopamina
Tipo	Resección transesfenoidal	Convencional o radiocirugía	Octreotide(50-400ug/ 8h) LAR(30mgIM/10-14 días) Lanreotide 100 mg	Pegvisomant(10-40mg SC/d)	Cabergolina(1-4mg VO sem)
C. Bioquímico GH<2.5 ug/l IGF-1 normal	Macro<50% y Micro>80%	35% 10 años <30%	~70% ~70%	>90%	<15% <15%
Respuesta	Rápido	Lento(años)	Rápido	Rápido	Lento (sem)
Cumplimiento	Único	Bueno	Debe ser continuado		Bueno
Masa tumoral	Reducida o reseca	Ablación	Crecimiento detenido o reducción en 50%	No de elección en tumores grandes	Sin modificaciones
Desventajas					
Costo	Una sola vez	Una sola vez	Continuo	Continuo	Continuo
Hipopituitarismo	~10%	>50%	Ninguno	IGF-1 muy bajo	Ninguno
Otros	6%recidiva o persistencia; 3%diabetes insípida; 5% complicaciones locales	Lesión nerviosa local, trastornos visuales y del SNC; ~2% riesgo vascular cerebral	20%Litiasis biliar, nauseas, diarrea; intolerancia a glucosa(raro)	Elevación de enzimas hepáticas (infrecuente)	~30%Nauseas sinusitis.



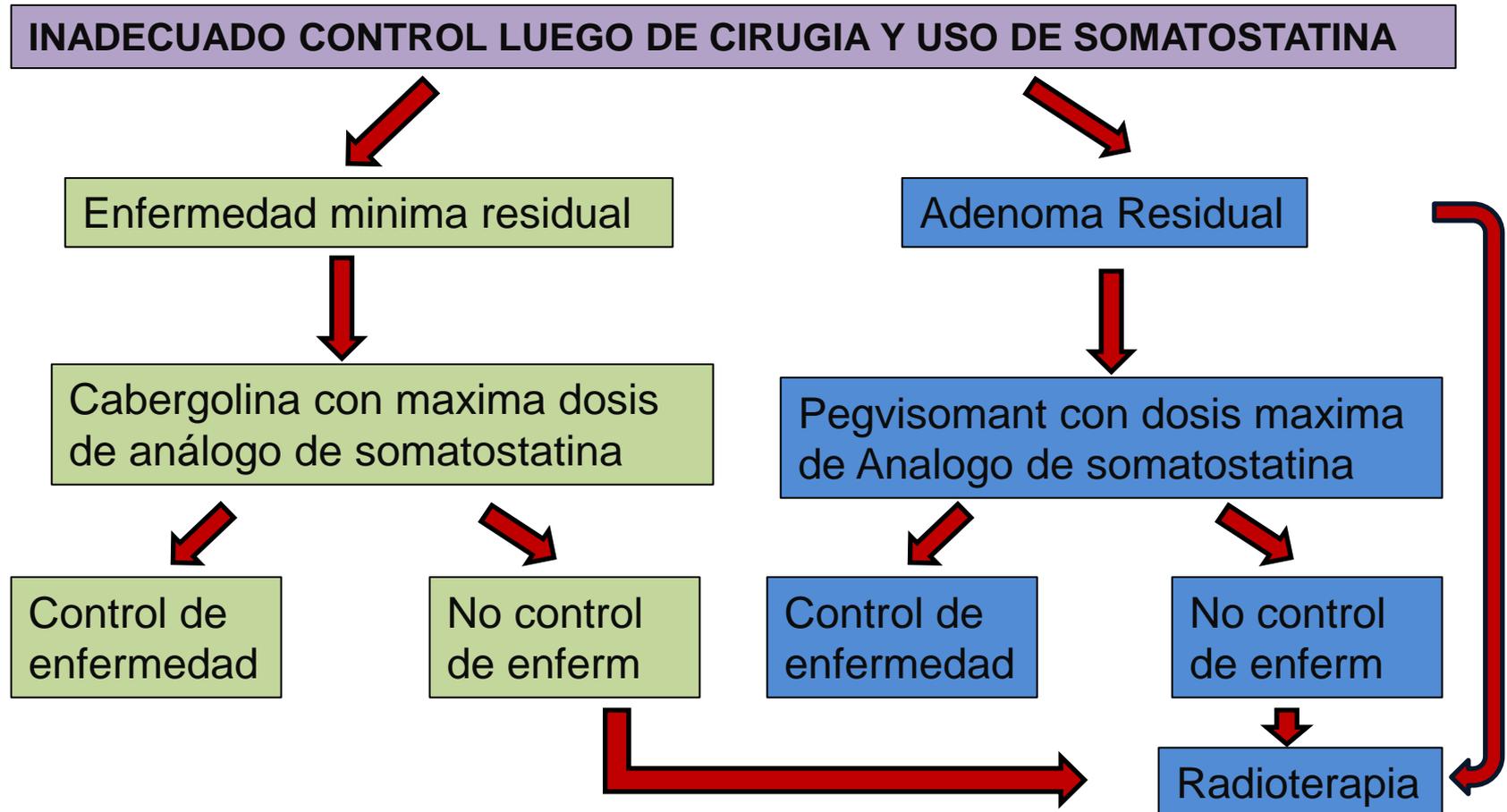
A practical approach to acromegaly management in Latin America

Marcello D. Bronstein · Oscar D. Bruno ·
Alin Abreu · Ruth Mangupli · Moisés Mercado



A practical approach to acromegaly management in Latin America

Marcello D. Bronstein · Oscar D. Bruno ·
Alin Abreu · Ruth Mangupli · Moisés Mercado



CONTROL POST QX

CAÍDA DE GH (1ºDÍA)	<2ng/ml
CONTROL	<ul style="list-style-type: none">• Diuresis• Sodio (5-14 d)• Cortisol (2 sem)• Eje tiroideo y gonadal(6-12 sem)• Disfunción pituitaria se presenta en 5%.
REMISION	<ul style="list-style-type: none">• IGF 1 Normal• TTG nadir de GH<1 ng/ml en 3-6 meses• RMN a los 3 meses

RESULTADOS EN TRATAMIENTO DE ACROMEGALIA

RESULTADOS	CRITERIOS	MANEJO
Actividad de Enfermedad	Random GH >1ug/L Nadir GH TTG \geq 0.4 Elevado IGF1 Actividad Clinica	RMN. Tto comorbilidades. Cambio de tratamiento.
Control de Enfermedad	Random GH <1ug/L Nadir GH TTG <0.4 Normal IGF1	Considerar reducir dosis de Análogo de Somatostatina.

COMPLICACIONES DE ACROMEGALIA

Crecimiento somático

Desordenes neurológicos: Aneurisma cerebral, Síndrome del túnel del carpo

Condiciones respiratorias Apnea del sueño (70%)

Estudio de sueño (C)

Enfermedad cardiovascular Cardiomiopatía acromegálica: hipertrofia biventricular
Disfunción diastólica, Insuficiencia sistólica
Cardiomiopatía congestiva dilatada
Arritmia(40%) FA, taquicardia supraventricular ,
bloqueos de rama

Ecocardiografía (C)

Metabólico Intolerancia a la glucosa 46%
DM2 56%
Hipertensión 40%

Neoplasias Cáncer de colon

Colonoscopia (C)

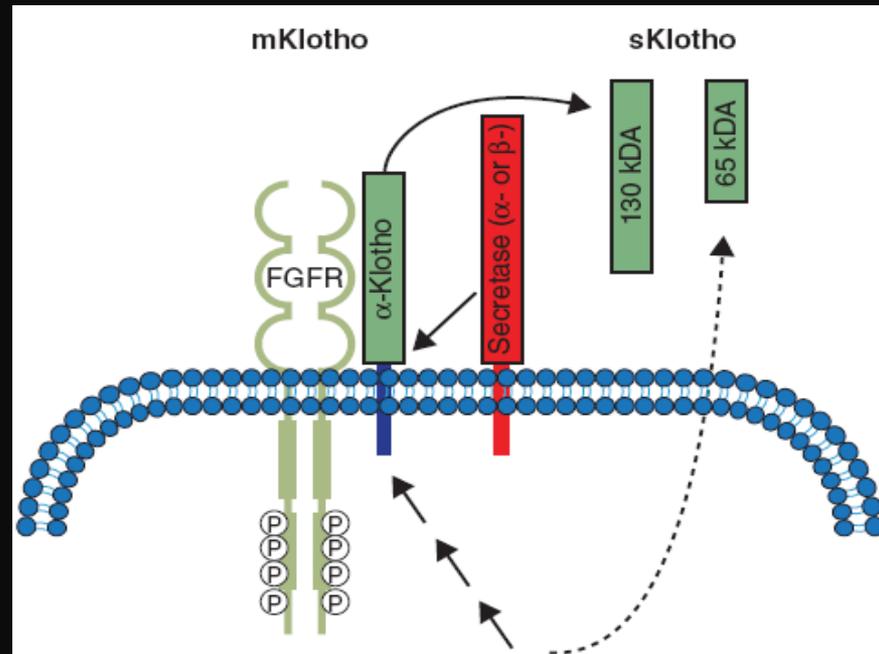
SEGUIMIENTO DE LAS COMPLICACIONES DE ACROMEGALIA

DIAGNOSTICO	SEGUIMIENTO
Presión Arterial	Cada 6 meses
Ecocardiografía	Anual
EKG	Anual
TTG	Cada 6 meses
Testosterona, Prolactina (Varones)	Anual
LH, FSH, 17b estradiol, Prolactina (Mujeres)	Anual
Colonoscopia	Cada 10 años

AVANCES EN ACROMEGALIA

α Klotho: Nuevo Biomarcador Sérico

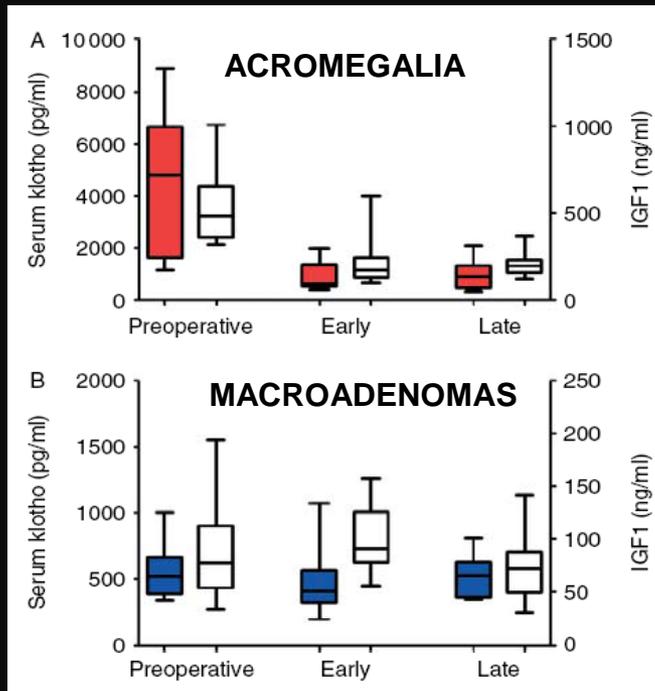
- α **KLOTHO** es una proteína transmembranral expresada en los riñones, el plexo coroideo, y pituitaria anterior.
- α **KLOTHO** es un regulador positivo de la secreción de GH y sugieren las vías de IGF-I como mediadores.



CLINICAL STUDY

Soluble α -Klotho: a novel serum biomarker for the activity of GH-producing pituitary adenomas

Marian Christoph Neidert, Lisa Sze^{1,2}, Cornelia Zwimpfer¹, Johannes Sarnthein, Burkhardt Seifert³, Karl Frei, Henning Leske⁴, Elisabeth Jane Rushing⁴, Christoph Schmid¹ and René-Ludwig Bernays



- Niveles séricos de α -Klotho solubles están incrementados en Acromegalia activa.
- Son específicos para los adenomas productores de GH y disminuyen después de la extirpación del adenoma.
- α -Klotho soluble parece ser un nuevo biomarcador específico y sensible que refleja actividad de Acromegalia.

Pasireotide LAR maintains inhibition of GH and IGF-1 in patients with acromegaly for up to 25 months: results from the blinded extension phase of a randomized, double-blind, multicenter, Phase III study

Michael Sheppard · Marcello D. Bronstein · Pamela Freda · Omar Serri ·
Laura De Marinis · Luciana Naves · Liudmila Rozhinskaya · Karina Hermosillo Reséndiz ·
Matthieu Ruffin · YinMiao Chen · Annamaria Colao

- **Pasireotide 40 mg**, efectivo como tratamiento medico a largo plazo en acromegalia, con control bioquímico sostenido y reducción del volumen tumoral.
(Pituitary 2014, 17:132-140)
- **Pasireotide LAR 40 mg** demostró eficacia superior sobre **Octreotide LAR 20 mg**, nueva opción viable para Acromegalia
(JCEM 2014, 99:791-799)

Stereotactic Radiosurgery for Acromegaly

Cheng-Chia Lee, Mary Lee Vance, Zhiyuan Xu, Chun-Po Yen, David Schlesinger, Blair Dodson, and Jason Sheehan

- Un total de 136 pacientes fueron sometidos a **radiocirugía Gamma Knife** con 20 Gy , remisión 86%.
- Papel de la radiocirugía estereotáctica proporciona una tasa razonable de remisión de enfermedad y con baja tasa de efectos adversos.

SEGUIMIENTO DE LA PACIENTE

SEGUIMIENTO DE LA PACIENTE

- **DIABETES INSIPIDA - Post Cirugía:**

- Vasopresina 5 UI c/4 horas
- Hidrocortisona 100mg c/8h
- Levotiroxina 100 ug c/24 h

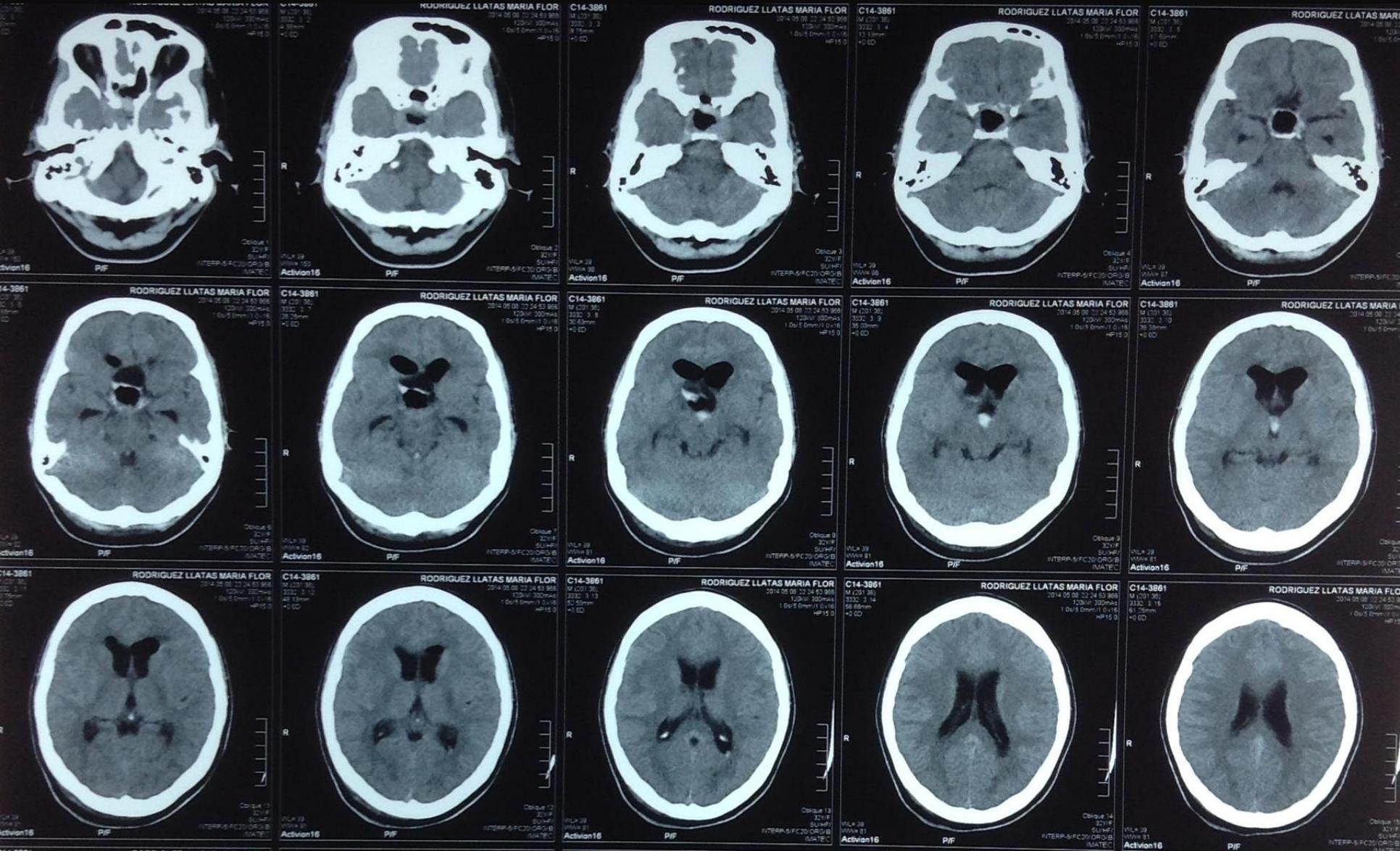
- Al alta:

- Desmopresina 20ug c/12h intranasal
- Levotiroxina 100 ug c/24h
- Prednisona 5 mg c/24h
- Radioterapia INEN (1 sesión)

SEGUIMIENTO

	17/05/12	23/06/14	Valores Normales
IGF 1	1194	667	Mujer (25 - 39ª) 114 - 492
HORM CRECIM	14.7	3.55	0-10

TAC CONTROL



ECOCARDIOGRAFIA

- FE: 64%
- No dilatación de cavidades cardiacas
- Función sistólica y motilidad de VI conservadas

EVOLUCIÓN

- Acude a Emergencia
- TE:2 hora SS: cefalea intensa, y trastorno del sensorio.
- Hemorragia Intracerebral
- Fallece

CONCLUSIÓN

- Acromegalia es una condición sistémica, primera opción terapéutica es quirúrgica, en ocasiones especiales se opta por tratamiento médico o radioterapia.
- Tratamiento precoz es esencial para la sobrevida de los pacientes, además del seguimiento de los sistemas afectados, monitorizando las complicaciones sistémicas, por la alta morbimortalidad.



GRACIAS