

Síndromes de tumores hipofisarios

Revisado




HIPERPROLACTINEMIA

Es un trastorno frecuente, más en la mujer que en el hombre, y puede ser la manifestación de un adenoma hipofisario (prolactinoma).

ETIOLOGÍA

- Los adenomas hipofisarios secretores de PRL (prolactinomas) son la causa más frecuente de concentraciones $>200 \mu\text{g/L}$ de dicha hormona
- El embarazo y la lactancia son causas fisiológicas importantes de hiperprolactinemia
- La insuficiencia renal crónica hace que aumente la PRL porque disminuye la depuración periférica.
- Las lesiones de la región hipotalámica/hipofisaria que inhiben la síntesis de dopamina por el hipotálamo, la llegada por vasos porta o la respuesta de células PRL se acompañan de hiperprolactinemia.
- Los antipsicóticos y los antidepresivos son una causa relativamente frecuente de hiperprolactinemia leve

CUADRO INICIAL Y DIAGNÓSTICO

- La amenorrea
 - La galactorrea
 - La infertilidad
- 
- Más a menudo la hiperprolactinemia surge en etapa ulterior de la vida y origina oligomenorrea y, por último, amenorrea
 - En varones con hiperprolactinemia, los síntomas iniciales suelen ser disminución del deseo sexual, infertilidad y pérdida de visión (por compresión del nervio óptico). La supresión de gonadotropina origina disminución de la concentración de testosterona, impotencia y oligospermia.

GALACTORREA



Es la expulsión inapropiada de un líquido que contiene leche de la mama, se considera anormal si persiste > 6 meses después del parto o de interrumpir la lactancia. La galactorrea posparto que se acompaña de amenorrea es un cuadro que cede por sí solo de concentraciones moderadamente altas de PRL.

La galactorrea puede presentarse de manera espontánea o desencadenarse por la presión del pezón.

La galactorrea suele acompañarse de hiperprolactinemia

TRATAMIENTO DE HIPERPROLACTINEMIA

Depende de la causa del aumento de las concentraciones de prolactina. Sin embargo, sea cual sea el origen, las medidas terapéuticas se orientarán a normalizar los niveles de PRL para aliviar los efectos supresores en la función gonadal, detener la galactoreya y conservar la densidad mineral ósea.

Los agonistas de dopamina son eficaces en casi todos los casos de hiperprolactinemia.

PROLACTINOMA

Etiología y prevalencia

Los tumores que nacen de las células lactotrópicas componen cerca de la mitad de todos los tumores hipofisarios funcionales, con una prevalencia demográfica aproximada de 10 casos/100 000 en varones y 30 casos/100 000 en mujeres.

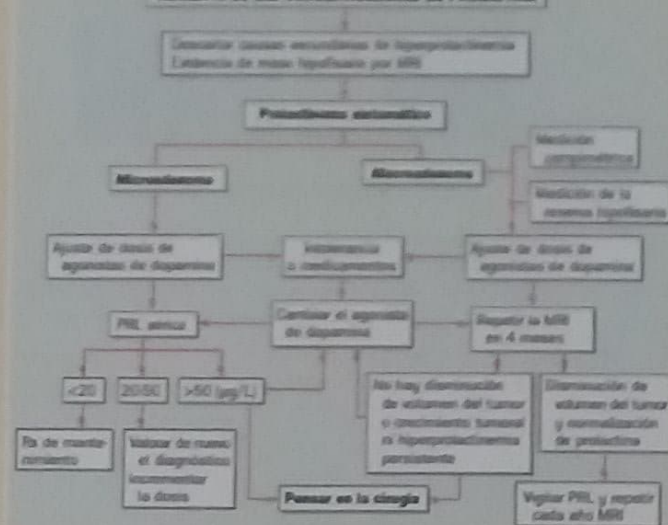
También se observan tumores mixtos que secretan combinaciones de GH y PRL, ACTH y PRL, y en ocasiones excepcionales TSH y PRL.



CUADRO INICIAL Y DIAGNÓSTICO

- En las mujeres, el cuadro inicial suele consistir en amenorrea, infertilidad y galactoreya. Si el tumor se extiende fuera de la silla turca pueden surgir defectos campimétricos de la vista o otros efectos compresivos.
- En los varones el cuadro inicial suele incluir impotencia, pérdida del deseo sexual, infertilidad o signos de compresión del sistema nervioso central (SNC), que incluyen cefaleas y defectos visuales.

ALUMENTO DE LAS CONCENTRACIONES DE PROLACTINA



ACROMEGALIA

Es una enfermedad endocrina poco frecuente debida a un exceso de producción de hormona de crecimiento (GH) en la hipófisis.



ETIOLOGÍA

La hipersecreción de GH casi siempre es consecuencia de un adenoma somatotrofo, pero en algunas ocasiones es causada por lesiones ectohipofisarias.

En personas con adenomas de células madre ovocíticas predominan los signos de hiperprolactinemia (hipogonadismo y galactorrea) en comparación con los signos más evidentes de acromegalia desde la perspectiva clínica.

La causa más frecuente de acromegalia mediada por GH-RH es un tumor carcinóide en el tórax o el abdomen.

CUADRO INICIAL Y DIAGNÓSTICO

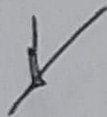
- Las manifestaciones multiformes de la hipersecreción de GH y IGF-1 se caracterizan por ser graduales, y muchas veces no se establece el diagnóstico clínico durante 10 años o más.
- Proliferación excesiva de hueso en zonas distales origina abombamiento frontal, mayor tamaño de manos y pies.
- Agrandamiento mandibular con prognatismo y mayor espacio entre las incisivos inferiores.
- Hiperhidrosis, voz ronca y hueca, piel gruesa, artropatía, cefalea, síndrome del túnel carpiano, debilidad y fatiga de músculos proximales, acantosis pigmentaria y fibromas péndulos. Surge visceromegalia generalizada que incluye cardiomegalia, megacolon y agrandamiento de la glándula tiroides.



TRATAMIENTO

Con el tratamiento se intenta controlar la hipersecreción de GH y IGF-1, evitar o frenar la proliferación tumoral, aplacar cuadros patológicos coexistentes, restablecer los tasas de mortalidad a lo normal y conservar la función hipofisaria.

Deficiencia de la hormona del crecimiento (GH)



La hormona de crecimiento (GH) es una hormona que se produce en la hipófisis, se vierte en la sangre y ejerce sus efectos en lugares alejados dentro del cuerpo.



Etiología

Suele producirse por daño adquirido de células somatotropas de hipófisis o células hipotalámicas. La deficiencia adquirida de hormonas hipofisarias sigue un perfil típico en el cual la pérdida de la reserva adecuada de GH permite anticipar deficiencias hormonales adicionales.

Manifestaciones

Niños y adolescentes

Cuando el déficit aparece, el niño deja de crecer y su talla y velocidad de crecimiento quedan muy por debajo de la que le correspondería por su edad y talla familiar.

Además, aumenta la cantidad de grasa corporal y los huesos no se forman correctamente, dando lugar al signo de la osteoporosis.



Adultos

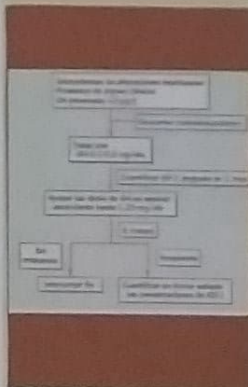
En la edad adulta, la GH tiene efectos importantes sobre el metabolismo de las proteínas, las grasas y los azúcares, siendo responsable de la composición corporal (músculos, huesos, grasa corporal y agua). Ayuda a mantener el corazón, los músculos y los huesos fuertes y controla la grasa evitando que se acumule en el abdomen. Así mismo, tiene un efecto sobre el estado anímico e intelectual, mejorando en conjunto la fuerza física y el bienestar general, lo que se traduce en una mejora de la calidad de vida.

Se manifiesta alterando la composición corporal, reduciendo la masa y la fuerza muscular y la capacidad de ejercicio, disminuyendo la densidad mineral ósea, aumentando la grasa corporal, de localización fundamentalmente abdominal, siendo además frecuente la sensación de malestar y alteraciones de la personalidad (depresión, irritabilidad, dificultad de comunicación con el entorno, trastornos de la libido, etc.) algunos también tienen una deficiencia hormonal de la tiroidea, de hormonas sexuales, de cortisol o incluso varias deficiencias hormonales al mismo tiempo.

Estudios de laboratorio

El estudio más validado para diferenciar a los pacientes con deficiencia hipofisaria, de aquellos con AGHD es la hipoglucemia inducida por insulina (0,05 a 0,1 U/kg). Después de la disminución de la glucosa a unos 40 mg/100 ml, la mayoría de las personas presenta manifestaciones neuroglucopénicas; en término de 60 min se produce la liberación máxima de GH y persiste alta incluso hasta 2 h.

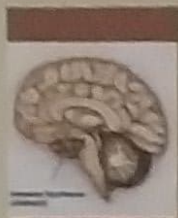
Otros estudios con estimulación comprenden la administración intravenosa (IV) de arginina (30 g), GHRH (1 µg/kg), GHRP-6 (90 µg) y glucagón (1 mg). Con las combinaciones de estas técnicas, se puede inducir la secreción de GH en personas que no reaccionan a una sola prueba.



Adenomas hipofisarios

H

Los adenomas son la causa más frecuente de síndromes de hipersecreción y de hiposecreción de hormonas hipofisarias en adultos. Componen cerca del 15% de todas las neoplasias intracraniales, y su prevalencia demográfica se acerca a 80 casos/100 000 personas.



Patogenia

Los adenomas hipofisarios son neoplasias benignas que surgen de uno de los cinco tipos de células de la adenohipofisis. Los fenotipos clínicos y bioquímicos de los adenomas en dicha glándula dependen del tipo celular que los produce.

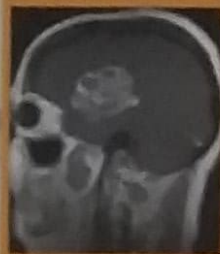
Casi todos los adenomas hipofisarios en su origen son monoclonales, lo que denota que requieren una o más mutaciones somáticas que les confieren una ventaja de proliferación selectiva.

CUADRO 373-1 Clasificación de adenomas hipofisarios*

CÉLULA DE ORIGEN DEL ADENOMA	PRODUCTO HORMONAL	SÍNDROME CLÍNICO
Lactotrópica	PRL	Hipoparatiroidismo, galactorrea
Gonadotrópica	FSH, LH, subunidades	Asintomático o hipogonadismo
Somatotrópica	GH	Acromegalia/gigantismo
Corticotrópica	ACTH/religada	Enfermedad de Cushing o síndrome
Coacción de células de hormona de crecimiento y prolactina	GH, PRL	Acromegalia, hipoparatiroidismo, galactorrea
Otros células plurihormonales	Cualquiera	Mixto
Células madre acetabulares	PRL, GH	Hipoparatiroidismo, galactorrea, acromegalia
Neurosecretorípica	PRL, GH	Hipoparatiroidismo, galactorrea, acromegalia
Estrogénica	TSH	Tirotoxicosis
Células cero	Ninguna	Insuficiencia hipofisaria
Oncocitos	Ninguna	Insuficiencia hipofisaria

Síndromes genéticos en el caso de tumores hipofisarios

SÍNDROME	GENES ASOCIADOS	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Neoplasia endocrina múltiple 1 (MEN 1)	menin-1 (9p21)	Hipoparatiroidismo Tumores neuroendocrinos pancreáticos Carcinomas de intestino delgado Adenomas suprarrenales Adenomas de pituitaria Adenomas hipofisarios (40%)
Neoplasia endocrina múltiple 4 (MEN 4)	CCNE1 (22q12)	Hipoparatiroidismo Adenomas hipofisarios Otros tumores
Cáncer de Cerezo	PRKAR1B (17q11-24)	Hipoparatiroidismo e insuficiencia hipofisaria (40%) Miomas arteriales Síndromes Hipoparatiroidismo suprarrenal Linfomas
Adenomas hipofisarios familiares	AP (7q31.2)	Acromegalia/gigantismo cerca del 85% de familias afectadas





Hipotiroidismo

La deficiencia de yodo sigue siendo la causa más frecuente de hipotiroidismo en el mundo entero. En áreas en las que hay suficiente yodo, son más frecuentes la enfermedad autoinmunitaria (tiroiditis de Hashimoto) y las causas yatrógenas (tratamiento del hipertiroidismo)



HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Ausencia o ectopia de la glándula tiroides, dishomonogénesis, mutación del gen del TSH-R.

En el hipotiroidismo congénito son cuatro veces más frecuentes otras malformaciones congénitas, en particular cardíacas

Handwritten mark: a diagonal line with the letter 'H' written above it.

Prevalencia

El hipotiroidismo ocurre en cerca de uno de cada 4 000 recién nacidos y la detección neonatal se realiza en la mayor parte de los países industrializados. Puede ser transitorio, en especial si la madre tiene anticuerpos que antagonizan el receptor de TSH (TSH-R) o ha recibido antitiroideos, pero en la mayor parte de los casos el hipotiroidismo es permanente



Manifestaciones clínicas

- La mayoría de los lactantes parece normal al nacer
- ictericia prolongada.
- Problemas para la alimentación
- Hipotonía
- Macroglosia
- Retraso en la maduración ósea
- Hernia umbilical
- Es importante destacar que si el tratamiento se retrasa, se produce daño neurológico permanente.

Diagnóstico y tratamiento

Por las graves consecuencias neurológicas del hipotiroidismo congénito no tratado, se han establecido programas de detección sistemática neonatal. Estos suelen basarse en la cuantificación de las concentraciones de TSH o de T4 en muestras de sangre obtenidas por punción del talón. El tratamiento precoz con T4 preserva el cociente intelectual normal, pero pueden detectarse sutiles anomalías del desarrollo neurológico en pacientes con hipotiroidismo más grave en el momento del diagnóstico o en los casos en los que el tratamiento se retrasa o es subóptimo. Si se sospecha hipotiroidismo transitorio o si el diagnóstico no está claro, es seguro detener el tratamiento después de los 3 años de edad y continuar la valoración.





HIPOTIROIDISMO AUTOINMUNITARIO

El hipotiroidismo (tiroides hipoactiva) es un trastorno en el cual la glándula tiroides no produce la cantidad suficiente de ciertas hormonas cruciales.

Clasificación

Este puede acompañarse de bocio (tiroiditis de Hashimoto o tiroiditis bociosa) o en fases más tardías de la enfermedad cuando hay tejido tiroideo residual mínimo (tiroiditis atrófica).

Aunque algunos pacientes pueden presentar síntomas leves, esta fase recibe el nombre de **hipotiroidismo subclínico**. Más adelante, las concentraciones de T4 disminuyen y aumentan todavía más las de TSH; los síntomas se hacen mucho más evidentes en esta fase (habitualmente TSH > 10 mIU/L), que se denomina **hipotiroidismo clínico (hipotiroidismo manifiesto)**.

Prevalencia

La incidencia anual media de hipotiroidismo autoinmunitario es de cuatro por 1 000 mujeres y uno por 1 000 varones. Es más frecuente en algunas poblaciones, como la japonesa, probablemente como consecuencia de factores genéticos y la exposición prolongada a una dieta rica en yodo.

Patogenia

En la tiroiditis de Hashimoto existe una infiltración linfocítica marcada de la glándula tiroides con formación de centros germinales, atrofia de folículos tiroideos acompañada de metaplasia oxifila, ausencia de coloide y fibrosis leve o moderada. En la tiroiditis atrófica, la fibrosis es mucho más extensa, la infiltración linfocítica es menos pronunciada y los folículos tiroideos faltan casi por completo. La tiroiditis atrófica casi siempre representa la etapa final de la tiroiditis de Hashimoto, no un trastorno separado, aunque existe una forma distintiva de fibrosis marcada en la que la glándula se infiltra con células plasmáticas positivas para IgG4.

Manifestaciones clínicas

CUADRO 376-3 Signos y síntomas del hipotiroidismo (en orden descendente de frecuencia)

SINTOMAS	SIGNOS
Cansancio, debilidad	Piel seca y áspera, extremidades frías
Sequedad de piel	Cara, manos y pies hinchados (máxedema)
Sensación de frío	Alopecia difusa
Caida del pelo	Bradicardia
Dificultad para concentrarse y mala memoria	Edema periférico
Estreñimiento	Retraso de la relajación de los reflejos tendinosos
Aumento de peso y escaso apetito	Síndrome del túnel carpiano
Disnea	Derrames de cavidades serosas
Voz ronca	
Menorragia (más adelante oligomenorrea o amenorrea)	
Parestesias	
Déficit auditivo	

Hipertiroidismo

Resultado de un exceso de función tiroidea, las principales causas de la tirotoxicosis son el hipertiroidismo causado por la enfermedad de Graves, bocio multinodular tóxico (MNG, toxic multinodular goiter) y adenomas tóxicos.



ENFERMEDAD DE GRAVES

Epidemiología

Este trastorno causa 60 a 80% de las tirotoxicosis. Su prevalencia varía en las distintas poblaciones, dependiendo principalmente de factores genéticos y del consumo de yodo (cuando es alto, se asocia con aumento de la prevalencia de enfermedad de Graves). La enfermedad de Graves afecta a 2% de las mujeres, mientras que su frecuencia es 10 veces menor en los varones.

Patogenia

Una combinación de factores ambientales y genéticos, que incluyen polimorfismos en HLA-DR, las genes inmunorreguladoras CTLA-4, CD25, PTPN22, FCRL3 y CD226, así como el gen que codifica el receptor para hormona estimulante de la tiroides (TSH-R), contribuye a la susceptibilidad a la enfermedad de Graves. El hipertiroidismo de la enfermedad de Graves se debe a la inmunoglobulina estimulante de la tiroides.

Manifestaciones clínicas

Síntomas

- Cansancio, debilidad
- Sequedad de la piel
- Sensación de frío
- Caída del cabello
- Dificultad para concentrarse, mala memoria
- Estreñimiento
- Aumento de peso y escaso apetito
- Disnea
- Voz ronca
- Menorragia
- Oligomenorrea
- Amenorrea
- Parestesias
- Déficit auditivo

Signos

- Piel seca y áspera
- Extremidades frías
- Cara, pies, manos hinchadas (mixedema)
- Alopecia difusa
- Bradicardia
- Edema periférico
- Retraso en la relajación de los reflejos tendinosos
- Síndrome del túnel carpiano
- Derrame de cavidades serosas



Tratamiento

El hipertiroidismo de la enfermedad de Graves se trata disminuyendo la síntesis de hormonas tiroideas, administrando hormonas antitiroideas o reduciendo la cantidad de yodo tiroideo por medio de tratamiento con yodo radiactivo (^{131}I) o con tiroidectomía.

Tiroiditis

Indica la inflamación de la glándula tiroides



TIROIDITIS AGUDA

La tiroiditis aguda es poco frecuente y se debe a la infección supurativa de la glándula tiroides.

En niños y adultos jóvenes, la causa más frecuente de este trastorno es la presencia de un vena piriforme, un vestigio de la cuarta bolsa branquial que conecta la bucofaringe con la tiroides. Estos absos aparecen predominantemente en el lado izquierdo. Dolor tiroideo, a menudo referido a la faringe y oídos y con un bocio pequeño y doloroso a la palpación que puede ser asimétrico. Con frecuencia hay

- fiebre
- disfagia
- Eritema sobre la glándula tiroides, al igual que síntomas generalizados de enfermedad febril
- linadenopatía.

TIROIDITIS SUBAGUDA

También denominada tiroiditis de De Quervain, tiroiditis granulomatosa o tiroiditis vírica.

Se ha relacionado con numerosas virus, entre ellos el virus de la parotiditis, virus coxsackievirus, virus de la gripe, adenovirus y echovirus.

El diagnóstico de tiroiditis subaguda se pasa a menudo por alto porque los síntomas pueden confundirse con faringitis. La incidencia máxima ocurre entre 30 y 50 años.

Fisiopatología

La glándula tiroides presenta un infiltrado inflamatorio característico con alteración de las células tiroideas y células gigantes multinucleadas en el interior de algunas folículos. Los cambios foliiculares avanzan a la formación de granulomas acompañados de fibrosis. Por último, la tiroides recupera su estado normal, habitualmente varios meses después del inicio del trastorno. Durante la fase inicial de destrucción foliicular se libera T₄ y hormona tiroidea, conduce al aumento de las concentraciones de T₄ y T₃ circulantes y produce supresión de TSH. Durante esta fase destructiva, la captación de yodo radiactivo en baja o indetectable. Transcurridas varias semanas se inicia la reserva de hormonas de la glándula tiroides y aparece una fase de hipotiroidismo, con T₄ libre (y en ocasiones también T₃) baja y un aumento moderado de las concentraciones de TSH. La captación de yodo radiactivo recupera la normalidad o incluso aumenta a consecuencia de la elevación de la TSH. Por último, la hormona tiroidea y las concentraciones de TSH se normalizan a medida que la enfermedad cede.

Manifestaciones clínicas

Tiroides dolorosa y aumentada de tamaño y en ocasiones, fiebre. Puede haber manifestaciones de tinitosis o de hipotiroidismo, dependiendo de la fase de la enfermedad. Varias semanas antes de que aparezcan los síntomas tiroideos puede haber malestar y síntomas de las vías respiratorias bajas. En otros pacientes el comienzo es agudo, grave y sin antecedentes evidentes. Es típico que el paciente se queje de dolor de faringe y la exploración revela un pequeño bocio doloroso a la palpación. El dolor suele referirse hacia el maxilar inferior o el oído.