



NOMBRE DEL ALUMNO: KARINA DESIRÉE RUIZ PÉREZ  
NOMBRE DEL TEMA: ENFERMEDADES LA HIPÓFISIS Y  
DEL HIPOTÁLAMO

NOMBRE DE LA MATERIA: FISIOPATOLOGÍA III  
NOMBRE DEL PROFESOR: DR. EDWIN YOANI LÓPEZ  
MONTES

NOMBRE DE LA LICENCIATURA: MEDICINA HUMANA  
SEMESTRE: 4<sup>o</sup>





NOMBRE DEL ALUMNO: KARINA DESIRÉE RUIZ PÉREZ  
NOMBRE DEL TEMA: ENFERMEDADES LA HIPÓFISIS Y  
DEL HIPOTÁLAMO

NOMBRE DE LA MATERIA: FISIOPATOLOGÍA III  
NOMBRE DEL PROFESOR: DR. EDWIN YOANI LÓPEZ  
MONTES

NOMBRE DE LA LICENCIATURA: MEDICINA HUMANA  
SEMESTRE: 4<sup>o</sup>

# ENFERMEDADES DE LA HIPÓFISIS Y DEL HIPOTÁLAMO

KARINA DESIRÉE RUIZ PÉREZ

# ETIOLOGÍA

Las tres principales son:

- Prolactinomas (56,2%).
- Inducida por fármacos (14,5%).
- Macroprolactinemia (9,3%).

Las lesiones traumáticas o neoplásicas localizadas en el tórax o en la columna pueden ocasionarla debido:

- Estimulación de la vía neural aferente en la secreción de prolactina.

# OTRAS CAUSAS:

<p><b>Hipersecreción fisiológica</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Embarazo (PRL &lt;250ng/ml)</li> <li>• Lactancia</li> <li>• Estimulación de la pared torácico</li> <li>• Sueño</li> <li>• Estrés</li> <li>• Ejercicio</li> <li>• Coito</li> </ul>
<p>Lesión hipotalámica-hipofisiaria que produce compresión del tallo hipofisiario (PRL &lt;100-150ng/ml)</p>	<p>Tumores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Craneofaringloma</li> <li>• Meningioma</li> <li>• Granulomas</li> <li>• Quistes de Rathke</li> <li>• Radiación</li> <li>• Disgerminoma</li> <li>• Metástasis</li> <li>• Trauma craneoencefálico</li> <li>• Sección del tallo hipofisiario</li> <li>• Adenoma con compresión el tallo</li> <li>• Silla turca vacía</li> <li>• Cirugía supraselar</li> </ul>
<p><b>Hipersecreción hipofisiaria</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prolactinoma</li> <li>• Acromegalia</li> <li>• Macroadenoma idiopático</li> <li>• Hipófisis linfocítica</li> <li>• Tumoración paraselar</li> <li>• Macroprolactinemia</li> </ul>
<p><b>Trastornos sistémicos</b> (PRL &lt;100ng/ml)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia renal crónica</li> <li>• Cirrosis hepática</li> <li>• Hipotiroidismo</li> <li>• Crisis comiciales</li> <li>• SOP</li> <li>• Irradiación craneal</li> <li>• Afecciones del tórax</li> </ul>

# OTRAS CAUSAS:

**Fármacos**  
**(PRL <150ng/ml)**  
**Causa patológica más frecuente**

## Bloqueadores del receptor de dopamina:

- **Fenotiazinas:** clorpromazina.
- **Butirofenonas:** haloperidol
- **Tioxantenos**
- **Metoclopramida**

## Inhibidores de la síntesis de dopamina:

- **Metildopa**
- **Reserpina**

## Depleción de catecolaminas:

- **Reserpina**

## Opiáceos:

- **Metadona**
- **Morfina**
- **Heroína**

## Imipraminas:

- **Amitriptilina**

## Inhibidores de la recaptación de serotonina

## Antihipertensivos:

- **Verapamilo**
- **Estrógenos y antiandrógenos**
- **Labetalol**

# MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Galactorrea en mujeres

Amenorrea

Trastornos de la función sexual y reproductiva

Ginecomastia debido a una inhibición de la GnRH, lo cual es secundario al hipogonadismo hipogonadotrófico asociado a hiperprolactinemia.

Si se debe a un adenoma hipofisario aparece:

- Cefalea
- Alteraciones del campo visual/reducción de la agudeza visual
- Oftalmoplejía
- Crisis compulsivas
- Hipotiroidismo secundario

# CAUSAS DE GINECOMASTIA

## Estados fisiológicos

Período neonatal

Adolescencia

Edad avanzada

## Estados patológicos

Idiopática

Fármacos: estrógenos, antiandrógenos, cimetidina, omeprazol.

IECA, antagonistas del calcio, tricíclicos, opiáceos, anabolizantes esteroideos.

Alteración en acción o síntesis de testosterona: hipogonadismos, pseudohermafroditismo masculino.

Aumento de producción de estrógenos: tumores testiculares productores de estrógenos, tumores productores de hCG, hermafroditismo, aumento de sustrato para la aromatasa tisular (enfermedad suprarrenal, hepática, desnutrición e hipertiroidismo)

# DATOS DE LABORATORIO

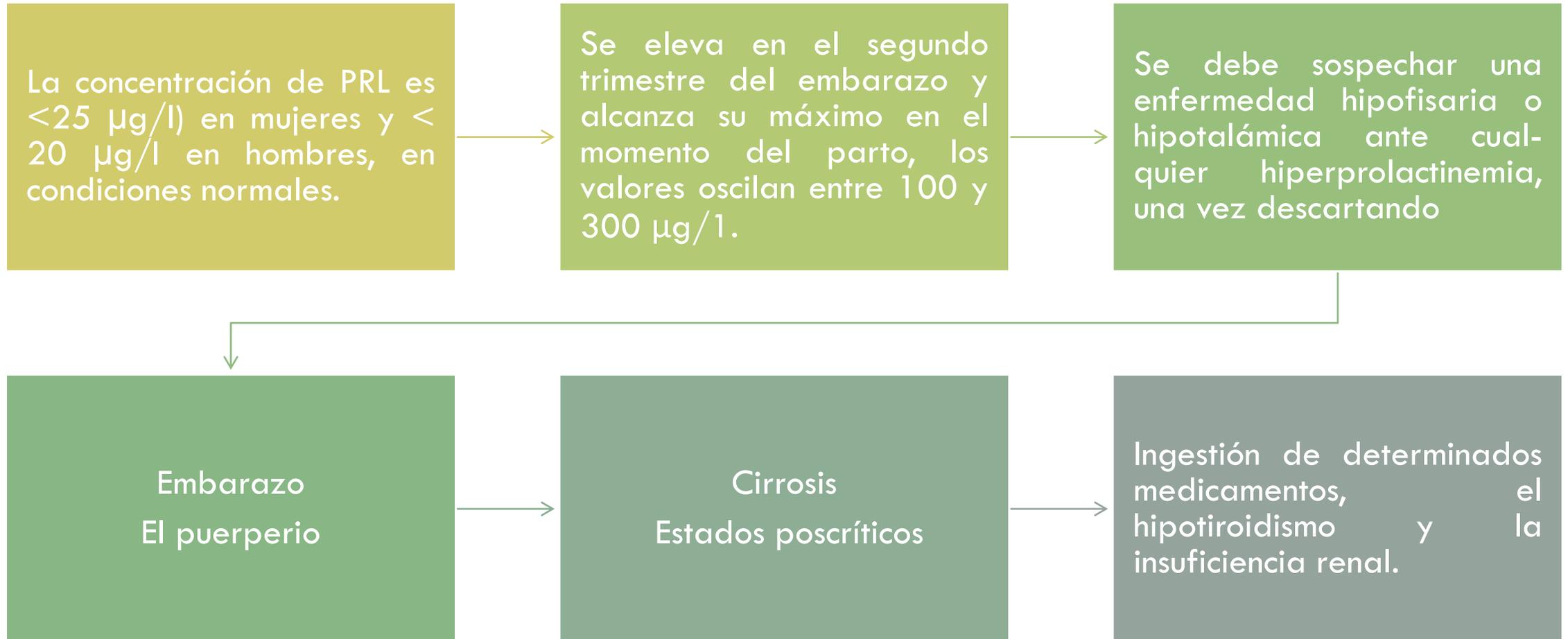
Las concentraciones séricas de PRL se deben medir en todo paciente con hipogonadismo o galactorrea.

La PRL es una hormona de estrés, por lo que puede ser necesario hacer varias determinaciones en situación basal 2-3 determinaciones separadas por al menos 15-20 minutos para establecer el diagnóstico de hiperprolactinemia.

Donde sea  $PRL > 25 \mu\text{g/l}$ .

La prolactina se secreta en pulsos y, por tanto, una sospecha clínica elevada debe obligar a repetir las determinaciones de prolactina si el resultado es normal..

# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL



# DIAGNÓSTICO

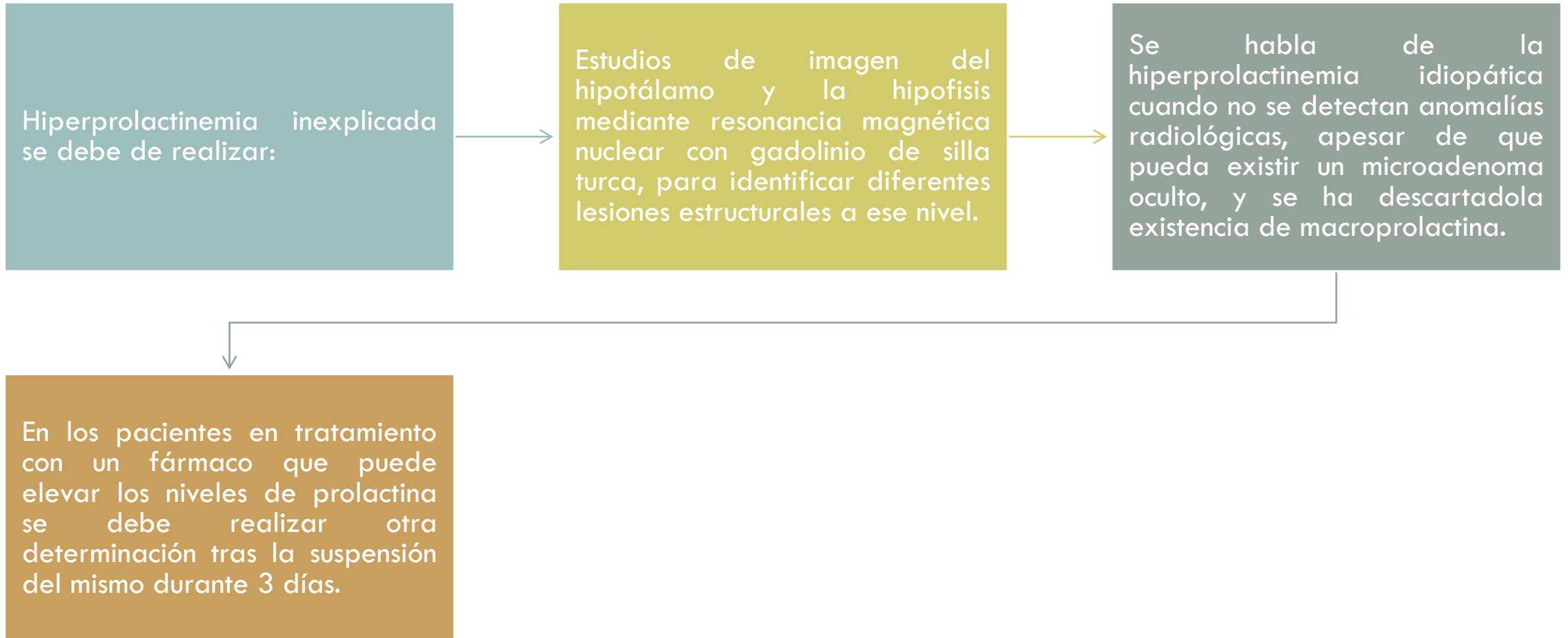
No existe ninguna prueba para diferenciar las diversas causas de hiperprolactinemia.

Los niveles séricos superiores a 250  $\mu\text{g/l}$  son diagnósticos de un adenoma hipofisario productor de PRL (macroadenoma).

Los niveles superiores a 100  $\mu\text{g/l}$  en ausencia de embarazo es muy probable que se deban a un microprolactinoma.

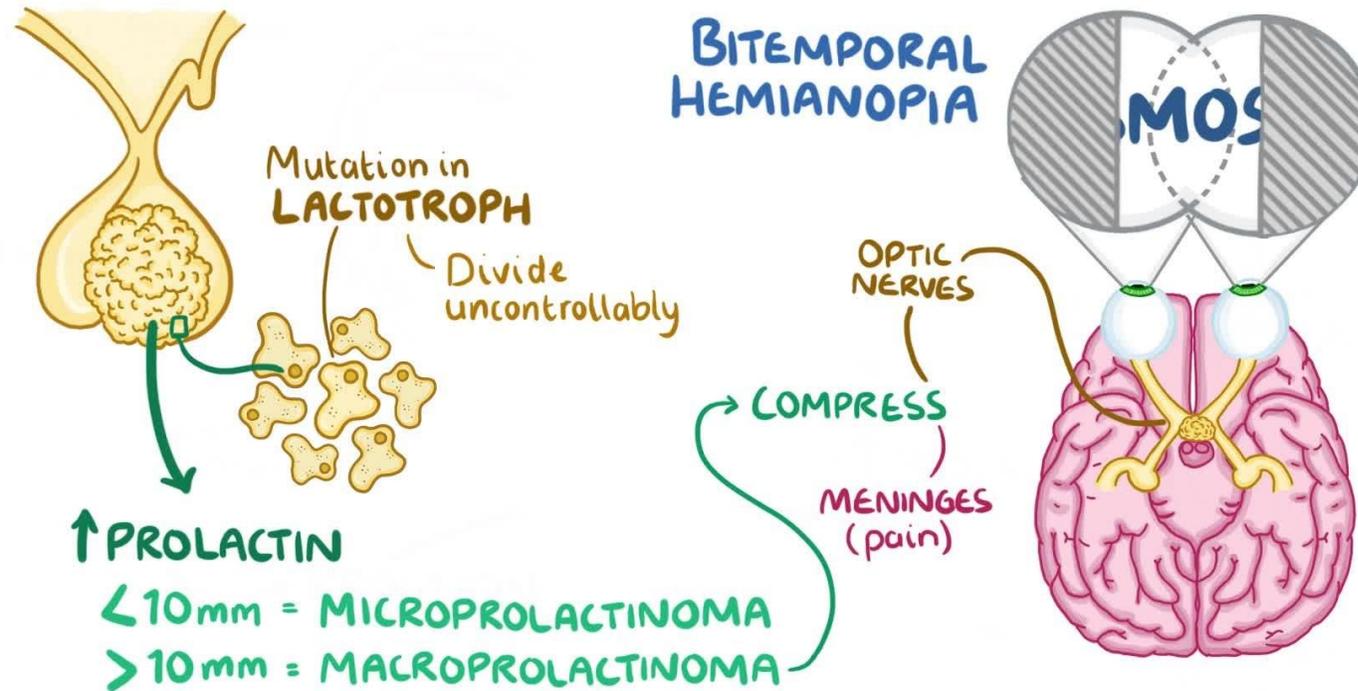
Niveles elevados de prolactina pero inferiores a 100 pueden deberse a microadenomas, así como a lesiones del tallo y del hipotálamo.

# PRUEBAS DIAGNÓSTICAS



# PROLACTINOMAS

## PROLACTINOMAS = FUNCTIONAL TUMORS



más

1 cm),  
ujeres.

1 con

•

# ¿ESTUDIOS?

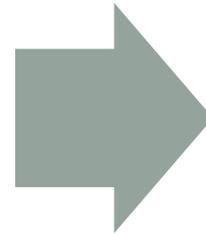
Sí, existen estudios donde se ha observado que la secreción de prolactina se relaciona directamente con el tamaño del prolactinoma.

Cifras de prolactina elevadas de forma considerable ( $> 100-200$  mg/l) orientan hacia su existencia.

Los macroadenomas hipofisarios con elevación discreta de PRL(50-100 pg/l) no suelen ser prolactinomas, sino adenomas no funcionantes con hiperprolactinemia secundaria a compresión del tallo hipofisario.

# EFEECTO GANCHO

Niveles muy elevados de prolactina provocados por un macroprolactinoma ( $> 1.000$  ug/l) pueden saturar el método de determinación de laboratorio y dar lugar a un falso negativo “efecto gancho”.



Ante la presencia de sintomatología compatible y macroadenoma hipofisario con niveles normales de prolactina, se debe descartar esta situación mediante la dilución de la muestra.

# MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Varían significativamente dependiendo de la edad, el género del paciente y de la magnitud del exceso de prolactina.

La galactorrea y las alteraciones menstruales suelen conducir a un diagnóstico precoz en la mujer.

El retraso del varón en acudir al médico explica probablemente la mayor frecuencia de tumores voluminosos y la presencia de alteraciones visuales.

En las mujeres posmenopáusicas y en la infancia son los síntomas por efecto de masa, que incluyen: cefalea, defectos del campo visual, disminución de agudeza visual, neuropatías craneales y convulsiones.

# MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los estrógenos estimulan las células lactotrofas, aunque no parece que aumenten el riesgo de crecimiento tumoral en los microprolactinomas.

Se desconoce que los anticonceptivos orales desempeñen un papel etiológico en la aparición de los prolactinomas.

Es obligatorio medir los niveles de PRL en toda mujer que presenta galactorrea y recibe tratamiento con anticonceptivos.

# TRATAMIENTO

## Efecto masa por el prolactinoma:

- Déficit de otras hormonas hipofisarias, defectos visuales, afectación de nervios craneales, cefalea, rinolicuorrea.

## Efectos de la hiperprolactinemia:

- Hipogonadismo, oligomenorrea/amenorrea, disfunción eréctil e impotencia, infertilidad, osteoporosis u osteopenia.

## Indicaciones relativas:

- Hirsutismo y galactorrea.

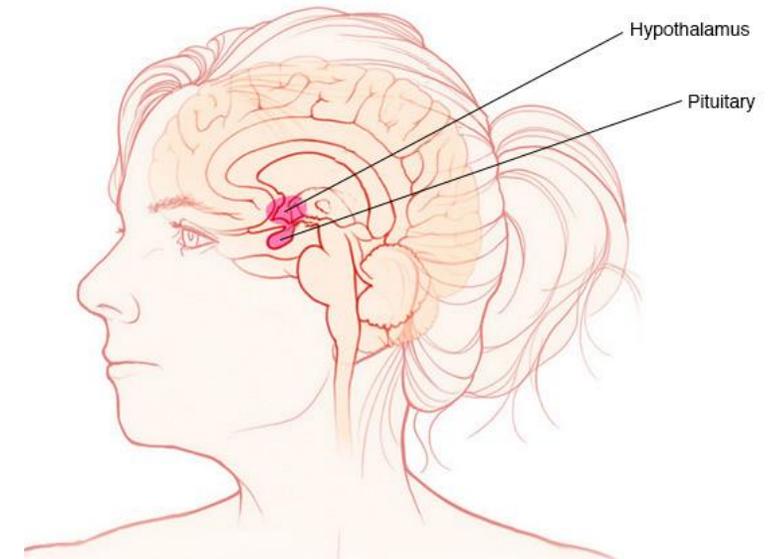
## Prolactinomas: indicaciones de tratamiento

Microprolactinomas, en los siguientes casos:

- Mujeres: deseo de embarazo, hipogonadismo grave con alto riesgo de osteoporosis, galactorrea molesta, disminución libido- Varones: disminución libido o potencia sexual, esterilidad.

Macroprolactinomas.

- Se tratan siempre



# TRATAMIENTO MÉDICO



Los agonistas de la dopamina reducen la concentración de PRL prácticamente en todos los pacientes con hiperprolactinemia.

La bromocriptina y la cabergolina, constituyen el tratamiento de primera línea de los pacientes con hiperprolactinemia y prolactinomas.

# TRATAMIENTO MÉDICO

Agonistas dopaminérgicos clásicos: la bromocriptina es un derivado ergotamínico con efecto dopaminérgico.

- El tratamiento se inicia de forma progresiva para reducir los efectos colaterales de náuseas, vómitos, fatiga, congestión nasal e hipotensión ortostática.
- Una vez que se ha conseguido la normoprolactinemia, cesa la galactorrea y los ciclos ovulatorios reaparecen, restaurándose la fertilidad y el riesgo de embarazo.

La bromocriptina reduce:

- Los niveles de prolactina sérica y la masa tumoral en los pacientes con macroprolactinomas y consigue normalizar las cifras de prolactina en un 70% de los pacientes con macroadenoma y reducir el tamaño tumoral en un 50% de los casos.

Lisurida y pergolida son otros agonistas dopaminérgicos de similar eficacia a la bromocriptina, pero que ya no se emplean en el tratamiento de la hiperprolactinemia.

La bromocriptina puede ser una opción terapéutica en pacientes con valvulopatía cardíaca, se debe considerar su menor eficacia terapéutica en la normalización del nivel de PRL y la menor reducción del tumor en comparación con cabergolina

# AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS MODERNOS:

Quinagolida y cabergolina: aunque su coste es mayor, presentan menos efectos secundarios y una eficacia mayor.

Los macroprolactinomas que no responden a los agonistas clásicos sí pueden hacerlo a estos fármacos, el primer paso es el cambio a un agonista más potente, generalmente cabergolina, con el que se va a obtener respuesta hasta en el 60% de los casos resistentes.

La cabergolina consigue una normalización de las cifras de prolactina en más del 80% de los pacientes con microadenoma y la reducción de tamaño tumoral en el 70% de los pacientes con macroprolactinomas.

Se recomienda tratar a los pacientes con la mínima dosis eficaz, así como la realización de una ecocardiografía previa al iniciar el tratamiento, contraindicando el mismo en aquéllos con anomalías valvulares de base.

Se recomienda vigilancia y seguimiento ecocardiográfico, para identificar la disfunción valvular, en todos los pacientes con enfermedad de Parkinson e hiperprolactinemia que recibirán cabergolina de forma crónica y en dosis altas.

# TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La mortalidad y morbilidad de la intervención de los microprolactinomas son mínimas; existen recidivas en el 40% de los casos a los seis años de seguimiento.

La cirugía transesfenoidal endoscópica o transcraneal rara vez es curativa en los macroprolactinomas.

La cirugía es necesaria en los pacientes con defectos visuales persistentes a pesar del tratamiento con agonistas dopaminérgicos, y en aquellos que no toleran los agonistas dopaminérgicos.

También puede ser necesaria la cirugía descompresiva en los tumores con gran componente quístico o hemorrágico para aliviar los síntomas visuales y la cefalea.

Suele ser necesario el tratamiento prolongado con agonistas dopaminérgicos posquirúrgicamente.

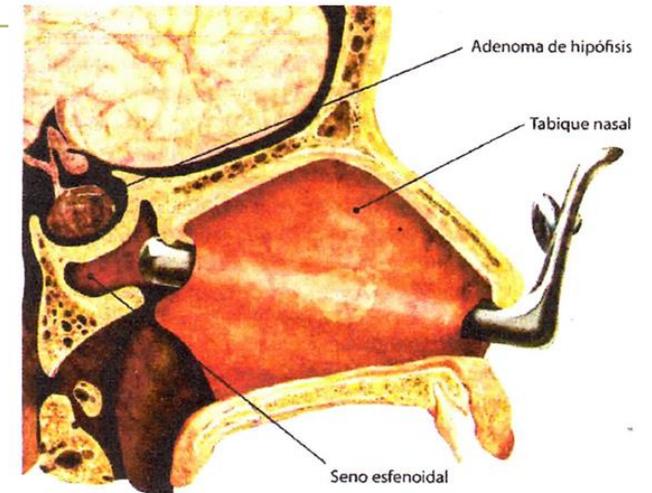
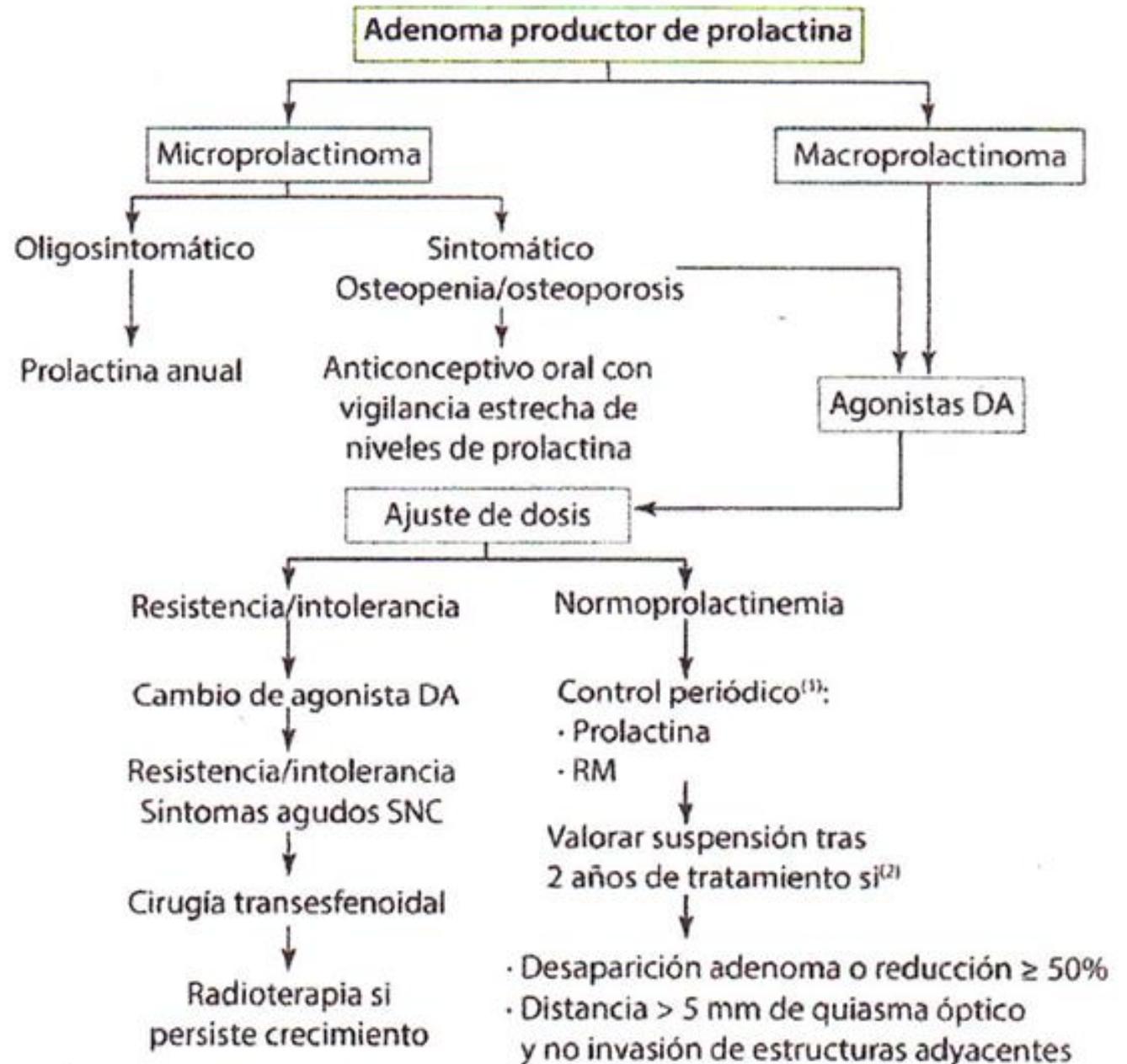


Figura 2.2. Cirugía transesfenoidal

# RADIOTERAPIA



# PROLACTINOMA Y EMBARAZO

El 95-98% de las pacientes con microprolactinomas tratadas tienen un embarazo sin complicaciones.

Las complicaciones del macroprolactinoma por el crecimiento tumoral durante el embarazo son más frecuentes.

El 15-30% de estos pacientes muestran síntomas de crecimiento tumoral.

Pese a que la cabergolina ha demostrado ser segura durante el embarazo, el agonista DA de elección en la gestación es la bromocriptina.

Aquellas pacientes que experimentan síntomas por crecimiento tumoroso pese a tratamiento farmacológico pueden requerir cirugía transesfenoidal/y adelantar el parto.

Es posible que el adenoma sufra un infarto o invasión durante el embarazo, con la consiguiente curación.

# LA ACTITUD ANTE EL DESEO DE EMBARAZO DEPENDE DEL TAMAÑO DEL PROLACTINOMA:

## Pacientes con microprolactinomas:

- Suspensión del tratamiento al confirmarse embarazo.
- En aquellas pacientes que desarrollen síntomas visuales o por efecto masa se debe realizar una RM hipofisaria y reintroducir el agonista DA si es preciso.

## Pacientes con macroprolactinomas intraselares:

- Mantener tratamiento con bromocriptina.
- Pacientes con macroprolactinomas de gran tamaño o/y con afectación extraselar no existe consenso acerca del proceder más adecuado.

# HIPOPROLACTINEMIA

El déficit de PRL se manifiesta por la incapacidad para la lactancia.

Ésta es la primera manifestación del infarto hipofisario posparto (síndrome de Sheehan).

Para diagnosticarla se necesitan pruebas de estimulación (TRH).

También puede observarse en las causas de panhipopituitarismo que producen destrucción hipofisaria.

# EXCESO DE HORMONA DE CRECIMIENTO: ACROMEGALIA Y GIGANTISMO

De todos los pacientes con acromegalia, el 95% de los casos es causado por adenomas hipofisarios.

Siendo hasta el 75% de éstos macroadenomas; el 5% restante se debe a tumores secretores de GHR en el hipotálamo, tumor ectópico productor de GH o tumores neuroendócrinos.

Los carcinomas productores de GH son raros y se diagnostican sólo por la presencia de metástasis.

En relación con los adenomas hipofisarios, se ha observado que a mayores niveles de GH existe mayor riesgo de extensión supraselar.

En los pacientes más jóvenes suelen ser tumores más voluminosos y con un comportamiento más agresivo; si producen invasión local, se denominan adenomas invasores.



# Acromegalia y gigantismo

Crecimiento debido a la acción excesiva del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I)

## Diferencias



En la edad adulta. Después de que el cartilago de la placa de crecimiento se fusione

Durante la infancia y adolescencia. Mientras las placas de crecimiento epifisarias están abiertas



Debido a:  
- Adenomas hipofisarios  
- Secreción ectópica de GHRH  
- Tumores carcinoides o de células de los islotes

De etiología genética:  
- Mutaciones o deleciones en el gen de la proteína que interactúa con el receptor AIP  
- Acrogigantismo ligado al cromosoma X

- Crecimiento excesivo local del hueso  
- Intolerancia al calor  
- Cutis verticis gyrata  
- Acantosis nigricans  
- Hiperpigmentación

- Crecimiento lineal de los huesos largos → Estatura alta  
- Dolores de cabeza  
- Cambios visuales  
- Hipopituitarismo



- Hipertrofia de los tejidos blandos  
- Crecimiento exagerado de las manos y los pies, dedos gruesos  
- Agrandamiento de nariz  
- Protuberancia frontal  
- Prognatismo  
- Hiperhidrosis

## Diagnostico

- Tolerancia oral a la glucosa  
- Medición de GH y IGF1  
- RM visualizar adenomas hipofisarios  
- TC evaluar al paciente en busca de tumores pancreáticos, suprarrenales y ováricos que segregan GH/GHRH  
- Radiografía: manifestaciones esqueléticas del exceso de GH/IGF1



# MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El exceso de GH produce acromegalia, enfermedad crónica debilitante asociada a un crecimiento exagerado de los huesos y partes blandas.

Cuando el exceso de GH surge antes del cierre de las epífisis en los niños, se produce un aumento del crecimiento lineal y gigantismo, presentan un crecimiento de las manos, pies y perímetro craneal, prognatismo, desarrollo exagerado de la lengua y rasgos faciales toscos.

También se pueden observar manos húmedas y pastosas, aumento de los surcos cutáneos, acantosis nigricans y piel grasosa.

La hipertrofia laríngea determina una voz cavernosa. El metabolismo basal se eleva, por lo que aumenta la sudoración y puede existir apnea del sueño hasta en el 50% de los casos.

Muchos acromegálicos padecen síntomas neurológicos y osteomusculares: cefalea, síndrome del túnel carpiano, debilidad muscular y artralgias, hipertensión arterial en la tercera parte de los casos, así como incremento en el grosor de la pared ventricular izquierda.

En casos extremos como: cardiomiopatía acromegálica, disfunción diastólica, reducción de la fracción de eyección e insuficiencia cardíaca y pueden desarrollar bocio, hepatomegalia y esplenomegalia.

# MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La amenorrea puede cursar con o sin hiperprolactinemia; el hirsutismo es frecuente.

Aparecen pólipos nasales y aneurismas intracraneales.

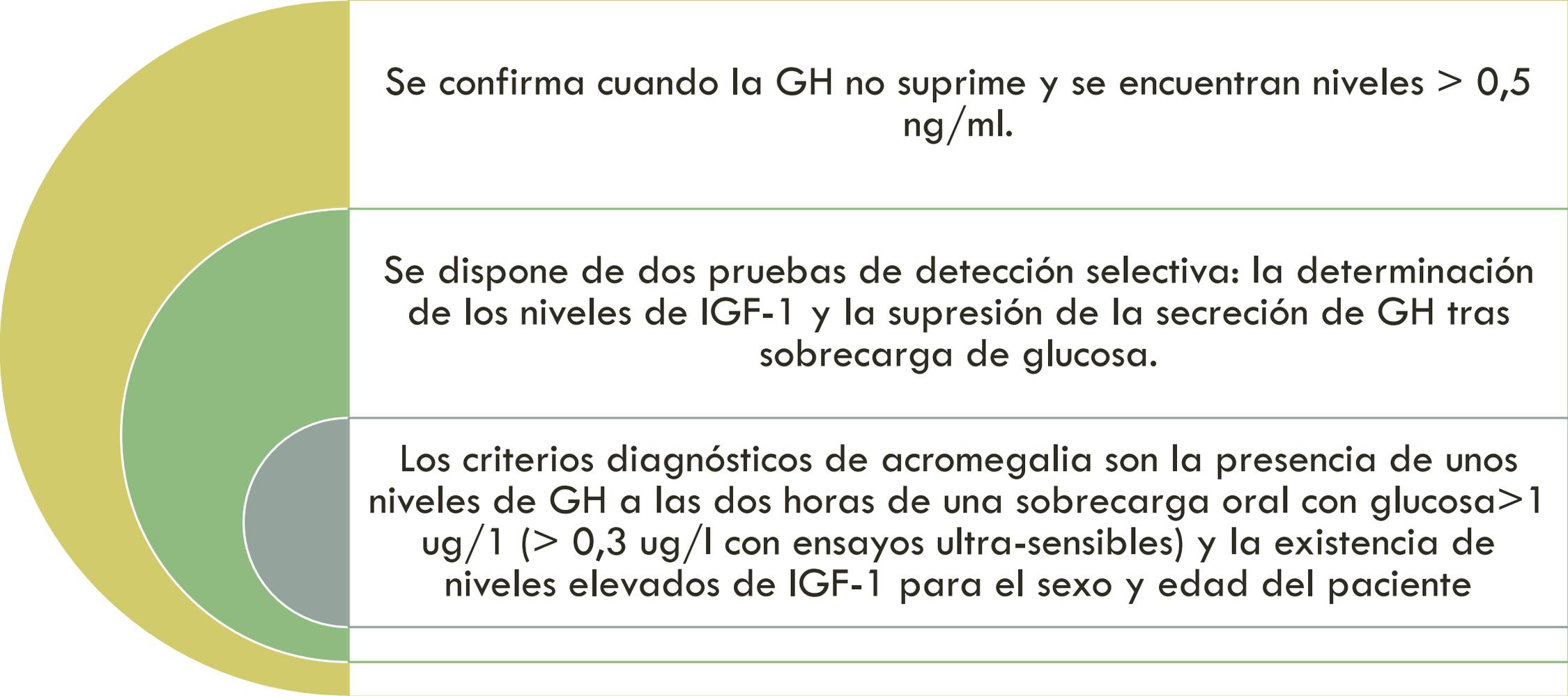
Se observa resistencia insulínica en el 80%, intolerancia a la glucosa (50%) y diabetes mellitus clínica (10-15%).

Puede existir hipercalciuria y cálculos renales, y es frecuente la existencia de niveles de fosfato elevados.

Cuando existe hipercalcemia, suele deberse a la asociación con hiperparatiroidismo primario dentro de un NEM tipo 1.

Se ha descrito hiperprolactinemia hasta en un 30% de los casos por cosecreción de prolactina o por desconexión hipotalámico-hipofisaria en casos de macroadenomas que comprimen el tallo hipofisario.

# DIAGNÓSTICO

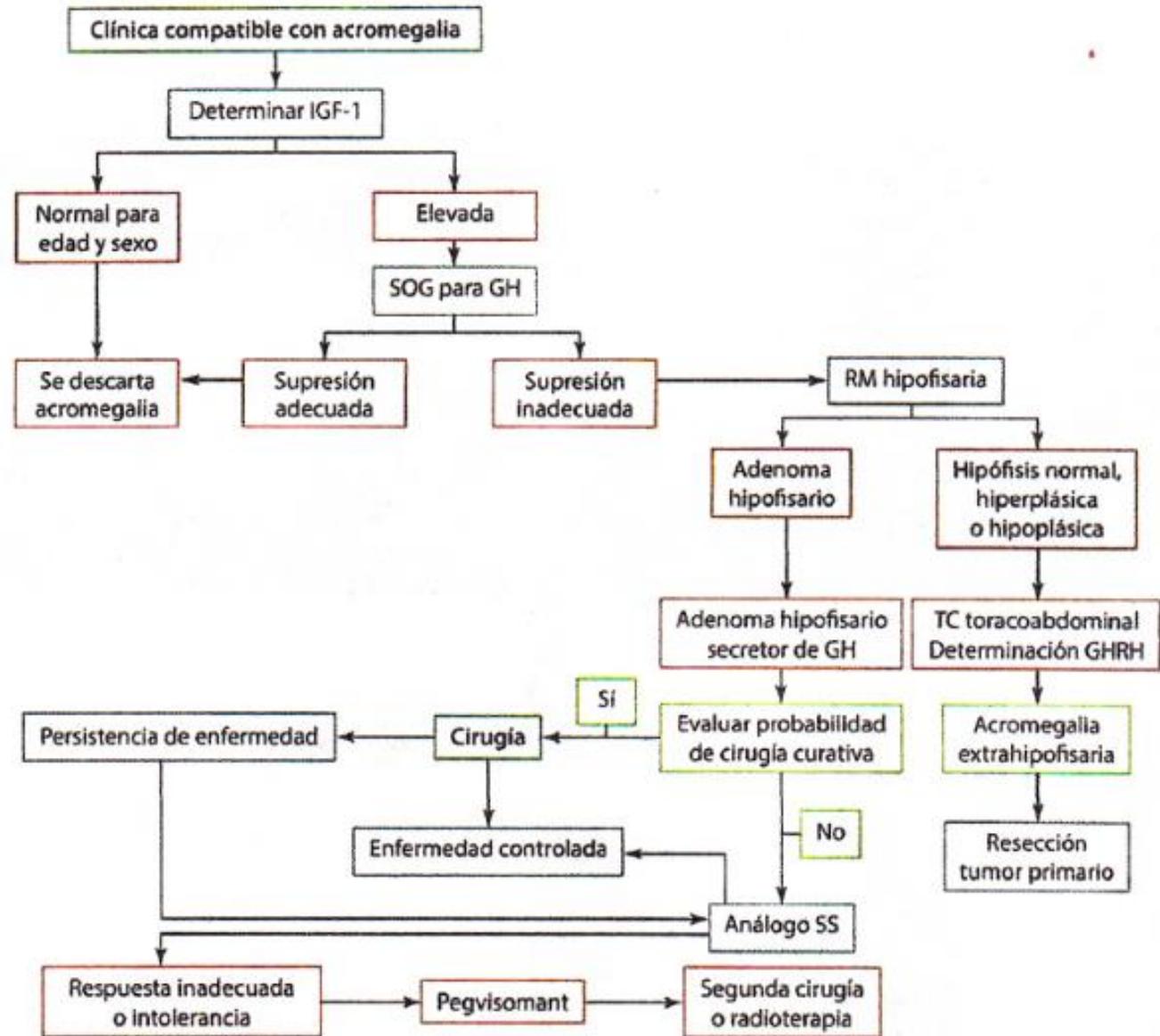


Se confirma cuando la GH no suprime y se encuentran niveles  $> 0,5$  ng/ml.

Se dispone de dos pruebas de detección selectiva: la determinación de los niveles de IGF-1 y la supresión de la secreción de GH tras sobrecarga de glucosa.

Los criterios diagnósticos de acromegalia son la presencia de unos niveles de GH a las dos horas de una sobrecarga oral con glucosa  $> 1$  ug/l ( $> 0,3$  ug/l con ensayos ultra-sensibles) y la existencia de niveles elevados de IGF-1 para el sexo y edad del paciente

# DIAGNÓSTICO



SOG: sobrecarga oral con 75 g de glucosa

### **Criterios diagnósticos**

Aumento de IGF-1 de acuerdo a edad y sexo  
SOGGH  $> 0,5$  ng/ml, con mediciones 30 minutos por 2 horas, mantener IGF-1 sérica elevada para género y edad.

### **Criterios de curación**

IGF-1 normal de acuerdo a edad y sexo  
Sobrecarga oral de glucosa para GH (120 min): GH  $< 1$  ng/ml o  $< 0,4$  ng/ml con ensayos ultrasensibles.

### **Criterios de control de enfermedad en pacientes en tratamiento con análogos de SS**

GH basal aleatoria  $< 1$  ng/ml  
IGF-1 normal de acuerdo a edad y sexo

### **Criterios de control de enfermedad en pacientes en tratamiento con pegvisomant**

GH no sirve puesto que está elevada con este tratamiento  
IGF-1 normal de acuerdo a edad y sexo.

# TRATAMIENTO

La cirugía transesfenoidal es:

- Un método potencialmente curativo y se considera como tratamiento de elección en los microadenomas y macroadenomas potencialmente resecables.
- En aquellos macroadenomas con amplia extensión extraselar aunque la cirugía no es curativa puede mejorar la respuesta al tratamiento médico.

La tasa de curación es:

- Sólo de un 40% en los macroadenomas, aunque llega al 90% cuando se trata de un microadenoma.
- Tras la operación, se produce hipopituitarismo en un 10-20% de los casos con macroadenomas. Los resultados de la cirugía pueden aparecer en pocos días.

# TRATAMIENTO DE ELECCIÓN

Son los análogos de la somatostatina.

Normalizan las concentraciones de GH e IGF-1 en la mitad de los acromegálicos, y en un 30-50% de los pacientes produce una regresión moderada del tumor.

Son un riesgo quirúrgico inaceptable, el rechazo de la cirugía por parte del paciente o la presencia de un macroadenoma con escasa probabilidad de ser resecado completamente.

En últimos casos también se puede plantear la cirugía descompresiva como primera opción y añadir el tratamiento médico.

Debido a que algunos trabajos muestran una mejor respuesta al tratamiento médico tras la disminución de la masa tumoral (debulking).

# PREPARADOS

Octreótida: se aplica por vía subcutánea, en dosis repetidas diaria-mente.

Octreótida de liberación lenta: vía intramuscular profunda, en dosisúnica, cada 28 días.

Lanreótida: vía intramuscular profunda, en dosis única, cada 14 días, si no responden a la pauta anterior. Existe un nuevo preparado de administración subcutánea cada 28 días.

Pasireótida: existe preparación subcutánea diaria e intramuscular cada 28 días (acción prolongada), siendo esta última presentación la más empleada en acromegalia.

Principales efectos indeseables son diarrea, náuseas e hiperglucemia, por lo cual no es ideal su empleo en pacientes que presenten DM2 como comorbilidad.

# DÉFICIT DE HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH) Y ENANISMO HIPOFISARIO

La hormona del crecimiento es la primera hormona que desaparece en las enfermedades de la hipófisis y del hipotálamo cuando el proceso es gradual.

La carencia absoluta o relativa de GH es una de las causas de retraso del crecimiento en la infancia.

Actualmente, se puede llegar a identificar una lesión hipofisaria en el 25-35% de los casos (displasia septoóptica, holoprosencefalia, histiocitosis, craneofaringioma).

Aproximadamente el 10% son hereditarios y el 70% restante se consideran idiopáticos.

Actualmente se estima que hasta un 15% de los casos idiopáticos se deben a mutaciones en el gen SHOX.

# MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Presentan una velocidad de crecimiento inferior a la normal y su curva de crecimiento se desvía progresivamente del canal normal.

Si el déficit es congénito, se manifiesta principalmente a partir de los 6-12 meses, aunque la talla neonatal suele ser baja y el crecimiento posnatal es anormal.

Si es adquirido, existe una detención del crecimiento después de un periodo de crecimiento normal.

La edad ósea está retrasada, es típica la presencia de una obesidad troncular y un fenotipo peculiar con frente amplia y abombada, raíz nasal hundida y mejillas redondeadas.

La voz es aguda y chillona y la dentición suele estar atrasada.

La primera manifestación puede ser una hipoglucemia, si se acompaña de déficit de ACTH. También asocian ictericia neonatal prolongada.

Puede existir micropene en el varón.

# DIAGNÓSTICO

Los niveles circulantes de GH son indetectables y la determinación basal no tiene ningún valor.

La respuesta de GH a estos estímulos se considera normal si el valor máximo obtenido es igual o superior a 10 ng/ml.

En los sujetos prepuberales y peripuberales, estas pruebas de estimulación deben realizarse con primación previa con esteroides gonadales.

Siempre debe descartarse primero el hipotiroidismo.

La determinación integrada de GH en 24 horas es útil en el diagnóstico de la disfunción neurosecretora.

La determinación de IGF-1 y de IGFBP3 son también útiles como método de detección selectiva, ya que los pacientes con déficit de GH presentan niveles reducidos de ambas.

En los síndromes de insensibilidad a la GH, como el enanismo de Laron, existen niveles reducidos de IGF-1 y elevados de GH.

Una vez confirmado el diagnóstico bioquímico de déficit de GH siempre se debe realizar una prueba de imagen hipofisaria.

# TRATAMIENTO

La mayoría de los niños que sufren déficit de GH responden al tratamiento con GH sintética con una aceleración de la velocidad de crecimiento hasta un límite normal o incluso por encima de lo normal.

En los casos de insensibilidad a GH, como el síndrome de Laron, el tratamiento se realiza con IGF-1 recombinante o dosis elevadas de GH.

# DÉFICIT DE HORMONA DEL CRECIMIENTO EN EL ADULTO

La causa más frecuente de disfunción hipotálamo-hipofisaria en el adulto son:

- Los tumores hipofisarios y paraselares o/y el tratamiento quirúrgico/ radioterápico de los mismos en el 90% de los casos.
- Alrededor del 80% de estos pacientes tienen hipopituitarismo en el momento del diagnóstico y un 50% tienen déficit de GH, gonadotropinas o cortisol.
- Tras la cirugía, un 80% tienen déficit de GH y casi un 100% lo presenta a los cinco años de la radioterapia hipofisaria.
- El déficit de GH se asocia al déficit de otras hormonas hipofisarias de tal forma que, cuando hay tres o más alteradas, laGH lo está en el 100% de los pacientes.

# CLÍNICA

Síntomas	Signos
<ul style="list-style-type: none"><li>• Aumento de grasa corporal</li><li>• Disminución de masa muscular</li><li>• Disminución de fuerza física</li><li>• Disminución de sudoración</li><li>• Disminución de vitalidad</li><li>• Alteración psicológica y de calidad de vida</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sobrepeso</li><li>• Aumento de adiposidad abdominal</li><li>• Hipotrofia muscular</li><li>• Piel fina y seca</li><li>• Afectividad deprimida</li></ul>

# DIAGNÓSTICO

Hipoglucemia insulínica: es el gold standard.

El déficit de GH se define como la incapacidad de llegar a un pico máximo estimulador  $> 5 \text{ ng/ml}$ . IGF-1 basal: es una prueba que suele usarse por su sencillez y su especificidad, aunque hasta un 40% de los adultos con déficit de GH puede tener valores normales de IGF-1.

# OTRAS PRUEBAS

Pueden emplearse siempre y cuando se respete el punto de corte determinado para cada prueba que define deficiencia de GH.

La más utilizado por presentar menos falsos positivos es la prueba de estimulación son:

- GHRH-arginina, en la cual la definición de deficiencia de GH varía de acuerdo con el índice de masa corporal (IMC) del paciente: IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> es una GH < 11 ng/ml; IMC 25-30 kg/m<sup>2</sup>, < 8 ng/ml; IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>.

Otras pruebas complementarias:

- Bioquímica con lípidos (LDL elevada con HDL disminuida), aumento de la insulinemia en ayuno, disminución de la densidad ósea

# TRATAMIENTO

Está claramente establecido en términos de incremento de la masa muscular y disminución del tejido adiposo.

Pueden aparecer edema y síndrome del túnel del carpo al inicio del tratamiento, que suelen remitir en un corto periodo de tiempo.

No hay evidencia de que aumente la recidiva de tumores.

La GH está contraindicada con enfermedad maligna activa, enfermedad tumoral hipotálamo-hipofisaria no controlada, hipertensión intracraneal, retinopatía diabética preproliferativa o proliferativa e hipersensibilidad a GH o algunos de sus excipientes.

# ALTERACIONES DE LAS GONADOTROPINAS

KARINA DESIRÉE RUIZ PÉREZ

Los tumores secretores de gonadotropinas son generalmente macroadenomas que producen FSH o FSH junto a LH; rara vez LH sola.

En otros, se encuentran cantidades normales de gonadotropinas intactas con aumento de la producción de la subunidad  $\alpha$ .

Más del 80% de los macroadenomas hipofisarios no secretores son en realidad gonadotropinomas, y producen clínica por efecto masa.

Otras veces se diagnostican, sobre todo, en varones con disminución de la libido y reducción de la concentración de testosterona.

Puede haber aumento del tamaño de los testículos debido al exceso de producción de FSH y elevación de la testosterona por exceso de producción de LH.

En el 40% de los tumores secretores de gonadotropinas, existe una respuesta anómala a TRH de FSH.

# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se debe establecer con el hipogonadismo primario, y es necesario realizar pruebas de imagen para excluirlas.

# TRATAMIENTO

El tratamiento de los macroadenomas productores de gonadotropinas es similar al de los adenomas no funcionantes: cirugía, radioterapia o ambas.

El tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos, análogos de GnRH o análogos de somatostatina es poco efectivo.

# HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO O CENTRAL

KARINA DESIRÉE RUIZ PÉREZ

Se caracteriza por niveles séricos bajos de testosterona o estradiol, acompañados de concentraciones bajas de FSH y de LH. El déficit de gonadotropinas puede ser congénito o adquirido.

Entre los trastornos hereditarios se encuentran trastornos hipotalámicos como el síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Laurence-Moon-Bield.

El síndrome de Kallman, o hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático, se debe a un déficit aislado de gonadotropinas por un defecto en la síntesis o liberación de GnRH.

La secreción del resto de las hormonas hipofisarias suele mantenerse intacta, frecuentemente implica anosmia o hiposmia, criptorquidia y malformaciones renales.

Los valores de LH, FSH y testosterona están por debajo de lo normal, ya que no cuentan con el estímulo de GnRH endógena para su producción.

La administración de GnRH sintética o exógena restaura la respuesta de las gonadotropinas y puede iniciar la espermatogénesis.

Este trastorno se hereda de forma recesiva ligado al cromosoma X, o como rasgo autosómico dominante de expresividad variable.

# DEFECTOS ADQUIRIDOS DE PRODUCCIÓN DE GNRH

## Son frecuentes:

- Hiperprolactinemia, desnutrición, anorexia nerviosa, ejercicio físico intenso,
- Estrés físico y emocional, que parecen inhibir o reducir los pulsos de liberación de GnRH.

## Otras causas adquiridas son:

- Cirugía, traumatismos craneoencefálicos, irradiación, enfermedades infiltrativas, hemorragias.
- Pacientes con déficit de GnRH pueden alcanzar la fertilidad mediante tratamiento con análogos de GnRH de forma pulsátil.
- En caso de hipogonadismo sus causas son variadas pudiendo ser congénitas o adquiridas, pero se engloban aquéllas donde el tallo hipofisario o la hipófisis sufran algún daño por traumatismos, cirugías, irradiación, enfermedades infiltrativas, infecciosas, autoinmunes, vasculares, tóxicas o tumorales.
- Los pacientes con déficit de FSH/LH pueden alcanzar la fertilidad mediante tratamiento con análogos de FSH y LH.

# ALTERACIONES DE LA TIROTROFINA

KARINA DESIRÉE RUIZ PÉREZ

Se caracteriza por la existencia de niveles bajos de T4 con cifras normales o bajas de TSH.

Durante el tratamiento sustitutivo, no debe emplearse la concentración de TSH para controlar la eficacia del tratamiento, sino los niveles de T4 libre.

Las enfermedades graves pueden producir alteraciones en las pruebas de laboratorio indistinguibles del hipotiroidismo central a menos que, la rT3 está elevada.

	Hipotiroidismo primario	Hipotiroidismo central
T4, T3	Disminuidos	Disminuidos
TSH	Aumentada	Disminuidos o inadecuadamente dentro de la normalidad
Colesterol	Aumentada	Normal
Bocio	Si o no	No
Déficits hormonas asociados	No frecuentes	Frecuentes (ACTH-cortisol)
Tratamiento	Levotiroxina	Levotiroxina (+ otras hormonas, si precisa)
Seguimiento de tratamiento	TSH	T4 libre

# HIPERTIROIDISMO HIPOFISARIO

El adenoma hipofisario secretor de TSH es muy poco frecuente (< 2% de los adenomas hipofisarios) y habitualmente se presenta como macroadenoma.

Clínicamente, cursa con síntomas derivados del efecto masa del tumor, junto con hipertiroidismo y bocio difuso.

El dato característico es la asociación de niveles elevados de T4 con TSH inapropiadamente normal o alta.

Es característica la liberación de cantidades excesivas de subunidad  $\alpha$  (cociente subunidad  $\alpha$ /TSH > 5,7).

El tumor puede producir hormona de crecimiento o prolactina.

El test de TRH es menos fiable para el diagnóstico diferencial.

# TRATAMIENTO

Va dirigido generalmente al tumor:

Cirugía + radioterapia.

El tratamiento médico es tiroidectomía, antitiroideos, B-bloqueadores.

Esto puede ocasionar un crecimiento del adenoma hipofisario al inhibir la retroalimentación negativa que ejercen las hormonas tiroideas sobre la hipófisis.

# ALTERACIONES DE LA CORTICOTROFINA

KARINA DESIRÉE RUIZ PÉREZ

# EXCESO DE ACTH

Síndrome de Nelson está causado por:

- El crecimiento del tumor hipofisario residual, tras la suprarrenalectomía bilateral en los pacientes con síndrome de Cushing central.

Se caracteriza por:

- La hiperpigmentación cutánea.

Estos tumores pueden presentar:

- Un patrón de crecimiento agresivo y se diagnostican fácilmente con TC o RM.

# DÉFICIT DE ACTH

La causa es el tratamiento prolongado con glucocorticoides.

El déficit aislado de ACTH puede ser de origen hipotalámico o hipofisario o aparecer tras la cirugía de un adenoma hipofisario productor de ACTH.

Clínicamente se distingue de la insuficiencia suprarrenal primaria por la ausencia de hiperpigmentación y la ausencia de hiperkalemia.

Los pacientes pueden presentar hiponatremia debido a que el cortisol es necesario para eliminar agua libre (hiponatremia dilucional).

# ADENOMAS HIPOFISIARIOS

KARINA DESIRÉE RUIZ PÉREZ

# ¿QUÉ SON?

Son tumores benignos del lóbulo anterior de la hipófisis (adenohipófisis).

Representan aproximadamente el 10-15% de las neoplasias intracraneales y pueden producir síntomas relacionados con el crecimiento tumoral y síndromes de exceso hormonal.

Su incidencia es similar en ambos sexos, y son más frecuentes en la 3ª y 4ª década de la vida.

# CLASIFICACIÓN

Se clasifican según su tinción inmunohistoquímica.

Microadenoma < 10 mm;  
macroadenoma ≥ 10 mm.

Según sus características invasivas (intrahipofisario, intraselar, difuso, invasor).

Otra manera de estudiarlos es si son funcionantes o secretores (si dan manifestaciones clínicas de hipersecreción hormonal).

# MANIFESTACIONES ENDÓCRINAS

Los tumores hipofisarios funcionantes más frecuentes son los adenomas hipofisarios secretores de prolactina (prolactinomas).

Los tumores productores de GH (acromegalia) son los segundos en orden de frecuencia.

Adenomas corticotrópicos (secretores de ACTH-enfermedad de Cushing), los adenomas productores de gonadotropinas (la mayoría clínicamente silentes) y los productores de TSH (hipertiroidismo).

El 15% de los tumores hipofisarios producen varias hormonas; la combinación más frecuente es la de GH y prolactina.

El 30-40% de los adenomas hipofisarios operados son, en apariencia, no secretores.

Los adenomas hipofisarios pueden formar parte del NEM 1.



## Diagnóstico diferencial

Tumores benignos	<ul style="list-style-type: none"><li>• Adenoma hipofisario (lo más frecuente)</li><li>• Craneofaringioma</li><li>• Meningioma</li></ul>
Tumores malignos	<ul style="list-style-type: none"><li>• Primario: sarcoma, cordoma, carcinoma hipofisario, tumor de células germinales</li><li>• Metástasis: pulmón, mama, linfoma</li></ul>
Otras lesiones	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lesiones quísticas: de la bolsa de Rathke, dermoide, aracnoideo.</li><li>• Granulomatosis: sarcoidosis, tuberculosis, histiocitosis</li><li>• Hiperplasia hipofisaria: lactotrófica (embarazo), gonadotrófica, ttrófica, somatotrófica</li><li>• Abscesos hipofisarias</li><li>• Hipofisitis linfocítica</li><li>• Fístula arteriovenosa</li></ul>

# TRATAMIENTO

Los agonistas dopaminérgicos son considerados el tratamiento de elección.

Los análogos de la somatostatina son el tratamiento complementario más eficaz en la acromegalia.

Estos pueden ser útiles en los adenomas productores de TSH.

Los adenomas no funcionantes o los productores de gonadotropinas presentan escasa respuesta con el tratamiento con agonistas dopaminérgicos y análogos de somatostatina.

# TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía transesfenoidal de los microadenomas tiene una tasa de mortalidad del 0,27% y una morbilidad del 1,7%.

Las complicaciones comprenden rinorrea del LCR, parálisis del II nervio craneal y pérdida de visión.

Es una técnica segura que corrige la hipersecreción hormonal rápidamente.

La recidiva poscirugía puede alcanzar un 50% después de 5-10 años en los microprolactinomas y es también muy importante en los tumores productores de GH y en la enfermedad de Cushing.

La cirugía de los macroadenomas tiene una tasa de mortalidad < 1% y una morbilidad en torno al 6%.

Las complicaciones más frecuentes son:

Hipopituitarismo (10%),

Diabetes insípida transitoria (5%) y permanente (1%)

Rinorrea de LCR (3,3%)

Pérdida visual (1,5%)

Parálisis del III nervio craneal permanente (0,6%) y meningitis (0,5%).

# RADIOTERAPIA

La radioterapia convencional resulta eficaz para frenar el crecimiento tumoral (70-90%), pero no es útil para controlar de forma aguda la hipersecreción hormonal.

Las principales complicaciones son el hipopituitarismo (50%) y la astenia postoperatoria, que puede llegar a durar varios meses.

Se para el tratamiento de pacientes con acromegalia que presentan adenomas con tendencia al crecimiento pese al tratamiento farmacológico, en prolactinomas con indicación de tratamiento y escasa respuesta o intolerancia a tratamiento farmacológico o cirugía.

En pacientes con adenomas productores de ACTH en los que persiste hipersecreción tras cirugía y que no son accesibles a reintervención y en macroadenomas secretores .

Este tratamiento es eficaz en la curación de la acromegalia, de la enfermedad de Cushing y en el síndrome de Nelson.

Las complicaciones al tratamiento con partículas pesadas es el hipopituitarismo (20%) y defectos campimétricos y oculomotores transitorios (1,5%).

# HIPOPITUITARISMO

KARINA DESIRÉE RUIZ PÉREZ

## ETIOLOGÍA

Idiopáticas o genéticas

- Déficit de hormona hipotalámica o hipofisaria
- Síntesis anómala de hormonas

Enfermedades infecciosas, granulomatosas e infiltrativas

- Sarcoidosis, histiocitosis, tuberculosis
- Sífilis, micosis, bacterianas
- Hemocromatosis

Necrosis y alteraciones vasculares

- Necrosis posparto (síndrome de Sheehan)
- Enfermedad Vascular (DM), aneurisma carótida interna
- Necrosis postraumática

Enfermedades autoinmunitarias

- Hipófisis linfocitaria

Neoplasias

- Metástasis
- Tumores hipotalámicos (glioma, craneofaringloma)
- Macroadenomas hipofisarios

Iatrógenicas

- Sección del tallo
- Radiación
- Hipofisectomía

# EL SÍNDROME DE SHEEHAN

Es una necrosis hipofisaria que aparece cuando el parto se complica con hemorragia intensa e hipotensión.

La disminución brusca del flujo sanguíneo a la hipófisis, hipertrofiada durante la gestación, produce una hipoxia-hipofisaria y el infarto glandular.

Como consecuencia de ello, se produce un hipopituitarismo completo.

Las pacientes diabéticas muestran un mayor riesgo de infarto hipofisario. Su primera manifestación suele ser la incapacidad para la lactancia por la ausencia de prolactina.

# MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dependen de la etiología.

Del tiempo de instauración.

De la edad del paciente.

De la hormona u hormonas deficitarias

Hormona	Determinaciones basales	• Pruebas funcionales	Tratamiento
GH	IGF-1 (Puede tener falsos negativos en el diagnostico de déficit de GH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipoglucemia insulínica</li> <li>Otras: arginina, ornitina, clonidina, GHRH, hexarelina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niños: déficit aislado o combinado.</li> <li>Adultos: si hay déficit de otras hormonas</li> </ul>
ACTH'	Cortisol basal <3.5 ug/di es diagnóstico, >18ug/dl excluye el diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipoglucemia insulínica para cortisol (la de mayor sensibilidad para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal central)</li> <li>Test de ACTH con 1 ug para cortisol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidrocortisona oral o iv. en caso de crisis</li> <li>Primer déficit a sustituir</li> </ul>
PRL	Basal (a veces no excluye el déficit)	No se utilizan pruebas de estímulos	<ul style="list-style-type: none"> <li>No se sustituye.</li> <li>Lactancia artificial.</li> </ul>
TSH	TSH Y T4L basales	TEST DE TRH (Desuso)	Levotiroxina oral, después de corticoides si coexiste déficit de ACTH
LH/FSH	<ul style="list-style-type: none"> <li>Testosterona y LH en varones</li> <li>Menstruación en mujeres/estradiol</li> <li>LH y FSH basales si las anteriores alteradas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TEST de estimulación de GnRH.</li> <li>Estimulación con clomifeno.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Esteroides gonadales, si no hay deseo de fertilidad.</li> <li>LH y FSH, si deseo de fertilidad.</li> <li>GnRH en bomba con pulsos si el problema es hipotalámico</li> </ul>

# SÍNDROME DE LA SILLA TURCA VACIA

KARINA DESIRÉE RUIZ PÉREZ

# ¿QUÉ ES?

Sucede cuando la hipófisis no llena la silla turca y el espacio restante es ocupado por el LCR.

Esta situación se denomina silla turca vacía o aracnoidocele selar.

Puede presentarse en dos formas: primaria o secundaria.

# SILLA TURCA VACÍA PRIMARIA

En la que no hay evidencia de tumor preexistente.

- Se asoció este síndrome a mujeres obesas, multigestas e hipertensas y se acompañan de un aumento de presión del LCR, que es uno de los mecanismos patogénicos implicados en el origen de la silla vacía.

La función hipofisaria suele ser normal, pero puede existir:

- Hiperprolactinemia, posiblemente por compresión del tallo, y una pequeña proporción de pacientes presenta déficit de GH y gonadotropinas. R
- El quiasma óptico se desplaza hacia abajo traccionando las vías ópticas y causando defectos visuales.
- Rinorrea de LCR espontánea.

# SILLA TURCA VACÍA SECUNDARIA

Se produce después de un infarto o destrucción (cirugía, radioterapia) de una hipófisis aumentada de tamaño o portadora de un adenoma.

Suele ser necesaria la reposición de las hormonas deficitarias

# DIABETES INSÍPIDA

KARINA DESIRÉE RUIZ PÉREZ

# ¿QUÉ ES?

Se caracteriza por la liberación por el organismo de grandes cantidades de orina diluida (poliuria hipotónica).

Volumen de orina  $> 50$  ml/kg/día y osmolalidad urinaria  $< 300$  mOsm/kg

Puede estar causado por una falta de liberación de la ADH (diabetes insípida central)

○ por la ausencia de respuesta del riñón a la ADH (diabetes insípida nefrogénica).

# DIABETES INSÍPIDA CENTRAL

Raramente es grave y se asocia a un síndrome poliúrico moderado.

Las causas más frecuentes son:

- La hipercalcemia y administración de litio, la hipokalemia y enfermedades tubulointersticiales renales.

Fármacos relacionados con la producción de diabetes insípida nefrogénica son:

- Demeclociclina, metoxifluorano, foscarnet, cidofovir, anfotericina B, didanosina, ifosfamida, ofloxacino, orlis-tat y los antagonistas de los receptores V2

La forma congénita se transmite por:

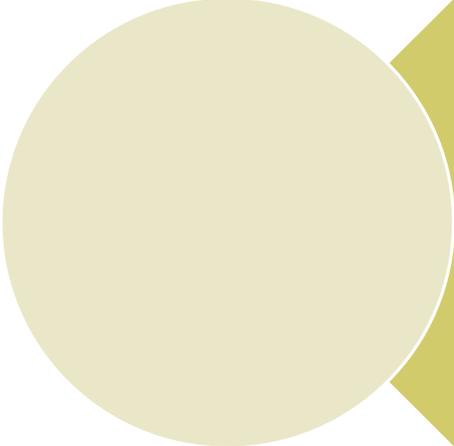
- Un mecanismo de herencia ligado al cromosoma X, que produce cuadros de deshidratación grave en la infancia que pueden causar daño cerebral y se debe a alteraciones en el gen del receptor V2 de la ADH

# MANIFESTACIONES CLÍNICAS

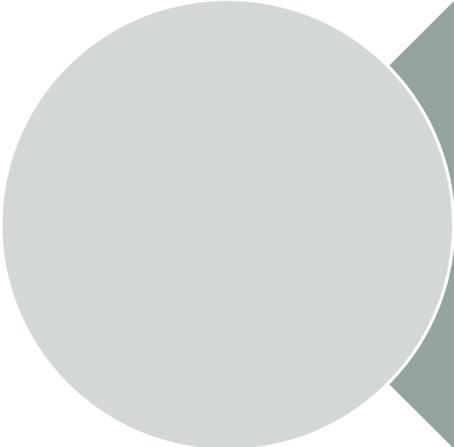
Los síntomas cardinales de la DI son la poliuria persistente, sed excesiva y polidipsia. El grado de poliuria, definida como diuresis  $> 3 \text{ l/día}$  en adultos y  $> 2 \text{ l/día}$  en niños, varía en relación con la intensidad de esta.

En la diabetes insípida dipsogénica existe una alteración de la sed con un aumento excesivo de la misma por un cambio en el umbral del mecanismo osmorregulador.

Puede ocurrir de forma Idiopática o por enfermedades granulomatosas, infecciosas o desmielinizantes del SNC, traumatismo craneoencefálico,

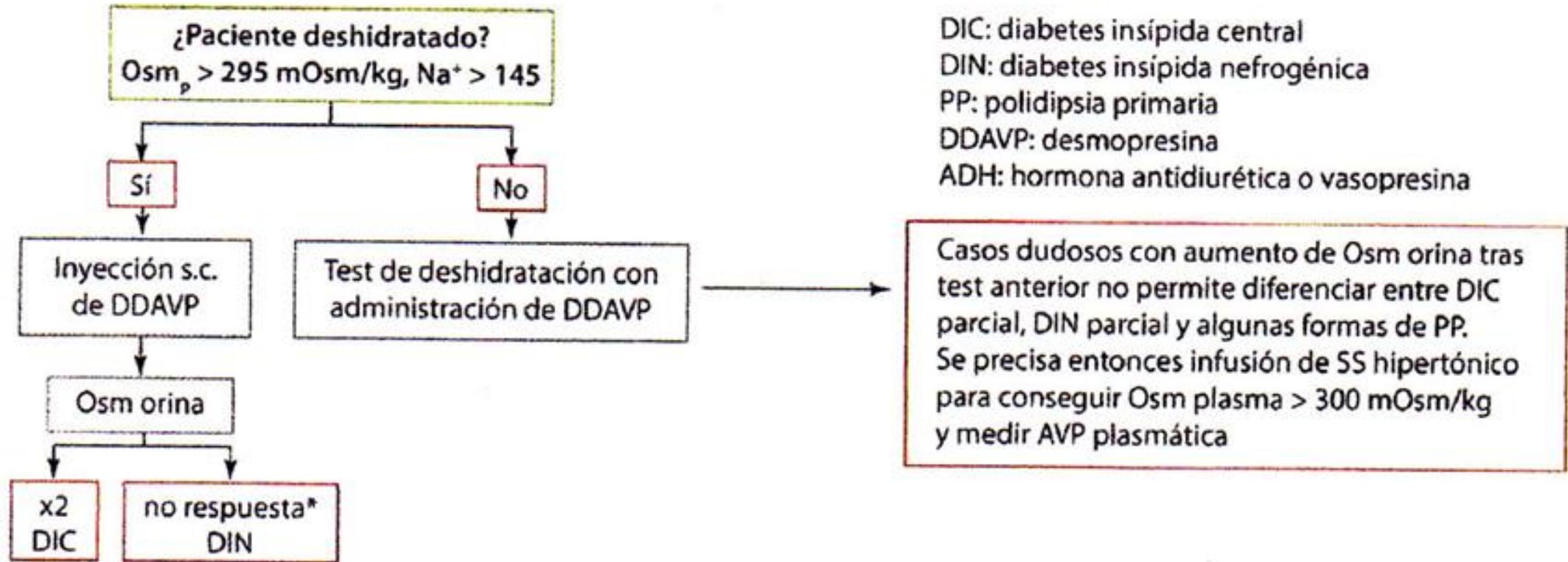


La polidipsia primaria psicogénica, generalmente asociada a enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia o el trastorno obsesivo-compulsivo, en el que los pacientes no muestran sensación de sed, pero beben excesivas cantidades de agua dentro del patrón comportamental de su psicopatología.



La polidipsia primaria iatrógena, es en la que se consumen excesivas cantidades de agua por recomendaciones que se piensan que producen beneficio en la salud (adelgazar, "eliminar toxinas", etc.).

# DIAGNÓSTICO



# TRATAMIENTO

- Soluciones hipótónicas.
- Preparados hormonales.



NOMBRE DEL ALUMNO: KARINA DESIRÉE RUIZ PÉREZ  
NOMBRE DEL TEMA: TRASTORNOS DE DESARROLLO  
SEXUAL

NOMBRE DE LA MATERIA: FISIOPATOLOGÍA III  
NOMBRE DEL PROFESOR: DR. EDWIN YOANI LÓPEZ  
MONTES

NOMBRE DE LA LICENCIATURA: MEDICINA HUMANA  
SEMESTRE: 4<sup>o</sup>

KARINA DESIRÉE RUIZ PÉREZ

# TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL

KARINA DESIRÉE RUIZ PÉREZ

# DIFERENCIACIÓN SEXUAL NORMAL

El sexo  
cromosómico  
o genético:

- Se establece en el momento de la fecundación.
- XY como varón y XX como mujer
- Durante las primeras ocho semanas de gestación ambos sexos se desarrollan de la misma manera.

## El sexo gonadal:

- Es determinado por el sexo cromosómico, que transforma la gónada indiferenciada en testículo u ovario.
- Comienza alrededor de 8° SDG, lo que da lugar a la secreción de las hormonas sexuales por parte de ésta.
- La región crítica del cromosoma y que da lugar a los testes se conoce región determinante del sexo del cromosoma Y

## Su función es:

- Suprimir el desarrollo del ovario, así como promover el desarrollo de las células de Leydig, Sertoli y de los túbulos seminíferos.

# El sexo fenotípico

El paso del sexo gonadal al fenotípico en el varón está determinado por la secreción testicular de tres hormonas:

Sucede con la transformación del tracto urogenital indiferenciado en las estructuras características femeninas y masculinas, es completado en la semana 12° del desarrollo embrionario en el varón y más tarde en la mujer.

La hormona antimülleriana, segregada por las células de Sertoli, produce la regresión de los conductos de Müller

La testosterona estimula el desarrollo de los conductos de Wolff y la dihidrotestosterona es responsable del desarrollo de los genitales externos y los caracteres sexuales secundarios en la pubertad.

En la mujer el proceso no parece estar relacionado con la secreción hormonal gonadal, puesto que en ausencia de testes se va a desarrollar un sexo fenotípico femenino.

# INDIVIDUOS CON UNA DISCORDANCIA

Los individuos con una discordancia entre los genitales externos, sexo cromosómico y gonadal se clasifican dentro del grupo de trastornos del desarrollo sexual (TDS).

Presentan al nacimiento una apariencia genital que no permite establecer el sexo, lo que se denomina como presencia de genitales ambiguos.

Los TDS se clasifican en TDS 46XX, TDS 46XY y TDS del sexo cromosómico

## SITUACIONES EN EL RN EN LAS QUE SE DEBE DE CONSIDERAR LA POSIBILIDAD DE TRASTORNO DEL DESARROLLO SEXUAL

Teses no palpables bilateralmente.

Microfalo.

Hipospadias perineales con escroto bífido.

Clitoromegalia

Fusión labial posterior.

Gónadas palpables en los pliegues labioescrotales.

Hipospadia + gónada no palpable unilateralmente.

Genitales discordantes con sexo cromosómico.

## Pruebas de imagen

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Exposición prenatal a andrógenos.</li><li>• Virilización materna durante el embarazo.</li><li>• Historia familiar de mujeres con amenorrea o sin hijos (insensibilidad a andrógenos)</li></ul> | Historia familiar de mortalidad infantil (HSC).<br>Historia de consanguinidad (enfermedades de herencia recesiva) |
|--|---|

## Exploración física

Exploración genital

Anomalías no genitales asociadas

Facies dismórfica

## Pruebas de laboratorio

### Pruebas de función adrenal

- Obligado a descartar inicialmente HSC por el riesgo vital que conlleva con electrolitos y 17-OH-progesterona (déficit de 21-hidroxilasa)
- Otras causas de HSC: ACTH: cortisol, DHEA-S, 17-OH-pregnenolona y 11 desoxicortisol.

### Gonadotropinas.

Hormona antimülleriana (marcador de función testicular)  
Esteroides sexuales  
Test de la hCG ( evalúa la normalidad de la síntesis de andrógeno).

## Pruebas de imagen

- Ecografía abdominal y pélvica para la localización de gónadas.
- Evaluación de estructuras sexuales internas.

## Cariotipo

Permite categorizar al niño con sospecha de TDS en tres subgrupos

- Evaluación de estructuras sexuales internas XX virilizado.
- Evaluación de estructuras sexuales internas subvinilizado
- Evaluación de estructuras sexuales internas . Patrón mixto de cromosomas sexuales

# TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL 46 XX (XX VIRILIZADA)

KARINA DESIRÉE RUIZ PÉREZ

# HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA (CON EXCESO DE ANDRÓGENOS)

Consiste en un grupo de trastornos de la esteroidogénesis suprarrenal.

Donde cada alteración es el resultado de un déficit hereditario de una de las enzimas.

La más frecuente es el déficit de 21-hidroxilasa.

En México se reporta una incidencia de 18743 nacimientos.

## Déficit clásico de 21-hidroxilasa

- Es la causa más frecuente de genitales ambiguos en el recién nacido: niñas con sexo cromosómico XX virilizados.
- Estatus hormonal en la forma virilizante o compensada, cortisol normal y aldosterona normal o baja.
- En la forma grave pierde sal, existe déficit de mineralocorticoides y glucocorticoides.

## Grado de virilización de la mujer:

Es muy intenso y se manifiesta en el nacimiento por hipertrofia de clitoris, fusión labioescrotal, virilización de la uretra.

Los genitales internos son femeninos con involución de los conductos de Wolff.

Si no se trata, las mujeres crecen rápidamente durante el primer año de vida y sufren una virilización progresiva, sufren cierre epifisario precoz y talla baja.

## En los varones:

Este defecto no suele diagnosticarse hasta los 2-3 años, con crecimiento acelerado, maduración de los genitales externos, cambio de voz, maduración de los caracteres sexuales secundarios.

Sino se trata también pueden tener talla baja.

Síndrome pierde-sal:

Ocurre  
aproximadamente en el  
67% de los casos.

El defecto enzimático es  
más grave y hay déficit  
de aldosterona y  
cortisol.

Ocasiona:

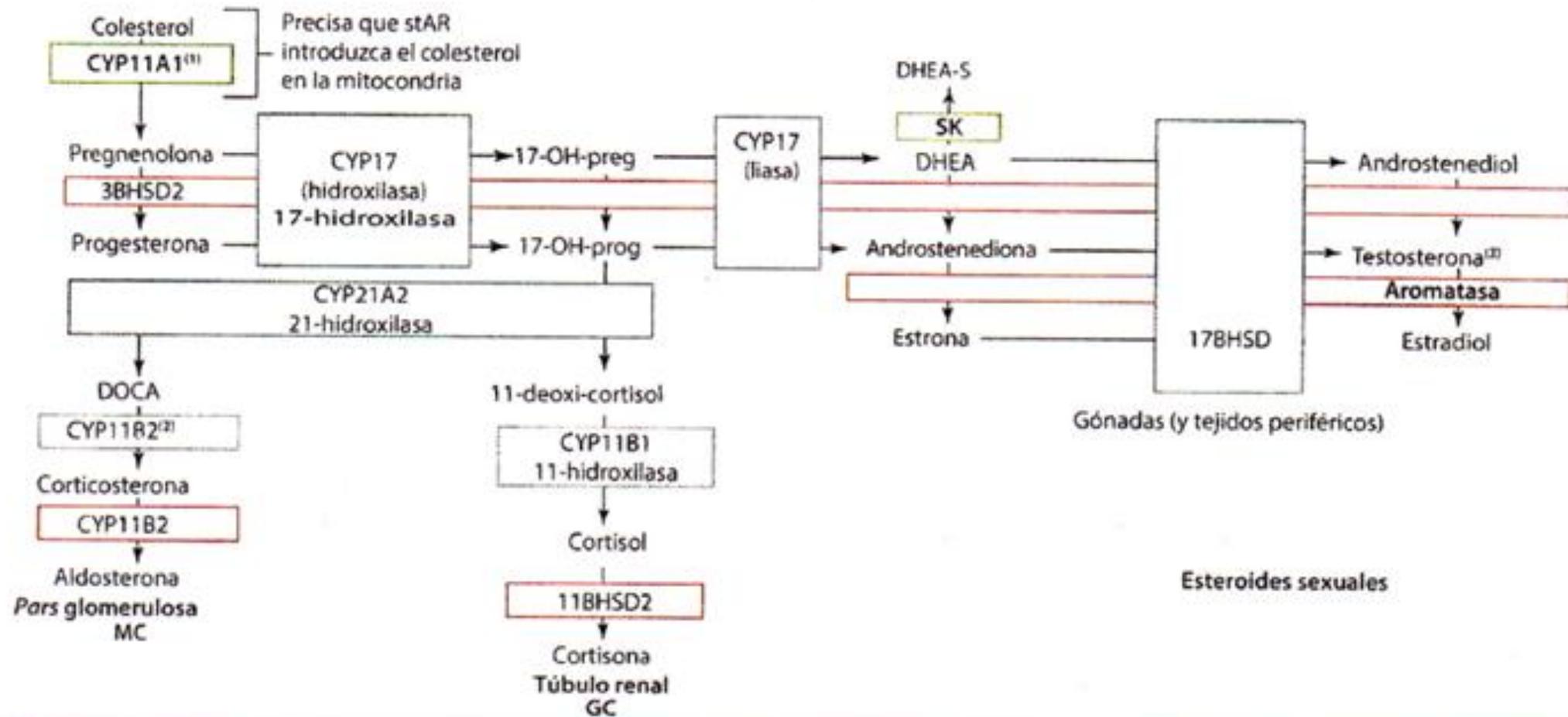
Vómitos, anorexia,  
depleción de volumen,  
hiponatremia,  
hiperkalemia y colapso  
en las primeras horas a  
semanas de vida.

Principal esteroide elevado: 17-hidroxiprogesterona:

- Se eleva en respuesta al déficit de la 21-hidroxilasa.

Para el diagnóstico, se emplea:

- La respuesta de 17-OH-progesterona al estímulo con ACTH.
- La forma no clásica es aparición tardía, que se manifiesta por virilización y trastornos menstruales que se diagnostica en la adolescente o adulta joven, que muchas veces se confunde con SOP.



- <sup>(1)</sup> SCC: *side chain cleavage enzyme* o citocromo P450-SCC (precisa que la proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis o proteína StAR introduzca el colesterol en la mitocondria)
- <sup>(2)</sup> Aldosterona sintasa. El paso de DOCA a corticosterona también se produce en menor grado en la capa fascicular por la CYP11B1
- <sup>(3)</sup> Sólo una muy pequeña cantidad de testosterona es producida por las glándulas suprarrenales

Figura 11.1. Esteroidogénesis suprarrenal

# Déficit de 11-hidroxisilasa

Estatus hormonal: cortisol y aldosterona disminuidos

Grado de virilización es similar al déficit de 21-hidroxisilasa, genitales internos y gonadas normales.

Produce: hipertensión, por el aumento de desoxicorticosterona, que es un precursor de la aldosterona.

Principal esteroide excretado: 11-desoxicortisol y desoxicorticosterona.

## Para el diagnóstico:

Se analiza la respuesta de 11 desoxicortisol al estímulo con ACTH.

## Déficit de 3-B-OH esteroide deshidrogenasa

Estatus hormonal: existe un déficit de cortisol y de aldosterona.

- La síntesis de andrógenos se detiene en la dehidroepiandrosterona, que es un andrógeno débil, debido a que asocia virilización leve en la mujer.

Ausencia de virilización en el varón (DHEA es andrógeno débil).

- Es la segunda causa más frecuente de síndrome pierde-sal.
- Pueden existir formas de comienzo tardío que cursan con virilización y trastornos menstruales. Los varones pueden presentar ginecomastia.
- Esteroide principal excretado es dehidroepiandrosterona.

Es debido a una exposición fetal a androgenos maternos: luteoma, quistes tecalutelnicos

O deficiencia de aromatasa placentaria o progestágenos sintéticos.

Historia materna de exposición a androgenos o progestágenos externos o virilización durante el embarazo.

# Hiperandrogenismo gestacional

# OTRAS CAUSAS

TDS testicular con cariotipo XX  
con fenotipo masculino

Por traslocación de SRY o  
duplicación del gen SOX9 que  
se expresa inmediatamente  
tras a expresión de SRY y que  
se precisa para la  
diferenciación de las células  
de Sertoli.

TDS ovotesticular  
(hermafroditismo verdadero)  
existe un sexo cromosómico XX  
con diferentes grados de  
virilización y tejido gonadal  
mixto ovárico y testicular.

Su etiopatogenia es  
desconocida

# TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL 46XY

Hiperplasia suprarrenal congénita (con déficit de andrógenos)

Se incluyen 4 defectos, los cuales son:

Déficit de P450 SCC es un déficit de andrógenos y fallo adrenal primario con déficit de glucocorticoides y mineralocorticoides.

Déficit de StAR-hiperplasia suprarrenal congénita lipolde, está dada por mutaciones en el StAR.

Es necesaria para el transporte de colesterol de la membrana externa a la interna de la mitocondria, se ha relacionado con una forma de HSC que causa pseudohermafroditismo masculino.

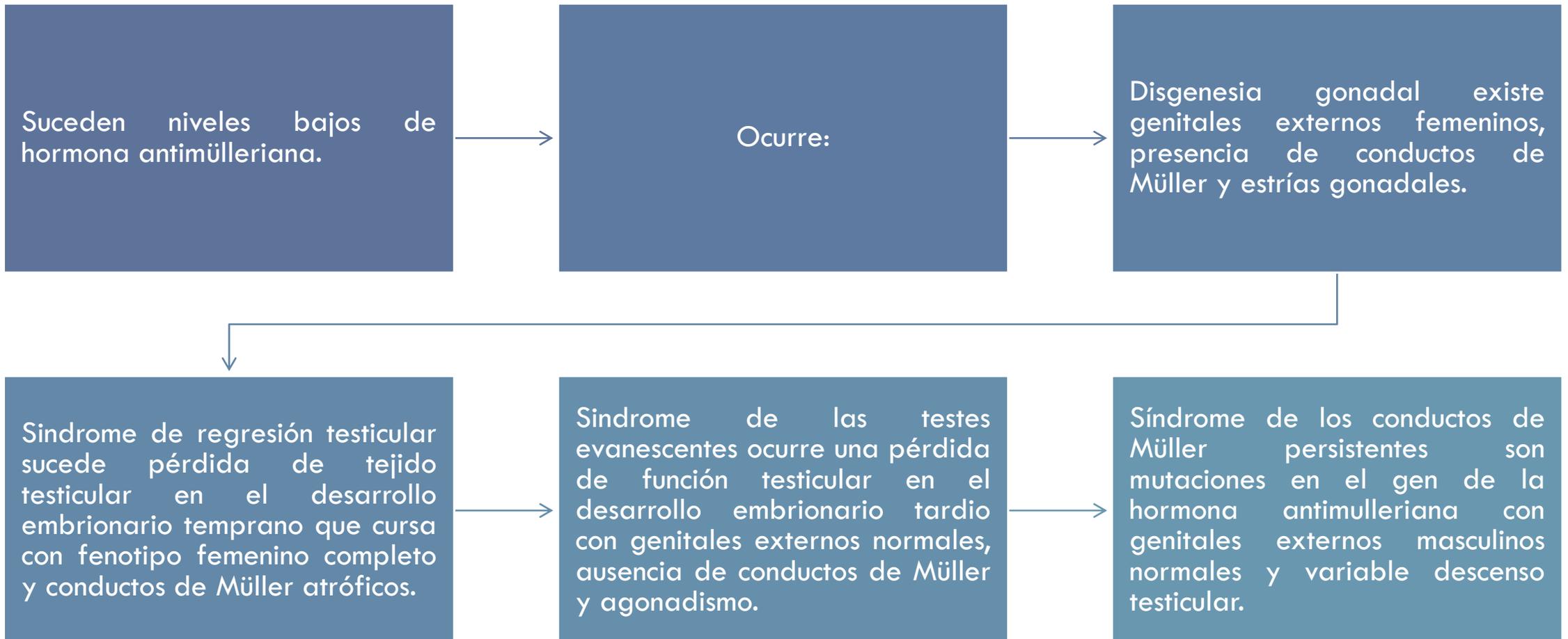
Déficit de 3- $\beta$ -  
OH-esteroide  
deshidrogenasa  
produce:

- Una elevación de 17-OH-pregnenolona y 17-OH-progesterona.
- Déficit de corticoides y mineralocorticoides.

Déficit de 17- $\alpha$ -  
hidroxilasa  
produce:

- Déficit de esteroides sexuales.
- Se acumulan corticosterona y 11-desoxicorticosterona donde causa hipertensión e hipokalemia.
- El déficit de andrógenos causa un pseudohermafroditismo en el varón e infantilismo con falta de feminización en la mujer no tratada.

# FUNCIÓN TESTICULAR ANORMAL



# SÍNTESIS ANORMAL DE ANDRÓGENOS (RESPUESTA ANORMAL DE ANDRÓGENOS AL ESTÍMULO CON HCG)

Déficit de 17- $\beta$ -hidroxiesteroldehidrogenasa tipo III, ocurren: niveles de testosterona muy bajos con androstendiona elevada.



Los varones suelen mostrar un fenotipo femenino con ausencia de estructuras müllerianas y con testículos abdominales o inguinales.



Déficit de 5- $\alpha$ -reductasa tipo II. Herencia autosómica recesiva, se presentan: testes bilaterales con formación normal de testosterona pero ausencia de conversión a dihidrotestosterona.

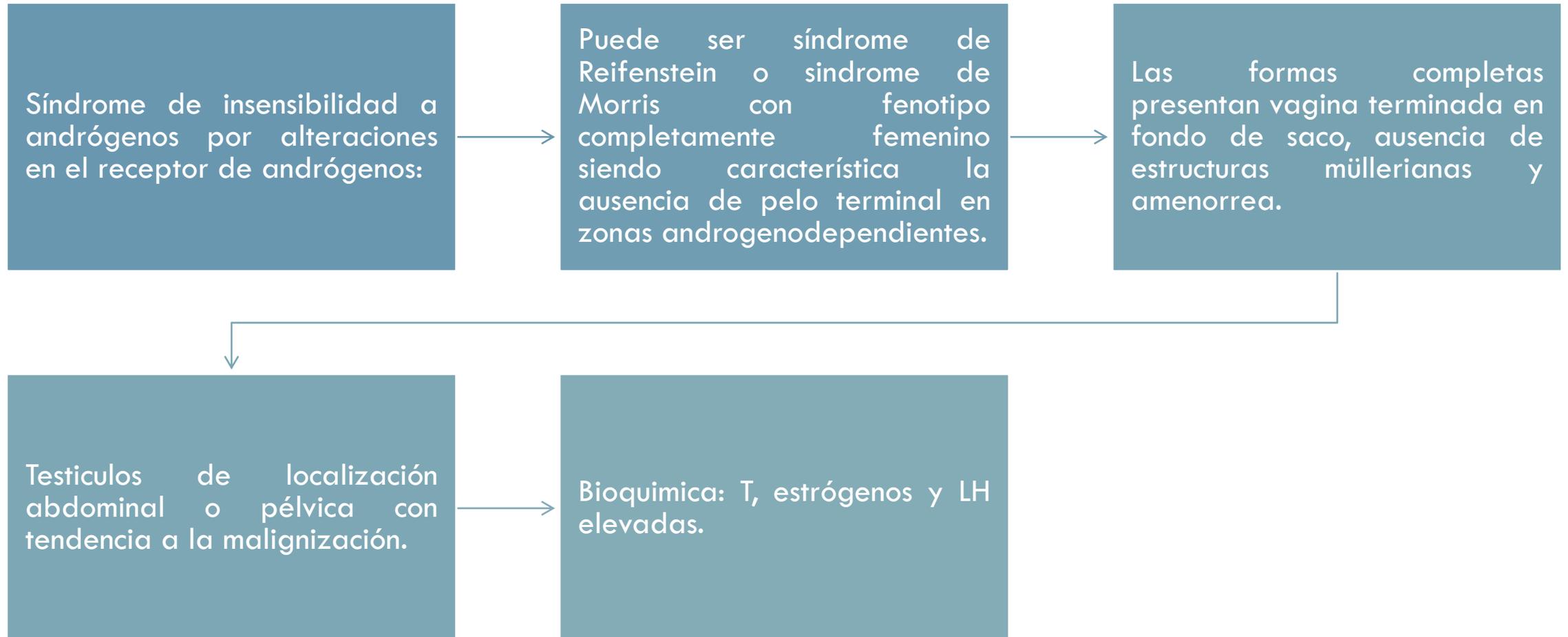


Bioquímica: LH elevada, T baja y una ausencia de respuesta a hCG.



Defectos del receptor de LH. Genitales externos predominantemente femeninos, pero carecen de estructuras müllerianas.

# RESPUESTA ANORMAL A ANDRÓGENOS CON SÍNTESIS NORMAL



## Mutaciones de la hormona antimülleriana o su receptor:

Persistencia de estructuras müllerianas con genitales externos masculinos y presencia de testes que suelen ser criptorquídicos.

Exposición fetal a fármacos como la fenitoína o el fenobarbital

# TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL DEL SEXO CROMOSÓMICO

	Síndrome de Klinefelter	
Alteración cromosómica	<p><b>47,XXY</b></p> <p>cromosoma X extra</p>	) o mosaicos 46
Gónadas	<p>Principal causa congénita de <b>hipogonadismo primario</b> (hipergonadotrófico)</p>	
Genitales externos	<p>Llegan a tener pubertad incompleta o retardada</p>	estosterona disminuida
Genitales internos		existir disminución del
Mamas	<p>Testículos firmes y pequeños</p>	de mama
Otros	<p>Infertilidad</p> <p>Fragilidad ósea</p> <p>Problemas de aprendizaje</p> <p>Talla alta</p> <p>Ginecomastia</p> <p>Riesgo relativo de 200 veces más de <b>cáncer de mama</b> que otros hombres</p> <p><b>Spotlight:</b> Tienen riesgo incrementado de padecer DM, hipotiroidismo, enfermedades autoinmunes, úlceras venosa</p>	segmento inferior
Tratamiento		idea, DM y función
		drogenizados

Alteración cromosómica

Gónadas

Genitales externos

Genitales internos

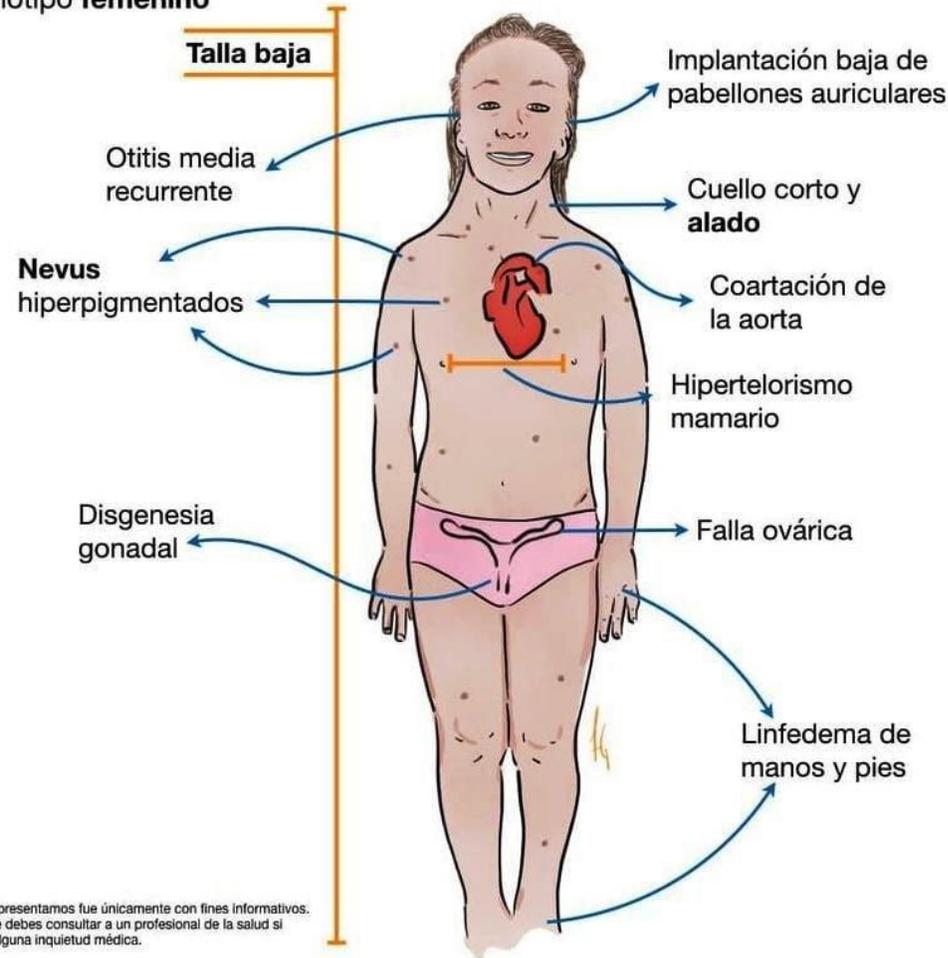
Mamas

Otros

# Síndrome de Turner

Monosomía del cromosoma X (45,X)

Afecta principalmente a pacientes de fenotipo **femenino**



grave)

X o 45X/46XY

anomalías estructurales

amenorrea primaria

culos

s y estradiol bajo

aduro

eres sexuales secundarios

ntiles

amario.

acterísticos)

edema de manos y pies,

utáneos, tórax en coraza,

a, epicontus, orejas de

baja, acortamiento del 4º

lgus, nervus múltiples

## Turner

### Otros

- Alteraciones CV, HTA y coartación de aorta.
- Malformaciones renales
- Hipoacusia neurosensorial. Otitis media crónica.
- SAOS
- Hipotiroidismo autoinmunitario (20%). DM
- Enfermedad celíaca
- Osteopenia/osteoporosis
- Alteraciones del aprendizaje.

### Tratamiento

- Inducción de feminización con estrógenos
- Talla baja: GH recombinante + oxandrolona (esteroide anabolizante)
- Resección de tejido gonadal si hay presencia de material del cromosoma y por riesgo de transformación en gonadoblastoma

## Disgenesia gonadal mixta

Alteración cromosómica

Gónadas

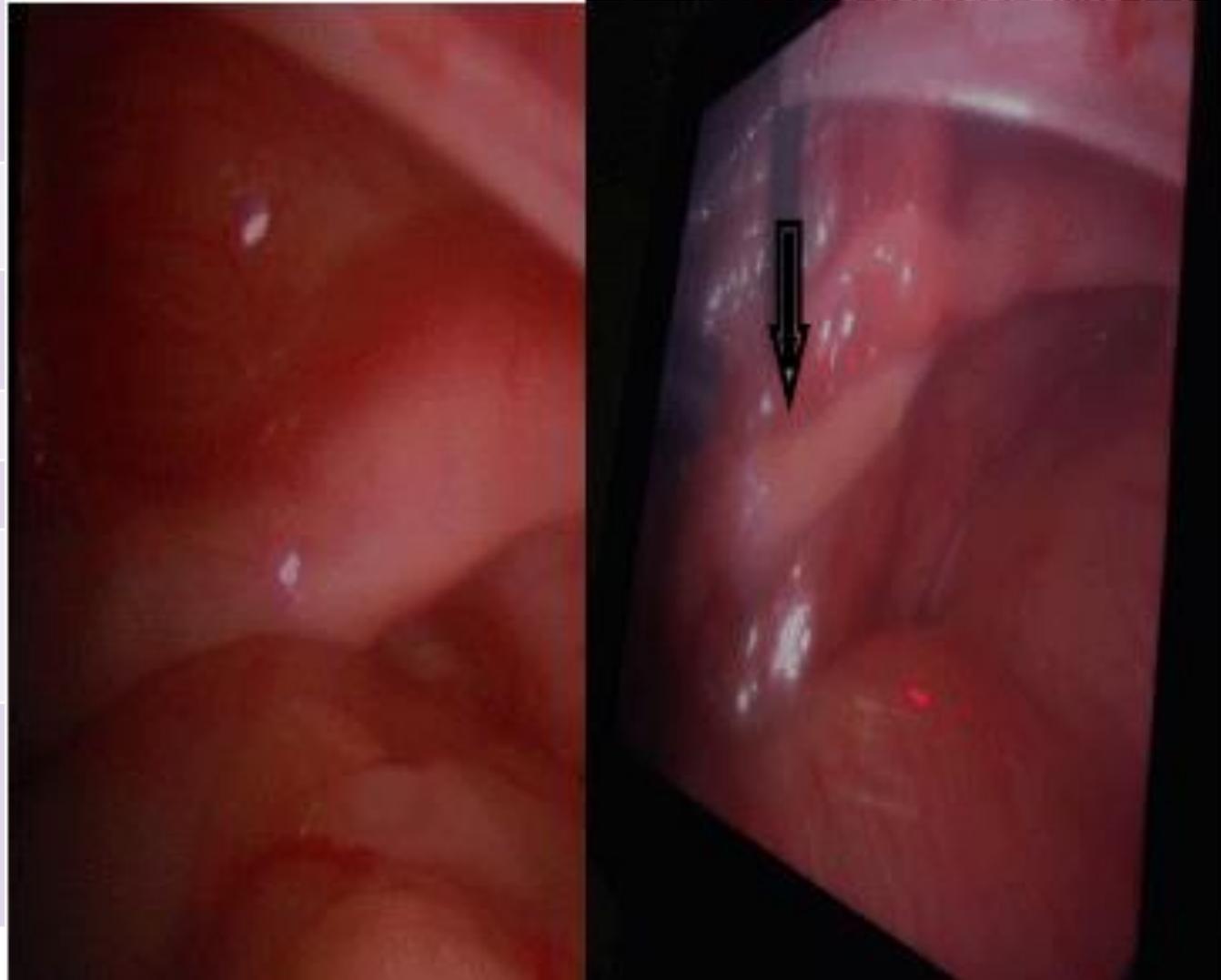
Genitales externos

Genitales internos

Mamas

Otros

Tratamiento



Disgenesia gonadal mixta 2/2 representan 45%/46XY y

ambiguos tras la HSC

gonadal contralateral

s

ler

s similares al síndrome

gonadal por riesgo de

testículos escrotales y  
estrías gonadales

# PUBERTAD PRECOZ

Es la aparición de signos de desarrollo sexual secundario en niñas antes de los 8 años y en niños antes de los 9 años.

Suele comenzar en las niñas con la aparición del botón mamario (telarquia), seguido de la pubarquia y finalmente la menarquia.

En los niños el primer signo es el incremento del volumen testicular, seguido del crecimiento peneano y finalmente la pubarquia.

## Pubertad precoz dependiente de gonadotropinas sucede:

- Con activación del eje hipotálamo-hipofisario gonadal.
- Las fases del desarrollo sexual se mantienen en el orden normal pero aparecen precozmente.

## Pubertad precoz Independiente de gonadotropinas causada por:

- Exceso de producción de esteroides sexuales (a nivel de gónadas o suprarrenales. Las fases y ritmo del desarrollo sexual pueden estar alterados.
- Si las características sexuales son acordes al género, será isosexual, y si no lo son, será una pubertad precoz contrasexual.

## Pubertad precoz incompleta aparece en:

Niñas con telarquia o pubarquia prematura aislada, que suelen ser una variante de la normalidad que no suele cursar con edad ósea acelerada.

La pubarquia precoz predispone a la existencia en el futuro de hiperinsulinismo y a un incremento en el riesgo de presentar SOP.

## Pubertad precoz dependiente de gonadotropinas:

Presentan una velocidad de crecimiento acelerada, edades óseas adelantadas a y niveles puberales de gonadotropinas y esteroides sexuales.

Entre el 80-90% de los casos son idiopáticos (especialmente en las niñas) aconteciendo diversas lesiones del SNC, por lo que es mandatoria la realización de una TC o RM craneal.

# EVALUACIÓN:

## Historia médica

- Inicio del desarrollo puberal, velocidad de crecimiento, desencadenantes (radiación, traumatismos, exposición a estrógeno/ andrógenos...), focalidad neurológica.

## Examen físico:

- Peso, talla, velocidad de crecimiento, alteraciones visuales. alteraciones dérmicas (manchas café con leche). Determinación del estadio puberal.

## Edad ósea

## Diferenciación entre origen central o periférico

- Determinación de gonadotropinas basalmente y tras estímulo con GnRH (pico de LH en casos de origen central)

# EVALUACIÓN

## Otras pruebas hormonales:

- TSH, GH en los casos de irradiación craneal previa. En pubertad precoz periférica: testosterona, estradiol. DHEA-S, 17-OH-progesterona, cortisol.

## Pruebas de imagen

- En pubertad precoz central, prueba de imagen craneal; en pubertad precoz periférica, ecografía abdominopélvica y/o testicular

# TRATAMIENTO

PP dependiente de gonadotropinas es una:

Terapia dirigida a la alteración del SNC si está presente. Si el origen es idiopático, el tratamiento depende del ritmo de progresión en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y la talla final estimada.

Si la estimación de talla es baja, se indica tratamiento con agonistas de GnRH.

PP independiente de gonadotropinas:

Tumores adrenales o gonadales: cirugía.

Tumores productores de hCG: cirugía, quimioterapia y radioterapia.

Inhibidores de la esteroidogénesis o acción de los esteroides sexuales tamoxifeno, ketoconazol, testolactona.

# COMPLICACIONES

La terapia esteroidea prolongada puede reducir la densidad mineral ósea.

Está recomendado monitorizar a niños que estén ingiriendo dosis de cortisol mayores de 20 mg/m<sup>3</sup>/día y datos clínicos de sobredosificación.