



Fundación JL Castaño
SEQC

SEQC^{ML}
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2017-2018

CASOS CLÍNICOS DE EDUCACIÓN CONTINUADA

Ed. Cont. Lab. Clin 34: 1 - 6

VARÓN DE 61 AÑOS CON AUMENTO INESPECÍFICO DE LA CPK Y DISFUNCIÓN ERÉCTIL DE 7 AÑOS DE EVOLUCIÓN.

Yolanda Pastor Murcia

Laboratorio de Análisis Clínicos. Hospital Can Misses. Ibiza.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Anamnesis

Varón de 61 años derivado a la consulta externa de Endocrinología por dislipemia en tratamiento con Tredaptive® (ácido nicotínico/laropirant) con aumento de la enzima creatina quinasa (CPK) de etiología desconocida.

El paciente presenta síndrome depresivo en tratamiento con fluoxetina y venlafaxina, es hipertenso en tratamiento con enalapril y tiene hiperplasia benigna de próstata en tratamiento con doxazosina y serenoa repens.

Hasta el 2009, el paciente se encontraba bajo seguimiento por su médico de Atención Primaria por la dislipemia y por alteraciones en las concentraciones de enzimas hepáticas y CPK sin estar asociadas a ninguna alteración patológica en el estado clínico del paciente.

Exámenes iniciales

En una primera analítica solicitada por el servicio de Endocrinología se confirmaron las concentraciones elevadas de CPK y de colesterol total, siendo normales las concentraciones de enzimas hepáticas. Además, se solicitó un estudio de enfermedades autoinmunes sistémicas (anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-ENA, anticuerpos anti-DNA y anticuerpos asociados a esclerosis sistémica) y un estudio serológico de hepatitis víricas, con resultados negativos para ambos estudios. Los resultados de esta primera analítica se recogen en la Tabla 1.

MAGNITUD	VALOR OBTENIDO 09/06/2009	VALORES DE REFERENCIA	UNIDADES
GLUCOSA	94	[55 - 110]	mg/dL
UREA	37	[10 - 50]	mg/dL
CREATININA	0,84	[0,67 – 1,2]	mg/dL
COLESTEROL	*274	[100 - 200]	mg/dL
TRIGLICÉRIDOS	*201	[50 - 200]	mg/dL
URATO	5,1	[3,5 – 7,2]	mg/dL
PROTEINA	7,1	[6,6 – 8,3]	g/dL
BILIRRUBINA	0,65	[0,3 – 1,2]	mg/dL
AST	25	[2 - 35]	U/L
ALT	20	[2 - 45]	U/L
GGT	41	[8 - 55]	U/L
CK	*394	[10 - 200]	U/L
IÓN SODIO	139,0	[136 - 146]	mmol/L
IÓN POTASIO	5	[3,5 – 5,1]	mmol/L
CALCIO	9.7	[8,8 – 10,6]	mg/dL
FOSFATO	3,8	[2,5 – 4,5]	mg/dL
HIERRO	63	[50 - 170]	µg/dL
TSH	2,2	[0,27 – 4,2]	
ENA	NEGATIVO		
ANA	NEGATIVO		
AC DNA	NEGATIVO		
AC SCL	NEGATIVO		
AC. CENTROMERO	NEGATIVO		
AC HEPATITIS B, C Y A	NEGATIVO		

Tabla 1: Resultados de la primera analítica.

Tras dos años de control de la dislipemia y de los valores de CPK por Endocrinología, en abril de 2011, se decide consultar el caso con el servicio de Medicina Interna, quienes no dan importancia a la elevación de la enzima. La endocrinóloga vuelve a citar al paciente a los 6 meses. Los resultados de la analítica se recogen en la Tabla 2.

MAGNITUD	VALOR OBTENIDO 05/04/2011	VALORES DE REFERENCIA	UNIDADES
GLUCOSA	104	[55 - 110]	mg/dL
UREA	32	[10 - 50]	mg/dL
CREATININA	0,76	[0,67 – 1,2]	mg/dL
COLESTEROL	*274	[100 - 200]	mg/dL
TRIGLICÉRIDOS	*201	[50 - 200]	mg/dL
COLESTEROL HDL	72	[35 - 100]	mg/dL
COLESTEROL LDL	137	[45 - 190]	mg/dL
URATO	4,7	[3,5 - 7,2]	mg/dL
PROTEINA	7,5	[6,6 – 8,3]	g/dL

BILIRUBINA	0,65	[0,3 – 1,2]	mg/dL
AST	31	[2 - 35]	U/L
ALT	26	[2 - 45]	U/L
GGT	32	[8 - 55]	U/L
PAL	56	[30 - 120]	U/L
LDH	415	[208 - 450]	U/L
CK	*466	[10 - 200]	U/L
IÓN SODIO	139,0	[136 - 146]	mmol/L
IÓN POTASIO	4,6	[3,5 - 5,1]	mmol/L
CALCIO	9,01	[8,8 - 10,6]	mg/dL
FOSFATO	2,9	[2,5 - 4,5]	mg/dL
HIERRO	90	[50 - 170]	µg/dL
TSH	2,280	[0,27 – 4,2]	µUI/mL
T4 LIBRE	0,80	[0,75 – 2,4]	ng/dL

Tabla 2: Resultados de la analítica de Abril de 2011.

En noviembre de 2011, el paciente acude de nuevo a la consulta de endocrinología. En la analítica se observa un importante incremento de la concentración de CPK (897 U/L) acompañado de sintomatología de dolor muscular.

Bajo esta situación, se revisa el caso de nuevo con Medicina Interna quienes, en esta ocasión, sí que recomiendan la retirada del tratamiento hipolipemiente con Tredaptive®, considerándolo como posible responsable de los valores elevados de CPK.

Antes de tomar la decisión de suspender el tratamiento, se realiza una revisión del histórico del paciente encontrando concentraciones elevadas de CPK (386 U/L; VR: 10 – 200 U/L) en el 2005 previas al tratamiento con hipolipemiantes). Estos datos hacen replantearse la responsabilidad, por parte del Tredaptive®, del incremento de la concentración de esta enzima. A pesar de ello, la endocrinóloga decide suspender igualmente el tratamiento y volver a citar al paciente junto con una nueva analítica transcurridos dos meses. Como tratamiento sustitutivo se le receta al paciente aceite de onagra para controlar su concentración de colesterol.

En febrero del 2012, se observa un descenso de la concentración de CPK (275 U/L), pero dada la persistencia de valores fuera del rango de normalidad sin tratamiento hipolipemiente y el incremento de las concentraciones de colesterol total y de colesterol LDL, se decide incorporar un nuevo hipolipemiente, ezetimiba, para el tratamiento de la dislipemia. Se le da una nueva cita de control a los dos meses.

En abril del 2012, se observa un descenso de la concentración de colesterol total posiblemente gracias a la incorporación de la ezetimiba. La concentración de CPK sigue apareciendo fuera del intervalo de normalidad.

Llama especialmente la atención el valor de tiroxina libre (T4L) por debajo del rango de normalidad (0,62 V.R [0,75 – 2,4]). En pacientes dislipémicos se recomienda el control de la

función tiroidea, por lo que se solicita este estudio con cierta periodicidad. Los resultados se recogen en la Tabla 3.

MAGNITUD	VALOR OBTENIDO 10/04/2012	VALORES DE REFERENCIA	UNIDADES
GLUCOSA	85	[55 - 110]	mg/dL
UREA	38	[10 - 50]	mg/dL
CREATININA	0,79	[0,67 - 1,2]	mg/dL
COLESTEROL	*229	[100 - 200]	mg/dL
TRIGLICÉRIDOS	91	[50 - 200]	mg/dL
COLESTEROL HDL	63	[35 - 100]	mg/dL
COLESTEROL LDL	148	[45 - 190]	mg/dL
URATO	5,0	[3,5 - 7,2]	mg/dL
PROTEINA	7,3	[6,6 - 8,3]	g/dL
BILIRUBINA	0,43	[0,3 - 1,2]	mg/dL
AST	19	[2 - 35]	U/L
ALT	20	[2 - 45]	U/L
GGT	* 89	[8 - 55]	U/L
PAL	67	[30 - 120]	U/L
LDH	316	[208 - 450]	U/L
CK	*219	[10 - 200]	U/L
IÓN SODIO	141	[136 - 146]	mmol/L
IÓN POTASIO	9,1	[3,5 - 5,1]	mmol/L
CALCIO	9,01	[8,8 - 10,6]	mg/dL
FOSFATO	4,4	[2,5 - 4,5]	mg/dL
HIERRO	42	[50 - 170]	µg/dL
TSH	2,810	[0,27 - 4,2]	µUI/mL
T4 LIBRE	*0,62	[0,75 - 2,4]	ng/dL

Tabla 3: Resultados de la analítica realizada en Abril de 2012.

Para confirmar dicho resultado, el médico solicita una nueva analítica a los cuatro meses.

En agosto, se confirma la concentración baja de T4L. A raíz de este hallazgo, se realizó una revisión más exhaustiva de la historia clínica del paciente, la cual reveló que en 2008 fue derivado a la consulta de Urología por presentar disfunción eréctil. Para el estudio de esta disfunción se le solicitó una analítica cuyos resultados se recogen en la Tabla 4.

MAGNITUD	VALOR OBTENIDO 26/05/2008	VALORES DE REFERENCIA	UNIDADES
PSA	0,247	[0 - 4]	ng/mL
FSH	1,5	[0,95 - 11,95]	mU/mL
LH	0,6	[0,57 - 12,07]	pg/mL
TESTOSTERONA TOTAL	*0,19	[2,20 - 10,20]	ng/mL
PROLACTINA	* 20,2	[4,04 - 15,2]	ng/mL

Tabla 4: Resultados de la analítica realizada en Mayo de 2008.

En la historia clínica del paciente no se disponía de información clínica relacionada con el seguimiento de la disfunción eréctil y las concentraciones bajas de testosterona. Se asume que desde entonces no se habían vuelto a revisar estos valores. En Urología le trataron la disfunción eréctil con Viagra®.

Se consulta al paciente quien asegura continuar padeciendo disfunción eréctil y pérdida de libido desde hace 7 años.

Esta sintomatología, más la confirmación de las concentraciones bajas de T4L y testosterona por debajo de su rango de normalidad, obligan a realizar un estudio bioquímico hormonal completo para descartar un posible panhipopituitarismo e hipotiroidismo secundario. La analítica se realizó dos meses después y los resultados se recogen en la Tabla 5.

MAGNITUD	VALOR OBTENIDO 24/10/2012	VALORES DE REFERENCIA	UNIDADES
TSH	2,440	[0,27 – 4,2]	μUI/mL
T4 LIBRE	*0,65	[0,75 – 2,4]	ng/dL
FSH	1,4	[0,95 – 11,95]	mU/mL
LH	*0,5	[0,57 – 12,07]	pg/mL
ESTRADIOL	*<5	[11 – 44]	ng/mL
TESTOSTERONA TOTAL	*0,17	[2,20 - 10,20]	ng/mL
PROLACTINA	*17,1	[4,04 – 15,2]	ng/mL
PROLACTINA -20	*18,73	[4,04 – 15,2]	ng/mL
CORTISOL	12,68	[6,2 – 19,4]	μg/dL
ACTH	*<5	[1 - 46]	pg/mL
SOMATOMEDINA C (IGF 1)	89,5	[64 – 225]	ng/mL
SOMATOTROPINA (HGH)	0,06	[0,05 – 7,4]	ng/mL

Tabla 5: Resultados de la analítica realizada en Octubre de 2012.

Ante el hallazgo de concentraciones bajas de LH, estradiol, testosterona, T4 libre, y ACTH, se decide solicitar una Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y una campimetría de Goldman. Los resultados de la campimetría fueron normales. En la RMN se observó un adenoma hipofisario con extensión a senos cavernosos y cranealmente desplazando al quiasma óptico de 28*22*30 cm. Las imágenes de la RMN se muestran en la Figura 1.

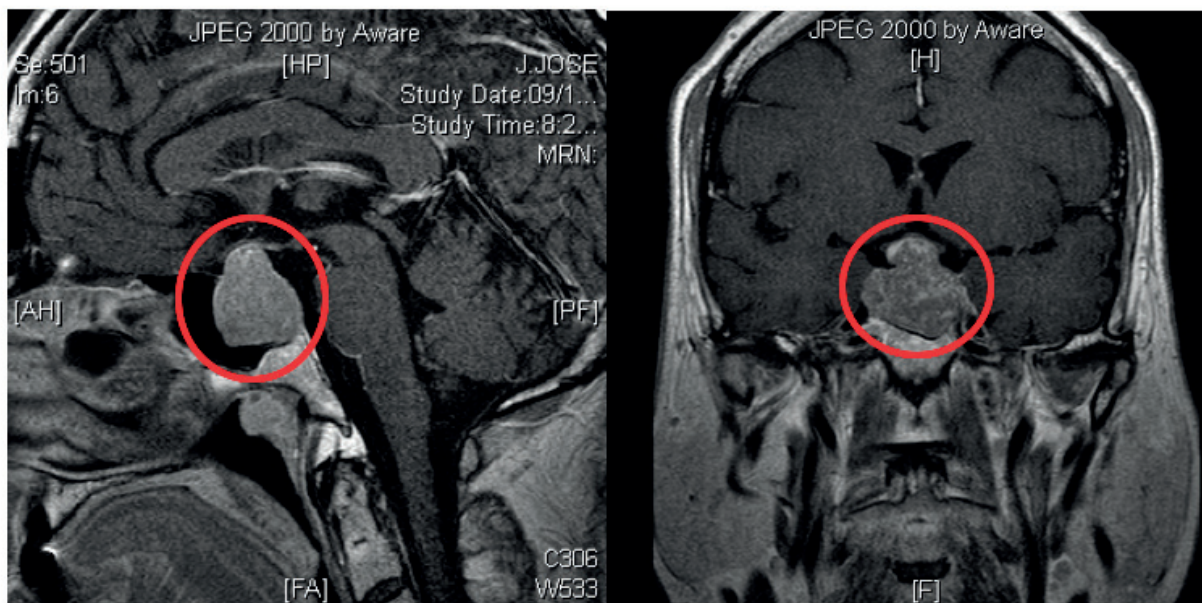


Figura 1: Imágenes de la RMN con contraste de gadolinio.

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi , R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, A. Merino, A. Moreno, A. Peña, N. Rico, M. Rodríguez (*Presidente*), MC. Villà.

ISBN 978-84-697-4016-3 – Octubre 2017 (recibido para publicación Junio 2017).

RESOLUCIÓN DEL CASO

Diagnóstico final

En la Resonancia Magnética Nuclear con contraste de gadolinio se evidencia un **adenoma hipofisario**. A raíz de estos resultados se realiza una exploración física al paciente el cual niega cefalea, polidipsia y poliuria, signos necesarios para descartar una posible alteración de la neurohipófisis dentro del contexto de la presencia de un adenoma.

El estudio bioquímico hormonal que se muestra en la Tabla 5 evidencia la alteración de todos los ejes hipotálamo-hipófisis-glándula efectora. En vista de la existencia de concentraciones bajas de las hormonas hipofisarias LH y ACTH, y de las hormonas periféricas testosterona, estradiol y T4 libre, además de la GH en el límite bajo de normalidad, se confirma, apoyado por los resultados de la RMN, el panhipopituitarismo con hipogonadismo hipogonadotropo, insuficiencia suprarrenal secundaria e hipotiroidismo secundario debido a un adenoma hipofisario.

Para la evaluación del nivel de defecto en el estudio del hipogonadismo, las concentraciones de gonadotropinas (FSH y LH) son cruciales. En nuestro caso, partiendo de una testosterona baja (hipogonadismo) y al presentar valores bajos de LH, podemos tipificar este hipogonadismo como hipogonadotropo, es decir, el hipogonadismo tiene su origen en la hipófisis.

El paciente presenta una concentración de T4 libre baja con una TSH normal, lo que refleja la presencia de hipotiroidismo secundario.

La concentración elevada de prolactina sugiere la existencia de compresión del tallo hipofisario por parte del adenoma.

Al diagnóstico de insuficiencia suprarrenal secundaria se llegó gracias a las concentraciones de ACTH indetectables en un contexto de panhipopituitarismo a pesar de presentar concentraciones normales de cortisol. Por este motivo no se realizaron pruebas dinámicas confirmatorias como la prueba de tolerancia insulínica (de elección). No obstante, ante estas concentraciones, la mayoría de guías recomiendan hacer pruebas dinámicas para poder establecer el diagnóstico definitivo.

Se informa al paciente de los hallazgos y se decide comentar el caso en sesión médico-quirúrgica para valorar una posible intervención quirúrgica. Mientras tanto, se inicia tratamiento con testosterona.

Finalmente en abril de 2013 se realiza una intervención quirúrgica mediante exéresis de lesión hipofisaria vía endoscópica trans-nasal trans-esfenoidal.

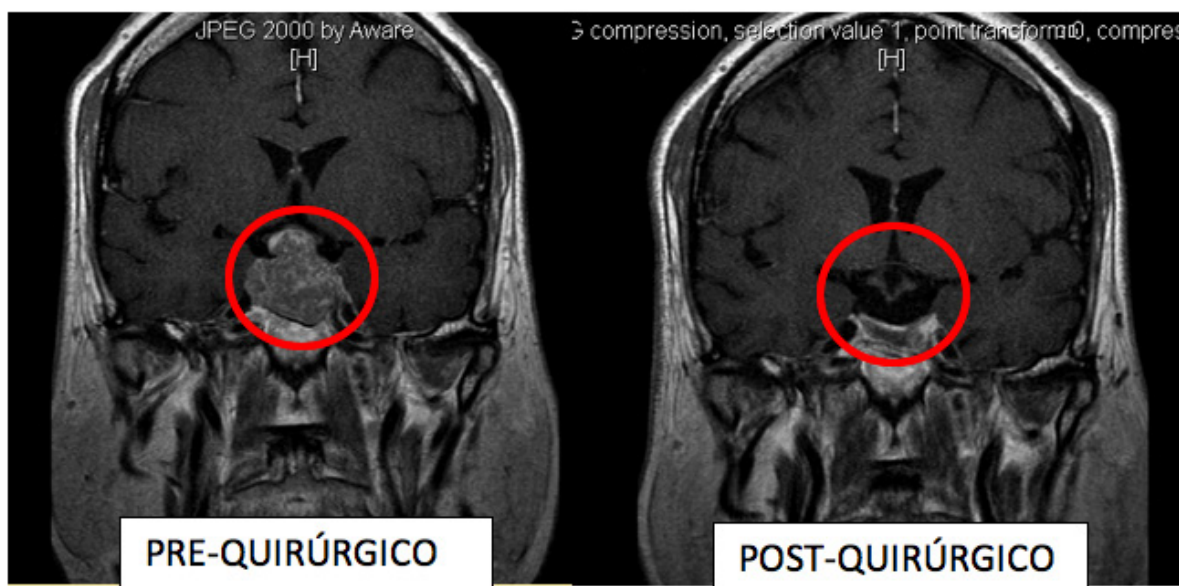


Figura 2: Resultado de la intervención quirúrgica.

Resultados anatómo-patológicos de la biopsia de la hipófisis:

Diagnóstico: Adenoma de hipófisis.

- Inmunohistoquímica para GH, Prolactina, ACTH, FSH, LH son negativas. Esto clasifica al adenoma como "no funcionante".
- Inmunotinción para P-53 es negativa. Este resultado se asocia a una ausencia de mutación en el gen supresor p53 (regulador negativo esencial en el control de la proliferación celular).
- El índice de proliferación celular (Ki-67) es de aproximadamente un 3%, este dato clasifica el adenoma como no invasivo.

Estos hallazgos son compatibles con un macroadenoma hipofisario, no funcionante, grado I de la OMS.

Tratamiento actual

- **Eje tirotrópico:** El hipotiroidismo secundario se trató con Eutirox®.
- **Eje gonadotrópico:** El hipogonadismo hipogonadotrópico se trató con Testex® IM, testosterona cada 21 días.
- **Eje corticotrópico:** La insuficiencia suprarrenal secundaria se trató con Hidroaltesona.
- **Eje somatotrópico:** El déficit de GH no está siendo tratado en este paciente debido a la presencia de restos tumorales.
- **La hipertensión arterial** se trató con Enalapril.
- **La dislipemia** se trató con Ezetimiba.

- La **hiperplasia benigna de próstata** se trató con *Serenoa repens*.
- El **síndrome depresivo** se trató con Venlafaxina.

Seguimiento del paciente

El paciente acude a revisiones periódicas a la consulta de Endocrinología (control del tratamiento sustitutivo hormonal, revisión de la evolución del adenoma y control de la dislipemia), Oftalmología (evaluaciones periódicas del campo visual y la agudeza visual) y Urología (control de la próstata y la disfunción eréctil).

Pruebas de imagen de control:

A las 24 horas de la intervención se le realizó un TAC craneal en el que no se observaron complicaciones. El adenoma en ese momento tenía un tamaño de 17*7*17mm. Al año, se realizó una RMN donde el adenoma se había reducido a un tamaño de 8*8*8* mm. El tamaño fue reduciéndose progresivamente tras la cirugía conforme la inflamación de la zona iba disminuyendo. Con el tamaño actual las guías recomiendan un seguimiento mediante una RMN anual hasta completar un período de 5 años y posteriormente de forma bianual.

Se han realizado dos campimetrías desde la intervención del paciente y un estudio de fondo de ojo.

Resumen de la evolución de las concentraciones hormonales del paciente.

- En cuanto al **eje lactotrope**, las concentraciones de prolactina después de la intervención quirúrgica disminuyeron hasta hacerse prácticamente indetectables. El adenoma ha dejado de comprimir el tallo y en consecuencia ya no existe supresión de la inhibición fisiológica de las neuronas dopaminérgicas procedentes del hipotálamo sobre la producción de prolactina.
 - **El eje somatotrope**: Tras la exéresis del tumor, las concentraciones de GH están totalmente suprimidas y su efector, la IGF-1, mantiene concentraciones por debajo del rango de referencia de forma generalizada.
 - **El eje gonadotropo**: Las concentraciones de gonadotropinas (LH y FSH) se han mantenido desde la intervención prácticamente indetectables y las concentraciones de testosterona han ido oscilando como consecuencia de los ajustes del tratamiento con testosterona intramuscular.
 - **Eje tirotrope**: Los valores de TSH no sirven para monitorizar ni el estado ni el tratamiento del paciente, para eso se utiliza la T4 libre que como observamos en la tabla 6, durante los dos últimos años presenta concentraciones por debajo del rango de referencia. El objetivo terapéutico del tratamiento del hipotiroidismo
-

secundario es mantener la concentración de la T4 libre en el tercio superior del rango de referencia por lo tanto el paciente necesitaría un ajuste de dosis.

- Eje corticotropo:** La ACTH se ha mantenido dentro del rango de referencia hasta la última analítica lo que podría sugerir una secreción residual por parte de la hipófisis. Sin embargo, las concentraciones de cortisol sérico han ido oscilando entre el rango de normalidad y por debajo de este. El paciente se encuentra en tratamiento con hidroaltesona (un análogo del cortisol), esto puede explicar algunas de las oscilaciones de cortisol y la concentración indetectable de ACTH de la última analítica que se podría haber visto suprimida por un aumento de cortisol. Además, ante situaciones de estrés también pueden verse alteradas las concentraciones de esta hormona. Para la monitorización del tratamiento no se consideran de utilidad los niveles hormonales.

Los resultados desde 2011 hasta 2016 se recogen en la Tabla 6.

FECHA	EJE LACTOTROPO		EJE SOMATOTROPO		EJE GONADOTROPO				EJE TIROTROPO			EJE CORTICOTROPO		
	PROLACTINA ng/ml	PROLACTINA -20 ng/ml	HGHG ng/ml	IGF-1 ng/ml	FSH mU/ml	LH pg/ml	TESTOSTERONA ng/ml	ESTRADIOL ng/ml	TSH μUI/ml	FT4 ng/dL	FT3 pg/ml	ACTH pg/ml	CORTISOL μg/dL	
	4,04 - 15,2	4,04 - 15,2	0,05 - 7,4	81 - 200	0,9 - 11,9	0,6 - 12	2,20 - 10,20	11 - 44	0,27 - 4,2	0,75 - 2,4	1,71 - 3,71	1 - 46	6,2 - 19,4	
ANÁLISIS PRE-QUIRÚRGICOS	05/04/2011								2,28	0,8				
	24/11/2011								2,45	0,84				
	02/02/2012								2,81	0,62				
	16/08/2012								2,81	0,65				
	24/10/2012	17,1		0,06	89,5	1,4	0,5	0,17	<5	2,44	0,65	<5	12,68	
	17/12/2012	22,3	22,02	0,09	93,8							20,9	12,33	
ANÁLISIS POST-QUIRÚRGICOS	07/05/2013	<0,5	0,359	<0,05	98	1,1	0,3	0,13	5,6	0,232	1,2	13,7	3,71	
	14/06/2013	<0,5				1,1	0,84	0,2	37,43	0,178	1,24		6,31	
	23/09/2013			<0,05	84,9	0,7	0,3	9,36	72,75	0,123	1,08	15,9	6,3	
	27/11/2013			<0,05	88,9		<0,1	5,36	43,38	0,247	0,836	2,29	11,3	5,55
	08/01/2014			<0,05	65,3	0,6	<0,1	1,8	12,68	0,23	0,855	2,59	18,9	5,71
	21/05/2014	0,73	0,77	<0,05	58	0,6	<0,1	8,32	66,02	0,357	0,811		13,6	13,6
	06/08/2014	0,54		<0,05	71,7	0,8	0,23	12,39	72,01	0,305	1,01		15,7	8,38
	18/12/2014			<0,05	79,1	0,7	0,24	1,64	6,17	0,487	0,886			
	17/04/2015	*0,96	*1,06	<0,05		<0,1		10,92	74	0,35*	0,69*			
	10/06/2015								0,328*	0,71*				
	31/07/2015			<0,05	97,4	<0,1	<0,5	3,79	25	0,411*	0,72*			
	17/12/2015			<0,05	87,4	<0,1	<0,5	2,04	12	0,36*	0,72*	15,9	7,5	
	18/05/2016	*0,97		<0,05	67,9	<0,1	<0,5	22,19	90	0,383*				4,9
	16/08/2016	*<0,6				<0,1	<0,5	1,81		0,342*	0,70*			5,1
09/11/2016			<0,05	83,1	<0,1	<0,5	21,17		0,391*	0,69*	<5		12,68	

*TSH VR:[0,350 - 4,940] Modificados por cambio de metodología analítica

*T4L VR: [0,7 - 1,8] Modificados por cambio de metodología analítica

*Prolactina VR: [4,79 - 23,30] Modificados por cambio de metodología

Tabla 6: Evolución de resultados desde el diagnóstico del adenoma hasta la actualidad.

Revisando la última analítica del paciente se observa que los resultados por debajo del límite inferior del rango de referencia de la mayoría de hormonas y sus efectores, confirman que el panhipopituitarismo se mantiene. La función hipofisaria, raramente se recupera tras la extirpación del adenoma.

En la analítica se observa la presencia de una concentración de testosterona elevada, esto probablemente es debido a que la extracción de sangre se realizó muy próxima en

el tiempo a la inyección intramuscular de Testex® (testosterona), en este caso no sería valorable. Los pacientes que llevan este tratamiento deben ser monitorizados a mitad del intervalo de la dosis.

También siguen apareciendo concentraciones de T4L por debajo del rango de normalidad lo cual refleja que la terapia sustitutiva con levotiroxina no está siendo del todo efectiva.

Por último se observan concentraciones indetectables de ACTH sin verse alterados las concentraciones de cortisol, probablemente debido al tratamiento sustitutivo con Hidroaltesona®.

ADENOMAS HIPOFISARIOS

Los adenomas hipofisarios son tumores generalmente benignos de lento crecimiento que se originan de las células que forman parte de la glándula de la hipófisis. Suponen entre el 10 y el 15 % de los tumores cerebrales diagnosticados y son la tercera causa más frecuente de neoplasias intracraneales.

Según su tamaño podemos diferenciarlos en microadenomas (< 10mm de diámetro) o macroadenomas (>10mm). También se clasifican en funcionantes (72 – 86 %) (Secreción excesiva de alguna hormona específica con determinada actividad) o no funcionantes (14 – 28 %) (No producen una secreción excesiva).

Adenomas no funcionantes de la hipófisis

Etiopatogenia.

Son tumores monoclonales generalmente benignos formados por células epiteliales neoplásicas de la hipófisis anterior. La mayoría se expresan clínicamente como macroadenomas (96 %). Los más frecuentes son los gonadotropinomas.

Manifestaciones clínicas

La ausencia de hipersecreción hormonal es una de las causas que pueden retrasar el diagnóstico de estos tumores, hasta que el hallazgo incidental, generalmente en una exploración radiológica (en esos casos adquieren el nombre de incidentalomas), o la clínica por compromiso de espacio (efecto masa o compresivo) acaban desembocando en su diagnóstico.

- Síntomas oftalmológicos: Más frecuentes (60 %). Generalmente se manifiesta como hemianopsia bitemporal por compresión de fibras neuronales del quiasma óptico.
 - Síntomas neurológicos: Principalmente cefalea. Por aumento de la presión intracraneal.
-

- **Síntomas hormonales:** Se produce hipopituitarismo debido al efecto compresivo sobre la adenohipófisis y/o sobre el tallo hipofisario. En este último se bloquea el transporte de dopamina y deja a la hipófisis anterior sin el efecto inhibitorio del hipotálamo por lo que puede aparecer hiperprolactinemia, la cual generalmente no supera valores de 100 ng/mL. Las células gonadotropas son muy sensibles a las agresiones y a menudo la deficiencia de gonadotropinas es la primera o única manifestación de lesión hipotálamo-hipofisaria.

Diagnóstico

El diagnóstico de los adenomas hipofisarios se realiza de forma multidisciplinar, es decir, participan endocrinólogos, oftalmólogos, radiólogos y analistas clínicos.

- **Historia clínica y exploración física:**

Evaluación en búsqueda de signos físicos o enfermedades relacionadas con el hipopituitarismo. Adicionalmente, habrá que hacer una evaluación del campo visual (Campimetría de Goldman), evaluación de la agudeza visual y el estudio de fondo de ojo.

- **Pruebas de imagen:**

La resonancia magnética (RM) con contraste de gadolinio centrada en la hipófisis es, actualmente, la técnica de elección. Con esta técnica podemos delimitar la naturaleza y la extensión de la lesión.

- **Evaluación endocrinológica:**

Todos los adenomas hipofisarios deben ser evaluados sobre su funcionalidad para ello habrá que descartar tanto hipersecreción como hiposecreción.

En este punto, vamos a centrarnos principalmente en el estudio de la sospecha de hiposecreción.

Los pacientes con hiposecreción hormonal generalizada de la hipófisis, presentan hipopituitarismo. El hipopituitarismo es el síndrome clínico que resulta de la hipofunción de la hipófisis anterior (adenohipófisis) y/o de la posterior (neurohipófisis). Se diagnostica mediante la determinación de la concentración de hormonas hipofisarias y periféricas. Puede deberse a la alteración de la glándula hipofisaria o del hipotálamo, pero en cualquiera de los dos casos se produce una disminución parcial o total de la secreción de una o varias hormonas hipofisarias, lo que conlleva la hipofunción de sus órganos diana.

Ante sospecha de hipopituitarismo se recomienda la solicitud de las siguientes pruebas:

- Cortisol a las 8:00 a.m y ACTH.
 - TSH y T4L.
 - LH, FSH y Testosterona (hombres) o estradiol (mujeres). Subunidad alfa.
-

- Prolactina.
- IGF-1 y GH.
- Pruebas dinámicas para confirmar la integridad de los ejes suprarrenal y de la GH (de elección: prueba de tolerancia a la insulina (ITT)).

Eje corticotropo: se debe determinar el cortisol basal a las 8-9 a.m.

- Un cortisol basal < 3 µg/dl es indicativo de insuficiencia suprarrenal.
- Un cortisol basal entre 3 y 18 µg/dl necesita pruebas dinámicas para evaluar la reserva hipofisaria de ACTH.

La determinación de la ACTH es importante para realizar un diagnóstico diferencial de la insuficiencia adrenal. Si es primaria, la ACTH usualmente estará por encima de 100 pg/mL.

Eje tirotrópico: el hipotiroidismo central se diagnostica cuando la concentración de tiroxina libre se encuentra disminuida y la concentración de TSH baja o inapropiadamente normal.

Eje gonadotrópico:

- Mujeres postmenopausicas: la ausencia de elevación de FSH y/o LH junto a un estradiol bajo confirma el diagnóstico de hipogonadismo secundario.
- Mujeres en edad fértil: La combinación de oligomenorrea con estradiol bajo y FSH y/o LH normal o bajas nos daría el diagnóstico.
- Hombres: Testosterona baja con FSH y/o LH bajas o inapropiadamente normales también nos darían el diagnóstico.

Hormona de crecimiento: La GH se secreta de forma variable durante el día por lo que su medición en condiciones basales no es de utilidad cuando se sospecha de deficiencia. En su lugar, se utiliza el IGF-1, factor de crecimiento sintetizado a nivel hepático y dependiente de GH. La realización de pruebas dinámicas para evaluar las concentraciones de GH estaría bajo el criterio del endocrinólogo.

ADH: En presencia de polidipsia y poliuria generalmente hay que proceder a la realización de un test de restricción hídrica para confirmar o descartar el diagnóstico de diabetes insípida.

Tratamiento

El tratamiento óptimo de un adenoma hipofisario depende de múltiples factores y una correcta interpretación de cada paciente de forma individual. Es necesario tener en cuenta la producción excesiva de hormonas (si existiese), el tamaño del tumor, cuán invasivo sea y la edad y la salud del paciente.

La cirugía, el tratamiento farmacológico y la radioterapia solos o en combinación, son los pilares terapéuticos para tratar los adenomas de hipófisis y retornar los niveles hormonales a la normalidad.

- **Quirúrgico:** Primera línea de tratamiento para macroadenomas no funcionantes.
- **Tratamiento sustitutivo hormonal. Monitorización.**

Los déficits hormonales de la adenohipófisis generalmente se sustituyen administrando las hormonas de las glándulas diana, en lugar de las hormonas hipofisarias o hipotalámicas (que son las realmente deficitarias), excepto en el caso de la GH, y las gonadotropinas, si se busca conseguir fertilidad.

Tratamiento del déficit de ACTH (eje corticotropo): Se va a tratar con hidroaltesona, un análogo sintético del cortisol. Para la monitorización del tratamiento sustitutivo con hidroaltesona, se acepta que los datos clínicos como la tensión arterial y la analítica general son más útiles que los valores hormonales

Tratamiento para el déficit de TSH (eje tirotrópico): Se suplementa con levotiroxina.

El objetivo terapéutico del tratamiento de reemplazo es una T4L sérica en el tercio superior del intervalo de referencia.

La dosis sustitutiva requerida habitualmente suprime la TSH por debajo de 0,1 $\mu\text{U/mL}$, por este motivo, la concentración de TSH no tiene gran valor a la hora de monitorizar el tratamiento.

Tratamiento sustitutivo para el déficit de hormonas gonadotropas (eje gonadotropo):
Esteroides gonadales: La primera valoración se efectuará a los 3-4 meses tras el inicio del tratamiento.

- En mujeres premenopáusicas: Tratamiento cíclico con estrógenos y progestágenos si las menstruaciones no se reanudan.
- En los varones, se deberá valorar la función eréctil y la concentración sérica de testosterona antes de instaurar el tratamiento.

Consideraciones especiales en cuanto al tratamiento sustitutivo con testosterona:

Los posibles efectos adversos de la testosterona y sus análogos son la eritrocitosis, sobre todo en varones mayores de 50 años (que deberá controlarse cada 6-12 meses con el análisis del hematocrito), el acné, la ginecomastia y muy rara vez la hipertrofia o el edema de la próstata. El tratamiento puede acentuar el crecimiento de un carcinoma prostático existente, o despertar un cáncer prostático latente, por lo tanto se recomienda, cada 6 meses, realizar un tacto rectal y una determinación del antígeno prostático específico (PSA).

Tratamiento sustitutivo para déficit de la hormona del crecimiento (eje somatotropo):

Se utiliza GH recombinante (rhGH). La monitorización de la dosis se basa en la cifra de IGF-1 sérica circulante (que conviene mantener en la zona media o baja del rango de normalidad correspondiente a la edad y sexo del paciente), la mejoría de la calidad de vida y del índice cintura-cadera, y la ausencia de efectos secundarios (síndrome del túnel carpiano, edemas, etc.)

• Radioterapia

Indicada para prevenir y tratar recurrencias y para disminuir el tamaño de persistencias residuales postquirúrgicas.

Tratamiento primario de grandes tumores difíciles de extirpar completamente para que no produzcan compromiso visual (aunque la mayoría de autores no lo aconsejan).

BIBLIOGRAFÍA

Aguirre A, Luna M, Reyes Y, Gómez-Pérez R y Benitez I. Diagnóstico y manejo de la insuficiencia adrenal. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2013; 11(3):157-167.

Álvarez Castro P, Isidro M.L, Carro M y Cordido F. Hipopituitarismo. Guía Fisterra. Elsevier 2016.

Arango C, Campuzano G y Latorre G. Pruebas dinámicas en endocrinología: insuficiencia adrenal. *Medicina & Laboratorio* 2009; 15: 211-231.

Escalante C, Lara M, Gómez-Pérez R, Briceño Y. Diagnóstico y manejo del hipogonadismo masculino. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab.* 2015; 13 (2): 100-112.

García-Manzanares A, Gonzalo I, Gil N y Álvarez J. Adenomas no funcionantes de la hipófisis. *Medicine* 2016; 12(15):850-6.

García-Mayor R-V. Diagnóstico del déficit de hormona de crecimiento en el adulto. *Endocrinol Nutr.* 2005; 52(5):193-8.

Gil Sanz A, Moreno E, Obiol G, Zugasti A, Català M, Lucas T, Páramo C, Picó A, Torres A, Tortosa F, Varela C y Villabona C. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de los tumores hipofisarios no funcionantes y gonadotropinomas. *Endocrinol Nutr.* 2006; 53(1):13-8.

Gilsanz A, Picó A, Torres E y Varela C. Guía clínica del manejo de la deficiencia de hormona de crecimiento en el adulto. *Endocrinol Nutr.* 2005; 52(1):22-8

Gracia Bouthelie R y Barreda Bonis AC. Patología del tallo. Tumores adenohipofisarios. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2010; 1.

Halperin I, Obiols G, Torres E, WEBB S, Bauset M, Gilsanz A, Lucas T, Moreno B, Páramo C, Picó A, Del Pozo C, Tortosa F, Varela C, Zugasti A y Villabona C. Guía clínica del tratamiento hormonal sustitutivo de las deficiencias hormonales de la hipófisis anterior. *Endocrinol Nutr.* 2007; 54 (1):34-43

Lucas T, Páramo C, Torres E, Català M, Gil Sanz A, Moreno B, Obiol G, Picó A, Tortosa F, Varela C, Zugasti A y Villabona C. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento del incidentaloma Hipofisario. *Endocrinol Nutr.* 2006; 53(1):9-12.

Maciá-Bobes C; Ronzón-Fernández A; Castaño-Fernández G y Botas-Cervero P. Macroadenoma de hipófisis descubierto incidentalmente. Indicaciones del tratamiento quirúrgico a propósito de dos casos. *Neurocirugía* 2005; 17: 538-541.

Molich ME, Clemmons DR, Malazowski S, Merriam GR y Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(6):1587-609.

Persani L. Central hypotiroidism: pathogenic, diagnostic and therapeutic challenged. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 79(9):3068-78.

René E, Díaz T, Véliz J y Wohlk N. Laboratorio de hormonas: Aspectos prácticos. *Rev. Med. Clin. Condes* 2015; 26(6) 776-787.

Rojas D, Palma A y Wohlk N. Manejo de los adenomas hipofisarios. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2008; 46 (2): 140-147.

Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr, Stalla GK y Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet.* 2007; 369(9571):1461-70.

Webb. S.M. Hipopituitarismos. Panhipopituitarismos. Deficiencias hipofisarias aisladas. *Medicine* 2008; 10(13):839-44.

Wespes E, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Hatzimouratidis H, Montorsi F, Vardi Y. Guía clínica sobre la disfunción sexual masculina: disfunción eréctil y eyaculación precoz. *European Association of Urology* 2010; 850-852.

Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. *Lancet* 2016; doi: 10.1016/S0140-6736(16)30053-8.
