

Gaceta Médica de México

Volumen 140
Volume

Número 4
Number

Julio-Agosto 2004
July-August

Artículo:

Mujer de 32 años con cefalea,
galactorrea, prognatismo y crecimiento
acral

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



medigraphic.com

Coordinador: Dr. Manuel de la Llata-Romero
Colaboradores: Dr. Juan Urrusti-Sanz
Dr. Jesús Aguirre-García
Dr. Roberto Sánchez-Ramírez

Mujer de 32 años con cefalea, galactorrea, prognatismo y crecimiento acral

Sonia Cheng-Oviedo,* Ana Laura Espinosa de los Monteros,* Moisés Mercado,* Carolina Sandoval*

Caso clínico

Mujer de 32 años de edad, estudiada por cefalea y crecimiento acral. Inició su padecimiento hace cinco años con crecimiento de manos y pies, ensanchamiento nasal y de surcos naso-genianos, separación interdientaria y prognatismo, cefalea holocraneana de intensidad progresiva y galactorrea. Hace dos años se agregó disminución del campo visual izquierdo que progresó hasta visión tubular de ese ojo.

Fue estudiada en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI por la posibilidad de acromegalia. Se realizó perfil bioquímico, donde se corroboró el diagnóstico por falta de supresión de hormona de crecimiento (GH) en respuesta a una carga oral de glucosa y nivel de IGF-1.

Tiempo	Glucosa mg/dL	GH ng/mL	
0'	100	26.1	IGF-1 >600 ng/mL
30'	264	22.3	T4L 0.88 ng/dL TSH 2.6 uU/dL
60'	203	18.1	PRL 25 ng/mL
90'	135	14.7	Cortisol 169 ng/mL
120'	111	12.8	LH 3.7 mUI/mL, FSH 2.8 mUI/mL, E2 172pg/mL

La campimetría inicial corroboró visión tubular izquierda y pérdida periférica derecha.

La resonancia magnética demostró una lesión sellar de 2.8 x 3.4 x 2.0 cm en sus diámetros céfalo-caudal, transversal y anteroposterior respectivamente, con extensión al seno cavernoso derecho y compresión del quiasma óptico.

Se le practicó resección transesfenoidal de la lesión, sin complicaciones transoperatorias. El estudio histopatológico informó células epiteliales con papilas, compatible con adenoma de hipófisis. Desarrolló diabetes insípida transitoria e hipotiroidismo postquirúrgico, sustituido con 100 µg de Levotiroxina al día.

La evolución bioquímica, fue la siguiente:

Posoperatorios			
	3 meses sin octreótido	6 meses con octreótido	9 meses sin octreótido
Tiempo	GH ng/mL	GH ng/mL	GH ng/mL
0'	7	4.3	11.1
30'	5.3	4.3	8.6
60'	4.7	4.3	7.4
90'	3.6	3.8	6.5
120'	3.3	3.2	6.4
	IGF-1 587 ng/mL	-	IGF-1 582 ng/mL

La campimetría posquirúrgica mostró mejoría significativa de ambos campos visuales.

* Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Moisés Mercado, Aristóteles 68, Polanco CP 11560 México, D. F.

Correo electrónico: mmercadoa@yahoo.com

La resonancia magnética postoperatoria reveló un remanente de 1.8 x 1.5 cm., con invasión al seno cavernoso derecho.

Las determinaciones de calcio, fósforo y PTH fueron normales durante todo su estudio.

Por la presencia de un remanente tumoral y la persistencia bioquímica de actividad, fue considerada para reintervención quirúrgica, sin embargo los hallazgos de imagen mostraron que el tumor era poco accesible por la posibilidad de lesión de estructuras vasculares. Se propuso radioterapia externa o radiocirugía, sin embargo la paciente no ha aceptado hasta el momento estas opciones, por lo que continúa en tratamiento con octreótido.

Una de sus hermanas, de 35 años, se presentó también con historia de cefalea de 10 años de evolución, cambios físicos similares a los descritos desde hace seis años y disminución de campos visuales de tres años. Desarrolló amaurosis del ojo derecho y hemianopsia temporal izquierda. Fue estudiada inicialmente en otro centro, donde se le realizó resección transcraneal de una lesión hipofisiaria, con mejoría parcial del campo visual izquierdo y sin sustitución posterior de ejes hormonales, aunque con amenorrea persistente.

El estudio bioquímico inicial en nuestro servicio fue el siguiente:

Tiempo	Glucosa mg/dL	GH ng/mL	
0'	89	> 40	PRL 11 ng/mL
30'	209	> 40	Cortisol 110 ng/mL
60'	192	> 40	T4L 1.9 ng/dL TSH 0.1 uU/dL
90'	149	> 40	LH < 10 mU/L, FSH 0.84 mU/mL
120'	141	> 40	

La resonancia magnética inicial mostró un tumor hipofisiario de 4 X 5.3 x 3.7 en sus diámetros céfalo — caudal, transversal y antero— posterior.

Antes de concluirse el estudio preoperatorio habitual, presentó deterioro súbito de la agudeza visual, con pérdida casi total del campo visual izquierdo, así como cefalea. La tomografía del evento se realizó con contraste solamente, por lo que no se pudo corroborar apoplejía hipofisiaria. Sin embargo, por el cuadro clínico característico, fue intervenida por vía transesfenoidal, encontrando un tumor fibroso con apoplejía tumoral. El estudio histopatológico corroboró adenoma hipofisiario.

La evolución postoperatoria fue favorable, con recuperación importante del campo visual izquierdo. La evaluación hormonal postquirúrgica fue la siguiente:

Tiempo	Glucosa mg/dL	GH ng/mL	
0'	89	30.8	PRL 15.2 ng/mL
30'	171	24.6	Cortisol 10.6 µg/mL
60'	199	24.4	T4L 0.9 ng/dL TSH 1.5 uU/dL
90'	166	23.7	LH 0.7 mU/mL, FSH 0.8 mU/mL
			E2 < 20 pg/mL
120'	177	21.5	IGF-1 899 ng/mL

La resonancia magnética postoperatoria demostró un remanente de 4 x 3 cm (transversal y céfalo-caudal) con extensión a ambos senos cavernosos y quiasma aparentemente libre.

Se inició terapia de reemplazo hormonal y octreótido. Sin embargo, tres meses después de la cirugía presentó un cuadro de deterioro neurológico súbito y crisis convulsivas, tratado inicialmente en otra unidad, requiriendo incluso maniobras de reanimación. Fue transferida a nuestro hospital, donde se encontró por tomografía, únicamente edema cerebral, sin evidencia de hemorragia. Su evolución fue tórpida, con deterioro neurológico progresivo y muerte cerebral. Falleció a los 2 días de su traslado.

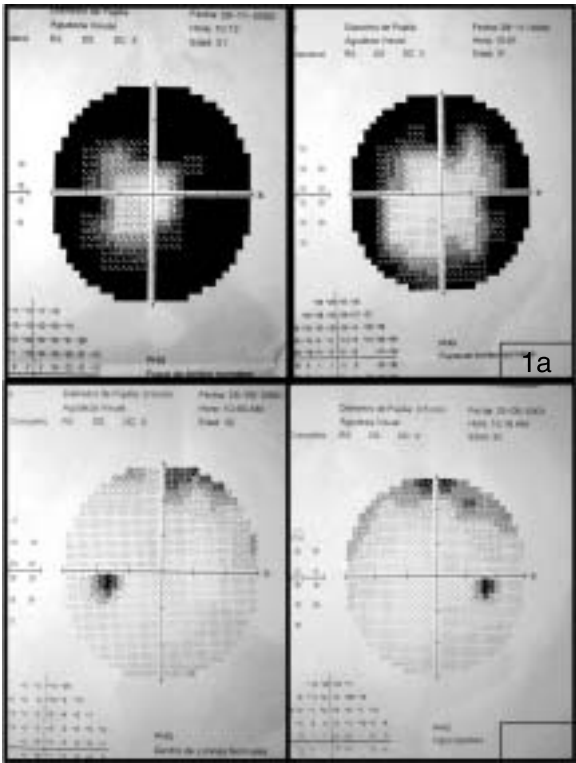


Figura 1. a) Campimetría prequirúrgica de la paciente índice que demuestra pérdida de la visión periférica bilateral y b) campimetría posquirúrgica de la misma paciente.



Figura 2. Resonancia magnética donde se observa tumor selar que comprime el quiasma óptico.

Comentario

La acromegalia es un síndrome causado por producción excesiva de hormona de crecimiento (GH), generalmente debida a un adenoma hipofisario secretor de GH o

somatotropinoma. La mayoría de estos casos se presenta en forma esporádica, con una incidencia anual de 2.8 a cuatro casos por millón de habitantes y una prevalencia de 38-63 casos por millón.^{1,2} Un pequeño porcentaje de los casos se presenta en forma familiar, ya sea aisladamente o como parte de los complejos de neoplasia endocrina múltiple. En nuestro servicio y por tratarse de un hospital de concentración, contamos con una de las series más grandes descritas de pacientes con acromegalia. Actualmente contamos con más de 170 pacientes, entre ellos dos familias afectadas.

La presentación familiar de la acromegalia puede ocurrir como parte del complejo de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1), como parte del complejo de Carney (CNC) o como somatotropinoma familiar aislado (IFS).

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 es un trastorno autosómico dominante, con penetrancia del 95% y sin predominio de género.³ Se caracteriza principalmente por tumores de glándulas paratiroides, sistema enteropancreático neuroendócrino e hipófisis anterior. El hiperparatiroidismo primario se presenta antes de los 40 años en el 90% de los afectados. Los tumores hipofisarios afectan hasta 45% de los pacientes, más del 50% son prolactinomas. Los somatotropinomas se presentan sólo 5 a 9% de los tumores hipofisarios (Cuadro I).⁴ Se manifiestan más como acromegalia que como gigantismo, con una edad de presentación generalmente en la cuarta o quinta década de la vida. Nuestras pacientes tuvieron una enfermedad de inicio más temprano sin evidencia de enfermedad paratiroidea.

Cuadro I. Posibles presentaciones de MEN-1 y penetrancia a la edad de 40 años⁴

Alteraciones endocrinas	Alteraciones no endocrinas
Adenoma paratiroideo (90%)	Lipomas (30%)
Tumor enteropancreático	Angiofibromas (85%)
Gastrinoma (40%)	Colagenomas (70%)
Insulinoma (10%)	
No funcionante (20%)	
Otros (2%)	
Carcinoide	
Tímico no funcionante (2%)	Características raras endocrinas o no, probablemente innatas,
Bronquial (2%)	
Enterocromafín gástrico (2%)	
Tumor hipofisario	Feocromocitoma (< 1%)
Prolactinoma (20%)	Ependimoma (1%)
Otros GH, GH + PRL, NF (5%)	
ACTH (2%), TSH (raro)	
Corteza suprarrenal NF (25%)	

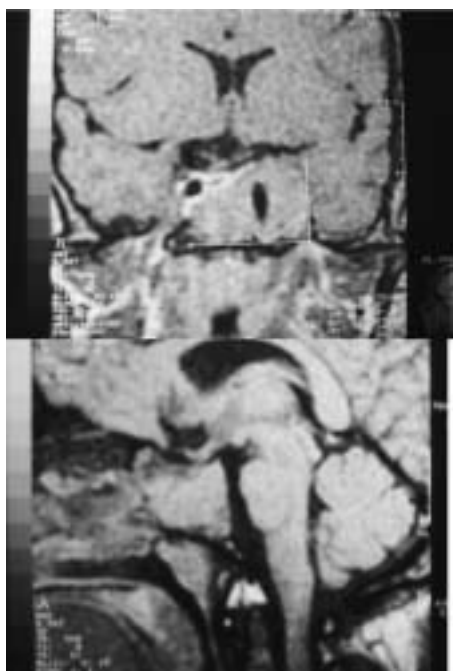


Figura 3. Resonancia magnética posquirúrgica que muestra reducción del tamaño tumoral y quiasma óptico libre.

En 1997 Chandrasekharappa et al., clonaron el gen responsable de esta enfermedad, localizado en el cromosoma 11q13. Codifica para una proteína de 610 aminoácidos —menina— que participa en la regulación de la síntesis de DNA o su reparación, e interactúa con factores de transcripción. Se trata de un gen supresor de tumores y la enfermedad se presenta al combinarse dos mutaciones: una mutación germinal en un alelo a la que se suma una mutación somática tejido-específica, generalmente una delección, en el otro alelo. Esto lleva a la pérdida de función del gen supresor de tumores que se manifiesta como pérdida de heterocigocidad de marcadores microsatélites de DNA que rodean ese locus.⁵

El complejo de Carney tiene también un patrón autosómico dominante y se caracteriza por la presencia de mixomas cutáneos, cardíacos y mamarios, schwannomas, adenomas ductales mamarios, pigmentación moteada, tumores testiculares, suprarrenales e hipofisarios. Se conocen 338 pacientes con complejo de Carney, 57% mujeres y 43% hombres.⁶ 10 a 21% de los pacientes presentan tumores productores de GH que se presentan más como gigantismo, entre los 11 y los 27 años de edad (Cuadro II). Genéticamente es heterogéneo, y se ha ligado a alteraciones en el 2p16 (11 familias) y 17q23-24 (cuatro familias).⁷ El locus 2p16 corresponde al gen supresor de tumores PRKAR1, que codifica para la subunidad tipo 1A reguladora de la holoenzima proteína-quinasa A, componente crítico de numerosos sistemas de señalización celular.⁸ Estudios recientes sugieren una

penetrancia de CNC por defectos en este gen cercana al 100%.⁶ Nuestras pacientes no desarrollaron gigantismo y a la exploración dermatológica no se encontraron alteraciones de la pigmentación o mixomas.

La acromegalia familiar aislada se define como la presencia de por lo menos dos casos de acromegalia o gigantismo en una familia sin síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN-1 o Complejo de Carney). Existen 28 familias reportadas en la literatura, con 68 enfermos.⁹ 70% de éstos han sido diagnosticados antes de los 30 años.

Se trata de una enfermedad autosómica dominante, de penetrancia incompleta. Los estudios iniciales encontraron asociación con el 11q13, locus de la menina. Se observó pérdida de heterocigocidad del 11q13.1-11q13.3. Sin embargo, se determinó que esta alteración no está relacionada con el gen de la menina, considerándose la existencia de un segundo gen supresor de tumores en el mismo locus.^{2,6,10} Recientemente se encontró una posible relación con pérdida de heterocigocidad del locus asociado al complejo de Carney, 2p16.⁶ Otros estudios han descartado la asociación con mutaciones del receptor de hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH-R) y de la subunidad alfa de la proteína G estimuladora.¹¹

Cuadro II. Criterios diagnósticos para Complejo de Carney

1. Pigmentación cutánea moteada con distribución típica (labios, conjuntiva y canto interno o externo, mucosa vaginal o peneana).
2. Mixomas cutáneos o mucosos.
3. Mixomas cardíacos.
4. Mixomatosis mamaria o resonancia magnética con supresión de grasa sugestiva de este diagnóstico.
5. Enfermedad nodular pigmentada primaria adrenocortical (PPNAD) o respuesta positiva paradójica de glucocorticoides urinarios a la administración de dexametasona durante la prueba de Liddle.
6. Acromegalia por adenoma secretor de GH.
7. Tumor primario calcificante de células grandes de Sertoli (LCCSCT) o calcificación característica en ultrasonido testicular.
8. Carcinoma tiroideo o nódulos múltiples hipoeoicos en ultrasonido tiroideo en un paciente joven.
9. Schwannoma psamomatoso melanótico.
10. Nevo azul, nevo azul epiteloide (múltiple).
11. Adenoma mamario ductal (múltiple).
12. Osteocondromixoma.

Criterios complementarios:

- Familiar de primer grado afectado.
- Mutación inactivada de PRKAR1A.

Se realiza el diagnóstico de CNC si: el paciente presenta dos de las manifestaciones listadas de la enfermedad (o una manifestación y un criterio complementario).⁶

En el caso de estas pacientes encontramos acromegalia de inicio relativamente temprano, sin enfermedad paratiroidea, lo que descarta prácticamente una MEN-1. No presentaron gigantismo, tumores cutáneos o mamaros o alteraciones de pigmentación sugestivas de complejo Carney. Tampoco existió evidencia de tumores pancreáticos o suprarrenales. Todos los datos clínicos corresponden a acromegalia familiar aislada.

La caracterización molecular de esta enfermedad no está completamente definida, por lo que es necesario realizar estudios moleculares que incluyan la pérdida de heterocigocidad de microsatélites adyacentes al locus de 11q13 y de 2p16, así como mutaciones de *men1* y de *Gsα*.

Debe destacarse también la agresividad de los tumores en el caso de ambas pacientes, ya que con una evolución relativamente corta se encontraron tumores grandes, invasores, de difícil resección y sin curación bioquímica. Esto corresponde a lo informado en la literatura, de tasas de curación postoperatorias de 25 y 10% para microadenomas y macroadenomas familiares respectivamente, contra 80% y 50% en tumores esporádicos.⁹ Esto prueba una biología tumoral diferente, probablemente con alteraciones moleculares extensas que confirieron mayor capacidad proliferativa y mayor invasividad.

Referencias

1. **Melmed S.** Acromegaly. In: Melmed S, editor. *The Pituitary*. Blackwell Science;1995. pp. 413-442.
2. **Gadella M, Prezant T, Une K, Glick R, Moskal II S, Vaisman M, Melmed S.** Loss of heterozygosity on chromosome 11q13 in two families with acromegaly/gigantism is independent of mutations of the MEN-1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:249-256.
3. **Teh BT, Kytola S, Farnbo F, Bergman L, Wong FK, Weber G, et al.** Mutation analysis of the MEN-1 gene in multiple endocrine neoplasia type1, familial acromegaly and familial isolated hyperparathyroidism. *Clinical Diagnosis Group: Mutation Analysis Group. J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2621-2626.
4. **Brandi M, Gagel R, Angeli A, Bilezikian J, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al.** Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12):5658-5671.
5. **Guo S, Sawicki M.** Molecular and genetic mechanisms of tumorigenesis in multiple endocrine neoplasia type-1. *Mol Endocrinol* 2001;15(10):1653-1664.
6. **Stratakis C, Kirschner L, Carney A.** Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(9):4041-4046.
7. **Gadella M, Une K, Rohde K, Vaisman M, Kineman R, Forman L.** Isolated familial somatotropinomas: establishment of linkage to chromosome 11q13.1-11q13.3 and evidence for a potential second locus at chromosome 2p16-12. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(2):707-714.
8. **Matyakhina L, Pack S, Kirschner L, Pak E, Mannan P, Jaikumar J, Taymans S, Sandrini F, Carney J, Stratakis C.** Chromosome 2 (2p16) abnormalities in Carney complex tumours. *J Med Genet* 2003;40:268-277.
9. **De Menis E, Prezant T.** Isolated familial somatotropinomas: clinical features and analysis of the MEN-1 gene. *Pituitary* 2002;5:11-15.
10. **Yamada S, Yoshimoto S.** Inactivation of tumor suppressor gene on 11q13 in two brothers with familial acrogigantism without MEN-1. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:239.
11. **Jorge B, Agarwal S, Lando V, Salvatori R, Barbero R, Abelin N, et al.** Study of the multiple endocrine neoplasia type 1 growth hormone-releasing hormone receptor, *Gsα*, and *Gi2α* genes in isolated familial acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:542-544.

