

## NEUROENDOCRINOLOGÍA

143

### ACROMEGALIA FAMILIAR: SCREENING FAMILIAR Y VALORACIÓN DENTRO DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS AISLADOS FAMILIARES (FIPA)

C. Fajardo<sup>1</sup>, R. Camara<sup>2</sup>, A. Daly<sup>3</sup>, C. Trescoli<sup>1</sup>, P. Riesgo<sup>4</sup>, J. Gómez<sup>1</sup>, I. Martínez<sup>1</sup>, M.A. Martorell<sup>1</sup> y A. Beckers<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital de La Ribera. Alzira,

<sup>2</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario La Fe. Valencia, <sup>3</sup>Departamento de Endocrinología. Centro Hospitalario Universitario Lieja. Universidad de Lieja, Bélgica,

<sup>4</sup>Servicio de Neurocirugía. Hospital de La Ribera. Alzira.

La acromegalia familiar (AF) no relacionada con MEN1/Síndrome de Carney es una entidad clínica muy rara (< 150 casos descritos). En la actualidad la AF se engloba dentro de los FIPA (Familial Isolated Pituitary Adenomas), cuya base genética está en investigación. Se presenta una familia afectada con 2 miembros (padre e hija). El caso índice (caso 1) es una mujer de 43 años, sin cambio físicos objetivos, que consulta por PRL 83 ng/ml (secundaria a tratamiento farmacológico) y un microadenoma hipofisario de 4 mm. El estudio demostró IGF-1 inicial de 849.84 ng/ml (N: 55-329 ng/ml) y la SOG para GH 21,4-6,97-2,11-0,96-0,47-0,47 ng/ml, con resto de función hipofisaria normal. El estudio genético de MEN1 resultó negativo. Fue intervenida en diciembre de 2004, con estudio inmunohistológico positivo para GH, ACTH y PRL. En la actualidad cumple criterios de curación. Su padre (caso 2) fue diagnosticado en 1995 de macroadenoma hipofisario (20 x 22 mm) productor de GH con cambios fenotípicos evidentes en fotos seriadas, con GH basal 20 ng/ml y valores postglucosa > 21 ng/ml. No se completó el estudio ni se trató quirúrgicamente porque el paciente falleció un mes después del diagnóstico por accidente cerebrovascular.

En el caso índice se investigó la presencia de la mutación del AIP (Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein) como parte de un estudio multicéntrico internacional de FIPA, siendo negativa para las 10 mutaciones descritas (como en el 50% de los casos de AF y 85 % de los casos con FIPA). También se investigó en 35 familiares (4 generaciones de 1º, 2º, 3º y 4º grado), siendo en todos ellos el estudio de la mutación negativo. El estudio genético se obtuvo con consentimiento informado en todos los casos. Además de la descripción de estos 2 casos, se realiza árbol genealógico familiar con iconografía (de las 3 generaciones ascendentes al caso 1), estudio demográfico, clínico (cuestionario de síntomas) y antropométrico. En todos los familiares se determinó GH e IGF-1, algunos de los cuales están en estudio por valores basales de GH e IGF-1 alterados o por talla alta (P > 97), sin demostrarse por el momento ningún nuevo caso clínico. El interés de esta presentación se basa en la descripción de una nueva familia de AF dentro de una nueva entidad clínica (FIPA). FIPA probablemente represente en un futuro no lejano una nueva entidad dentro de la clasificación de neoplasias endocrinas y cuya base genética requiere una mayor caracterización que permita un eficaz screening familiar.

144

### ANÁLISIS RETROSPPECTIVO DE UNA SERIE DE 41 ADENOMAS HIPOFISARIOS NO FUNCIONANTES

E. Fernández-Rodríguez, R. Villar, A. Prieto, I. Pinal, JM. Cabezas, I. Bernabeu, JM. García, D. Arauxo y F.F. Casanueva

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Santiago (CHUS).

**Introducción:** Los adenomas hipofisarios no funcionantes (ANF) representan un 30% de los tumores hipofisarios siendo su presentación más habitual la sintomatología compresiva local y/o hipopituitarismo. Aunque a veces secretan subunidades glicoproteicas inactivas u hormonas intactas, la mayoría son hormonalmente silentes.

**Objetivos:** Describir las características clínicas, analíticas y radiológicas de una serie de macroadenomas hipofisarios no funcionantes (MANF), pre y post tratamiento. Conocer si hay asociación entre tamaño tumoral y: a) déficit hormonal pre y post tratamiento y b) recidiva. Conocer si hay diferencias significativas entre mayores y menores de 65 años.

**Material y métodos:** Revisamos retrospectivamente 41 pacientes diagnosticados de MANF en seguimiento en nuestro servicio (1986-2006). Variables: edad al diagnóstico, sexo, clínica, alteración hormonal al diagnóstico y post tratamiento, tamaño y extensión en RM, tratamiento y evolución. Estadística: Test de Mann-Whitney y Chi-Cuadrado (SPSS.13). Se consideraron estadísticamente significativos valores de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Mujeres 65,8% (27). Edad media al diagnóstico: 57,9 años (DS 14,3, rango 23-88). 68,3% < 65 años (28). Seguimiento medio 74,4 meses (DS 66,1). Rango: 6-237. 25 pacientes (60,9%) debutaron con clínica compresiva (13 quiasma) y 8 con clínica de hipopituitarismo (19,5%). 1 apoplejía hipofisaria, 3 incidental. El 24,4% (10) panhipopituitarismo al diagnóstico, el 22% (9) función hipofisaria normal. El resto, déficits parciales, lo más frecuente de GN (4 aislado y 3 con ACTH, TSH y GH respectivamente). 8 (19,5%) hipoperPRL. 1 caso de GH y 2 de TSH. RM: 32 extensión supraselar (78%), 11 (26,8%) invasivos. Tamaño medio 26,27mm (DS 10,5, rango 11-50). En 39/41 se realizó cirugía (23 TE), más radioterapia en 8 (19,5%) y radiocirugía en 3 (7,3%). La inmunohistoquímica en 11 de 22 casos fue negativa, y de los positivos en 7 para GN. El 53,7% (22) presentan panhipopituitarismo tras cirugía y el 36,6% (15) función hipofisaria normal. En 4 afectación de un eje (1 TSH, 1 PRL, 2 ACTH). 7 casos (17,1%) recidivaron, todos en los primeros 5 años. No se encontró asociación entre tamaño tumoral e hipopituitarismo al diagnóstico ( $p = 0,34$ ) ni con frecuencia de recidiva ( $p = 0,78$ ). Sí existe entre tamaño y frecuencia de hipopituitarismo tras tratamiento ( $p = 0,03$ ). No se encontraron diferencias significativas en tamaño, hipopituitarismo tras tratamiento y recidiva según la edad ( $p = 0,63$ ,  $0,28$  y  $0,70$ ).

respectivamente).

**Conclusión:** La clínica de debut más frecuente en nuestra serie fue la compresiva, al igual que lo descrito en la literatura. Tras tratamiento más de la mitad presentan déficit hormonal clínico y analítico. Son tumores con alta tasa de recidiva (15% a 5 años en alguna serie) que concuerda con nuestros resultados.

## 145

### CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y GENÉTICA DE UNA SERIE DE PACIENTES CON HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO PRIMARIO Y SÍNDROME DE KALLMANN

S. Torrejón<sup>1</sup>, A. García-Piñero<sup>2</sup>, M. De Juan<sup>2</sup>, J.J. Espinós<sup>3</sup>, J. Calaf<sup>3</sup>, I. Halperin<sup>5</sup>, J. Berenguer<sup>6</sup>, C. Castelo-Branco<sup>7</sup>, J. Mullol<sup>4</sup>, C. Dodé C<sup>8</sup>, M. Puig-Domingo<sup>5</sup> y S.M. Webb<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinología, <sup>2</sup>Radiodiagnóstico, <sup>3</sup>Ginecología y Obstetricia Hospital de Sant Pau. <sup>4</sup>ORL, <sup>5</sup>Endocrinología, <sup>6</sup>Radiodiagnóstico, <sup>7</sup>Ginecología y Obstetricia Hospital Clínic. Laboratoire de Biochimie & Genétique Moléculaire, <sup>8</sup>Group Hospitalier Cochin Saint-Vincent de Paul, La Roche-Guyon Paris.

**Introducción:** El síndrome de Kallmann (SK) es una entidad rara consistente en un hipogonadismo hipogonadotrópico junto a una alteración del sentido del olfato con hipoplasia/aplasia de bulbos y surcos olfatorios. Se le asocian un amplio espectro de características clínicas entre las que destacan las malformaciones craneofaciales, cardíacas y renales. Se ha relacionado con mutaciones en los genes KAL1, FGFR1 y, recientemente, en el gen PROKR2.

**Objetivo:** Describir las características feno-genotípicas de una serie de pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático (HHI) y SK.

**Métodos:** Recogimos 19 casos (13 mujeres y 6 hombres, edad media 32,16 años) de pacientes con HHI y SK visitados en los servicios de Ginecología y de Endocrinología de dos centros. Analizamos las características clínicas con datos antropométricos, bioquímicos y hormonales. Se les realizó una resonancia magnética (RM) centrada en bulbos olfatorios, una TC de senos paranasales, ecografía renal y un estudio del área ORL: endoscopia nasal, olfatometría (test BAST-24), pruebas cutáneas de alergia respiratoria (método prick-test) y rinometría acústica (RhinoScan). Se recogieron muestras para análisis genético de mutaciones en los genes FGFR1, KAL1 y PROKR2.

**Resultados:** La mayoría consultaron por retraso puberal (edad media 19,47 años, 6-39). Hubo 4 casos de HHI, sin alteración olfativa subjetiva ni en la olfatometría, dos con RM normal, uno con hipoplasia del bulbo olfatorio derecho y el otro con una neurohipófisis ectópica con hipoplasia de adenohipófisis. Los 15 casos de SK presentaban alteración olfativa moderada-severa, no siempre correlacionada con la imagen radiológica de los bulbos y surcos olfatorios ya que en 2 casos la RM fue normal. Un 37% presentaba anomalías físicas asociadas como malposición dentaria, paladar ojival, pectus excavatum o cardiopatía congénita. El estudio genético, pendiente de ser completado, mostró en un paciente la mutación R250W en estado heterozigoto en el gen FGFR1 y en otro paciente la mutación L173R en estado heterozigoto en el gen PROKR2.

**Conclusión:** En esta serie de pacientes, predomina el SK sobre el HHI. La alteración olfativa percibida por el paciente presenta una mejor correlación con el test de olfatometría que con la RM. Una correcta exploración del primer par craneal podría

hacer que algunos casos diagnosticados como HHI pasaran a formar parte del grupo con SK.

## 146

### COMPARACIÓN DEL NADIR DE GH TRAS LA SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA (SOG) CON 75 Y 100 GR., EN SUJETOS SANOS

E. Lecumberri<sup>1</sup>, N. García de la Torre<sup>1</sup>, P. De Miguel<sup>1</sup>, S. Cano<sup>2</sup>, N. Pérez<sup>1</sup> y A. Durán<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición,

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

**Introducción:** Los niveles de GH tras SOG y los de IGF-1 basales constituyen la clave para el diagnóstico y el “control-curación” de los pacientes acromegálicos. **OBJETIVOS:** Determinación y comparación de los niveles de GH tras la supresión con 75 y 100 gr. de glucosa para clarificar si son equiparables y si está justificado disminuir los niveles de GH y establecer un nuevos criterios de curación.

**Material y métodos:** Se ha realizado SOG con 75 y 100 gr de glucosa a 20 sujetos sanos excepto a 1 de ellos, al que sólo se le realizó la de 75 gr., con edades entre 20 y 60 años, para determinación de niveles basales de IGF-1 y de GH. La determinación de los niveles de GH se realizó con IRMA.

**Resultados:** La media de edad era de 32,55 años ( $\pm 8,5$ ), el 50% varones y el 50% mujeres. Tras la SOG con 75 gr. de glucosa, la mediana de GH basal fue de 0,50 (0,03-2,42), a los 30' de 0,35 (0,10-0,67), a los 60' de 0,30 (0,01-0,50) y a los 120' de 0,40 (0,30-0,47), mientras que con 100 gr. de glucosa, la mediana de GH basal fue de 0,20 (0,01-0,30), a los 30' de 0,01 (0,01-0,20), a los 60' de 0,01 (0,01-0,10) y a los 120' de 0,01 (0,01-0,20). La mediana de los niveles de IGF-1 basales fue 161,0 (113,5-188,3) tras 75 gr. de glucosa y 308,5 (192,8-417,5) tras 100 gr. Cuando el punto de corte para el diagnóstico o “control-curación” de Acromegalia se pone en 1 ng/ml, se observó que el 100% de los sujetos estudiados eran sanos utilizando tanto 75 como 100 gr. de glucosa (E 100%). Sin embargo, si el punto de corte se baja a 0,3 ng/ml, con 100 gramos de glucosa, el 100% de los sujetos siguen siendo sanos, mientras que si se utilizan 75 gr., se diagnostica de Acromegalia a muchos sujetos sanos (E 40%). Comparando las dos pruebas, se observa mala correlación entre ambas para la supresión de GH máxima ( $r = 0,19$ ). Ajustando por sexo, a pesar de no encontrar diferencias estadísticamente significativas en el nadir de GH tras 75 gr. entre hombres y mujeres ( $p = 0,65$ ) ni en el nadir de GH tras 100 gr. ( $p = 0,30$ ), parece que si existe diferente correlación entre ambas en función del sexo, para hombres ( $r = 0,50$ ) y para mujeres ( $r = -0,19$ ). Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en los valores promedios de GH a los 30', 60' y 120' ( $p = 0,67$ ) tras SOG de 100 gr, aunque se observó una tendencia de alcanzar el nadir de GH a los 60', tras la SOG de 75 gr.

**Conclusiones:** Según nuestros datos, el descenso en el nivel de GH hasta 0,33 ng/ml no puede ser utilizado para el diagnóstico o “control-curación” de la enfermedad, a pesar de utilizar métodos de medición de GH ultrasensibles como se propone. En nuestro estudio, tomando como punto de corte 0,33 ng/ml, tras la supresión con 75 gramos de glucosa se diagnostica de Acromegalia a sujetos que por los niveles de IGF 1 y su situación clínica, están sanos. No existe además buena correlación entre las dos pruebas, por

lo que no se pueden usar 75 y 100 gr. de glucosa indistintamente.

## 147

### DEFICIENCIA AISLADA DE ACTH E HIPOFISITIS AUTOINMUNE

A. Gentil, A. Fernández-Arguelles, S. Maraver, G. Martínez de Pinillos, J.M. García-Quirós, A. Torres, T. Martín, M. Díaz y A. Sendón

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital V Macarena de Sevilla.*

**Introducción:** La deficiencia aislada de ACTH es un raro trastorno que se caracteriza por insuficiencia adrenal secundaria y grave deterioro del estado general. En el adulto la deficiencia aislada de ACTH ha sido establecida en relación con traumatismo craneal e hipofisitis autoinmune (HA), de los que se han descrito una veintena de casos. Se ha señalado que ocasionalmente la deficiencia aislada de una trofina hipofisaria, en el contexto de una HA, puede culminar con deficiencia global hipofisaria.

**Objetivo:** Evaluar el déficit de ACTH aislado como forma de presentación de la HA

**Material y método:** Se describen dos casos de deficiencia selectiva de ACTH (casos 1 y 2), y se compara su forma de presentación y evolución, con tres casos de HA con déficit combinado de hormonas hipofisarias (casos 3, 4 y 5).

**Resultados:** Caso 1: Mujer de 34 años con clínica de adinamia, hipoglucemia e hipotensión, tras parto diez meses antes y diagnóstico de tiroïditis postparto. Cortisol basal de 46 nmol/l (250-650), con buena respuesta tras ACTH. LH, FSH, SmC: normal. ACTH plasmática de 13,6 pg/ml (7-70). RNM hipofisaria normal. Anticuerpos antihipofisitis positivos. Caso 2: Mujer de 40 años con clínica de episodios de vómitos, adinamia e hipotensión, Cortisol: basal: 137 nmol/l, máximo estímulo: 237 nmol/l. ACTH: 47 pg/ml. Hipotiroidismo primario autoinmune subclínico y respuesta normal de LH y FSH. RNM hipofisaria: glándula hipofisaria de pequeño tamaño. Anticuerpos antihipofisitis positivos. La evolución a los 24 meses demostró hipopituitarismo, con imagen radiológica de silla turca vacía. Caso 3: Mujer de 28 años, que tras parto 2 año antes, demuestra déficit de ACTH, LH, FSH y GH. El control funcional a los 12 meses demuestra déficit del resto de las trofinas hipofisarias. La RNM mostró hipófisis aumentada globalmente de tamaño. Anticuerpos antihipofisitis positivos. Caso 4: Mujer de 37 años que consultó por amenorrea-galactorrea demostrándose ausencia de respuesta de LH, y parcial de FSH, ACTH, GH y TSH, con ligera elevación de PRL e imagen hipofisaria aumentada de tamaño con extensión suprasellar y de densidad homogénea. Anticuerpos antihipofisitis negativos. La evolución a los 36 meses demostró déficit global hipofisario e imagen radiológica de silla turca vacía. Caso 5: Varón de 40 años que ingresa por poliserosis, adinamia e hipogonadismo. Cortisol basal: 194 nmol/l; máximo estímulo: 250 nmol/l. No respuesta de LH, FSH y PRL, con testosterona basal de 34 ng/ml (250-750). TAC de cráneo: hipófisis pequeña. Anticuerpos antihipofisitis positivos.

**Conclusiones:** La deficiencia aislada de ACTH puede ser la forma de presentación de una hipofisitis autoinmune, si bien la enfermedad progresó a deficiencia combinada de hormonas hipofisarias o a hipopituitarismo, pudiendo ser este su manifestación clínica de debut.

## 148

### DIFERENTE PREVALENCIA DE HIPOPITUITARISMO EN HEMORRAGIAS SUBARACNOIDEAS Y TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS

A. Paniagua Ruiz<sup>1</sup>, C. Aragón Valera<sup>1</sup>, M. del Álamo de Pedro<sup>2</sup>, I. Pavón de Paz<sup>3</sup>, M. Lahera Vargas<sup>1</sup>, C. Varela Da Costa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología, <sup>2</sup>Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario Ramón y Cajal. <sup>3</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario de Getafe.

**Introducción:** Tanto hemorragias subaracnoideas (HSA) como traumatismos craneoencefálicos (TCE) son, en la actualidad, causa reconocida de hipopituitarismo. La mayoría de las series publicadas encuentra mayor incidencia de hipopituitarismo en las HSA, siendo el déficit hipofisario más frecuente el de GH. El objetivo del presente trabajo es comprobar si los datos de nuestra serie concuerdan o no con los hallazgos mayoritarios.

**Pacientes y métodos:** Estudio descriptivo de corte transversal, en pacientes, que habían sufrido TCE o HSA. Además del tipo de evento, se tuvo en cuenta su gravedad valorada con la escala del coma de Glasgow (GCS) al ingreso. El estudio endocrinológico incluyó determinaciones basales de cortisol, LH, FSH, testosterona/17 $\beta$ -estradiol, TSH, T4 libre, prolactina e IGF-1. Además se hicieron pruebas de estímulo con LHRH, TRH y, para GH, hipoglucemia insulínica o glucagón (en los que rechazaron hipoglucemia o cuya situación lo desaconsejaba).

**Resultados:** Cincuenta y tres pacientes fueron incluidos en el estudio, 17 mujeres y 36 hombres. La edad media  $\pm$  DS en el momento del estudio fue de  $37 \pm 16$  años y el tiempo transcurrido desde la HSA o el TCE osciló entre 3 meses y 14 años. La puntuación en la GSC fue  $11,3 \pm 2,4$ , sin diferencias entre TCE y HSA. Cuarenta y dos de los 53 pacientes habían sufrido TCE y los restantes 11/53 HSA. En el estudio hormonal ninguno de los sujetos (TCE o HSA) mostró alteraciones en el eje hipófiso-suprarrenal ni en el eje hipófiso-tiroideo. En cuanto al eje hipofiso-somatotropo 7/11 pacientes con HSA tenían déficit de GH, presentando 4 de ellos un pico de GH inferior a 3  $\mu$ g/L. Entre los que habían sufrido TCE 9/42 tuvieron déficit de GH, con pico inferior a 3  $\mu$ g/L en 5 de ellos. De los pacientes con TCE, 3/42 presentaron déficit de gonadotropinas, que no tuvo ninguno de los casos de HSA.

**Conclusión:** En nuestra serie, tanto HSA como TCE fueron causa de hipopituitarismo anterior, siendo la incidencia mayor en las HSA, en coincidencia con estudios previos. El déficit más frecuente en nuestros casos fue el de GH seguido por el de gonadotropinas; lo que también concuerda con datos previos.

## 149

### EFEKTOS DEL IBANDRONATO ADMINISTRADO DIARIAMENTE O MENSUALMENTE SOBRE LA CALIDAD Y EL REMODELADO ÓSEO EN RATAS ORQUIDECTOMIZADAS

I. Quiroga<sup>1</sup>, M. Montero<sup>2</sup>, S. Dapía<sup>3</sup>, J.R. Caeiro<sup>3</sup>, J. Moreno Rubio<sup>4</sup>, M. Díaz Curiel<sup>5</sup>, M. Rubert<sup>2</sup>, S. Gómez<sup>6</sup> y C. de la Piedra<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Endocrinología, Hospital Puerta de Hierro, Madrid.

<sup>2</sup>Laboratorio de Fisiopatología Ósea, <sup>3</sup>Novaria I+D, Orense.

<sup>4</sup>Laboratorio de Patología Ósteoarticular, <sup>5</sup>Medicina Interna, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, <sup>6</sup>Anatomía Patológica, Universidad de Cádiz.

El Ibandronato (IB) es un nuevo bifosfonato que ha sido utilizado en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y en

la producida por corticoides, pero existen pocos datos sobre su utilidad en la prevención y tratamiento de la osteoporosis debida a la falta de andrógenos. Por otra parte, la posibilidad de su administración mensual en lugar de diaria constituye una ventaja añadida.

El objetivo de este trabajo es estudiar las variaciones producidas por la falta de andrógenos sobre diversos factores determinantes de la calidad ósea en ratas macho, así como la capacidad de IB, administrado por vía subcutánea, diaria (d) o mensualmente (m), para prevenir el efecto producido por la orquidectomía.

Se han estudiado 40 ratas Wistar macho de 9 meses de edad, que se distribuyeron en los siguientes grupos: un grupo control (SHAM) y tres grupos orquidectomizados (OQX). Los animales fueron tratados con vehículo (SHAM y OQX), con IB diario, 1 µg/Kg/día (OQX+IBd) o con IB mensual, 28 µg/Kg/mes (OQX+IBm) durante 20 semanas. Se determinaron: densidad mineral ósea (DMO) en columna y fémur por DEXA, microtomografía computerizada (µCT) en fémur distal utilizando un equipo Skyscan 1172, y los marcadores de remodelado óseo fosfatasa ácida tartrato resistente 5b (resorción ósea) y osteocalcina (formación ósea) en suero.

El grupo OQX presentaba valores de DMO en fémur y columna menores que el grupo SHAM, siendo sólo significativos en fémur. El tratamiento con IBd e IBm evitó la pérdida de masa ósea debida a la orquidectomía manteniendo los valores de DMO similares al grupo SHAM tanto en fémur como en columna lumbar. De los resultados obtenidos a partir de la µCT se dedujo en el grupo OQX una disminución del BV/TV, número de trabéculas, conectividad trabecular y grado de anisotropía; un aumento de la separación entre trabéculas, sin variar su espesor y una redistribución del modelo estructural óseo de "platos" a "barras", factores que muestran una pérdida de calidad ósea.

El tratamiento con IB a esta dosis, tanto diario como mensual, es capaz de paliar la aparición de estos efectos, sin evitarlos totalmente. De modo paralelo, el aumento general del remodelado óseo producido por la orquidectomía disminuyó con el tratamiento con IB.

## 150

### EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TUMORES HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIOS EN LA ISLA DE LA PALMA.

M. Belinchon Sz.-Somoza<sup>1</sup>, J.A. Hdez.-Bayo<sup>2</sup>, S. Marzoa<sup>3</sup> y E. Ugalde<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Atención Primaria de San Andrés y Sauces, Área de Salud de La Palma,

<sup>2</sup>Endocrinología, <sup>3</sup>Radiología, <sup>4</sup>Neurología, Hospital General de La Palma, Breña Alta (La Palma, S/C Tenerife).

**Introducción y objetivo:** La prevalencia e incidencia de los tumores hipotálico-hipofisarios no están claramente establecidas. Analizamos las características epidemiológicas de estos tumores en la isla de La Palma (85000 hab.).

**Pacientes y métodos:** Se recopilaron todos los pacientes afectados por tumores hipofisarios y/o de la región supraselar hasta el año 2006 (retrospectivamente hasta 1994; prospectivamente 1995-2006). Recogimos el diagnóstico etiológico, sexo, edad en el momento del diagnóstico y tamaño tumoral. El diagnóstico etiológico se estableció en base a los resultados hormonales y patológicos. Se calcularon las tasas de incidencia y prevalencia para los adenomas hipofisarios en los últimos 25 años (1982-2006). Las tasas de prevalencia e incidencia se expresan como número de casos por millón de habitantes y número de casos por millón de habitantes por año, respectivamente.

**Resultados:** Encontramos 60 masas selares en 59 sujetos -45 M y 14 V- (una mujer tuvo simultáneamente un prolactinoma y un meningioma selar). Los adenomas hipofisarios fueron los

tumores más frecuentes (83.3%): 31 prolactinomas (29 M, 2 V), 11 adenomas "no funcionantes" (6 M, 5 V), 7 adenomas secretores de GH (4 M, 3 V), y un adenoma hipofisario secretor de ACTH (1 V); seguidos de meningiomas 8.3 % (5 M); craneofaringiomas 3.3% (1 M, 1 V); metástasis hipofisarias -de carcinoma renal y carcinoma de origen desconocido- 3.3% (1 M, 1 V) y gliomas 1,7% (1 V). La edad media al diagnóstico fue 44,5 ± 17,9 años (rango: 10-79 años): adenomas hipofisarios 42,3 años, craneofaringiomas 12,5 años, meningiomas 62,2 años, metástasis 77 años, y gliomas 67 años. El 46% de los adenomas hipofisarios eran macroadenomas ( $\geq 10$  mm): prolactinomas 25.8%, adenomas secretores de GH 100%, adenomas hipofisarios "no funcionantes" 72.7%, y adenomas secretores de ACTH 0%. La prevalencia de casos conocidos de adenomas hipofisarios al final de 2006 fue 552,9: prolactinomas 352,9, adenomas secretores de GH 70,6, adenomas "no funcionantes" 117,6, y adenomas secretores ACTH 11,8. La tasa de incidencia anual osciló entre 0 y 84,9, siendo la incidencia media anual 24,5: prolactinomas 15,2, acromegalia 3,4, adenomas hipofisarios "no funcionantes" 5,4, y adenomas secretores de ACTH 0,5.

**Conclusiones:** 1) Los adenomas hipofisarios (particularmente los adenomas secretores de prolactina) son los tumores más frecuentes hallados dentro de la silla turca. 2) La edad de presentación y el predominio en mujeres son similares a los registrados en otros estudios. 3) La incidencia de los adenomas hipofisarios muestra un marcado y progresivo incremento en los últimos años del período de estudio (el 80% de los casos fueron diagnosticados en los últimos 10 años). Creemos que este aparente incremento de la incidencia puede explicarse por una combinación del aumento de la eficacia y precisión diagnósticas.

## 151

### ¿ES NECESARIO EL SEGUIMIENTO DE LAS SILLA TURCAS VACÍAS PRIMARIAS?

D. Clemente, I. Quiroga, J. Aller, A. Estrella, S. Diez, R. Domínguez y J. Estrada

Servicio Endocrinología y Nutrición Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

El término silla turca vacía primaria se refiere al hallazgo radiológico producido por la herniación del espacio subaracnoidal en el interior de la silla turca. A pesar de que la incidencia según algunas series de autopsias, podría estar entre el 5 y el 20% de la población general, sigue siendo una entidad de significado incierto.

El objetivo de este trabajo es la revisión de los casos de silla turca vacía seguidos en nuestro hospital, centrándonos en los posibles factores asociados a esta entidad, la manifestación clínica que llevó al diagnóstico, su asociación con déficits endocrinológicos tanto al inicio como en su evolución posterior y los cambios morfológicos ocurridos a lo largo del seguimiento. Se revisaron de forma retrospectiva los pacientes diagnosticados de silla turca vacía primaria entre 1971 y 2006 en nuestro servicio.

Se encontraron treinta y un pacientes, 3 hombres y 28 mujeres, con una mediana de edad al diagnóstico de 52 años (Rango: 15-62 años). El 55% presentaba un IMC > 25 y un 22% un IMC > 30 y cuatro pacientes presentaban algún tipo de enfermedad autoinmune al diagnóstico. Los motivos de consulta más frecuente fueron cefalea y alteraciones menstruales. Cuatro pacientes presentaban panhipopituitarismo, tres hiperprolactinemia leve y otros tres, alteraciones campimétricas en el momento del diagnóstico, no encontrándose relación con el grado radiológico de silla turca vacía. La mediana de seguimiento fue de 12 años, con sólo 5 pacientes con seguimiento inferior a 1 año. No se descri-

bió ninguna alteración endocrinológica, ni cambio morfológico de significación durante dicho seguimiento.

Atendiendo a los datos de nuestra serie, la silla turca vacía es más frecuente en mujeres, se asocia con cefalea habitual, probablemente como hallazgo casual, y cursa con manifestaciones clínicas heterogéneas, por lo que debe realizarse una evaluación endocrinológica y campimétrica en el momento del diagnóstico. Sin embargo, podríamos concluir que aquellos pacientes que presenten una función hipofisaria normal probablemente no se vean beneficiados de la realización de un seguimiento periódico.

## 152

### EVALUACIÓN DE ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES HIPERCORTISOLEMICOS

A. Caro-Pérez<sup>1</sup>, L. Jiménez-Jiménez<sup>2</sup>, E. Flores-Rodríguez<sup>2</sup>, A. Madrazo-Atutxa<sup>1</sup>, M.A. Mangas-Cruz<sup>1</sup>, A. Pumar-López<sup>1</sup>, A. León-Justel<sup>3</sup>, R. Guerrero-Vázquez<sup>1</sup>, A. Leal-Cerro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital universitario Virgen del Rocío de Sevilla, <sup>2</sup>Laboratorio de Metabolopatía Hospital Virgen del Rocío, <sup>3</sup>Laboratorio de Hormonas Hospital Virgen del Rocío.

El Síndrome de Cushing es una patología asociada a enfermedad cardiovascular como lo demuestra la existencia de un índice de mortalidad mayor que en individuos sanos, aún incluso después de la remisión del hipercortisolismo. Nuestra hipótesis ha consistido en estudiar distintas vías relacionadas con el estrés oxidativo en pacientes con hipercortisolismo frente a un grupo de controles sanos.

**Material y métodos:** Se han estudiado un total de 10 pacientes con Síndrome de Cushing no tratados frente a un grupo control sano pareados por edad y sexo. Se han evaluado la capacidad antioxidante total (TAS) del suero junto con otros antioxidantes individuales como son el ácido úrico, la concentración de glutatión reducido (GSH) y glutatión oxidado (GSSG) así como evaluar las actividades enzimáticas de los enzimas antioxidantes en eritrocitos: superóxido dismutasa (SOD), glutation peroxidasa (GPx), glutation reductasa (GRx). Por último hemos medido los niveles en suero de óxido nítrico (NO), marcador del grado de disfunción endotelial y pro-aterosclerótico. Los resultados se analizaron mediante el test U de Mann-Whitney.

**Resultados:** TAS, SOD y la relación GSH/GSSG, están disminuidos significativamente ( $p < 0,001$ ) en pacientes con síndrome de Cushing con respecto a los controles sanos. GRx, GPx y GSSG están aumentados ( $p < 0,006$ ) en pacientes con síndrome de Cushing. No existen cambios significativos entre grupos en cuanto a GSH, Ácido úrico y NO.

**Conclusión:** Nuestros resultados muestran la existencia de una anomalía en el sistema antioxidante. Esto nos anima a continuar estudios prospectivos que aumenten el tamaño muestral y el número de marcadores relacionados con la patología cardiovascular.

## 153

### EVOLUCIÓN DE PARÁMETROS DE SÍNDROME METABÓLICO E IMC EN PACIENTES ADULTOS EN TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON GH

M. Jiménez del Valle, C. Tenorio, M. Varsavsky, M. Romero Muñoz y E. Torres Vela

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

**Introducción:** Diversos estudios epidemiológicos ponen de manifiesto que los pacientes con Déficit de GH en la edad

adulta presentan incremento de factores de riesgo cardiovascular. El tratamiento sustitutivo con GH disminuye algunos de estos factores a corto plazo, si bien no existen datos concluyentes sobre la evolución a medio o largo plazo. Según la literatura, existen diferencias en la respuesta al tratamiento según presenten el déficit de inicio en la infancia (DGHOC) o en la edad adulta (DGHOA).

**Objetivos:** Valorar la evolución de factores de riesgo cardiovascular a largo plazo en pacientes adultos en tratamiento sustitutivo con GH según la edad de inicio del déficit.

**Pacientes y métodos:** 1) Seleccionamos 34 pacientes diagnosticados de Déficit severo de GH (Pico de GH tras hipoglucemía insulínica  $< 3\text{ ng/ml}$ ) entre 1995 -2006, de los cuales 10 con déficit de GH desde la infancia. Analizamos las siguientes variables, edad, sexo, IMC, Cintura, TA, glucemia basal y perfil lipídico. 2) Prevalencia de Síndrome Metabólico según los criterios del ATPIII al inicio, 3, 7 y 10 años. 3) Análisis de resultados: SPSS 14.0, Test de comparación de medias para muestras independientes y Chi-cuadrado.

**Resultados:** No encontramos diferencias significativas entre grupos en glucemia basal, HDL, TG y TAD al inicio del estudio ni a lo largo del seguimiento; en cambio observamos significación estadística en TAS e IMC.

**Conclusiones:** En nuestro estudio no se observaron grandes variaciones en parámetros de síndrome metabólico e IMC entre ambos grupos, aunque se aprecia una tendencia hacia la disminución de todos los valores en el grupo de pacientes con déficit severo de GH de inicio en la infancia.

## 154

### HIPOFISITIS LINFOCITARIA. ES DE UTILIDAD LA DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS ANTIHIPÓFISIS PARA ESTABLECER SU DIAGNÓSTICO?

M.C. Dassen, C. Álvarez Escolá, R. Álvarez Doforno, I. Castro Dufourny, V. Martín Borge, E. Moya Chimenti, M. García Domínguez y F. Pallardo Sánchez

Endocrinología y Nutrición. Hospital La Paz. Madrid.

La hipofisitis linfocitaria es una enfermedad autoinmune que afecta la glándula hipofisaria. Generalmente se presenta en mujeres jóvenes durante el último trimestre de embarazo o puerperio inmediato, si bien es cada vez más frecuente diagnosticarla en hombres y mujeres postmenopáusicas. La sospecha clínica junto a las alteraciones bioquímicas y morfológicas de hipófisis son las herramientas claves para su diagnóstico, siendo la anatoma patológica la única prueba diagnóstica definitiva. Aún queda por establecer el papel de los anticuerpos antihipófisis en la patogenia y evolución de la enfermedad.

Presentamos una serie de 14 pacientes con datos clínicos, bioquímicos y morfológicos sugestivos de la enfermedad y valoramos en ellos la presencia de anticuerpos antihipófisis y la evolución clínica que han tenido comparando nuestros hallazgos con la literatura actual.

**Resultados:** La edad media de presentación de la enfermedad en nuestra serie ha sido de 49 años con claro predominio del sexo femenino. Solo en un caso el cuadro clínico se desarrolló en el postparto. De las enfermedades autoinmunes asociadas, la tiroidea se observó de forma predominante. Desde el punto de vista morfológico, la forma de presentación habitual ha sido la silla turca parcialmente vacía y la deficiencia de ACTH el eje más frecuentemente comprometido. Los anticuerpos antihipófisis fueron negativos en todos los pacientes estudiados.

**Consideraciones:** La hipofisitis linfocitaria es una enfermedad de difícil diagnóstico, cuya sospecha se basa en datos clínicos, bioquímicos y morfológicos. Queda aun por establecer la utili-

dad de los anticuerpos antihipófisis en el diagnóstico de la misma. Por otra parte su presencia puede estar relacionada con el momento evolutivo de la enfermedad y el método de detección utilizado. Actualmente no existe una prueba no invasivo con adecuada sensibilidad y especificidad que permita obtener un diagnóstico preciso.

## 155

### HIPOPITUITARISMO TRAS TRAUMATISMO CRANEO-ENCEFÁLICO Y POSIBLE RELACIÓN CON ALTERACIONES NEUROCOGNITIVAS Y PSIQUIÁTRICAS

A.I. Castro, M. Lage, R. Peinó, M. Lorenzo-Solar y F.F. Casanueva\*

Departamento de Medicina, Sección de Endocrinología, Hospital Provincial de Conxo, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela y Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.

**Introducción:** Los importantes avances de la medicina han permitido disminuir considerablemente la mortalidad de aquellos individuos que han sufrido un TCE, aumentando proporcionalmente el número de individuos jóvenes con secuelas físicas, psicológicas y cognitivas que les condicionan un empeoramiento significativo de su calidad de vida y les impiden su integración social y laboral. Teniendo en cuenta que muchos de los síntomas atribuidos clásicamente al TCE (irritabilidad, pérdida de atención, pérdida de memoria, fatiga, etc) también se asocian a deficiencia de hormonas hipofisarias y en particular al déficit de GH, nos planteamos estudiar si la presencia de deficiencias hormonales en estos pacientes y en especial el déficit de GH podrían explicar las secuelas neurocognitivas; y por tanto la posibilidad de que un tratamiento sustitutivo pudiera ser un complemento adecuado en el proceso de rehabilitación.

**Material y métodos:** Se evaluaron 83 pacientes, 65 hombres y 18 mujeres ( $43,9 \pm 1,9$  años; edad al TCE  $38,7 \pm 1,9$  años; BMI  $27,1 \pm 0,4$ ). De acuerdo con la Escala de Coma de Glasgow 57 pacientes habían sufrido un TCE leve, 10 pacientes un TCE moderado y 14 pacientes un TCE grave.

A estos pacientes se les realizó: 1. Estudio hormonal basal incluyendo: ACTH, fT3, fT4, TSH, IGF-1, FSH, LH, testosterona (varones) y estradiol (mujeres), PRL y ADH. Se utilizó el test GHRH + GHRP-6 para valorar la secreción de GH. 2. Estudio psiquiátrico y neurocognitivo: valoración de la función cognitiva mediante la Figura de Rey- Osterrieth y el Digit Symbol Substitution Test, y valoración de la presencia de sintomatología psico-psiquiátrica mediante el Beck's Depresión Index y cuestionario de sicopatología SCL-90.

**Resultados:** En estos pacientes se puede objetivar una afectación neurocognitiva importante sobre todo a nivel de la actividad organizativa y fidelidad de la memoria visual, apreciándose una correlación significativa entre la capacidad perceptiva y el pico de GH tras estimulación ( $p = 0,02$ ), así como entre la fidelidad de la memoria visual y el pico de GH ( $p = 0,003$ ).

En lo referente a la evaluación psicopsiquiátrica observamos que un 46,05% de la muestra es susceptible de ser comparada con población psiquiátrica, observándose una correlación significativa entre el pico de GH y el PSDI ( $p = 0,01$ ) destacando parámetros como la hostilidad y el psicoticismo. Un 41% de los pacientes presenta algún grado de depresión mostrando una correlación significativa entre la puntuación en el BDI y el pico de GH ( $p = 0,03$ ).

**Conclusión:** Con nuestro estudio vemos la importancia definir claramente los dominios neurocognitivos y psiquiátricos potencialmente afectados por los déficits hormonales, fundamentalmente el déficit de GH, con el objeto de valorar la eficacia de un posible tratamiento sustitutivo

## 156

### HISTIOCITOSIS POR ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER DE LARGA EVOLUCIÓN

N. Valdés, C. Tusón, L. Cacho, F. Casal y J. Prieto

Endocrinología y Nutrición. Hospital de Cabueñes. Gijón.

**Introducción:** La enfermedad de Erdheim-Chester es una histiocitosis de las células no Langerhans, muy rara e idiopática. Afecta a los huesos largos y en el 50% de los casos también el eje hipotálamo-hipófisis, pulmón, corazón, piel, retroperitoneo, hígado, riñones, bazo y/o órbita con distintas frecuencias. La supervivencia es de unos 32 meses tras el diagnóstico.

**Caso clínico:** Varón de 59 años que acudió al servicio de Urgencias en agosto de 2005 por edemas en miembros inferiores de tres días de evolución. Impotencia desde hace años. AP: Diagnósticado de: meningitis en 1963, diabetes insípida en 1974 tratada con desmopresina, litiasis renal en 1988. I. quirúrgicas: xantelasmias bilaterales en 1999; masa cervical y adenopatías en 2001 con AP: xantogranulomatosis inespecífica y linfadenitis crónica sugestiva de TBC; ginecomastia izda. en 2005. -EF: TA: 190/104, exoftalmos bilaterales y edemas con fovea en miembros inferiores hasta raíz de muslos y escroto. -Análisis: general y hormonal normal excepto PRL: 27,4 ng/ml, testosterona total: 1,1 ng/ml; FSH: 2,9 U/l; LH: 3,9 U/l. -ECO abd.: ambos riñones con litiasis y dilatación de cálices, líquido periesplénico, y engrosamiento de las fascias perirenales. -TAC abd.: fibrosis retroperitoneal que engloba uréter izquierdo dando lugar a hidronefrosis, litiasis renal bilateral y dilatación de la aorta torácica de 3,5 cm con trombo mural. -RNM hipof.: lesión nodular de 12 mm en el tercer ventrículo que afecta al tallo hipofisario, hiperintensa sin contraste y con captación homogénea del mismo. Dos lesiones similares infratentoriales en íntimo contacto con la porción derecha de la tienda del cerebelo. Primera posibilidad enfermedad de Erdheim-Chester. Ante esta sospecha se realizó RNM de fémur y gammagrafía ósea con Tc-99: compatibles con dicha enfermedad. -ECO cardio y TAC torácico: normal. Revisada la AP de la masa cervical extirpada en 2001: se identificaron células gigantes multinucleadas (Touton) e histiocitos cargados de lípidos. Los marcadores inmunohistoquímicos S-100 y CD-68 confirmaron el diagnóstico. Se instauró tratamiento con  $\alpha$ -interferón 4 millones 3 veces a la semana, furosemida 40 mg 2 v/semana, enalapril 20 mg/día y cabergolina 75 mcg/día, evolucionando satisfactoriamente.

**Conclusiones:** Paciente diagnosticado de enfermedad de Erdheim-Chester con lesiones óseas generalizadas asintomáticas y afectación de múltiples órganos, a pesar de lo cual ha sobrevivido 32 años desde la primera manifestación, siendo la supervivencia media descrita de 32 meses desde el diagnóstico. Dado que no hay un tratamiento establecido se ha optado por interferón, de acuerdo con las últimas publicaciones, eficaz sin complicaciones hasta la actualidad.

## 157

### INCIDENCIA DE HIPOPITUITARISMO EN PACIENTES CON TRAUMATISMO CRANEO-ENCEFÁLICO Y HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

L. Choque<sup>1</sup>, M. Puig-Domingo<sup>1</sup>, B. Gómez-Ansón<sup>2</sup>, J. Enseñat<sup>3</sup>, I. Halperín<sup>1</sup> y G. Sesmilo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servei d'Endocrinologia, Hospital Clínic de Barcelona, <sup>2</sup>Servei de radiodiagnòstic (2) Hospital de Sant Pau, Barcelona. <sup>3</sup>Servei de neurocirurgia, Hospital Clínic de Barcelona.

**Introducción:** En pacientes con antecedente de traumatismo craneo-encefálico (TCE) y hemorragia subaracnoidea (HSA) se

ha descrito una elevada prevalencia de hipopituitarismo, aunque el porcentaje y tipo de deficiencias hormonales varía según series.

**Objetivo:** Estudiar la incidencia de hipopituitarismo en el seguimiento de pacientes con TCE y HSA en nuestro centro.

**Métodos:** Se reclutaron prospectivamente los pacientes con TCE y HSA admitidos en el Hospital Clínic en el curso de un año. Se incluyeron pacientes entre 18 y 70 años, sin antecedentes de enfermedad hipofisaria ni tratamiento previo con glucocorticoides. Se excluyeron pacientes con historia de enolismo o consumo de opiáceos y con secuelas importantes (Glasgow outcomes score > 4). Los casos fueron reclutados durante el ingreso y se citaron a los 3 meses del episodio agudo. Un pequeño subgrupo acudió también a los 12 meses. Se realizó una visita con recogida de datos antropométricos, bioquímicos, basales hormonales hipofisarias y el cuestionario AGHDAQoL de calidad de vida. En los 18 primeros pacientes se realizó la prueba del glucagón para GH y cortisol. En 8 pacientes se realizó la prueba de TRH para estudio del eje tiroideo.

**Resultados:** 49 pacientes aceptaron participar en el estudio y fueron citados, de los cuales 33 acudieron a la visita, el resto la cancelaron o se perdieron el seguimiento. Treinta y tres pacientes: 22 hombres y 11 mujeres, de edad media  $42 \pm 13$  años (mediana 42) fueron incluidos en el estudio. En 16 casos (12 hombres) hubo TCE y en 17 (10 hombres) HSA. En los pacientes con TCE, según la escala de Glasgow, este fue grave en 5 casos, moderado en 5 y severo en 6. A los 3 meses del episodio, excluyendo el eje somatotropo, hallamos deficiencias hormonales en 8 pacientes (24%): de estos, en 7 casos fue hipogonadismo aislado (4 HSA, 3 TCE) y en 1 caso (TCE) hipotiroidismo asociado a hipogonadismo. En los 18 pacientes en que se realizó la prueba del glucagón, hallamos deficiencia de GH en 8 (44%). La prueba del TRH fue normal en los 8 pacientes en los que se realizó (100%). La media de resultado del AGHDAQoL a los 3 meses fue de  $7,5 \pm 7$  (mediana 8). A los 12 meses, en los 13 pacientes evaluados (sólo con basales), se detectó sólo un caso de hipogonadismo aislado (7%). La media del resultado del AGHDAQoL a los 12 meses fue de  $8 \pm 8$  (mediana 7). Cinco pacientes de 18 (27%) rechazaron la visita de los 12 meses, tres de ellos expresando explícitamente cansancio por el proceso seguido desde el episodio agudo.

**Conclusiones:** A los 3 meses tras TCE y HSA, hallamos deficiencias hormonales hipofisarias (excluyendo GH) en 24% de casos, en la mayoría (87%) hipogonadismo aislado y en un caso (13%), hipogonadismo asociado a hipotiroidismo. La prueba del glucagón halló respuesta anormal de GH en 44% de los casos. Un número considerable de pacientes rechazó el estudio hormonal.

## 158

### LA HIPOLEPTINEMIA EN RATONES KNOCKOUT DE MIOSTATINA NO CONDICIONA UN FENOTIPO DE HIPERFAGIA

R. Señarís, L. Casas, I. Moldes, S. Nocelos y V.M. Arce

Dep. Fisiología. Fac. Medicina. Universidad de Santiago de Compostela.

La miostatina es un miembro de la superfamilia del TGF-β, sintetizado principalmente en el músculo esquelético y que actúa como regulador negativo del desarrollo muscular. Los ratones KO de miostatina presentan un gran desarrollo de los músculos esqueléticos y una reducción muy marcada en sus depósitos grasos. Estos ratones son hipoleptinémicos, pero a pesar de sus niveles bajos de leptina circulante no presentan hiperfagia.

**Objetivo:** Hemos utilizado estos ratones KO de miostatina como modelo de hipoleptinemia, y hemos estudiado los meca-

nismos hipotalámicos que regulan la ingesta en estos animales.

**Material y métodos:** Se utilizaron ratones machos y hembras de 10-12 meses de edad.

Se determinaron mediante hibridación "in situ", con oligonucleótidos marcados con  $^{35}\text{S}$ , los niveles de expresión de los principales neuropéptidos hipotalámicos involucrados en la regulación de la homeostasis energética: Neuropéptido Y (NPY), péptido relacionado con la proteína agouti (AgRP), hormona concentradora de melanina (MCH), y orexinas, como péptidos orexigénicos, y proopiomelanocortina (POMC), como péptido anorexigénico.

**Resultados:** No se observaron diferencias en los niveles de expresión de los dos neuropéptidos con mayor poder orexigénico, NPY y AgRP a nivel del núcleo arcuato del hipotálamo. Sin embargo los animales KO de ambos sexos presentan un disminución significativa de los niveles de POMC en el arcuato, y de orexinas y MCH en el hipotálamo lateral.

**Conclusión:** La hipoleptinemia en este modelo experimental no constituye un factor estimulador de la expresión hipotalámica de los péptidos hipotalámicos orexigénicos: NPY, AgRP, MCH y orexinas, ni de la ingesta.

## 159

### LA RESISTENCIA HIPOTALÁMICA A LA HIPOLEPTINEMIA DURANTE LA GESTACIÓN ESTÁ CONDICIONADA POR UN DOBLE MECANISMO

M.L. Trujillo, L. Casas, C. Diéguez y R. Señarís

Dpto de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela.

La gestación es un estado de hiperfagia fisiológica y representa un buen modelo para la investigación de los mecanismos de regulación de la ingesta. La hiperfagia es la principal responsable del balance positivo de energía durante la gestación, que es necesario para mantener las reservas energéticas maternas. La leptina es una hormona involucrada con la regulación del peso corporal mediante la supresión del apetito y el estímulo del gasto energético. Durante la gestación se presenta aumento de las concentraciones circulantes de leptina que conduce a una resistencia a nivel hipotalámico a esta molécula y explica la hiperfagia de este período.

Nuestro grupo ha demostrado previamente que los niveles de leptina en líquido cefalorraquídeo de ratas gestantes son similares a los de las ratas control, a pesar de los elevados niveles de leptina sérica de las ratas gestantes, esto sugiere un menor paso de la leptina a través de la barrera hematoencefálica.

Para estudiar el posible mecanismo de la resistencia hipotalámica a la hipoleptinemia durante la gestación, hemos evaluado la respuesta de ratas control y gestantes al tratamiento intracebroventricular con leptina, en concreto: -niveles de fosforilación de STAT3, (mediante western blot); -niveles hipotalámicos del ARNm de NPY y AgRP (por hibridación in situ), y -medida de la ingesta nocturna.

Hemos observado que ratas control sometidas a ayuno nocturno, 1 hora después de recibir leptina icv, fosforilan STAT3 mientras las ratas gestantes tratadas con esta hormona muestran un menor grado de fosforilación. Los niveles de expresión de los neuropéptidos AgRP y NPY se encuentran elevados a partir de los 13 días de gestación. Cuando se tratan ratas durante 3 días con una dosis de leptina icv, las ratas gestantes no muestran cambios en los niveles de estos neuropéptidos, en tanto que en las ratas control tratadas de la misma forma, se reducen los niveles de estos neuropéptidos. Para determinar el efecto de la leptina sobre la ingesta en las ratas gestantes, se suministró una dosis de leptina icv 1 hora antes del inicio de la fase oscura, (con ayuno previo de 6 horas). No se observan cambios en

la ingesta de las ratas gestantes, mientras que en las ratas control tratadas con leptina se redujo la ingesta.

Durante la gestación se observa un menor efecto de la leptina administrada icv sobre la ingesta y los niveles hipotalámicos de NPY y AgRP, debido posiblemente a una reducción del mecanismo de señalización. Todo ello unido a la reducción del paso de la leptina a través de la barrera hematoencefálica sugiere la existencia de un doble mecanismo en la resistencia hipotalámica a la leptina durante la gestación.

## 160

### NECROSIS HEMORRÁGICA ASINTOMÁTICA DE PROLACTINOMA

A. Sainz de los Terreros, B. García, L. Armengol, E. Aguilera, F. Calvo, S. Choliz, F.J. Escalada, A. Ilundain, F. Lázaro, J. Ocón, M.A. Sancho y E. Faure

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.*

**Caso clínico:** Varón de 57 años que consulta por impotencia. Sin antecedentes médicos de interés. Se detecta prolactinemia de 1032 ng/mL (valores normales 4,6-21,4), testosterona total de 1,58 ng/mL (2,8-8) y LH de 1,6 mUI/mL (1,7-8,6). En la resonancia se objetiva un adenoma hipofisario de casi 2 cm de diámetro que deforma el suelo de la silla turca sin romperlo ni invadir el seno esfenoidal, con crecimiento supraselar sin contactar con el quiasma óptico, que invade los senos cavernosos y con captación intensa de gadolinio. El tallo hipofisario está algo desplazado hacia la izquierda. La campimetría es normal. Se diagnostica de macroprolactinoma y se inicia tratamiento con cabergolina. La prolactinemia se normaliza a lo largo de dos años, así como la LH y testosterona. No se objetivan cambios morfológicos del adenoma, la campimetría continúa normal y el paciente permanece asintomático. Aparece entonces área de hiperseñal en el interior de la silla turca compatible con sangre en el adenoma con captación periférica de contraste. Se considera apoplejía hipofisaria parcial por hemorragia en el adenoma, sin cambios en el tamaño del tumor. El paciente sigue asintomático y la exploración es normal. La prolactinemia en ese momento sin suspender cabergolina es de 1,28 ng/mL. El resto de perfil hipofisario, hormonas periféricas y la analítica general son normales, sin datos de hipopituitarismo. Continuamos cabergolina 1 mg dos días a la semana.

**Discusión:** No se cumple la progresión habitual de disminución de la prolactina con reducción del tamaño tumoral. Se ha postulado histología diferente en estas situaciones, cuyo diagnóstico diferencial serían todas las lesiones tumorales hipofisarias y enfermedades sistémicas con ocupación hipofisaria. Consideramos muy improbable el prolactinoma maligno por la respuesta de prolactina. Clásicamente apoplejía hipofisaria se aplica a la clínica aguda neurológica o visual con hipopituitarismo. La anatomía patológica es necrosis o hemorragia de adenoma hipofisario. La RM detecta imagen hiperintensa en T1 y T2. Es más frecuente el hallazgo en pieza quirúrgica, o apoplejía subclínica, que la presentación clínica típica. Se indica cirugía urgente si hay trastornos visuales o neurológicos importantes. Se ha descrito la resolución espontánea por apoplejía sin cirugía sobretodo en acromegalia y en algunos prolactinomas. Este caso no presentó clínica aguda y tomaba cabergolina. No encontramos indicación quirúrgica. Planteamos la resolución del prolactinoma ante la imagen de resonancia y la analítica, proponiendo: criterio analítico; retirada de cabergolina y control con análisis, RM y clínica; valoración de hipopituitarismo como fase previa a curación. No se pudo seguir en revisión.

## 161

### NUESTRA EXPERIENCIA EN TUMORES HIPOFISARIOS SOMETIDOS A RADIOCIRUGÍA ESTEREOTÁXICA

M. Varsavsky, M. Palma Moya, P. Rozas Moreno, E. Torres Vela y F. Escobar Jiménez

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.*

**Introducción:** La radiocirugía estereotáctica (RE) se presenta como una opción terapéutica más en el tratamiento de pacientes con adenoma hipofisario funcionante o no funcionante, dado que la tasa de curación tras exéresis quirúrgica es baja.

**Objetivo:** Evaluar los resultados de la radiocirugía estereotáctica con Gamma knife en cuanto a curación bioquímica, remisión tumoral o desarrollo de hipopituitarismo.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de los pacientes sometidos a radiocirugía estereotáctica en seguimiento nuestro servicio. Se recogieron 14 pacientes. Enfermedad primaria: 3 pacientes con adenoma no funcionante, 6 pacientes con enfermedad de Cushing, 3 adenoma productor de hormona de crecimiento (GH), 1 paciente con prolactinoma (PRL) y 1 con adenoma mixto (GH y PRL). 13 pacientes recibieron tratamiento quirúrgico (una paciente se negó a la cirugía por lo que se excluye del estudio), 11 pacientes recibieron RE y 2 pacientes recibieron RT (60Gy) previa a la RE.

**Resultados:** 1) La dosis media administrada fue de 16 Gy. El tiempo medio de evolución desde la RE o RT hasta la última revisión (año 2006) fue de  $4,6 \pm 2,4$  años. 2) Cinco pacientes (39%) han desarrollado un hipopituitarismo y solo 2 pacientes desarrollaron panhipopituitarismo, que fueron aquellos que previamente se sometieron a RT convencional con 60 Gy. 3) En aquellos tumores funcionantes la tasa de remisión bioquímica (excluyendo a la paciente que se negó a la intervención quirúrgica) fue de 55,6%. De los 6 pacientes con enfermedad de Cushing, 4 (66,7%) se curaron; los otros 2 pacientes fueron sometidos finalmente a suprarrealectomía bilateral. En nuestra serie sólo 2 pacientes presentaban un adenoma productor de GH, y la curación bioquímica se alcanzó sólo en 1 de ellos. 4) La tasa de remisión tumoral para todos los pacientes tratados fue de 60% remisión total y 30% parcial.

**Conclusiones:** La radiocirugía estereotáctica consigue controlar el crecimiento de restos de tumores hipofisarios, así como la hiperproducción hormonal en aquellos casos que no consiguen remisión tras cirugía. La tasa de hipopituitarismo a corto- medio plazo de seguimiento no es despreciable alcanzando un 39% de los pacientes de nuestra serie.

## 162

### PREVALENCIA DE DIABETES INSÍPIDA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A ESTA COMPLICACIÓN TRAS LA CIRUGÍA DE TUMORES HIPOFISARIOS

R. Guerrero<sup>1</sup>, A. Pumar<sup>1</sup>, A. Soto<sup>1</sup>, E. Venegas<sup>1</sup>, M.A. Pomares<sup>1</sup>, S. Palma<sup>1</sup>, I. González<sup>1</sup>, J.M. Montero<sup>2</sup>, M.A. Mangas<sup>1</sup> y F. Villamil<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla, <sup>2</sup>Servicio de Neurocirugía. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.*

**Introducción:** El desarrollo de diabetes insípida (DI) tras la cirugía de tumores hipofisarios es una de las complicaciones más frecuentes, con una prevalencia estimada de hasta el 30% de los pacientes intervenidos.

**Objetivos:** Estudiar la prevalencia de diabetes insípida tras la cirugía hipofisaria; en el posoperatorio inmediato y tardío, y valorar los factores de riesgo asociados al desarrollo de esta complicación.

**Material y métodos:** Fueron incluidos en el estudio todos los pacientes intervenidos entre Febrero de 2004 y Mayo de 2006 (n=91, 45 hombres y 46 mujeres) en el Hospital Universitario Virgen del Rocío. Se analizó, retrospectivamente, el desarrollo de diabetes insípida en las primeras 24 horas tras la cirugía, durante el ingreso y a nivel ambulatorio.

**Resultados:** Del total de los tumores intervenidos 3 (3,3%) fueron prolactinomas, 14(15,4%) productores de ACTH, 2 (2,2%) de TSH, 18 (19,8%) de GH, 39 (42,9%) no funcionantes, 8 (8,8%) craneofaringiomas y 7 (7,7%) otros tumores. El 91,2% (n = 83) fueron intervenidos a través de abordaje transesfenoidal y el 8,8% con abordaje por craneotomía. Se constató diabetes insípida en 45 (49,5%): 43 en el postoperatorio inmediato y 2 tras ser dados de alta. En 35 (77,7%) de los pacientes que desarrollaron DI ésta fue transitoria, precisando una mediana de una dosis de desmopresina y de 10 días de tratamiento.

Del total de los 14 pacientes con enfermedad de Cushing intervenidos 11(78%) desarrollaron DI en algún momento del postoperatorio. La aparición de DI fue significativamente más frecuente tras la cirugía de tumores productores de ACTH frente al resto de tumores ( $p < 0,018$ ; RR 4,63 [1,19-17,95]). El sexo del paciente, el tamaño del tumor o la vía de abordaje no se asociaron con el desarrollo de DI.

**Conclusiones:** 1. El desarrollo de diabetes insípida es una complicación frecuente tras cirugía hipofisaria que aparece en nuestra serie hasta en la mitad de los pacientes; siendo en la mayoría de los casos transitoria. 2. La cirugía de los tumores productores de ACTH es el único factor encontrado asociado al desarrollo de esta complicación.

## 163

### REGISTRO ESPAÑOL DE TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS: 2001-2006

J.A. Díaz<sup>1</sup>, M. Marazuela<sup>2</sup>, C. Vilabona<sup>3</sup>, E. Lecumberri<sup>1</sup>, R. García Carbonero<sup>4</sup>, V. Alonso<sup>5</sup>, M.P. Martínez del Prado<sup>6</sup>, J. Sastre<sup>1</sup> y R. Salazar<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Endocrinología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid,

<sup>2</sup>Endocrinología. Hospital de la Princesa. Madrid,

<sup>3</sup>Endocrinología Hospital de Bellvitge. Madrid, <sup>4</sup>Oncología.

Hospital Severo Ochoa. Madrid, <sup>5</sup>Oncología. Hospital Miguel Servet. Madrid, <sup>6</sup>Oncología. Hospital de Basurto. Bilbao.

<sup>7</sup>Oncología. Hospital Durán i Reynals. Barcelona.

Se presentan los datos del Registro Español de Tumores Neuroendocrinos Gastroenteropancreáticos recogidos desde el año 2001 hasta el 2006, por especialistas de Oncología, Endocrinología y Cirugía. Los datos han sido centralizados a través de la página web [www.retegep.net](http://www.retegep.net). **Resultados:** se registraron 474 casos, con una media de edad de 57,5 años de los cuales un 56,5% fueron hombres. El 52,2% de los casos fueron tumores carcinoides, seguidos de un 18,1% de tumores pancreáticos no funcionantes, 8,5% insulínomas y 5,7% gastrinomas. Un 10,1% correspondieron a metástasis hepáticas de un tumor primario no conocido. El 5,3% se asociaron a MEN1. El 28,9% de los tumores fueron funcionantes. Las localizaciones más frecuentes correspondieron a tumores carcinoides de intestino medio (19,1%), cabeza y cuerpo de páncreas (14,3% y 9,4%). El 43,9% se encontraban en estadio avanzado (n = 213) y el 13,8% presentaron locorregional. Las

pruebas de localización más utilizadas en el diagnóstico fueron el TAC abdominal (75,2%), la Gammagrafía con análogos de somatostatina marcados (37%) y la ecografía (39,6%). En los pacientes con enfermedad avanzada se utilizaron los siguientes tratamientos: Análogos de somatostatina (48,3%), Cirugía (44,6%), Quimioterapia (42,2%), Interferón (22,5%), Embolización/Quimoembolización (2,3/6,5%) y Ablación por Radiofrecuencia (4,7%).

La supervivencia para todo el grupo a los 5 y 10 años fue de 61,1% (SD: 3,4%) y 49,3% (SD: 6,1%) respectivamente. Los pacientes con enfermedad locorregional presentaron supervivencia a los 5 años del 78,2% (SD: 5,4%) y a los 10 años del 70,5%. En los pacientes con enfermedad avanzada la supervivencia fue menor: un 47,1% a los 5 años (SD: 5,6%) y 32,7% (SD: 8,7%) a los 10 años.

**Conclusión:** Los resultados de supervivencia obtenidos son similares a los de otras series. El uso de cirugía y tratamientos locorregionales fue escaso.

## 164

### REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE APP POR HORMONAS TIROÍDEAS EN CÉLULAS DE NEUROBLASTOMA

A. Cuesta, A. Villa, L. González y A. Pascual

*Instituto de Investigaciones Biomédicas. CSIC. Madrid.*

La proteína precursora del péptido amiloide (APP) juega un papel central en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Su expresión y procesamiento están regulados por una amplia variedad de factores celulares entre los que se han descrito hormonas cuya acción se desarrolla a través de receptores de membrana o nucleares. En particular, nuestro laboratorio ha descrito previamente que las hormonas tiroídeas pueden inhibir la expresión de APP en células de neuroblastoma. El efecto tiene lugar a nivel transcripcional, requiere unión al receptor nuclear (TR) y parece mediado por secuencias del DNA localizadas en el primer exón del gen. Esta región contiene elementos de unión para TR y el factor de transcripción Sp1 que solapan entre sí haciendo imposible la unión simultánea de ambos factores. La unión de TR impediría la entrada y el efecto activador de Sp1, inhibiendo en consecuencia la actividad transcripcional y la expresión del gen APP. Como se describe en la presente comunicación este efecto inhibidor, probado inicialmente con triiodotironina en células en cultivo, tiene lugar igualmente in vivo como ha quedado demostrado al determinar los niveles de APP (proteína y RNA mensajero) en el cerebro de ratas controles e hipotiroideas. En cuanto al mecanismo básico propuesto, ha sido igualmente probado mediante ensayos de retardo en gel e inmunoprecipitación de cromatina, en los que hemos podido demostrar que efectivamente TR y Sp1 compiten por su unión al elemento de respuesta a hormonas tiroídeas. En ausencia de ligando, TR no se une al DNA permitiendo la entrada de Sp1 y la estimulación del promotor de APP por este factor. La unión del ligando T3 al receptor favorece la formación/estabilidad del heterodímero TR/RXR, su unión al DNA y la liberación de Sp1, inhibiendo así la actividad transcripcional del gen. Sin embargo, en contra de lo esperado el papel de coactivadores y corepresores en esta respuesta no parece ajustarse a las teorías previamente establecidas para otras respuestas negativas inducidas por estas hormonas. Así, nos encontramos con que a pesar de que la T3 disminuye los niveles de histona H3 acetilada asociada al promotor de APP, existe un inesperado reclutamiento de los corepresores NCoR y SMRT en ausencia de la hormona, y una liberación de los mismos en presencia del ligando.

## 165

## REVISIÓN DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS EN LA PROVINCIA DE BURGOS

E. García, P. Álvarez, E. Ruiz, V. García-Hierro, L. De La Maza, L. Castillo, J. Pi y E. Santos

*Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Burgos.*

**Introducción:** Los adenomas hipofisarios suponen el 10% de los tumores intracraneales. Los más frecuentes son los no funcionantes, seguidos de los lactotropos, los somatotropos, los corticotropos, los mamosomatotropos y los TSHomas.

**Objetivo:** Revisar los adenomas hipofisarios detectados en la provincia de Burgos.

**Pacientes y método:** Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo que incluyó a 88 pacientes diagnosticados de adenoma de hipófisis desde 1984 hasta la actualidad.

**Resultados:** Entre los pacientes había 35 hombres y 53 mujeres. La edad media en el momento del diagnóstico era  $47,8 \pm 19,2$  años. El 67% eran macroadenomas y el 33% microadenomas. El tamaño medio era de  $1,9 \pm 2,5$  cm en mujeres y de  $2,7 \pm 2,7$  cm en varones, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa. El 91,5% de los macroadenomas presentaban extensión extraselar en el momento del diagnóstico. De estos, el 39% tenían afectación quiasmática con un tamaño medio de  $2,7 \pm 1$  cm. El 50% de los macroadenomas y el 3,4% de los microadenomas presentaban algún tipo de déficit hormonal en el momento de ser detectados. El 47% eran no funcionantes, el 22,7% eran prolactinomas, el 13,6% eran corticotropinomas, el 12,5% eran somatotropinomas y el 3,4% eran TSHomas. El 81% de los macroadenomas y el 48% de los microadenomas fueron intervenidos quirúrgicamente, curándose el 10,6% y el 57% respectivamente. El 30,5% de los macroadenomas y el 6,8% de los microadenomas fueron además tratados con radioterapia externa mediante bomba de cobalto, curándose el 5,5% del primer grupo y el 50% del segundo.

**Conclusiones:** En nuestra serie de casos clínicos llama la atención la elevada incidencia de tumores hipofisarios mayores de 1 cm. Esto en parte puede ser debido a cierto sesgo del estudio ya que se seleccionaron los enfermos que tenían informe clínico, muchos de los cuales eran quirúrgicos y por tanto con lesiones de mayor tamaño. Se detecta una baja curación de los macroadenomas con el tratamiento quirúrgico, que puede relacionarse con el gran tamaño de los tumores en el momento del diagnóstico. Así mismo, a pesar de la frecuente persistencia de restos tumorales tras la cirugía, la utilización de la radioterapia como complemento terapéutico es baja. Esto es debido a que durante años este tratamiento se administraba mediante bomba de cobalto, siendo los radioterapeutas muy restrictivos en sus indicaciones. En nuestra serie existen 3 pacientes con TSHomas, fallecidos los tres por complicaciones hemorrágicas. No se ha encontrado esta asociación descrita en la literatura.

## 166

## SECRECIÓN DE GHRELINA EN PACIENTES ACROMEGÁLICOS TRAS SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA

F. Cordido<sup>1,3,4</sup>, M.L. Isidro<sup>1</sup>, M. Penín<sup>1</sup>, R. Nemiña<sup>3</sup>, S. Sangiao<sup>4</sup>, O. Vidal<sup>1</sup> y J. García-Buela<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, <sup>2</sup>Servicio de Análisis Clínicos, y <sup>3</sup>Unidad de Investigación, Hospital Juan Canalejo. A Coruña, <sup>4</sup>Departamento de Medicina, Universidad de A Coruña.

**Introducción:** La contrarregulación (feedback) es una característica común a todos los sistemas endocrinos. La influencia

mutua entre las concentraciones plasmáticas de hormona de crecimiento (GH) y ghrelina ha sido descrita en algunos trabajos, mientras que otros no muestran tal relación. En particular, la influencia de la acromegalía (una patología asociada a hiperinsulinemia, otro regulador reconocido de la ghrelina) en las concentraciones de ghrelina no es bien conocida.

**Objetivos:** Establecer si la acromegalía condiciona la concentración plasmática de ghrelina, tanto en ayunas como durante la administración de glucosa. Determinar si la concentración plasmática de ghrelina depende de la insulínemia

**Pacientes y métodos:** La muestra de nuestro estudio está compuesta por 9 acromegálicos (selección aleatoria entre todos los pacientes con acromegalía atendidos en la consulta de endocrinología de nuestro hospital) y 9 controles (similares en edad e índice de masa corporal al grupo de pacientes). El tratamiento hormonal sustitutivo se mantuvo en los casos con hipopituitarismo, y se suspendió el tratamiento con análogos de la somatostatina en todos los pacientes al menos tres meses antes de la realización del estudio, que consistió en la obtención de muestras de sangre para glucosa, insulina, GH, IGF-I y ghrelina en los tiempos 0, 30, 60, 90 y 120 minutos tras la administración oral de 75 g de glucosa

**Resultados:** Los niveles en ayunas de GH e IGF-I fueron superiores en los pacientes respecto a los controles (GH ( $\mu\text{g/L}$ )  $6,7 \pm 1,4$  vs  $0,8 \pm 0,4$ ,  $p < 0,01$ ) (IGF-I ( $\mu\text{g/L}$ )  $414 \pm 75$  vs  $86 \pm 6$ ,  $p < 0,01$ ). Los niveles de ghrelina (pg/ml) en ayunas fueron similares en pacientes y controles ( $916 \pm 132$  vs  $844 \pm 169$ ,  $p = ns$ ). En ambos grupos la ghrelina total disminuyó tras la ingesta de glucosa; el nadir de la ghrelina fue menor que la ghrelina en ayunas en pacientes y controles (pacientes  $916 \pm 132$  vs  $747 \pm 95$ ,  $p = 0,01$ ) (controles  $844 \pm 169$  vs  $625 \pm 90$ ,  $p = 0,01$ ). El área bajo la curva de ghrelina fue similar en pacientes y controles ( $98953 \pm 13052$  vs  $83773 \pm 13096$ ,  $p = ns$ ). En los pacientes existe una correlación negativa entre ghrelina en ayunas e insulina en ayunas y tras glucosa

**Conclusiones:** Nuestros datos sugieren que la hipersecreción de GH existente en la acromegalía no modifica la concentración plasmática de ghrelina. Y que la concentración de ghrelina está, al menos parcialmente, regulada por la insulina

## 167

TERAPIA CON  $90\text{Y}$ -DOTATOC Y  $111\text{Lu}$ -DOTATATE EN PACIENTES CON TUMORES NEUROENDOCRINOS (TNE) AVANZADOS

M.A. Muros de Fuentes<sup>1</sup>, M. Varsavsky<sup>2</sup>, P. Iglesias Rozas<sup>3</sup>, M. Gallego Peinado<sup>1</sup>, J. García García<sup>3</sup>, J.M. LLamas Elvira<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Virgen de la Nieves-Granada, <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Cecilio-Granada, <sup>3</sup>Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Cecilio-Granada.

**Objetivos:** Valorar la respuesta a la terapia con análogos de la somatostatina marcados:  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-Tyr3-octreotide ( $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC) y  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Tyr3-octreotate ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE) en pacientes con tumores neuroendocrinos en estadio avanzado.

**Material y métodos:** Hemos estudiado 5 pacientes, edad media 45,6 años (29-68) diagnosticados de TNE en estadio avanzado. Ante la falta de respuesta al tratamiento convencional, fueron remitidos para tratamiento con  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC y/o  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE a diferentes centros europeos. Se evaluó la respuesta a la terapia mediante: 1) Criterios RECIST: RC= respuesta completa, RP= respuesta parcial, EE= enfermedad estable, PE= progresión de la enfermedad. 2) Supervivencia tras el tratamiento y 3) Mejora en la calidad de vida del paciente mediante el Karnofsky performance index (TABLA).

Sexo, edad	T primario	Metástasis	Trt previo	Respuesta	Karnofsky PI	seguimiento
M,64	Carcinode	Hígado, óseas	QT	EE	80%	26 meses
M,37	Carcinode bronquial	Mediastino, hígado, testículo, óseo, cutáneas	Cx, QT	EE	80%	10 meses
M,68	Carcinode int. delgado	Peritoneales, hígado, mediastino	Cx, QT	EE	70%	14 meses
F,30	Carcinode bronquial	óseas, ovario.	Cx,QT,			
RT	PE	60%	24 meses			
M,29	TNE de alto grado	óseas, hígado	QT,RT	EE	90%	28 meses

QT: quimioterapia. Cx: cirugía. RT: radioterapia

**Resultados:** La supervivencia fue superior a 10 meses en todos los pacientes (media 20,4 meses). La evolución de las lesiones fueron: 1 paciente con respuesta parcial respecto a los estudios basales, 3 pacientes con estabilización, y 1 paciente con progresión de la enfermedad. Todos los pacientes presentaron una mejora significativa en la calidad de vida.

**Conclusión:** La terapia con análogos de la somatostatina marcados produjo un respuesta positiva (RP y EE) en el 80% de los pacientes (4/5) de TNE avanzado tratados. Se apreció una mejora significativa en la calidad de vida respecto al estado basal.

## 168

### TIROXINA COMBINADA CON TRIYODOTIRONINA VERSUS TIROXINA SOLA EN EL TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO CENTRAL. ESTUDIO ALEATORIZADO CRUZADO

G. Sesmilo<sup>1</sup>, L. Choque<sup>1</sup>, E. Ayala<sup>2</sup>, C. Fernández<sup>1</sup>, O. Simó<sup>3</sup>, R. Casamitjana<sup>4</sup> y I. Halperín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Clínic; <sup>2</sup>Unidad de Bioestadística IDIBAPS, <sup>3</sup>Laboratorio de Bioquímica y genética molecular de Hospital Clínic, <sup>4</sup>Servicio de Endocrinología Hospital de Granollers\*, Barcelona.

**Introducción:** El tratamiento combinado con tiroxina (T4) + triyodotironina (T3) en el hipotiroidismo primario no ha mostrado ser superior al tratamiento con T4 sola.

**Objetivo:** Evaluar si el tratamiento combinado T4 + T3 es superior al tratamiento con T4 sola en el hipotiroidismo de origen central.

**Métodos:** Estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y cruzado. Se incluyeron 27 pacientes con hipotiroidismo central tratados con T4 en dosis  $\geq$  a 100 mcg/día estables en los tres meses previos. Todos recibieron en orden aleatorizado y sin lavado, tratamiento con T4 sola y con T4+T3 durante 8 semanas cada uno. En los que recibían 100 mcg/d de T4 se redujo la dosis en 25 mcg/d y se añadió una cápsula conteniendo 25 mcg de T4 ó 6,25 mcg de T3 (en cada período de tratamiento respectivamente). En los que tomaban dosis de 125 a 175 mcg/d, se redujo el tratamiento en 50 mcg/d y se añadió una cápsula con 50 mcg de T4 ó 12,5 mcg de T3. Se realizaron 3 visitas: basal y tras cada tratamiento. En cada una se recogieron datos antropométricos, clínicos, bioquímicos, cuestionarios de calidad de vida (AGHDAQoL), de estado de ánimo (Beck Depresión Inventory- BDI-) y escalas analógicas visuales (VAS) de estado de ánimo y de síntomas de hipotiroidismo (Zulewski).

**Resultados:** 27 pacientes (12 hombres, 15 mujeres) con hipotiroidismo central de edades entre 27 y 73 años (mediana 52) fueron incluidos y 24 finalizaron el estudio. El hipotiroidismo central fue consecuencia de adenoma hipofisario (n = 8), síndrome de Sheehan (n = 6), craneofaringioma (n = 5), silla turca vacía (n = 3) y otras causas (n = 5). En el 88% de los casos había deficiencia de tres o más ejes hipofisarios. La dosis previa de tratamiento con LT4 fue de 100 mcg/d en 15 casos, 150 en seis, 125 en tres y 175 en tres casos. Tres pacientes abandonaron el estudio: uno por osteomielitis y dos más por pérdida de seguimiento. El análisis por intención de tratamiento no halló diferencias en el peso, IMC ni en los cuestionarios AGHDAQoL y

BDI, ni en la VAS de estado de ánimo y de síntomas de hipotiroidismo tras tratamiento con T4 sola respecto al tratamiento combinado. Catorce pacientes de los 24 que finalizaron el estudio (56%) no expresaron preferencia por ninguna fase de tratamiento. El resto prefirió el tratamiento combinado (n = 7), respecto al tratamiento con T4 sola: (n = 3).

**Conclusiones:** El tratamiento combinado T4+ T3 en el hipotiroidismo central no resulta en mejor calidad de vida ni estado de ánimo respecto al tratamiento habitual con T4 sola. La mayoría de pacientes no expresaron preferencia por ninguno de los dos tratamientos, aunque los que hallaron diferencias, prefirieron el tratamiento combinado en mayor medida que el tratamiento con T4 sola.

## 169

### TRASTORNOS DE MEMORIA EN PACIENTES CON SINDROME DE CUSHING

A. Madrazo Atutxa<sup>1</sup>, A. Soto-Moreno<sup>1</sup>, M.A. Mangas<sup>1</sup>, A. Caro Perez<sup>1</sup>, A. Pumar-Lopez<sup>1</sup>, A. Leon-Justel<sup>4</sup>, E. Venegas<sup>1</sup>, R. Guerrero<sup>1</sup>, M.R. Domínguez-Morales<sup>3</sup>, J. León-Carrión<sup>2</sup> y A. Leal-Cerro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología, <sup>2</sup>Laboratorio de Neuropsicología Humana, Universidad de Sevilla. <sup>3</sup>Centro de Rehabilitación de Daño Cerebral (CRECER), Sevilla. <sup>4</sup>Laboratorio, Hospital Universitario Virgen del Rocío.

**Introducción:** El efecto del exceso de los glucocorticoides en el cerebro humano no está todavía bien documentado. Algunos estudios señalan que los pacientes con un exceso de glucocorticoides en el sistema nervioso central muestran una alta prevalencia de trastornos neurocognitivos y neuropsiquiátricos. El objetivo de este estudio es dilucidar en qué medida el déficit de memoria en pacientes con Síndrome de Cushing no intervenido es debido a una exposición crónica elevada a cortisol endógeno.

**Sujetos:** Se han estudiado 14 mujeres con síndrome de Cushing hipofisario no intervenido, con una media de edad de 38,14 años. El 20% de las pacientes presentan un nivel de estudios primario, el 23, 3% un nivel educacional medio y el 3,3% un nivel superior.

**Material y método:** El diagnóstico de hipercortisolismo y su origen se han realizado mediante la determinación de cortisol libre urinario de 24 hora ( $> 300$  nmol/L), valor de cortisol plasmático nocturno ( $> 207$  nmol/L), cortisol nocturno en saliva ( $> 7,5$  nmol/L) y mediante la presencia de gradiente central de ACTH (CSSPI) ( $> 2$ ). Los déficit de memoria han sido evaluados a través de la Curva de Memoria de Luria-Revisada (LMW-R).

**Resultados y conclusiones:** Los resultados muestran que una exposición de cortisol crónica y elevada se asocia a déficit de memoria. Más del 90% de los pacientes muestran una contaminación mnésica y déficit en memoria verbal. Este estudio sugiere que el hipercortisolismo juega un papel crítico en la modulación de los procesos de aprendizaje y memoria. Discernir la causa y el curso de los déficit mnésicos en el síndrome de Cushing merece una mayor exploración, mediante el estudio de la situación antes y después de la curación.

## 170

## TRATAMIENTO CON GH E HIPERTENSIÓN INTRACRANEA

I. Burgasé<sup>1</sup>, A.B. Hernández<sup>1</sup>, M. Fernández<sup>1</sup>, P. Portillo<sup>1</sup>, P. Segura<sup>1</sup>, M. Ferrer<sup>1</sup>, M.A. Campillo<sup>1</sup>, J. Martín<sup>2</sup>, A.M. Hernández<sup>1</sup> y F.J. Tébar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, <sup>2</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

**Introducción:** En la etapa postnatal la hormona de crecimiento se constituye en la principal reguladora del crecimiento somático; acción ejercida indirectamente a través del IGF-I. El déficit de GH aislado o asociado a otras deficiencias hormonales es una afección de naturaleza congénita o adquirida caracterizada por la ausencia total o parcial de GH. El tratamiento con GH recombinante no está exento de efectos adversos. Uno de ellos, aunque poco frecuente, es la hipertensión intracranal benigna. **Caso Clínico:** Paciente varón de 14 años diagnosticado de hipotiroidismo neonatal en tratamiento sustitutivo, que consulta por baja talla. EF: Peso: 58,8 Kg, Talla: 139,7 (< Percentil 3), IMC: 30,12 Kg/m<sup>2</sup>, Tanner G1, P1. EC: FSH, LH valores prepúberales, TSH y T4 L, ACTH y cortisol normales, IGF-I basal: 28 ng/ml, RM: hipoplasia hipofisaria. Ac antigliadina y antiendomisio negativos. Edad ósea 12 años. Propranolol-ejercicio: GH basal indetectable, 20 minutos: 0,1 ng/ml; hipoglucemia insulínica (glucemia 30 mg/dl): GH basal, minuto 15 y 60: 0,3 ng/ml. Tras diagnóstico de déficit de GH se inicia tratamiento con GH recombinante. A los dos meses consulta por distorsión de imágenes en ambos ojos, cefalea y vómitos de una semana de evolución. A la exploración física se objetiva edema de papila bilateral sin otros hallazgos. En RM se aprecia malformación de Chiari tipo I asociada a dismorfia del cuerpo calloso. Se suspende el tratamiento con GH y se inicia tratamiento con acetazolamida mejorando la sintomatología. Dada la normalidad del resto de exploraciones y la coincidencia con el inicio del tratamiento con GH se diagnostica de HTIC secundaria a GH recombinante. **Conclusiones:** Hasta el 2003 la FDA había registrado 23 casos de HTIC asociada al tratamiento con GH. En la mayoría de ellos, la clínica se resolvió al suspender el tratamiento; en alguna ocasión los defectos del campo visual fueron permanentes. Parece existir mayor riesgo relativo en aquellos pacientes con insuficiencia renal crónica, Sd de Turner, déficit absoluto de GH u obesidad. Se recomienda realizar exámenes rutinarios de fondo de ojo antes de comenzar el tratamiento y a intervalos regulares los primeros meses. En algunas series se ha visto que se puede reiniciar la GH recombinante a dosis menores sin reaparición de la HTIC.

## 171

## TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN LOS NIÑOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL SIN RECUPERACIÓN POSTNATAL DE TALLA

M.J. Tapia<sup>1</sup>, M. García-Ramírez<sup>2</sup>, I. Luque<sup>3</sup>, J.C. Fernández-García<sup>1</sup>, I. González-Molero<sup>1</sup>, M. Laínez<sup>1</sup>, J.P. López-Siguero<sup>2</sup> y F. Soríguer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinología H. Carlos Haya. Málaga. <sup>2</sup>Pediatria H. Carlos Haya, Málaga. <sup>3</sup>Endocrinología H.U. San Cecilio. Granada.

**Introducción:** La mayoría de los recién nacidos (RN) pequeños para la edad gestacional (PEG) efectúan un crecimiento recuperador antes de los 2 años de edad cronológica, pero en un

10% de ellos no se verifica y sin ningún tratamiento permanecen bajos. La indicación de tratamiento con GH se fundamenta en normalizar la altura durante la niñez y alcanzar una talla adulta normal.

**Método:** Estudio longitudinal de intervención de los casos PEG tratados con GH. Se ha considerado PEG cuando la longitud de RN (LRN) y/o peso de RN (PRN) se encuentran por debajo de 2 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media según las Tablas de Delgado (1996). Se cumplen los criterios de tratamiento con GH del Ministerio de Sanidad. Para el cálculo SDS de talla, IMC y velocidad de crecimiento (VC) se han utilizado las tablas de Andalucía 2005. Se han medido los niveles de Insulina e IGF-I antes del tratamiento y al año. El objetivo del estudio fue valorar la VC en el primer año y la ganancia de talla en SDS, relacionándolos con la edad de inicio, dosis de GH y duración del tratamiento.

**Resultados:** 20 pacientes estudiados. Ocho mujeres y 12 hombres. Los resultados siguientes se expresan en media y DE: edad de inicio: 7,21 (2,49) años; dosis de inicio: 53,27 (19,69) mg/Kg/día; dosis media: 44,52 (11,58) mg/Kg/día; Talla diana (SDS): -1,5 (1,11), IMC inicial SDS -0,97 (0,64); IMC al año SDS -0,91 (0,59); IMC actual SDS -0,75 (0,59).

LRN SDS	PRN SDS	Talla inicial SDS	Talla al año SDS	Talla actual SDS	Diferencia talla SDS	VC 1 <sup>er</sup> año SDS	años de tto
-3,31 (1,4)	-2,76 (1,19)	-3,35 (1,15)	-2,59 (1,08)	-2,28 (1,10)	1,06 (0,69)	3,22 (3,24)	3,3 (2,4)

Se han realizado correlaciones lineales entre variables cuantitativas (duración de tratamiento, dosis media y edad de inicio) siendo las variables dependientes la VC 1<sup>er</sup> año y la ganancia de talla (SDS) sin obtener diferencias significativas. No se ha observado aumento de Insulina ni del índice de HOMA al año de tratamiento, pero sí encontramos aumento significativo de los niveles de IGF-I.

**Conclusiones:** La hormona de crecimiento se muestra eficaz en los PEG con una ganancia de talla de 1,06 SDS sobre la talla inicial; y segura durante el período de estudio.

## 172

## TRATAMIENTO CON PEGVISOMANT EN ACROMEGALIA RESISTENTE A ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA

A. Estrella Santos, J. Aller Pardo, M. Rodríguez López, D. Clemente Gallego, I. Quiroga López, J. Alcañiz Ferrando y T. Lucas Morante

Servicio de Endocrinología y Nutrición Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

Hasta la introducción del bloqueante del receptor de la hormona de crecimiento (GH) en un pequeño porcentaje de pacientes acromegálicos no se lograba controlar la enfermedad a pesar de múltiples tratamientos. El objetivo del presente trabajo es averiguar la respuesta al bloqueante del receptor de GH, pegvisomant, de estos pacientes multitratados y resistentes a los análogos de somatostatina.

De los 18 pacientes tratados con antagonista del receptor de GH en nuestro servicio seleccionamos 12 (7 mujeres y 5 hombres) con un período de tratamiento superior a 6 meses. La edad media del grupo fue de  $38,8 \pm 9,8$  años, su lesión inicial un macroadenoma invasor, habían sufrido 15 cirugías transesfenoidales, 9 de ellos radioterapia adicional (6 estereotáctica fraccionada, 2 radiocirugía y 1 radioterapia convencional) y 2 habían sido reirradiados. Ninguno consiguió normalización

bioquímica con dosis máximas de análogos de la somatostatina (6 octreótido LAR 30 mg/28 días y 6 lanreótido Autogel 120 mg/28 días). El estudio previo al inicio del pegvisomant mostraba: GH media 12,4 ug/l, mediana 3,7 ug/l (rango 1-50,2), IGF-1 (media  $\pm$  DS) 766,1  $\pm$  253,4 ug/l, volumen tumoral medio 2531 mm<sup>3</sup>, mediana 2025 mm<sup>3</sup> (450-7935), y glucemia basal media de 129 mg/dl, mediana 100 mg/dl (81-443). La dosis de pegvisomant fue de 15,7  $\pm$  7,3 mg/día y el tiempo de tratamiento 20,5  $\pm$  9,3 meses. Al final del seguimiento la GH media fue de 21,6 ug/l (1,09-148), la IGF-1 (media  $\pm$  DS) 280,8  $\pm$  141,3 ug/l, el volumen tumoral medio de 2390,8 mm<sup>3</sup>, mediana 1785 mm<sup>3</sup> (420-7800) y la glucemia basal media de 95,1 mg/dl, mediana 90 mg/dl (75-127). Diez de los 12 pacientes alcanzaron niveles de IGF-1 normales ajustados a su edad.

En conclusión, el tratamiento con pegvisomant en nuestra serie controla al 80% de los pacientes acromegálicos resistentes a análogos de somatostatina, no induce aumento del tamaño de la lesión y disminuye los niveles de glucemia basal.

## 173

### UTILIDAD DE LA RMN PARA LA PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA A ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA EN PACIENTES ACROMEGÁLICOS

J. Nicolau<sup>1</sup>, B. Gómez-Ansón<sup>2</sup>, C. Fernández<sup>1</sup>, S. Rueda<sup>1</sup>, G. Díaz<sup>1</sup>, G. Sesmilo<sup>1</sup>, I. Halperin<sup>1</sup> y M. Puig-Domingo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinología y Nutrición Hospital Clínic de Barcelona,

<sup>2</sup>Radiodiagnóstico Hospital de Sant Pau.

**Introducción:** Los adenomas hipofisarios productores de GH con un patrón granular denso mediante microscopía electrónica

presentan, en su mayoría, una imagen en la RMN caracterizada por una hipointensidad en T2; asimismo, se ha relacionado dicho patrón histológico con una respuesta positiva al tratamiento con análogos de somatostatina (AnSS) en los pacientes acromegálicos.

**Objetivos:** Analizar la eficacia terapéutica de los AnSS a corto y largo plazo en relación a la señal emitida en T2, en 27 pacientes acromegálicos (19 mujeres, 7 hombres; edad media 52,6  $\pm$  13,1a).

**Material y métodos:** Se evaluó la respuesta a AnSS a corto plazo mediante un test agudo de octreótido (TAOc) (100 mcg de octreótido s.c. con muestreo horario de GH durante 6 horas). Los pacientes recibieron AnSS (octreótido o lanreótido) a dosis de máxima eficacia durante un período de 6-12 meses para conseguir valores de IGF-1 < 500 mcg/l.

**Resultados:** Se observó hipointensidad en T2 en 11/27 pacientes, de los cuales 10/11 (90%) presentaron una respuesta decremental de GH superior al 50% en el TAOc; en 9/11 (81%) de estos pacientes el nivel de IGF-1 a los 6-12 meses de tratamiento con AnSS era inferior a 500 mcg/l. De los pacientes que presentaron una señal hiperintensa en la secuencia T2 de la RMN, solo 8 (50%) presentaron una buena respuesta al TAOc, y en el 63% de los casos no se consiguió IGF-1 < 500 mcg/l a largo plazo. Respecto a la predicción de una respuesta a largo plazo de IGF-1 < 350 mcg/l (control óptimo) la hipointensidad en T2 tuvo un VPN 83% y VPP 62%.

**Conclusiones:** La evaluación combinada de la señal en T2 de la RMN junto con la respuesta al TAOc permite identificar con bastante fiabilidad a pacientes que van a presentar buena respuesta a AnSS a largo plazo o que requieren de terapia combinada con antagonista del receptor de GH.