

Neuroendocrinología

58. SOMATOSTATINOMA MALIGNO METASTÁSICO CON SUPERVIVENCIA PROLONGADA

P.I. Beato Víbora, V. Hernández Cordero, I. Rasero Hernández, C. Tejera Pérez y M.O. Cabanillas López

Hospital Infanta Cristina. Badajoz. España. Hospital Zafra-Llerena. Badajoz. España.

Introducción: El somatostatinoma es un tumor neuroendocrino infrecuente. La supervivencia prolongada en presencia de enfermedad metastásica al diagnóstico es excepcional.

Material y métodos: Se presenta el caso de un paciente diagnosticado de somatostatinoma a los 30 años. Consultó por episodios de dolor abdominal, vómitos, diarrea, sudoración profusa y enrojecimiento facial. La ecografía abdominal mostró múltiples imágenes nodulares sugestivas de metástasis hepáticas. Se realizó una biopsia hepática en la que se halló un carcinoma endocrino de bajo grado con un índice de proliferación ki67 < 1%, con expresión inmunohistoquímica de enolasa-neuroespecífica, cromogranina A y sinaptofisina. Los niveles de somatostatina sérica fueron de 724 pg/ml (VN: 17-80 pg/ml). El paciente fue intervenido quirúrgicamente, realizándose una resección de yeyuno en la que se objetivó a nivel de segunda asa yeyunal una neoformación de 1,5 cm. La anatomía patológica mostró una neoplasia neuroendocrina bien diferenciada tipo carcinoide, con inmunohistoquímica positiva masiva para somatostatina. Tras la cirugía se inició tratamiento con octreótide lar.

Resultados: Tras 10 años del inicio de los síntomas, el paciente realiza una vida activa e independiente. Presenta crisis somatostatínérgicas con una frecuencia de 2-3 al mes consistentes en episodios de 1-3 horas de duración de sudoración, enrojecimiento facial, vómitos, diarrea, dolor abdominal e hiperglucemia de alrededor de 350 mg/dl. Ha desarrollado diabetes mellitus por lo que ha precisado tratamiento con insulina junto con repaglinida. En el último año ha iniciado tratamiento con el inhibidor de tirosina quinasa sunitinib.

Discusión y conclusiones: Se presenta un caso de somatostatinoma de bajo grado de malignidad con metástasis hepáticas al diagnóstico, tratado con cirugía, análogos de somatostatina e inhibidores de tirosina quinasa. Presenta una supervivencia prolongada, con aceptable calidad de vida, pero con crisis somatostatínérgicas frecuentes.

59. DIFERENCIAS DE LOS PROLACTINOMAS SEGÚN EL SEXO

A. Ramos-Prol, R. Cámara-Gómez, M.I. del Olmo García, V. Campos-Alborg, M.S. Navas de Solís, P. Abellán-Galiana, R. Segovia-Portoles y J.F. Merino-Torres

Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España.

Introducción: Comparar el comportamiento clínico de los prolactinomas en hombres y en mujeres, y su respuesta al tratamiento.

Material y métodos: Estudio retrospectivo en 59 pacientes (19 hombres) con prolactinoma. Se evaluó edad al diagnóstico, presentación clínica, tamaño y estadio tumoral (clasificación de Hardy), y respuesta al tratamiento. Los resultados se presentan como media y desviación.

Resultados: La edad al diagnóstico fue 41 (18,9) años en hombres y 32,7 (12,5) en mujeres ($p = 0,051$). Los síntomas más frecuentes en hombres fueron cefalea (73,7%) y disfunción eréctil (68,4%); y en mujeres alteraciones menstruales (74,2%), galactorrea (39,4%) y cefalea (39,4%). La prolactina basal fue 1.308,8 (659,8) ng/ml en hombres y 474,4 (684,4) ng/ml en mujeres ($p < 0,001$). El tamaño del adenoma fue 22,9 (14,7) mm en hombres y 9,67 (8,3) mm en mujeres ($p < 0,05$). Los macroprolactinomas fueron más invasivos ($p < 0,05$) y más frecuentes en hombres ($p < 0,001$). Existió algún tipo de deficiencia hormonal hipofisaria en 89,5% de hombres y en 37,5% de mujeres ($p < 0,001$). Los defectos visuales y la transformación hemorrágica fueron más frecuentes en hombres ($p < 0,05$). El retraso en el diagnóstico fue 29,8 (37,9) meses en hombres, y 7,2 (10,7) meses en mujeres ($p = 0,001$). Hubo correlación positiva entre retraso en diagnóstico y estadio tumoral. Tras instaurar tratamiento médico, las técnicas de imagen mostraron desaparición del tumor en 81,8% de mujeres y en 47,4% de hombres ($p = 0,01$), reducción del tamaño tumoral en 50% de mujeres y en 15,8% de hombres ($p = 0,02$), y crecimiento en 31,3% de hombres y en 3% de mujeres ($p < 0,01$). La prolactina tardó más tiempo en normalizarse en hombres ($p = 0,001$). Se requirió cirugía en 31,6% de hombres y solo en 3% de mujeres ($p < 0,01$).

Discusión y conclusiones: Los prolactinomas parecen tener un comportamiento más agresivo en hombres, posiblemente por el mayor retraso en el diagnóstico y el consiguiente mayor tamaño tumoral. Las mujeres presentan mejor respuesta al tratamiento médico.

60. PAPEL DEL OCTREOSCAN EN EL MANEJO DE ADENOMAS HIPOFISARIOS: REVISIÓN DE NUESTRA EXPERIENCIA

M. Tomé García, A. Bonilla Damia, T. Martín Hernández, C. Calvo Morón, A. Gentil Baldrich y N. González Rivera

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

Introducción: La expresión significativa de receptores de somatostatina (sst2) en adenomas hipofisarios puede evidenciarse mediante octreoscan. Objetivos: investigar la correlación entre la presencia de sst2 in vivo detectados mediante gammagrafía en adenomas hipofisarios y los parámetros clínicos que caracterizan a estos tumores.

Material y métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo de 33 pacientes diagnosticados de adenoma hipofisario en el Área Hospitalaria Virgen Macarena en los que se ha realizado un octreoscan (2007-2010). Los pacientes seleccionados no eran candidatos a cirugía o radioterapia en el momento del estudio. Analizamos variables clínicas y resultado gammagráfico.

Resultados: El 57,6% eran mujeres. La edad al diagnóstico era de 43 ± 16 años. Según el tipo de tumor: 51% macroadenomas no funcionantes (MNF), 33% prolactinomas (5 resistentes, 3 macro, 3 micro), 15% macroadenomas funcionantes (MF) (2 GH, 2 ACTH, 1GH/PRL), 3% schwannoma. Según su función: 48% NF y 51% F. El 60% de los octreoscan fueron positivos. Según la clínica: 42% tenían defectos visuales, 39% cefalea, 30% amenorrea, 18% hipogonadismo, 12% galactorrea, 6% acromegalia. El tratamiento preestudio: 88% cabergolina, 36% cirugía y 24% radioterapia. De los octreoscan positivo 65% eran macroadenomas y 70% eran funcio-

nantes. La edad al diagnóstico y el tamaño tumoral no se correlacionaron con el resultado de la prueba ($p > 0,2$). La edad al diagnóstico fue similar en ambos sexos ($p > 0,2$). En varones un 93% de los tumores fueron macroadenomas, mientras que en mujeres fue el 63% ($p > 0,09$). Respecto al índice de captación del octreoscan, un 75% de los tumores que captaron intensamente fueron macroadenomas. Entre los prolactinomas un 44% presentó captación positiva. De los MNF un 43% presentaron captación positiva débil, 15% positivos y 30% intensamente positiva. En los MF el 100% presentó captación positiva o intensamente positiva. En un 93% de los pacientes con octreoscan positivo fue tratado con análogos de SS ($p < 0,01$).

Discusión y conclusiones: En nuestra experiencia consideramos que esta técnica resulta útil para seleccionar a pacientes con adenomas hipofisarios subsidiarios de tratamiento médico con análogos de somatostatina.

61. PAPEL DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENOS (RE) BETA EN LA REGULACIÓN DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISIS EN RATONAS KO PARA EL RE ALFA DE LA HIPÓFISIS

J.E. Sánchez Criado, J.C. Garrido Gracia, K. Trudgen, R. Aguilar Cañas, M.Y. Millán Ruiz, J. Martín de las Mulas González Albo y C.H. Ko

Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba. España. Center of Excellence in Reproductive Sciences. University of Kentucky. Lexington. EE.UU. Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas. Universidad de Córdoba. España.

Introducción: Los receptores de estrógenos (RE), isoformas alfa y beta median la acción de los estrógenos (E) en el gonadotropo. Mientras las acciones del RE alfa sobre el gonadotropo han sido estudiadas en profundidad, las acciones del RE beta son todavía motivo de discusión.

Material y métodos: Para investigar el papel del RE beta en el gonadotropo se utilizaron ratonas de 45 días con dos genotipos diferentes: "wild type" (WT) y "knockout" (KO) específico para el RE alfa hipofisario. Todos los animales fueron ovariectomizados (OVX) y 15 días más tarde recibieron una inyección diaria durante 3 días de 2,5 µg de 17beta-estradiol (E2), 0,2 mg de PPT y DPN, agonistas específicos del RE alfa y del RE beta respectivamente, o 0,1 ml de aceite. El día siguiente al tratamiento, se extrajeron las adenohipófisis para evaluar la morfología del gonadotropo y la expresión del receptor de progesterona (RP) y del RE beta hipofisarios. También se recogieron muestras de sangre procedentes de la aurícula derecha para determinar los niveles de LH séricos.

Resultados: En las ratonas WT, el 40% de los gonadotropos eran morfológicamente funcionales, mientras que en las KO solo lo eran el 20%. Ambos genotipos presentaron ausencia de expresión del RP y altos niveles de LH sérica. El E2 y el PPT aumentaron el número de gonadotropos funcionales e indujeron expresión del RP en ratonas WT, mientras que el E2 y el DPN aumentaron el número de gonadotropos funcionales pero no indujeron expresión del RP en ratonas KO. El E2 y el PPT, pero no el DPN, redujeron los niveles séricos de LH en ambos genotipos. Independientemente del genotipo, el tratamiento con los análogos del RE no modificaron el tamaño del gonadotropo.

Discusión y conclusiones: Estos resultados sugieren que los E ejercen su acción en ratonas KO para el RE alfa hipofisario a través del RE beta; manteniendo exclusivamente algunos efectos sobre la organización celular, sin afectar a la secreción de LH y la expresión del RP.

62. DOSIS ELEVADAS DE PEGVISOMANT EN EL TRATAMIENTO DE LA ACROMEGALIA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

E. Fernández-Rodríguez, M. Marazuela-Azpiroz, C. Álvarez-Escolá, T. Lucas-Morante, F.F. Casanueva e I. Bernabeu-Morón

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña. España. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario La Princesa. Madrid. España. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

Introducción: Las características de los pacientes acromegálicos en tratamiento con altas dosis de pegvisomant (PEG) no son bien conocidas. Objetivo: evaluar en pacientes con acromegalia resistente y tratados con PEG en monoterapia la relación entre la utilización de dosis definidas como "normales" (hasta 0,25 mg/kg/día) o "elevadas" (0,26 o más mg/kg/día) y las características clínicas, bioquímicas y la respuesta al tratamiento

Material y métodos: 75 pacientes con acromegalia, 70 previamente operados, 42 radiados y 74 previamente tratados con análogos de somatostatina, tratados con monoterapia con PEG durante un tiempo medio de 29,3 meses (6-72).

Resultados: La dosis media de PEG por Kg de peso empleada fue 0,18 mg (0,08-0,51). El porcentaje global de normalización del IGF-I fue de un 80%. 23 pacientes (30,7%) recibieron una dosis igual o superior a 0,26 mg/Kg y 52 pacientes (69,3%) inferior. La normalización de IGF-I se alcanzó en el 56,5% de los tratados con dosis elevadas y en el 80,4% de los tratados con dosis normales ($p = 0,034$). El tiempo medio de seguimiento y el tiempo hasta la normalización de IGF-I fueron significativamente menores (respectivamente $p = 0,024$ y $p = 0,004$) en los pacientes tratados con dosis elevadas. La utilización de dosis elevadas fue más frecuente en mujeres ($p = 0,019$). Ningún paciente tratado con dosis elevadas suspendió el tratamiento en el seguimiento frente a un 18,3% ($p = 0,04$) de los tratados con dosis normales. No hemos encontrado asociación entre la dosis de PEG y los tratamientos previos de la acromegalia, sus características clínicas y bioquímicas, comorbilidades, ni con el desarrollo de efectos adversos incluyendo el crecimiento tumoral.

Discusión y conclusiones: Algunos pacientes, especialmente mujeres, muestran una mayor resistencia al tratamiento con PEG con una menor eficacia bioquímica en términos de normalización de IGF-1 si bien su tiempo de seguimiento fue inferior. La dosis de PEG requerida no se correlacionó con otros aspectos clínicos ni bioquímicos ni con el desarrollo de efectos adversos.

63. HIPERCORTISOLISMO INTERMITENTE EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE CUSHING

P. Portillo Ortega, E. Hervás Abad, M. Fernández López, M. Martín López, E. Hernández Alonso, J. Hernández García, A. Navarro Pérez, R. Cañas Angulo, G. Macanás Botia y L. Ramírez Muñoz

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena. Murcia. España.

Introducción: Mujer de 40 años con AP de DM1 desde los 10 años con mal control crónico, seguida en Málaga hasta los 25 años de edad que trasladó su residencia a Cartagena. Desde siempre ciclos menstruales regulares. IMC: 24-27. En su seguimiento en Málaga se objetivó estigmas de S. de Cushing (SC) e HTA.

Material y métodos: El estudio hormonal evidenció hipercortisolismo. Se realizó t. de supresión que mostró ausencia de frenación con dosis bajas (0,5 mg DXM/6h \times 2d) y sí con t. de supresión largo

(2 mg DXM/6h × 2d). RM hipófisis: imagen sugestiva de microadenoma. El cuadro cedió espontáneamente desde el punto de vista clínico y analítico. Posteriormente se evidenciaron 2 episodios más de hipercortisolismo. En el último, y estando pendiente de valoración por Neurocirugía para cirugía transesfenoidal, se quedó embarazada y se trasladó a Cartagena. La paciente no acudió a nuestra consulta hasta pasados 5 años.

Resultados: Se pide nuevo estudio hormonal con T. Nugent: de basal 17,9 pg/dl (vn 6,2-19,4) a 8,2 pg/dl. ACTH 35 pg/ml (vn 9-52). CLU 287 µg/24h (vn 36-137). Resto de H.SPR y basales hipofisarias normales. Tras supresión débil: cortisol 4,1 pg/ml. Supresión fuerte frenándose de 8 a 0,7 pg/ml con CLU de 38,7 a 4 µg/24h. RM: posible microadenoma de 3 mm en mitad derecha de lóbulo anterior. Se le planteó a la paciente la posibilidad de cirugía que rechazó por lo que se decidió mantener una actitud conservadora. 3 meses después: ACTH 53 pg/ml, cortisol basal. 15,1 pg/dl, CLU 123 µg/24h. Nugent frena de 8 a 1,7 pg/dl.

Discusión y conclusiones: El S. Cushing Cíclico (SCC) puede plantear problemas en su diagnóstico. Se debe sospechar si existen síntomas o signos de SC, pero con niveles normales o fluctuantes de cortisol, o con respuestas anómalas tras la supresión con DXM. Entre ciclos, la función hipofisaria es normal, por lo que los resultados de los t. dinámicos se interpretan mejor si se llevan a cabo durante un período sostenido de hipercortisolismo. El tratamiento del SCC, en términos generales, no difiere del no cíclico.

64. UTILIDAD DE LA DETECCIÓN DE MACROPROLACTINA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE HIPERPROLACTINEMIA

S. Junquera-Bañares, M. Hernández-Cerceño, H. Sanz de la Fuente y J. Lafita-Tejedor

Hospital de Navarra. Pamplona. España. Hospital Clínico de Salamanca. España. Hospital Santos Reyes. Aranda de Duero. Burgos. España.

Introducción: La PRL en plasma se puede encontrar de 4 formas: monomérica (23 KDa), glicosilada (25 KDa), dimérica o “big PRL” (45-60 KDa) y monomérica formando agregados con inmunoglobulinas o “big-big PRL” (> 100 KDa). En condiciones normales, el 80-90% de la PRL circulante corresponde a la forma monomérica y en pequeña proporción se encuentran las formas big-PRL y big-big PRL menos activas. Sin embargo, en algunos pacientes se ha detectado macroprolactinemia (macroPRL) con altas proporciones de estas formas pesadas.

Material y métodos: Se incluyen 1262 pacientes a los que se extrajo muestras para la determinación de PRL, la cual se midió con el autoanalyzer Elecsys® 2010 (Roche Diagnostics). A todas las muestras con PRL > 40 ng/mL se realizó detección de macroPRL mediante método de precipitación con PEG 6000 y posterior medición de PRL en sobrenadante. El punto de corte para la detección de macroPRL corresponde al porcentaje de recuperación de PRL en el sobrenadante inferior al 40% de la original.

Resultados: 236 pacientes, tenían hiperprolactinemia (hiperPRL). En 29 de ellos se detectó macroPRL, con niveles de PRL inicial de $77,78 \pm 53,32$ ng/mL (45,2-336) y tras precipitación de $31,66 \pm 26,66$ ng/mL (15-156). De los 29, 2 tenían hiperPRL de origen orgánico y 27 mujeres de origen funcional, de las cuales, 14 con síntomas de hiperPRL (8 galactorrea y 6 alteraciones del ciclo ovárico) sin otros datos bioquímicos/radiológicos de interés. No hubo diferencias significativas en cuanto a la edad, sexo o niveles iniciales de PRL entre los pacientes con y sin macroPRL.

Discusión y conclusiones: La detección de macroPRL en pacientes asintomáticos puede ser útil para evitar repetir nuevas determinaciones, hacer investigaciones neuroradiológicas y tratamientos innecesarios. Por tanto, puede ser útil realizar cribado de

macroPRL en los pacientes que no presentan síntomas típicamente asociados a hiperPRL con una concentración de PRL moderadamente elevada.

65. GONADOTROFINAS Y MASA MUSCULAR EN LA POSMENOPAUSIA

A. García-Martín, M. Cortés-Berdonces, I. Luque-Fernández, M. Varsavsky, F. Escobar-Jiménez y M. Muñoz-Torres

Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

Introducción: Estudios previos han demostrado que la deficiencia de estradiol se relaciona con la pérdida de masa muscular asociada a la menopausia y edad (Van Geel, 2009). No obstante, se desconoce el papel de las gonadotrofinas en este proceso. **Objetivo:** analizar la relación entre los niveles de hormona foliculo-estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) y la masa muscular en una cohorte de mujeres posmenopáusicas sanas.

Material y métodos: Estudio transversal en 99 mujeres posmenopáusicas ($55,8 \pm 3,8$ años, duración de menopausia $6,9 \pm 4,1$ años). Se recogieron hábitos de estilo de vida, valores antropométricos y de exploración física, parámetros bioquímicos básicos y concentraciones séricas de FSH, LH y estradiol (E2). La masa muscular fue estimada mediante bioimpedanciometría eléctrica (Tanita BC418®) y expresada como índice de masa muscular esquelética apendicular (IMSA). Se evaluaron las relaciones de los diversos parámetros con los valores de IMSA.

Resultados: El 7,1% de las mujeres de nuestra muestra presentaban alto riesgo de incapacidad funcional (Janssen, 2004). Los valores de IMSA se correlacionaron negativamente con los niveles de FSH ($r = -0,264$, $p = 0,009$) y LH ($r = -0,266$, $p = 0,008$) sin asociación con los de E2. Cuando la masa muscular expresada en IMSA se estratificó en terciles, existieron diferencias entre el más bajo y el más alto tanto para FSH ($75,9 \pm 30,5$ vs $58,5 \pm 30,5$ mUI/mL, $p = 0,024$) como LH ($39,9 \pm 14,1$ vs $30,2 \pm 12,1$ mUI/mL, $p = 0,004$). En el análisis de regresión logística ajustado por edad y niveles de E2, concentraciones elevadas de FSH (OR = 1,025, IC95% 1,01-1,05, $p = 0,006$) y LH (OR = 1,056, IC95% 1,02-1,1, $p = 0,004$) constituyeron factores de riesgo para presentar menor masa muscular expresada en IMSA.

Discusión y conclusiones: El aumento de las gonadotrofinas constituye un marcador de la pérdida de masa muscular asociada a la menopausia independientemente de la edad y de los niveles de estradiol.

66. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE ACROMEGALIA EN LOS ÚLTIMOS 30 AÑOS EN EL ÁREA SANITARIA SUR DE GRANADA

M. Cobo-Fernández, L. Vera-Pacheco, A. García-Martín, E.M. Triviño-Ibáñez, F. Escobar-Jiménez y E. Torres-Vela

Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

Introducción: El conocimiento de las características de los pacientes afectos de acromegalia durante el diagnóstico y seguimiento es necesario para una identificación clínica precoz y tratamiento efectivo.

Material y métodos: Estudio transversal retrospectivo que incluyó los pacientes diagnosticados de acromegalia entre 1979 y 2009 en el servicio de Endocrinología del Hospital Universitario San Cecilio. Se recogieron datos epidemiológicos, clínicos, bioquímicos y terapéuticos.

Resultados: 31 pacientes, 58,1% mujeres, edad actual $60,9 \pm 13,1$ años. Al diagnóstico, edad media $48 \pm 13,3$ años, tiempo de evolución hasta el mismo de $3 \pm 4,2$ años. Los niveles basales de hormona de crecimiento (GH) fueron $10,7 \pm 17,6$ ng/mL (RIA) y

factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF1) $495,2 \pm 308,4$ ng/ml. Se realizó TC craneal en el 39% y RMN en el 61% restante, con hallazgo de macroadenoma en el 70% de los casos. El 87,1% se intervinieron: 74,2% vía transesfenoideal y 12,9% transcraneal. El 66,3% recibió radioterapia: 33,3% esterotáctica fraccionada y 30% convencional. El tratamiento médico incluyó agonistas dopaminérgicos en el 38,7%, análogos de somatostatina en el 58,1% y pegvisomant en el 12,9%. Respecto a las comorbilidades, el 51,6% presentaron hipertensión arterial, 45,2% diabetes mellitus tipo 2, 35,5% dislipemia, 16,1% patología articular y en menor medida patología tiroidea, síndrome de apnea obstructiva del sueño y coledolitiasis. Durante el seguimiento se redujeron significativamente los niveles de GH ($p = 0,027$) e IGF1 ($p = 0,001$). Se consiguió la curación en el 29% de los pacientes tras tratamiento quirúrgico y/o radioterápico. En este periodo de tiempo fallecieron tres pacientes por causas no relacionadas con la acromegalia.

Discusión y conclusiones: La prevalencia y epidemiología de la enfermedad en nuestra área sanitaria son similares a las descritas en la literatura. El control de la misma requiere el empleo de múltiples terapias. La comorbilidad cardiovascular hace imprescindible un seguimiento estricto. El 10% de nuestros pacientes han fallecido.

67. EVALUACIÓN DEL CUESTIONARIO DE “QUEJAS DE MEMORIA APLICADA A LA VIDA DIARIA” EN PACIENTES CON ACROMEGALIA

A. Madrazo-Atutxa, J.F. Martín-Rodríguez, A. Soto-Moreno, E.M. Venegas-Moreno, E. Torres-Vela, P. Benito-López, M.A. Gálvez, F. Tinahones y A. Leal-Cerro

Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS). Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla. España. Unidad de Endocrinología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España. Unidad de Endocrinología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

Introducción: Las quejas funcionales de memoria son comunes en pacientes con daño o patología cerebral. Recientemente se ha descrito en pacientes con acromegalia activa sin tratar déficits cognitivos relacionados con la memoria, que podrían estar causados por una disfunción en áreas cerebrales con un gran número de receptores GH/IGF-I. El objetivo de esta investigación es explorar las quejas de memoria relacionadas con situaciones cotidianas en pacientes con acromegalia “de novo” sin tratar y comparar estas con las obtenidas de pacientes curados y con control farmacológico.

Material y métodos: Se evaluaron las quejas de memoria en 64 pacientes con acromegalia (37 mujeres, edad mediana = 48,5). De ellos, 22 eran pacientes de novo sin tratar, 20 pacientes tenían un buen control farmacológico de la acromegalia (16 con análogos de la somatostatina y 4 con pegvisomant), y 22 pacientes presentaban criterios de curación. También se evaluó a un grupo de 20 sujetos sanos (edad = 42,5), a través de un cuestionario que medía 5 tipos de memoria relacionadas con actividades cotidianas. También se evaluó el estado emocional y la calidad de vida.

Resultados: Los pacientes mostraron un mayor número de quejas de memoria de reconocimiento y de fijación ($P_s < 0,01$). El análisis por subgrupos mostró que estas quejas provenían principalmente de los pacientes de novo y pacientes con buen control farmacológico ($p = 0,015$ y $0,02$, respectivamente), mientras que los pacientes curados no diferían de los sanos. No hubo asociación entre el número de quejas y número de síntomas depresivos o calidad de vida en los pacientes de novo. Las quejas de memoria y el estado depresivo estuvieron asociadas en pacientes con control farmacológico.

Discusión y conclusiones: Los pacientes con acromegalia activa sin tratar y con control farmacológico de la misma manifiestan un número incrementado de quejas relacionadas con el estado de su memoria. Estas quejas se relacionan con situaciones donde es necesaria la integridad de la memoria de reconocimiento y fijación de nuevos recuerdos.

Este trabajo ha sido promovido por Novartis Oncology.

68. HISTIOCITOSIS DE LA REGIÓN HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIA

J. Suárez Balaguer, S. Toro Galván, A. Torres Díaz, C.F. Alarcón Alba, J. Soler Ramón, J.J. Acebes Martín, P. San José Terrón, I. García Martín y C.M. Villabona Artero

Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Introducción: Las histiocitosis, caracterizadas por la proliferación de células del sistema mononuclear-fagocítico, incluyen la histiocitosis de células de Langerhans (HCL) y las de células no-Langerhans, principalmente la enfermedad de Chester-Erdheim (ECE). Aunque la diabetes insípida (DI) es la alteración hipofisaria más frecuente, están menos estudiados los déficits anteriores y el síndrome hipotalámico (SH).

Material y métodos: Analizar la frecuencia y progresión de los déficit hormonales en pacientes con histiocitosis con afectación hipotálamo-hipofisaria (AHH). 8 pacientes (4 V y 4 M) con diagnóstico histológico de histiocitosis (6 HCL y 2 ECE) con AHH. La mediana de edad al diagnóstico fue de 50,5 a (4-61) con una mediana de seguimiento de 9 a (1-30). Se incluyó una evaluación clínica, pruebas basales y dinámicas hipofisarias y resonancia magnética (RM).

Resultados: La DI estaba presente al diagnóstico en 4 pacientes. 3 desarrollaron DI al año, a los 3 a. y a los 11 a. del diagnóstico y uno no presentó DI en ningún momento. 7 pacientes presentaron 1 o más déficit con una mediana de 1 a (0-19) desde el diagnóstico, 3 de los cuales presentaban panhipopituitarismo anterior ya al diagnóstico. El déficit de GH apareció en 5 casos con una mediana de 5 a (0-19); el de FSH-LH, en 6 casos con una mediana de 6 meses (0-13 a); el de ACTH, en 5 pacientes con una mediana de 1 año (0-34) y el de TSH, en 5 casos con una mediana de 1 a (0-19). Un paciente presentó SH. La RM fue anormal en 6 pacientes: 2 con engrosamiento del tallo hipofisario, 3 con masa sellar y/o suprasellar y 1 con lesión del receso infundibular del tercer ventrículo.

Discusión y conclusiones: La AHH es muy frecuente en las histiocitosis, especialmente en forma de DI. Pueden aparecer déficits anteriores durante el seguimiento, aunque en nuestra serie en un tercio de los casos aparece ya al diagnóstico. Los pacientes con histiocitosis (con o sin AHH inicial) deben seguir control endocrinológico para detectar posibles déficits hormonales.

69. ESTUDIO DE SÍNDROME DE CUSHING EN UNA PLANTA DE ENDOCRINOLOGÍA

I. Melchor Lacleta, C. Crespo Soto, D. Boj Caceller, G. Verdes Sanz, R. Alberio Gamboa, P. Trincado Aznar y J. Playán Usón

Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

Introducción: Según nuestra práctica clínica, el diagnóstico de síndrome de Cushing no siempre resulta fácil. La prevalencia relativa de las causas de síndrome de Cushing endógeno en adultos descrita en la literatura es: 68% Enfermedad de Cushing, 12% producción ectópica de ACTH, 10% adenomas suprarrenales, 8% carcinomas suprarrenales, y 2% otras causas. El objetivo de este estudio es describir los resultados que se obtienen en pacientes con sospe-

cha clínica que ingresan para estudio de síndrome de Cushing endógeno.

Material y métodos: Se recogieron datos de 34 pacientes que ingresaron para estudio de síndrome de Cushing endógeno entre 2005 y 2010 en la planta de Endocrinología del Hospital Miguel Servet de Zaragoza. 26 mujeres (76%) y 8 hombres. Edad 52,7 años (DE 15,9). Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de los resultados obtenidos en el proceso diagnóstico.

Resultados: En 20 casos (59%) se confirmó el diagnóstico de síndrome de Cushing, con la siguiente distribución: 55% enfermedad de Cushing, 5% ACTH ectópica, 30% adenoma suprarrenal, 10% carcinoma suprarrenal. Dentro de casos de enfermedad de Cushing, solo en 5 (45,5%) se observó imagen de adenoma en la resonancia nuclear magnética, siendo todos ellos microadenomas. Excepto a 1, a todos se les realizó cateterismo de senos petrosos para confirmar el origen hipofisario. Todos fueron intervenidos quirúrgicamente y el tiempo medio de espera a la cirugía fue 4,7 meses. Dentro de los casos de origen suprarrenal, se intervino a todos menos a uno. El tiempo medio a la cirugía fue 3,8 meses.

Discusión y conclusiones: El diagnóstico de síndrome de Cushing se confirma en más de la mitad de los pacientes que se estudian. La distribución por causas es algo distinta de la descrita en la literatura: si bien la enfermedad de Cushing sigue siendo la más prevalente, si comparamos con la distribución general los adenomas suprarrenales productores de cortisol tienen más peso.

70. RESULTADOS Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON ADENOMAS HIPOFISARIOS INTERVENIDOS POR VÍA TRANSENFENOIDAL EN UNA UNIDAD ESPECÍFICA DE TUMORES NEUROENDOCRINOS

J.A. García-Arnés, I. González-Molero, M. Domínguez-López, C. Bautista, F. García, D. Fernández y M.A. Arraez

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Servicio de Neurocirugía. Hospital Carlos Haya. Málaga. España.

Introducción: El objetivo de este estudio ha sido recoger los resultados de la cirugía en adenomas hipofisarios realizada en nuestra unidad, por el mismo neurocirujano, durante los últimos 11 años.

Material y métodos: Revisamos todos los pacientes intervenidos por vía transesfenoidal y seguidos en nuestra consulta en los últimos 11 años. Incluimos los intervenidos como primera opción terapéutica y excluimos los pacientes previamente intervenidos o radiados.

Resultados: 106 pacientes, edad media $46,2 \pm 16,1$ años. Adenomas no funcionantes: 57,5%, acromegalia: 23,6%, y otros: 19,6%. El 92,5% macroadenomas. Precirugía, presentaban hiperPRL 16%, déficit de TSH 22,6%, de gonadotropinas 22,6% de ACTH 15,1% y de GH 11,6%. Clínica local: síntomas visuales (43,4%), cefalea (39,6%) y alteración de pares craneales (2,8%). Las complicaciones precoces fueron: 15,1% diabetes insípida, 5,4% fístula de LCR, 6,5% ambas; las tardías: 2,8% diabetes insípida, 2,8% fístula de LCR y 2,8% ambas. El 48,9% quedaron con algún déficit hormonal posquirúrgico (gonadotropinas: 37%, TSH: 37%, ACTH 35,9%, GH: 27,4%). Hubo mejoría de los síntomas locales en el 54,4% de los pacientes. Tras la cirugía, quedaron con restos tumorales el 46,7%, recidivaron el 6,5% y el 29,3% se encuentran en remisión. Tras esta primera cirugía el 17% han sido reintervenidos y 33,7% recibieron radioterapia. La edad superior a 40 años se relacionó con una mayor probabilidad de restos (p 0,029). El déficit de ACTH precirugía se relacionó con la posibilidad de déficit hormonales poscirugía (p 0,023) y con la posibilidad de restos (p 0,05). La presencia de clínica local se relacionó con la aparición de complicaciones precoces tras la cirugía (p 0,007).

Discusión y conclusiones: Tras la cirugía se produce una baja incidencia de complicaciones locales pero alta incidencia de déficit

hormonales (semejante a la descrita en la literatura). La edad mayor de 40 años, el déficit de ACTH prequirúrgico y la presencia de clínica local se relacionan con peores resultados posquirúrgicos.

71. MASA SUPRASellar CON RESPUESTA A GLUCOCORTICOIDES: UNA HISTOLOGÍA INFRECIENTE

A. de Hollanda-Ramírez, A. Amor Fernández, G. Aranda Velázquez, M.L. Olondo Zulueta, J. Enseñat Nora, T. Ribalta e I. Halperin-Rabinovich

Endocrinología y Nutrición. Radiodiagnóstico. Neurocirugía. Anatomía Patológica. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Introducción: Algunas masas suprasellares potencialmente pueden reducirse con glucocorticoides, generalmente son lesiones inflamatorias o granulomatosas pero pueden tener naturaleza tumoral, puede plantearse un tratamiento corto de prueba dada la dificultad para obtener material para biopsia.

Material y métodos: Caso clínico: hombre de 72 años, consultó por astenia, irritabilidad y aumento de la diuresis. Se diagnosticó panhipopituitarismo completo, diabetes insípida y leve aumento de la prolactina y se inició tratamiento hormonal sustitutivo. La RM de cráneo evidenció tumoración suprasellar sólida de $14 \times 8 \times 6$ mm que engloba la porción superior del tallo hipofisario, respetando la hipófisis; las imágenes no permitieron definir la naturaleza de la lesión. El estudio de neoplasias sólidas y hematológicas, sarcoidosis y tuberculosis fueron negativos.

Resultados: Evolución: se valoró biopsia de la lesión, pero dado el riesgo de daño hipofisario se decidió tratamiento de prueba con prednisona, 1 mg/Kg/día. Tras un mes de tratamiento se realizó nueva RM que mostró disminución de más del 50% del volumen tumoral inicial. Dada la buena respuesta inicial se decidió descenso progresivo de corticoides, tras el cual se observó ligero aumento de la masa tumoral en la RNM de control. Se realizó biopsia transesfenoidal ampliada de la lesión. El estudio anatomopatológico evidenció un craneofaringioma variante papilar.

Discusión y conclusiones: El craneofaringioma constituye alrededor del 3% de los tumores intracraneales en los adultos, es un tumor benigno, pero su comportamiento puede ser localmente invasivo. Los craneofaringiomas típicamente presentan componente quístico y calcificaciones en las técnicas de imagen. En adultos 14-50% son variante papilar, y se muestran como una lesión sólida. No está descrita la respuesta al tratamiento corticoideo que observamos en este caso.

72. NUEVA MUTACIÓN DE AIP EN ADENOMAS HIPOFISARIOS FAMILIARES (FIPA)

I. Bilbao Garay, A. Daly, M. Álvarez Coca, M. Aramburu Calafel, C. García Delgado, A. Yoldi, M. Goena Iglesias y A. Beckers

Hospital Donostia. San Sebastián. España. Department of Endocrinology. Centre Hospitalier Universitaire de Liege. Bélgica.

Introducción: Se estima que entre un 15-20% de las familias con FIPA presentan mutaciones del gen AIP, describiéndose 50 variantes hasta la fecha.

Material y métodos: Presentamos una familia de extenso pedigrí, con 5 miembros con adenomas hipofisarios en relación con una mutación del gen AIP aún no descrita.

Resultados: El caso índice es un varón de 37 años al que a los 17 le fue diagnosticado un somatotropinoma y tratado con cirugía y radioterapia. Su tío materno (70 años) fue intervenido y tratado con radioterapia a los 16 años por presentar un somatotropinoma. La hermana de este último, y a su vez tía del caso índice (72 años), consultó por amenorrea secundaria a los 18 años, tratada con estrógenos y progesterona durante largo tiempo, hasta que a los

48 años presentó hemianopsia bitemporal y fue intervenida de un macroadenoma hipofisario recibiendo radioterapia posteriormente. El cuarto miembro, primo materno de los 2 últimos, es un varón de 65 años, mide 195,5 cm, presenta un fenotipo hipogonadal, objetivándose déficits del eje somatotropo, tiroideo y gonadal. En la RMN, se objetiva una silla turca amplia y erosionada, con alta sospecha de que el cuadro clínico haya correspondido a una apoplejía hipofisaria antigua. La quinta paciente, prima de los 3 anteriores es una mujer de 60 años, que fue diagnosticada de un microprolactinoma a los 32 años de edad tras consultar por amenorrea secundaria. Se realizó el árbol genealógico, y por corresponder con una presentación congruente con FIPA se solicitó secuenciación del gen AIP, objetivándose en los 5 afectados una nueva mutación, c543delT.

Discusión y conclusiones: Se trata de una familia con FIPA en la que la presentación clínica tan variable de los 5 miembros afectados, definen a las familias con adenomas hipofisarios y mutaciones AIP positivas. En la actualidad estamos realizando screening para mutaciones AIP en el resto de los familiares, ya que la actuación temprana en los que tuvieron una presentación más agresiva ha servido para controlar la enfermedad.

73. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PACIENTES CON ACROMEGALIA SEGUIDOS EN NUESTRO CENTRO EN EL PERÍODO 1975-2009

E. Venegas Moreno, I. González Navarro, M.E. Dios Fuentes, R. Guerrero Vázquez, N. García Hernández, Y. Chocrón González, A. Soto Moreno y A. Leal Cerro

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Introducción: La acromegalia es una enfermedad poco frecuente y de lenta instauración, caracterizada por la secreción crónica e inapropiada de hormona de crecimiento, que conlleva un aumento de la mortalidad. Nuestro centro cuenta con la Unidad de Patología Tumoral Hipofisaria para el manejo integral de estos pacientes. Nuestro objetivo es describir nuestra casuística en los últimos 35 años.

Material y métodos: Estudio descriptivo de 96 pacientes con el diagnóstico de acromegalia en seguimiento en nuestra Unidad durante el periodo 1975-2009. Registramos la edad al diagnóstico, sexo, tamaño del tumor (micro y macroadenoma) y analizamos el porcentaje de curación total y además en función del tamaño, edad, niveles de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y extensión local. También recogimos datos de las comorbilidades asociadas, presencia de hipopituitarismo, afectación campimétrica y tipos de radioterapia.

Resultados: Durante el periodo evaluado se han registrado 96 pacientes (48% hombres, 52% mujeres) de edad media 40,6 años (DE 10,7), de los cuales se han intervenido 92. El 74% de los tumores fueron macroadenomas. La hipertensión arterial, diabetes tipo 2 y dislipemia son las comorbilidades más frecuentes. El porcentaje de curación total fue del 62% (microadenomas del 84,2% y de los macroadenomas del 53% [$p < 0,01$]). Cuando hubo extensión a senos cavernosos el porcentaje de curación fue solo del 13% ($p < 0,001$). La afectación campimétrica fue mayor en pacientes con extensión supraselar (40%) ($p < 0,05$). 37 pacientes (40%) han recibido radioterapia. Del total de los curados, el 71% no ha requerido tratamiento radioterápico posterior tras la cirugía. El hipotiroidismo secundario es el déficit endocrinológico más frecuente.

Discusión y conclusiones: Nuestra serie es similar a las descritas en la literatura científica, tanto en datos demográficos como en porcentaje de curación. La afectación del seno cavernoso sigue presentándose como la mayor dificultad para la curación de estos pacientes.

74. ESTUDIO CLÍNICO Y BIOQUÍMICO DE 102 PACIENTES CON MACROPROLACTINEMIA DETECTADA MEDIANTE PRECIPITACIÓN CON POLIETILENGLICOL

V. Peña-Cortés, A. Vicente-Delgado, C. Fernández-Castro, E. Martínez Bermejo, R. Sanchón Rodríguez, I. Luque Fernández, O. Llamazares-Iglesias, E. Maqueda-Villaizán, J. Sastre-Marcos y J. López-López

Servicio de Endocrinología. Servicio de Bioquímica. Hospital Virgen de la Salud. Complejo Hospitalario de Toledo. España.

Introducción: La Prolactina (PRL) sérica circula en tres formas: monomérica o PRL activa, Big (Grande) y Big-Big (Grande-grande) o Macroprolactina (MacroPRL). La MacroPRL presenta una actividad biológica reducida in vivo y en un 90% de los casos está constituida por una molécula de PRL unida a una inmunoglobulina G (IgG). Se acumula en suero debido a un aclaramiento más lento que el de la PRL monomérica, y es detectada por los inmunoensayos de PRL. Su presencia da lugar a "pseudo hiperprolactinemia", y es motivo común de error en el diagnóstico y tratamiento inadecuado, con el consiguiente incremento de costes. Objetivo: estudiar las características clínicas y bioquímicas de 102 pacientes de nuestra Área Sanitaria con macroprolactinemia detectada mediante precipitación con polietilenglicol (PEG).

Material y métodos: Entre abril de 2006 y septiembre de 2010, el Servicio de Bioquímica de nuestro Hospital recibió 18.038 peticiones para determinar los niveles de PRL sérica. Durante este periodo, se realizó precipitación con PEG en las muestras de 2.404 pacientes con niveles de PRL sérica comprendidos entre 35 ng/ml y 100 ng/ml y en otros 26 con cifras > 100 e inferiores a 300, por discrepancia clínica y/o radiológica. Se consideró como nivel significativo de macroPRL aquel que mostró un porcentaje de recuperación de PRL monomérica inferior al 40%. Realizamos un estudio retrospectivo y descriptivo de 102 pacientes con macroprolactinemia a los que se había evaluado clínicamente. Se analizaron las características demográficas, clínicas, hormonales, radiológicas, el tratamiento realizado y el tiempo de seguimiento.

Resultados: 172 pacientes (7%) de los 2.430 en cuyas muestras se realizó precipitación con PEG, presentaron un nivel significativo de macroPRL. De los 102 casos estudiados, 96 eran mujeres y 6 varones (ratio: 16:1). La edad media fue de $33,8 \pm 12,9$ (rango: 13-75). La concentración sérica media de PRL fue 78 ng/ml (rango 35,54-242). Tras la precipitación con PEG, la concentración media de PRL cayó a 14,26 ng/ml (rango 3,03-53,12). 25 pacientes tomaban fármacos (15 algún tipo de tratamiento hormonal y 10 psicofármacos). Ochenta y un pacientes (81%) estaban sintomáticos. El síntoma de presentación más habitual en las mujeres fue la oligomenorrea ($n = 36$), seguido de galactorrea ($n = 15$). Un 23% ($n = 22$) de las mujeres tenían criterios diagnósticos de SOP. Del total de pacientes, un 16,7% ($n = 17$) presentaban enfermedad tiroidea autoinmune. Los niveles de gonadotropinas y esteroides sexuales fueron normales en la mayoría de los pacientes en los que se midieron. Se realizó RMN en 65 pacientes: 14 presentaron hallazgos compatibles con microadenoma, 1 con macroadenoma, 1 con silla turca vacía y 3 con otras lesiones. Se trató con agonistas dopaminérgicos a 40 pacientes. El fármaco más utilizado fue la cabergolina. Hubo mejoría clínica solo en 13 y la PRL se normalizó en 32.

Discusión y conclusiones: 1. En nuestro estudio, la frecuencia de macroPRL detectada mediante precipitación con PEG en muestras con hiperPRL, es de un 7%, inferior a lo publicado en la literatura. Esta menor frecuencia puede estar en relación con la aplicación de criterios selectivos para su determinación. 2. Los síntomas clásicos de hiperprolactinemia aparecen en un porcentaje elevado de los pacientes, aunque el estudio radiológico fue normal en la mayoría de los casos en los que se realizó. 3. En pacientes con hiperprolactinemia, una cuidadosa valoración clínica, junto con la

determinación rutinaria de macroPRL, podría evitar procedimientos diagnósticos y terapéuticos innecesarios, ahorrando costes.

75. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS (AH) EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN: UNA DÉCADA DE RESULTADOS

R. Villar Taibo, J.J. López Gómez, M.D. Ballesteros Pomar, R. Álvarez Sanmartín, A. Prieto Tenreiro, M. Fernández Fernández, J. Fernández Fernández, T. Ribas Ariño e I. Cano Rodríguez

Sección de Endocrinología y Nutrición. Servicio de Neurocirugía. Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Asistencial Universitario de León. España. Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital de El Bierzo. Ponferrada. León. España.

Introducción: Los AH pueden requerir cirugía cuando producen compresión o precisan controlar la hipersecreción hormonal. Objetivo: describir las características de los AH intervenidos, analizando su evolución, complicaciones, estatus hormonal hipofisario y necesidad de tratamiento posterior.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de los AH intervenidos en el CAULE entre 2001 y 2010.

Resultados: Se intervinieron 84 pacientes (51,2% mujeres); edad media 55 años. La clínica inicial más frecuente fue la compresiva (45%), seguida por los síntomas de disfunción hormonal (25%). El diagnóstico fue incidental en el 9,5%. El 94% y 96,4% de los pacientes disponían de estudio endocrinológico y RM precirugía, respectivamente. El 69% de los AH fueron no funcionantes, y dentro de los secretores encontramos 8 prolactinomas con indicación quirúrgica, 7 productores de GH, 6 de cortisol, 1 de TSH y 1 de FSH. Solo el 7,1% fueron microadenomas, el tamaño tumoral medio fue de 25 mm y el 75% presentaron extensión extraselar. La cirugía fue programada en el 64,3% y el abordaje transesfenoidal en el 94,1%. Las complicaciones quirúrgicas fueron leves, principalmente fístulas de LCR (15,5%) y alteraciones hidroelectrolíticas (9,6%). Actualmente el 35,7% mantiene normofunción hipofisaria poscirugía, mientras que un 30,9% tiene déficit múltiple (3 o más déficit). El 60% recibe terapia hormonal de sustitución y el 45,2% de los funcionantes tratamiento para controlar la hipersecreción. 19/84 pacientes precisaron reintervención, especialmente macroadenomas no secretores con restos tumorales grandes (14/19). En 17 casos se realizó radioterapia, siendo la radiocirugía la más habitual (76,4%). Al finalizar el seguimiento un 72,7% de los pacientes se encuentran curados o con un resto tumoral asintomático, sin compresión ni hipersecreción.

Discusión y conclusiones: La cirugía representa en nuestro medio una opción segura y efectiva en AH, con una tasa baja de complicaciones graves, aunque el hipopituitarismo y la necesidad de sustitución hormonal son frecuentes.

76. ABORDAJE DEL PROLACTINOMA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON CABERGOLINA

M.C. Bautista Recio, M.J. Tapia Guerrero, S. Valdés Hernández, J. García Arnés, J.C. Fernández García, R. Vallejo Mora, D. Fernández Arias y F. Sorriquer Escofet

Hospital Carlos Haya. Málaga. España.

Introducción: Se presenta una serie de 50 pacientes diagnosticados de prolactinoma en la Unidad de Hipófisis del Hospital Carlos Haya. Se describe tratamiento, abordaje diagnóstico, epidemiología, presentación clínica y seguimiento de esta patología.

Material y métodos: Se consideraron portadores los pacientes con clínica compatible con adenoma secretor de prolactina, prolactinemia igual o mayor 100 ng/ml y RMN craneal con gadolínico e imagen compatible con tumor hipofisario. Se consideró mejoría de

estudios hormonales cuando hiperprolactinemia disminuyó un 50% o menos su valor inicial. Los síntomas y signos se tomaron como mejorados cuando los pacientes lo referían subjetivamente o se comprobaron al examen físico o por complementarios.

Resultados: El sexo predominante fue femenino (relación 2,1:1) y la edad la 3ª y 4ª décadas de la vida. Se encontró un 56% de microadenomas frente al 44% de macroadenomas. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta que consultan al especialista va desde los 12 a 24 meses. Los síntomas más comunes en mujeres fueron: galactorrea, asociación amenorrea-galactorrea, cefalea y alteraciones visuales. En el varón fueron la cefalea, la asociación disfunción eréctil y descenso de libido, y por último las alteraciones visuales. El fármaco empleado en el 94% de nuestros pacientes fue cabergolina, y en un 6% bromocriptina. Con tratamiento médico se logró reducir las cifras iniciales de prolactina en micro y macroadenomas, con disminución del tamaño en el 20% de pacientes. Se intervinieron quirúrgicamente 2 pacientes con macroadenomas resistentes a tratamiento médico. Se logró mejoría de todos los síntomas sobre todo de galactorrea y trastornos menstruales.

Discusión y conclusiones: El sexo más afectado por prolactinomas es el femenino. La cefalea y la galactorrea son los síntomas más comunes. La normalización de hiperprolactinemia es más manifiesta en microprolactinomas. El tratamiento con dosis alta de cabergolina podría ser una estrategia eficaz contra grandes prolactinomas.

77. HIPOFISITIS LINFOCITARIA EN PACIENTE CON ANTECEDENTES DE TIROIDITIS DE HASHIMOTO Y ENFERMEDAD DE GRAVES BASEDOW

A. Villarroel-Bajo, J.A. Rosado-Sierra y L.F. Pallardo-Sánchez

Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Introducción: La hipofisitis linfocitaria, es una entidad de diagnóstico creciente en los últimos años. Presentamos el caso de una mujer con antecedentes de tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves Basedow y alta sospecha de hipofisitis linfocitaria.

Material y métodos: Mujer de 50 años. AF de hipertiroidismo en hermana. Tiroiditis de Hashimoto (1993) y enfermedad de Graves Basedow (1994). En los últimos 3 años ha presentado, probablemente, una hipofisitis linfocitaria.

Resultados: Desde el 2004, la paciente ha pasado por fases de hipertiroidismo subclínico, alternando con otras de hipotiroidismo con TSH inapropiadamente baja para T4 L y T3 disminuidas. Tiene AntiTPO positivos y TSI negativos. En el 2007, comentó que, hace años, le diagnosticaron un microadenoma hipofisario, así que, pensando en la posibilidad de un hipotiroidismo secundario, se realizó RMN hipofisaria en la que se detectó una lesión de 5-6 mm compatible con microadenoma. Las determinaciones hormonales y el test de Synacthen, confirmaron, además, un hipogonadismo hipogonadotropo y un déficit de ACTH. Posteriormente, la función hipofisaria se normalizó, manteniéndose la TSH inapropiadamente baja para T4L y T3 disminuidas. En enero de 2011, se repitió la RMN hipofisaria, que fue informada como normal, y se realizó un test de TRH, cuya respuesta fue limítrofe, por lo que, teniendo en cuenta la sintomatología de la paciente y la evolución del cuadro clínico, se decidió iniciar tratamiento con levotiroxina sódica. Actualmente, está pendiente de resultados de Anticuerpos antihipófisis para confirmar el diagnóstico de hipofisitis linfocitaria.

Discusión y conclusiones: La hipofisitis linfocitaria, es la forma más frecuente de inflamación primaria de la hipófisis. Se piensa que la etiología es autoinmune por sus características. El diagnóstico definitivo es histológico, pero puede sospecharse con bastante certeza basándose en criterios clínicos, bioquímicos y radiológicos. La paciente que presentamos, cumple dichos criterios, y, de momento, persiste el déficit tirotrópico.

78. HIPONATREMIA VERA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

C. Claret Torrents, E. Sagarra Busquets, E. Hernández Rivas, M. Renard, J. Puig de Dou, J.A. Flores le Roux, M.J. Carrera Santaliestra, J. Rovira Fontanals, A. Goday Arnó y J.F. Cano Pérez
Hospital del Mar. Barcelona. España.

Introducción: La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente en pacientes hospitalizados. El objetivo de nuestro estudio es conocer las características de la hiponatremia presente en pacientes atendidos en un centro hospitalario de tercer nivel durante un periodo de 15 meses (agosto 2009-noviembre 2010).

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo en el que se incluyeron pacientes diagnosticados de hiponatremia hipoosmolar ($\text{Na} < 135 \text{ mmol/L}$ y osmolaridad plasmática eficaz $< 280 \text{ mmol/kg}$) y que requirieron ingreso en planta de hospitalización. Se excluyeron aquellos pacientes con hiponatremia hipervolémica de causa cardíaca, hepática o renal.

Resultados: Se identificaron 75 casos, en 68 pacientes (31 hombres y 37 mujeres). En el 37,4% de los casos, la hiponatremia fue la causa principal del ingreso hospitalario. La edad media al diagnóstico fue de $67,7 \pm 14,8$ años y la natremia media de $122,5 \pm 6,5 \text{ mEq/L}$. El SIADH fue la causa más frecuente (37,3%). Le siguieron los diuréticos (21,3%) y las pérdidas digestivas (10,7%). En el grupo de edad mayor de 75 años, la tasa de hiponatremia debida a diuréticos fue significativamente superior que en la población menor de 75 años (35,7% vs 12,7%, $p < 0,05$). En un 13,3% de los casos, la etiología resultó incierta. Una tercera parte de los pacientes se encontraban asintomáticos, un 37,7% presentó síntomas digestivos y un 41,3% sintomatología neurológica (3 casos llegaron al coma). No se registró ningún caso de mielinolisis pontina como complicación asociada al tratamiento. La estancia media hospitalaria fue de 13,7 días (IC95%: 10,5-16,9). La mortalidad fue del 17,3%, superior a la mortalidad general del área médica hospitalaria (8,2%).

Discusión y conclusiones: En nuestra serie, el SIADH es la causa más frecuente de hiponatremia. La yatrogenicidad por diuréticos es especialmente relevante en población anciana. La hiponatremia aumenta el riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados.

79. COVERT ECTOPIC ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE (ACTH) SYNDROME

A.R. Gomes, S. do Vale, J. Martin-Martins e I. do Carmo

Hospital de Santa Maria e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Portugal.

Introduction: Ectopic production of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) by carcinoid tumours is uncommon and the usual covert and occult presentations often hamper its diagnosis.

Material and methods: A 27-year-old man was admitted to Santa Maria Hospital due to generalized weakness and lumbosacral pain.

Results: A dorsolumbar spine computed tomography (CT) revealed vertebral bodies collapse and the osteodensitometry diagnosed vertebral osteoporosis. Physical examination showed fat tissue centripetal distribution, moon facies, buffalo hump, acne, bruises and walking inability and both basal and dynamic laboratory evaluation supported ectopic ACTH syndrome (EAS) diagnosis. Furthermore, elevated levels of carcinoembryonic antigen (CEA), CA 15.3, the neuroendocrine marker chromogranin A (CgA) and the carcinoid marker urinary 5 hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) were found. Pituitary and thoracic abdominal pelvic imaging was normal, including the octreoscan. To reduce cortisol levels metyrapone was prescribed, but eucortisolism was not achieved. A bilateral adrenalectomy was unsuccessfully performed so, and even if the octreoscan was negative, octreotide was prescribed. It reduced plasma ACTH and cortisoluria to half, however hypercortisolism was still present and the primitive tumour remained undetected.

Therefore a new surgery was performed and bilateral adrenalectomy was achieved. After it CgA levels reduced substantially. Two years and a half after EAS diagnosis an octreoscan detected a lung tumour, which was resected. The pathological analysis revealed an atypical carcinoid tumour, strongly positive for ACTH and negative for CRH and CgA.

Discussion and conclusions: This case highlights both that, although rare, an exuberant osteoporosis can be EAS initial presentation and high CgA levels may have other origin than direct tumour production. It also raises the question of prescribing somatostatin agonists in patients whose octreoscan is negative, as small tumours may produce false negative results.

80. GITELMAN' SYNDROME. A CASE REPORT

N. Santos, J. Martin-Martins, S. Vale e I. Carmo

Endocrine Department. Santa Maria Hospital and Lisbon Medical School. Lisbon. Portugal.

Introduction: Gitelman' syndrome is a rare autosomic recessive disorder, with important secondary endocrine abnormalities, including the activation of the renin-angiotensin-aldosterone (RAA) axis and the suppression of parathormone (PTH).

Material and methods: MPC, female patient, now aged 43, present during childhood with serious episodes of muscular spasms, and repeated episodes of intestinal occlusion. During adulthood she developed vertigo, unstable gait and headaches and episodes of seizure spells with a stereotyped aura. A diagnosis of Gitelman' syndrome was established at 35 years with a missense mutation Arg209Trp and Gly613Ser in the SCL12A3 gene.

Results: The patient presented with hypokaliemia, hypomagnesemia and metabolic alkalosis, with increased kaliuria and magnesiuria and decreased calciuria. Slight increased renin and aldosterone levels with suppressed PTH and low 1,25-dihydroxy vitamin D levels were found. Dynamic testing was performed with the oral administration of calcium, potassium, magnesium and spironolactone at different time moments. So far therapy with spironolactone, indomethacin, magnesium and potassium supplementation have been ineffective.

Discussion and conclusions: At the clinical level, muscular spasms may be explained by hypocalcemia secondary to metabolic alkalosis and hypomagnesemia; paralytic ileus, may depend on hypokaliemia; the vertigo syndrome and seizure spells may depend on unidentified electrolytical, mineral or vascular volume changes. Dynamic testing was always unsuccessful with unexplained results probably as the result of electrogenic changes at the level of the renal tubule and secondary changes of the RAA and PTH. Simple explanations do not exist for the variety of clinical manifestations of Gitelman's syndrome nor is there any simple therapeutic measure.

81. THE NEUROENDOCRINE ADAPTATION SYNDROME IN ACUTE DIABETIC DECOMPENSATION

M. Martin-Martins, C. Martin-Martins, J. Martin-Martins, S. Vale, I. Carmo y J. Caldeira

Endocrine Department. Santa Maria Hospital and Lisbon Medical School. Lisbon. Portugal.

Introduction: Neuroendocrine adaptation occurs in any serious medical condition improving survival. The sick euthyroid patient syndrome (SEPS) is probably the best known example. It may however complicate acute diabetic decompensation by inducing a catabolic and insulin-resistant state. In fact hyperglycemia is common in critically ill patients, even without previous diabetes.

Material and methods: We studied 202 consecutive patients admitted to the Endocrine Unit, because of acute diabetic decompensation.

pensation (ADD). A specific database was defined that included clinical characteristics, selected analytical parameters and pre-defined endocrine indexes - ACTH, cortisol, DHEAS, renin aldosterone, T3, T4, TSH, fT4, PTH, GH, IGF-1, FSH, LH, total testosterone and C-peptide. We used the SPSS program for statistical analysis.

Results: The most common endocrine changes were suppressed C-peptide levels (62%), decreased DHEAS (60%), GH, IGF-1 (47%), and gonadotrophins (40%) with increased cortisol (30%) and renin (36%). The low T3 syndrome occurred in only 8% of the patients. Cortisol levels were related to DHEAS, renin, aldosterone and to T3 and T4. Cortisol levels were also related to C-reactive protein, serum glucose, urea, lactates and pH. GH and IGF-1 suppression were less common in less serious conditions. Acid-base status and dehydration modulate PTH levels that seem to influence β -cell function.

Discussion and conclusions: Neuroendocrine adaptative changes are very common in ADD, occurring in half or one third of the patients, particularly on the more serious conditions with previous poor metabolic control. However instead of SEPS, the suppression of GH, IGF-1 and gonadotrophins, with increased cortisol and renin is found. Increased cortisol levels may be invoked by infection, dehydration and acidosis, and seem to be related to the seriousness of the metabolic decompensation.

82. TWENTY YEARS TREATMENT OF A THYROTROPINOMA WITH LONG ACTING SOMATOSTATIN ANALOGS

A. Vieira-Gonçalves, J. Martin-Martins, S. Vale, I. Carmo y A.M.V. Gonçalves

Endocrine Department. Santa Maria Hospital and Lisbon Medical School. Lisbon. Portugal.

Introduction: TSH secreting pituitary adenomas are rare, representing less than 2% of pituitary adenomas and present several unusual biological and clinical characteristics. We now report a successful case after 20 years of treatment.

Material and methods: MACP, aged 59 was referred in 1990 because of clinical evidence of hyperthyroidism. There was a small multinodular goiter. Increased T3, T4 and fT4 levels were found with non suppressed TSH. Sellar CT-scan revealed a pituitary macroadenoma 22 x 17 mm. Pituitary dynamic testing revealed increased and fixed GH levels and prolactin (PRL). Short-term treatment with bromocriptine and Triac was ineffective. Surgical resection was unsuccessful. Histological examination showed two cellular distinct populations in the tumour immunostaining for TSH and GH. Octreotide scintigraphic examination was positive.

Results: Somatostatin 100 μ g, sc, bid was begun in 1992 with a rapid normalization of TSH, T3, T4, fT4, GH and PRL. Dynamic pituitary testing now revealed low normal and fixed values of TSH, GH and PRL. On 1994 decreased glucose tolerance developed. In 1996 somatostatin therapy was suspended for one month with rapid return to hyperthyroidism with non suppressed TSH. Sellar CT-scan was identical. In 1998, a long acting somatostatin preparation was substituted 20 mg, im, every month. In 1997, a cholecystectomy was performed because of gallstone. In 2009, somatostatin therapy was again stopped and reinitiated one month later because of serious hyperthyroidism with nonsuppressed TSH. Sellar CT scan was again similar.

Discussion and conclusions: We report a case of a TSH/GH secreting pituitary adenoma with 20 years treatment with somatostatin analogs - the longest follow-up period reported. In this dual tumour somatostatin and somatostatin analogs therapy was effective in the long term - 20 years. However it should be noted that no cure can be pretended, there was no significant tumour size reduction and some expected side effects occurred.

83. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

M. Argente-Pla, M.I. del Olmo García, M. Rubio-Almanza, A. Pérez-Lázaro, A. Moya-Herráiz, A. Segura-Huerta y J.F. Merino-Torres

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Unidad Hepática. Servicio de Cirugía General. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España.

Introducción: Los tumores neuroendocrinos (TNEs) son tumores poco frecuentes que pueden tener diferentes localizaciones, siendo la pancreática la más frecuente después del tracto gastrointestinal. El objetivo es estudiar las características de los TNEs de localización pancreática (pTNEs) en el momento del diagnóstico.

Material y métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo de 22 pacientes diagnosticados de pTNEs en nuestro hospital entre 1993 y 2010. Se recogieron variables demográficas, clínicas, analíticas, diagnósticas y anatomopatológicas. El análisis estadístico fue realizado con SPSS 16.0 y los resultados se expresan como media \pm DE.

Resultados: Se estudiaron 22 pacientes (64% varones) con una edad media al diagnóstico de $43,0 \pm 14,1$ años. Seis (27,3%) pacientes presentaron una neoplasia endocrina múltiple tipo 1. Quince (68,2%) presentaron clínica típica de su pTNEs y la cola fue la localización más frecuente (54,5%) seguida por la cabeza del páncreas (40,9%). El tamaño medio del tumor fue de $3,9 \pm 2,1$ cm. Las técnicas de imagen diagnosticaron la mayoría de los tumores (TAC: 54,5%, RMN: 31,8% y otras: 36,3%) y solo uno requirió de la cirugía para su diagnóstico. Anatomopatológicamente los tumores fueron clasificados como insulinomas (40,9%), tumores pancreáticos no secretores (36,4%), gastrinoma (9,1%) y glucagonoma, somatostatino y tumor pancreático de secreción ectópica (4,5% cada uno). Los marcadores inmunohistoquímicos resultaron positivos para: insulina (40,9%), glucagón (16,7%), gastrina y progesterona (9,2%) y somatostatina y PTHrp (4,5%). Ki67 fue $< 3\%$ en 16,7% de los pacientes, entre 3-20% en un 50% y $> 20\%$ en un 33,3%. Catorce (63,6%) tenían metástasis en el momento del diagnóstico, todas ellas hepáticas.

Discusión y conclusiones: De acuerdo con nuestra experiencia, la mayoría de los pTNEs producen síntomas típicos con un moderado-alto índice de proliferación en el estudio anatomopatológico. Generalmente son diagnosticados en estadios avanzados. El retraso en el diagnóstico podría ser debido a una baja sospecha de este tipo de tumores.

84. COMPORTAMIENTO CLÍNICO DE LA NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE EN EL ÁREA SANITARIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO

R. Oliva Rodríguez, R. Guerrero Vázquez, M.C. Tous Romero, A. Aliaga Verdugo, A.J. Martínez Ortega, M.A. Martínez Brocca, J.M. Martos Martínez y E. Navarro González

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Introducción: El conocimiento adquirido en los últimos años de la expresión biológica de las diferentes mutaciones del protooncogén RET en el MEN 2A, ha permitido establecer estrategias y momento adecuado de la tiroidectomía profiláctica y de seguimiento en este grupo de pacientes. Objetivos: 1) Conocer las características clínicas y biológicas de los pacientes con diagnóstico de MEN 2A tratados en el Hospital Universitario Virgen del Rocío. 2) Comparar estos datos con lo reportado en la literatura para evaluar si las estrategias de despistaje de feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario propuestas en los portadores de la mutación son válidas en nuestra población.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de 86 pacientes pertenecientes a 12 familias con neoplasia endocrina múltiple 2A tratados en el Hospital Universitario Virgen del Rocío desde 1983 hasta febrero de 2011.

Resultados: Se presentan los resultados de 86 pacientes con diagnóstico MEN 2A (48 mujeres y 38 varones) con una media de edad de $41,88 \pm 21,33$ años y una media de seguimiento de $12,01 \pm 6,92$ años. La mutación del protooncogén RET más frecuente es Cys634Tyr 73 (84,9%). Presentaron carcinoma medular de tiroides o Hiperplasia de células C 78 pacientes (96,29%). Tras la tiroidectomía 43 pacientes (58,1%) están en remisión. 36 pacientes (41,9%) presentaron feocromocitoma. La edad media de diagnóstico fue de $39,63 \pm 17,38$ años. 4 pacientes (4,65%) desarrollaron hiperparatiroidismo primario. No se encontró liquen cutáneo amiloidótico ni enfermedad de Hirschprung en ninguno de los pacientes.

Discusión y conclusiones: 1) Los datos presentados son similares a los descritos en la literatura en cuanto a la prevalencia de las mutaciones encontradas, la evolución de la enfermedad y la penetrancia de carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma. 2) La penetrancia de hiperparatiroidismo primario es inferior a la descrita para estas mutaciones tras una media de 12 años de seguimiento y teniendo en cuenta la edad media actual de los pacientes.

85. LOS SISTEMAS SOMATOSTATINA/CORTISTATINA Y GHRELINA PARTICIPAN EN EL CONTROL DEL PÁNCREAS ENDOCRINO: ESTUDIOS EN RATONES NORMALES Y DEFICIENTES EN CORTISTATINA

A.J. Martínez-Fuentes, B. Chancón, R.M. Luque, J. Córdoba Chacón, A.I. Pozo Salas, F. Gracia Navarro y J.P. Castaño

Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. España.

Introducción: Somatostatina (SST), cortistatina (CORT), ghrelina, y sus respectivos receptores (sst5 y GHS-R) constituyen un sistema interrelacionado de señales implicadas en la regulación de la secreción de insulina: SST/CORT la inhiben y ghrelina la estimula. Para conocer mejor los mecanismos que subyacen en esta regulación, analizamos la expresión de estos sistemas en el páncreas endocrino de ratones normales (WT) y deficientes en CORT (CORT-KO), alimentados con dieta normal, baja en grasa (LF), o alta en grasa (HF; obesos).

Material y métodos: Para ello, extrajimos el RNA total de islotes pancreáticos y cuantificamos la expresión de los componentes de dichos sistemas mediante RT-PCR.

Resultados: Así, observamos que los niveles de expresión de SST, ghrelina y sus receptores varían en islotes de ratones WT y CORT-KO según la isoforma del péptido y el subtipo de receptor analizado. No se detectó expresión de CORT en estos modelos. Los niveles de expresión del sistema SST no variaron en ratones obesos, mientras que los de ghrelina aumentaron en ratones obesos WT pero no en CORT-KO. Curiosamente, la expresión de ghrelina, GHS-R, GOAT (enzima que acila la ghrelina) e insulina disminuyó en ratones CORT-KO respecto a WT, lo que concuerda con la disminución de los niveles circulantes de insulina observada en ratones CORT-KO respecto a los controles WT y con la capacidad de la CORT (10-8M de 24h) para estimular la expresión de insulina in vitro en islotes pancreáticos en cultivo.

Discusión y conclusiones: Estos resultados demuestran que los sistemas SST/ghrelina/receptores están claramente regulados en el páncreas de ratones WT y CORT-KO bajo condiciones normales y en obesidad, lo cual sugiere que dichos sistemas pueden desempeñar un papel relevante en islotes bajo condiciones fisiológicas normales y/o en respuesta a estados metabólicos extremos (obesidad).

Más aún, la disminución de insulina circulante en ratones CORT-KO sugiere que la CORT endógena es un importante regulador de la función pancreática.

86. DIEZ AÑOS DE CIRUGÍA HIPOFISARIA: UNA VISIÓN CON PERSPECTIVA

M.D. Ballesteros Pomar, R. Villar Taibo, J.J. López Gómez, R. Álvarez Sanmartín, A. Prieto Tenreiro, M. Fernández Fernández, J. Fernández Fernández, T. Ribas Ariño e I. Cano Rodríguez

Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital de El Bierzo. Ponferrada. León. España. Servicio de Neurocirugía. Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Asistencial Universitario de León. España.

Introducción: El abordaje quirúrgico de la patología hipofisaria ha cambiado en los últimos años, con mejoras técnicas y mayor especialización de los equipos quirúrgicos. Objetivo: analizar las posibles diferencias en pronóstico y complicaciones de la cirugía hipofisaria (CH) en los últimos 10 años.

Material y métodos: Análisis comparativo retrospectivo de la CH realizada en el CAULE entre 2001-2005 vs 2006-2010.

Resultados: En el primer período se intervinieron 36 pacientes (edad media 51 años, DE 16,9), y en el segundo 48 pacientes (edad media 58 años, DE 16,1). Las características de los AH fueron similares en ambos grupos en cuanto a funcionalidad (no funcionantes 66,7% vs 70,8%, $p = 0,5$), tamaño (25,3 vs 25,2 mm, $p = 0,9$; microadenomas 5,6 vs 8,3%, $p = 0,9$) y extensión (intraselares 22,2% vs 20,8%, $p = 0,8$). Respecto al abordaje quirúrgico, el endonasal directo es el más frecuente en los últimos años (55,6% vs 72,9%, $p = 0,05$) y desde el año 2006 se realiza antes de la intervención un protocolo con neuronavegador (0 vs 68,8%). La estancia media se ha reducido de 17 a 11 días ($p = 0,01$), en el segundo período, así como el porcentaje de pacientes que han precisado reintervención (38,9% vs 12,5%, $p = 0,006$) o radioterapia (38,9% vs 6,3%, $p < 0,001$). Esta disminución de reintervenciones o radioterapia se mantiene incluso cuando eliminamos los pacientes operados en 2010 ($p = 0,04$ y $p = 0,02$, respectivamente). Aunque no se han detectado diferencias en cuanto a las complicaciones de la cirugía, existe una tendencia no significativa al aumento de normofunción postquirúrgica (25% vs 43,7%, $p = 0,08$), con una menor necesidad actual de tratamiento sustitutivo hormonal (69,4% vs 45,8%, $p = 0,02$).

Discusión y conclusiones: Los avances técnicos y la mayor experiencia del equipo condicionan un mejor pronóstico en la patología hipofisaria quirúrgica, especialmente lo relacionado con la necesidad de tratamiento posterior y la estancia hospitalaria.

87. ESTUDIO HORMONAL EN TUMORES CARCINOIDES BRONQUIOPULMONARES (TCPB)

I. Seoane Cruz, C. Páramo Fernández, P. Sánchez Sobrino, R. Palmeiro Carballeira, C. Trigo Barros, M.A. Cañizares Carretero, A. Pérez-Pedrosa y R.V. García-Mayor

Hospital Xeral-Cies (CHUVI). Vigo. Pontevedra. España.

Introducción: Los tumores carcinoides representan el 2% de las neoplasias pulmonares. Se clasifican en carcinóide típico CT (bajo grado de malignidad) y atípico CA (grado intermedio). El CT constituye el 80-90% de los esporádicos, siendo también el más frecuente en el síndrome MEN 1. Suelen manifestarse localmente con tos, hemoptisis y neumonías obstructivas. Menos del 5% presentan sintomatología por secreción hormonal. El síndrome carcinóide ocurre en presencia de enfermedad metastásica, más frecuente en el CA. El síndrome de Cushing por producción ectópica de ACTH es la manifestación paraneoplásica más frecuente (1-2%), suele presentarse en el CT con enfermedad localizada. Otros, como acromegalia,

SIADH, síndrome de Zollinger-Ellison, hipercalcemia e hiperinsulinemia son más raros.

Material y métodos: Estudio observacional descriptivo de 40 pacientes con TCBP en los últimos 10 años, remitidos para su manejo a un centro de referencia en Cirugía Torácica (H. Xeral-Cies de Vigo). Se registran los datos demográficos y clínicos, prueba diagnóstica, histología, producción hormonal, tratamiento y evolución.

Resultados: De los 40 pacientes con TCBP son mujeres el 52,5% (edad media 51,5 años). Solo los 9 pacientes derivados a la consulta de Neuroendocrinología (22,5%) presentan un estudio hormonal completo. En los 40 se determina la cromogranina A (CgA) y en otros 3 (7,5%) se estudian parámetros aislados como serotonina, 5HIAA y calcitonina.

Discusión y conclusiones: La evaluación endocrinológica especializada de los TCBP debe ser una constante. A pesar de ello, la derivación para su manejo endocrinológico todavía es escasa. Solo detectamos producción hormonal en un caso con Síndrome de Cushing por ACTH ectópica. Debido al tamaño muestral con estudio hormonal al diagnóstico, no se puede por el momento determinar la utilidad de su realización sistemática en pacientes sin sintomatología hormonal acompañante. La CgA es de gran valor en el seguimiento y monitorización de respuesta al tratamiento o de recurrencia de enfermedad.

88. UNA NUEVA VARIANTE DE GHRELINA, IN2-GHRELINA, SE SOBREEEXPRESA EN TUMORES HIPOFISARIOS: POSIBLE RELEVANCIA FISIOPATOLÓGICA

J.P. Castaño, M.D. Gahete, J. Córdoba Chacón, L. López Sánchez, L. Jiménez Reina, M.A. Japón, P. Benito López, A. Leal Cerro y R.M. Luque

Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC) y CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn). Departamento de Ciencias Morfológicas. Universidad de Córdoba. España. Departamento de Patología. División de Endocrinología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España. Servicio de Endocrinología. Hospital Reina Sofía. Córdoba. España.

Introducción: La ghrelina es una hormona que ejerce multitud de funciones en distintos tejidos, incluyendo el sistema hipotálamo-hipofisario, donde regula diversas secreciones neuroendocrinas. Recientemente, nuestro grupo ha identificado una variante de splicing de ghrelina en ratón, originada por la retención del intrón 2 (In2-ghrelina), cuya expresión es más abundante que la de la isoforma nativa de ghrelina en la hipófisis, donde muestra además una regulación específica bajo condiciones metabólicas extremas. Estos indicios sugieren que la In2-ghrelina puede desempeñar un papel patofisiológico relevante a nivel hipofisario.

Material y métodos: En este estudio, hemos identificado, clonado y sintetizado la nueva isoforma de In2-ghrelina en humanos, y hemos investigado su presencia en hipófisis normales y en diversos tipos de tumores hipofisarios, así como sus efectos sobre la secreción hormonal y la proliferación celular.

Resultados: Así, observamos que, como sucede en ratones, los niveles de expresión de In2-ghrelina son más elevados que los de ghrelina en hipófisis humanas normales. Además, descubrimos que In2-ghrelina se sobreexpresa notablemente en distintos tipos de tumores hipofisarios, incluyendo somatotropinomas, corticotropinomas y no funcionantes (NF). Curiosamente, los somatotropinomas con extensión a senos esfenoidales presentan mayores niveles de In2-ghrelina. En estudios funcionales in vitro, la In2-ghrelina activó rutas de señal intracelular claves (ej. calcio) en células derivadas de tumores NF y corticotropinomas, lo cual se asoció con un

aumento de la secreción de ACTH en muestras de pacientes de Cushing. Además, la transfección con un plásmido que codifica In2-ghrelina y/o el tratamiento con el péptido provocó un marcado aumento de la proliferación en cultivos celulares derivados de los 3 tipos de tumores hipofisarios analizados.

Discusión y conclusiones: En conjunto, nuestros resultados sugieren que la In2-ghrelina podría desempeñar un papel fisiopatológico relevante en diversos tipos de tumores hipofisarios humanos

89. COMORBILIDADES Y RESPUESTA TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON ACROMEGALIA

S.M. Maraver Selfa, A. Muñoz Garach, M.M. Roca Rodríguez, M.J. Picón Cesar y F. Tinahones Madueño

UCG Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

Introducción: Objetivo: evaluar la prevalencia de comorbilidades asociadas a acromegalia y el grado de respuesta a las diferentes alternativas terapéuticas.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 25 casos de acromegalia entre 1990 y 2010. Se analizaron las variables: sexo, edad, HTA y alteración del metabolismo hidrocarbonado al diagnóstico, despistaje de patología cardíaca y digestiva, tamaño tumoral, y porcentaje de curación y control de la enfermedad según la modalidad terapéutica empleada.

Resultados: La edad media al diagnóstico fue de $44,4 \pm 11,8$ años. 64% mujeres y 36% varones. De los pacientes revisados 11 (44%) presentaban HTA al diagnóstico y 8 (32%) alteración del metabolismo hidrocarbonado (7 DM-2 y 1 GBA). El 16% presentó ecocardiografía patológica (2 HVI, 1 insuficiencia aórtica leve y 1 insuficiencia cardíaca). Se realizó colonoscopia al 64% de los pacientes siendo normal en 62,5% y patológica en 37,5% (3 pólipos hiperplásicos, 2 adenoma túbulo-vellosos y 1 displasia leve). La RN hipofisaria mostró microadenoma en 24% de los casos (100% intraselares) y macroadenomas en 76% (79% extraselares y 21% intraselares). Se indicó cirugía en 88% de los pacientes (4 pendientes de intervención) con curación del 27,7%. Recibieron radioterapia convencional/estereotáxica fraccionada el 32%. Actualmente 9 (36%) pacientes tiene criterios clínico-analíticos de curación (5 cirugía y 4 cirugía+RT), y 10 (62%) control analítico sin criterios de curación (3 cirugía + tratamiento médico, 3 cirugía + RT + tratamiento médico y 4 tratamiento médico).

Discusión y conclusiones: La tasa de curación tras cirugía sigue siendo muy variable y dependiente de múltiples factores, entre los que destacan la experiencia del cirujano. A pesar de que las diferentes alternativas terapéuticas tratan de reducir la morbimortalidad de los pacientes acromegálicos, suelen ser necesarias dos o más modalidades de tratamiento para conseguirlo. Sería recomendable establecer protocolos de actuación en determinadas comorbilidades asociadas a la acromegalia.

90. ANEURISMA INTRACAVERNOSO DE CARÓTIDA INTERNA: UNA CAUSA RARA DE HIPOPITUITARISMO

M. Partida Muñoz, M. Calatayud Gutiérrez, R. Sánchez Windt, G. Allo Miguel, G. Martínez Díaz-Guerra, F. Hawkins Carranza, A. Serrallera Pla y C. Bernal

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Introducción: El hipopituitarismo secundario a aneurisma con invasión selar, supone menos del 0,2% de los casos prevalentes de hipopituitarismo.

Material y métodos: Caso clínico: mujer de 77 años de edad, sin antecedentes relevantes de interés, que inicia de forma súbita cuadro de ptosis izquierda y cefalea de tipo orgánico. A la exploración

ción destacaba midriasis izquierda, ojo congelado ipsilateral, e hipostesia en ramas V1, V2 y dudosa V3, con el resto de exploración neurológica normal. No presentaba datos de insuficiencia suprarrenal aguda (hipotensión, shock). En el TC destacaba imagen de aneurisma parcialmente tromboso de carótida cavernosa izquierda de 37×30 mm, con invasión selar, corroborándose dicho hallazgo en la angiografía. Dado el compromiso selar, se realizó estudio de función hipofisaria, encontrándose niveles disminuidos de IGF-1 e insuficiencia de ejes gonadal, tiroideo, adrenal, y prolactina en rango normal, iniciándose terapia de sustitución con hidrocortisona y levotiroxina. No se desarrolló diabetes insípida. La paciente fue sometida a oclusión del aneurisma de forma urgente por ruptura del mismo durante el test de oclusión, evolucionando posteriormente de forma favorable, con recuperación parcial del déficit del III par.

Resultados, discusión y conclusiones: La disfunción hipofisaria en pacientes con aneurismas intraselares se produce por compresión del hipotálamo o tallo hipofisario, isquemia o apoplejía hipofisaria, o destrucción directa de la glándula, siendo el hipopituitarismo permanente en casi todos los casos, a pesar del tratamiento intervencionista del aneurisma. La disfunción hipofisaria más frecuente es la del eje gonadal (67% de los casos), seguido del adrenal y tiroideo en el 48,6 y 40,6% de los pacientes respectivamente, siendo menos común la hiperprolactinemia, y raramente presencia de diabetes insípida. Los aneurismas con afectación selar constituyen una causa muy poco frecuente de hipopituitarismo, siendo su diagnóstico y tratamiento esenciales para la adecuada evolución del paciente.

91. ANÁLISIS DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON PEGVISOMANT A LARGO PLAZO EN UNA SERIE DE PACIENTES CON ACROMEGALIA

M.L. Martín Jiménez, M. Santiago Acero, V. Ramírez de Molina, L. García Valdecasas Vázquez, R. Campos del Portillo, J. Estrada García, J. Aller y T. Lucas Morante

Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid. España.

Introducción: Evaluar la respuesta al tratamiento con pegvisomant en pacientes con acromegalia resistente a otros tratamientos.

Material y métodos: Los resultados de 23 pacientes en tratamiento durante al menos 6 meses con pegvisomant fueron analizados de forma retrospectiva. 16 recibieron tratamiento en monoterapia, 4 con análogos de somatostatina (AnSST) y 3 con agonistas dopaminérgicos (AgDA). La edad media al inicio del tratamiento fue $46,5 \pm 14,9$ años, 52,2% eran varones, tratados con cirugía transfenoidal el 95,7%, AnSST el 87%, radioterapia (RT) el 65,2% y AgDA el 43,5%. Se consideró control bioquímico el valor normal (vn) de IGF1 ajustado por edad (IMMULITE 2000).

Resultados: La IGF1 mediana al inicio del tratamiento fue 666 ng/ml (rango 237-1.172). Los pacientes recibieron tratamiento durante una mediana de 36 meses (RIC 27-48) con una dosis inicial media de $12,4 \pm 4,9$ mg/d. Un 87% alcanzó el control bioquímico tras un tiempo medio de $16,8 \pm 13$ meses, con una dosis media de $15,6 \pm 15,7$ mg/d. Sin embargo en la última revisión, solo el 56,5% presentó vn de IGF1 (dosis media $16,5 \pm 7,5$ mg/d, no controlados $17,8 \pm 9$ mg/d). No existió relación entre edad, sexo ni RT previa con la posibilidad de control en algún momento. La IGF1 inicial fue más elevada en los pacientes que no alcanzaron el control ($3,73 \times \text{LSN}$ vs $2,49 \times \text{LSN}$; $p 0,04$). La dosis máxima empleada de pegvisomant fue inferior ($15,6$ vs $26,6$ mg/d; $p 0,01$) y el uso de tratamiento combinado menos frecuente (0% vs 57%; $p 0,02$) en los pacientes controlados. Ningún parámetro analizado se relacionó con la probabilidad de control al final del seguimiento.

Discusión y conclusiones: A largo plazo, el tratamiento con pegvisomant consigue el control de algo más de la mitad de los pacientes con acromegalia resistente. El nivel de IGF1 inicial fue el único parámetro predictor de la respuesta en algún momento. Nuestros resultados son superponibles a los de las grandes bases de datos (registro alemán, acrostudy). El empleo de dosis submáximas puede explicar las diferencias con los ensayos clínicos aleatorizados.

92. DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1 (MEN1): CLÍNICA, GENÉTICA E INMUNOHISTOQUÍMICA

O. Belar Beitia, L. Castaño González, G. Pérez de Nanclares Leal, C. de la Hoz Torres y S. Gaztambide Sáez

Grupo de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Cruces. Barakaldo. Vizcaya. España. Departamento de Biología Celular e Histología. Facultad de Medicina. UPV-EHU. Barakaldo. Vizcaya. España.

Introducción: El síndrome MEN1 es una enfermedad que se caracteriza por el desarrollo de tumores en paratiroides, hipófisis y páncreas. El gen MEN1 es el principal gen implicado en la enfermedad, codifica la proteína menina que regula la expresión de p18lnk4c y p27Kip1. Existen pacientes con clínica de MEN1 sin mutación detectable en MEN1, pudiendo presentar una mutación en su región no codificante o otros genes. **Objetivo:** establecer correlación clínico-genética y determinar la contribución de la inmunohistoquímica de p27 y p18 en el diagnóstico.

Material y métodos: En el estudio se incluyeron 118 pacientes de 74 familias diferentes con sospecha clínica de MEN1. Se realizó análisis comparativo entre el tipo de mutación y el desarrollo clínico de la enfermedad. La tinción inmunohistoquímica se realizó en muestras de tumor de paratiroides y páncreas incluidos en parafina de pacientes con mutación en MEN1, sin mutación en MEN1 y/o esporádicos.

Resultados: 79 pacientes presentaban mutación en MEN1. En 76% de los pacientes con mutación la primera manifestación fue un HPP1° y en 56% de los pacientes sin mutación tumor hipofisario. Pacientes con mutación frameshift, nonsense o largas deleciones desarrollaron antes la primera manifestación pero la progresión fue más rápida en casos con mutación missense. El porcentaje de positividad de p18 es baja en tumores paratiroides y páncreas de pacientes con mutación en MEN1 (7,99% y 32,79%); en pacientes con clínica de MEN1 sin alteración genética la positividad fue mayor (> 60%). La expresión de p27KIP1 no muestra diferencias entre los dos tipos de pacientes y esporádicos.

Discusión y conclusiones: El análisis genético de MEN1 se debe realizar en todos los pacientes con clínica. El porcentaje alto de pacientes sin mutación puede significar la implicación de otro gen en nuestra población. La tinción inmunohistoquímica puede ser útil en el diagnóstico de la enfermedad; en pacientes con sospecha clínica de MEN1 p18 permite diferenciar aquellos que presentan mutación frente los que no la presentan.

93. LOCALIZACIÓN DE GFRA3 Y KLF4 EN HIPÓFISIS DE RATA

M. García Lavandeira, E. Díaz Rodríguez, C. Diéguez González y C. Álvarez Villamarín

Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela. A Coruña. España.

Introducción: Nuestro grupo demostró que el complejo de receptores RET/GFRA1 y su ligando GDNF se expresa específicamente en células somatotropas de la adenohipófisis de rata y huma-

no, regulando su diferenciación y supervivencia. También demostramos la expresión de otro co-receptor de la familia de receptores alfa GDNF, GFRa2, en unas células epiteliales, en la zona marginal entre el lóbulo intermedio y la adenohipófisis, que eran positivas para RET, negativas para hormonas adenohipofisarias, y sobreexpresaban el marcador de filamentos intermedios, b-catenina. Además expresaban el marcador específico del desarrollo embrionario hipofisario, PROP-1 y co-expresaban marcadores de células madre, SOX2, SOX9 y OCT4. Las denominamos células GPS (GFRa2+, Prop1+, Stem+). Nos propusimos caracterizar GFRa3, otro co-receptor miembro de la familia de receptores de GDNF, y determinar la expresión del marcador de células madre embrionarias KLF4.

Material y métodos: Mediante doble-inmunofluorescencia, caracterizamos las células que expresaban GFRa3 y KLF4. Para ello se congeló la hipófisis en OCT (medio criosolidificable) en isopentano y nitrógeno líquido. Se realizaron secciones de 10 micras con un criotomo. A continuación se fijó el tejido en metanol a -20 °C 5 min. Se incubó la muestra con los anticuerpos primarios policlonales (GFRa3 o KLF4) y monoclonales (b-catenina o OCT4) a 4 °C toda la noche, seguido de sus respectivos anticuerpos secundarios (CyTM3 Anti-Rabbit, CyTM2 Anti-Mouse) 1h a temperatura ambiente. Entre incubaciones se lavó 3 veces, 5 minutos con PBS. Los núcleos se tiñeron con DAPI.

Resultados: Demostramos la co-localización de GFRa3 y KLF4 con OCT4 y b-catenina, en hipófisis de rata adulta.

Discusión y conclusiones: Gracias a la utilización de anticuerpos específicos, observamos que ambos marcadores se expresaban en la zona marginal entre el lóbulo intermedio y la adenohipófisis. Posteriores estudios, utilizando diferentes modelos, ayudarán a comprender cuál es el papel y la importancia de GFRa3 y KLF4 en el desarrollo hipofisario.

94. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES TRATADOS CON PEGVISOMANT EN EL REGISTRO ESPAÑOL DE ACROMEGALIA (REA)

G. Sesmió León, E. Resmini, S. Gaztambide, A. Soto Alfonso, A. Picó, C. del Pozo Picó, E. Torres-Vela, C. Álvarez-Escolá, C. Blanco-Carrera, C. Fajardo-Montañana, I. Bernabeu-Morón, I. Halperín-Rabinovich, A. Serrallera-Pla, C. Villabona-Artero, E. Venegas-Moreno, G. Obiols-Alfonso y S. Webb, en representación de todos los autores del REA y el Grupo de Neuroendocrinología de la SEEN

Institut Universitari Dexeus. Barcelona. España. Hospital de Sant Pau. Barcelona. España. Hospital de Cruces. Bilbao. España. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España. Hospital General de Alicante. España. Hospital Mutua de Terrassa. Barcelona. España. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Hospital Príncipe de Asturias. Madrid. España. Hospital de la Ribera. Alzira. Valencia. España. Hospital Clínico Universitario de Santiago. A Coruña. España. Hospital Clínic de Barcelona. España. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España. Hospital de Bellvitge. Barcelona. España. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Introducción: Objetivo: analizar las características clínicas de los pacientes tratados con Pegvisomant (Peg) en el REA.

Material y métodos: Análisis comparativo de variables clínicas y analíticas entre pacientes tratados y no tratados con Peg.

Resultados: De 698 pacientes en REA con datos actualizados, 65 habían recibido Peg (64,6% mujeres vs 61,5% en no tratados, ns). La edad al diagnóstico fue similar en ambos grupos 44 ± 12 (vs 44 ± 15 en no tratados). El tiempo estimado de síntomas previo al diagnóstico también fue similar (6 ± 5 vs 9 ± 4 a). La GH al diagnóstico fue mayor en tratados (19 ± 20 vs 14 ± 18 ng/mL, $p = 0,04$), así

como el nadir GH en la TTOG: $21,7 \pm 20$ vs 15 ± 20 ng/mL, $p = 0,03$, mientras que la IGF-1 no fue distinta 821 ± 347 vs 768 ± 334 ng/mL. El tipo de adenoma fue macro en un 68%, micro en un 8% vs 50 y 14% respect en no tratados, $p = 0,02$. Los años de seguimiento fueron similares: 11 ± 8 vs 11 ± 9 . El primer tratamiento recibido fue similar en ambos grupos (cirugía en un 45 vs 48%, fármacos 55 vs 50% y radioterapia 0,6 vs 0%). La combinación de tratamientos en el tiempo sí fue distinta, hubo más pacientes que recibieron solo cirugía sola en el grupo no tratado (19 vs 0%) y más que recibieron la combinación de cirugía, radioterapia y fármacos en el grupo tratado (57 vs 27%, $p < 0,001$). Los pacientes tratados presentaron mayor prevalencia de diabetes (43 vs 27%, $p = 0,01$), patología articular limitante (32 vs 18%, $p = 0,009$), apneas del sueño (25 vs 18%, $p = 0,02$) e hipopituitarismo (52,4 vs 33,7%, $p = 0,003$). No hubo diferencias en la HTA (52 vs 44%), dislipidemia (43 vs 32%), patología respiratoria (8 vs 4%), cardío y cerebrovascular (17 vs 17% y 6 vs 7%), así como en pólipos de colon (11 vs 9%) cáncer de colon (3,2 vs 2,5%), de mama (1,6 vs 2,5), ni de otras neoplasias.

Discusión y conclusiones: Los pacientes tratados con Peg presentan una acromegalia más agresiva, con mayor GH al diagnóstico, mayor tasa de macroadenomas, reciben un mayor número de tratamientos y presentan más comorbilidades.

95. NUEVA MUTACIÓN FRAMESHIFT EN EL GEN AIP (ARYL HYDROCARBON-INTERACTING PROTEIN) EN UNA PACIENTE CON CRITERIOS CLÍNICOS DE MEN1

M.S. Gaztambide Sáenz y Grupo de Endocrinología y Nutrición

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Cruces. Barakaldo. Vizcaya. España.

Introducción: La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) es una enfermedad de herencia autosómica dominante que se caracteriza por el desarrollo de tumores en paratiroides, hipófisis y páncreas endocrino. El gen MEN1 es el principal gen implicado en esta enfermedad; pero no todos los pacientes presentan mutación detectable en este gen. Mutaciones en línea germinal en el gen AIP predisponen al desarrollo de tumores hipofisarios familiares aislados y ocasionalmente esporádicos, pero también se han identificado en pacientes con fenotipo del síndrome MEN1, con 2 o más tumores endocrinos. Objetivo: identificar la causa genética de pacientes con criterios clínicos de MEN1 (incluyendo un tumor hipofisario) que no presentan ninguna mutación detectable en el gen MEN1.

Material y métodos: Se analizaron 23 pacientes de un grupo de 118 con cuadro clínico de MEN1 sin mutación en el gen MEN1 y con un tumor hipofisario. Análisis del gen AIP mediante secuenciación automática y amplificación múltiple de sondas dependiente de ligación (MLPA) para detectar grandes deleciones.

Resultados: En este grupo de 23 pacientes, se identificó una nueva mutación frameshift en el exón 6 del gen AIP (p.His275GlnfsX49) que conlleva la formación de un nuevo codón de terminación en el codón 324, sintetizando una proteína truncada. Esta proteína pierde dominios funcionales como las repeticiones de tetratricopéptido (TRP-2) que son importantes en diferentes funciones celulares. Esta paciente fue diagnosticada con acromegalia por un tumor hipofisario secretor de la hormona de crecimiento y fue intervenida de un tumor paratiroideo a los 29 años.

Discusión y conclusiones: 1) Pacientes que no presentan mutación en el gen MEN1 y tienen un tumor hipofisario pueden presentar mutación en el gen AIP. 2) Es importante diseñar un protocolo de análisis genético que incluya varios genes en pacientes que cumplen criterios del síndrome MEN1. El gran número de pacientes sin causa genética descrita sugiere la implicación de otro gen aun sin describir.

96. SÍNDROME DE NOONAN, CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO Y ESTUDIO DE LOS GENES PTPN11, SOS1, KRAS Y RAF1

C.E. Heredia Ramírez, L. Castro Feijóo, E. Balboa Beltrán, I. Rica, J. Barreiro, J. Eiris, P. Cabanas, I.M. Martínez, J. Fernández-Toral, F. Barros y M. Pombo

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia. Unidad de Medicina Molecular. Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica CIBERER. Santiago de Compostela. A Coruña. España. Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital de Cruces. Barakaldo. Vizcaya. España. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña. España.

Introducción: El síndrome de Noonan (SN) se caracteriza por presencia de talla baja, cardiopatía congénita y rasgos faciales dismórficos, se describen alteraciones en al menos 4 genes de la vía de señalización RAS/MAPK. Hay una correlación genotipo-fenotipo, superponiéndose con otros síndromes como el síndrome de Leopard (SL) y el síndrome de Costello (SC).

Material y métodos: Se estudiaron 68 pacientes con sospecha clínica de SN provenientes de Galicia, Asturias y País Vasco, estudiando sus características clínicas. Estudio molecular: Secuenciación cíclica tras amplificación por PCR de toda la región codificante y los bordes intrón/exón de los genes PTPN11, SOS1, RAF1 y KRAS. Correlación genotipo-fenotipo.

Resultados: Características fenotípicas: 30 pacientes evaluados fenotípicamente con el fin de correlacionarlos con los datos genéticos. 21 pacientes con SN, 2 con SL y 1 con SC. Estudio Genético: Hallamos mutaciones en 24 pacientes (35%), localizadas en los genes PTPN11 (14), SOS1 (8), RAF (1) y KRAS (1). La mayoría de las alteraciones genéticas se encontraron en el gen PTPN11 (7/31 pacientes) y en el gen SOS1 (5/31 pacientes). Dos de las mutaciones en el gen PTPN11 no descritas previamente. Los pacientes con mutación en el gen SOS1 presentaron una buena correlación con la estenosis pulmonar y tórax ancho y los defectos cardíacos y facies típicas se asociaron a mutaciones en el gen PTPN11. Existe un menor porcentaje de mutaciones en comparación a lo reportado en la literatura, existiendo una variación según el origen poblacional de los pacientes.

Discusión y conclusiones: La aplicación de técnicas de medicina molecular amplía las perspectivas de comprensión de los mecanismos patogénicos y nos ayuda como medio diagnóstico el síndrome de Noonan. El SN es una entidad que se superpone con otros síndromes asociados a la vía de señalización RAS-MAPK. Observamos una buena correlación entre genotipo-fenotipo con SOS1 y PTPN11.

97. EPIDEMIOLOGÍA Y PREDICTORES DE MORTALIDAD EN UNA SERIE DE PACIENTES ADULTOS CON HIPOPITUITARISMO

I. Bernabeu Morón, E. Fernández Rodríguez, M. López Ratón, P. Andújar Plata, C. Cadarso Suárez y F.F. Casanueva

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. A Coruña. España. Unidad de Bioestadística. Facultad de Medicina (USC). IDIS. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

Introducción: La epidemiología del hipopituitarismo en nuestro medio no es bien conocida. El hipopituitarismo se asocia con mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y mortalidad prematura. Revisamos nuestra serie de pacientes con este diagnóstico para identificar su prevalencia y los factores asociados con mayor mortalidad.

Material y métodos: 180 pacientes con hipopituitarismo (58,1% mujeres) de una población de 405.218 habitantes seguidos durante 10 años. La edad media al diagnóstico fue de 45,2 años (DE 21,2, rango 3-81).

Resultados: La prevalencia de hipopituitarismo en nuestra población es de 44,4 casos/100.000 habitantes. 83 casos se diagnosticaron durante el periodo de estudio (incidencia 2,05 casos/100.000 habitantes). La causa más frecuente de hipopituitarismo fue un tumor hipofisario (80 casos, 44,6%), la mayoría no funcionantes (45 casos, 56,2%) y el 75% macroadenomas (tamaño medio 27,9 mm (DE 11,3 mm, 4-51). 82 pacientes (45,6%) fueron operados y 48 (26,7%) radiados. La frecuencia de cada déficit hormonal fue: FSH/LH (78,9%), TSH (71,1%), ACTH (59,4%), GH (55%) y ADH (18,9%). El grado de hipopituitarismo (numero de ejes afectados) se asoció con la radioterapia ($p < 0,01$) pero no con la causa de hipopituitarismo ni la cirugía. El 54% de los pacientes tenían obesidad, 38% hiperlipemia, 23% HTA, 16% diabetes y el 16% enfermedad cardiovascular previa. 7 pacientes (3,9%) murieron durante el seguimiento (48,1% mujeres). Se encontró una asociación entre la mortalidad y la radioterapia ($p < 0,001$), el grado de hipopituitarismo ($p < 0,01$), la dosis de glucocorticoides ($p = 0,02$), la diabetes ($p < 0,001$), HTA ($p < 0,001$), hiperlipemia ($p = 0,02$) y enfermedad cardiovascular previa ($p = 0,03$).

Discusión y conclusiones: La prevalencia de hipopituitarismo en nuestra población es de 44,4/100.000 habitantes, la mayoría de los casos por un tumor hipofisario o su tratamiento. La radioterapia, el grado de hipopituitarismo, las dosis de corticoides y algunos factores de riesgo cardiovascular se asocian con mayor frecuencia de mortalidad.

98. ESTUDIO COSTE-EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON PEGVISOMANT EN MONOTERAPIA FRENTE A COMBINADO EN UNA POBLACIÓN DE ACROMEGÁLICOS

A. Paniagua, M. Marazuela, C. Álvarez, C. Blanco, P. de Miguel, P. Martínez de Icaya, I. Pavón, E. Fernández-Rodríguez, T. Lucas e I. Bernabeu

Hospital Infanta Cristina. Madrid. España. Hospital La Princesa. Madrid. España. Hospital La Paz. Madrid. España. Hospital Príncipe de Asturias. Madrid. España. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España. Hospital Universitario de Leganés. Madrid. España. Hospital Universitario de Getafe. Madrid. España. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña. España. Hospital Puerta de Hierro. Madrid. España.

Introducción: La relación coste eficacia del tratamiento de la acromegalia mediante Pegvisomant en monoterapia (PM) en comparación con el tratamiento combinado (PC), ya sea con cabergolina (PCC) o con análogos de somatostatina (PCA), no está bien definida.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de eficacia bioquímica y coste económico en tres grupos de acromegálicos: 52 tratados con PM, 11 con PCA y 10 con PCC durante una media de 2,5 años.

Resultados: No existieron diferencias entre PM y PC en términos de edad, sexo, antecedente de cirugía y/o radioterapia hipofisaria, distribución entre macros y microadenomas, duración del tratamiento, ni IGF-I index basal. Pegvisomant se administró mayoritariamente a diario (19 mg/d en PM, 12,6 en PCA y 22 en PCC). Las dosis en PCA y PCC fueron significativamente diferentes incluso ajustando por peso ($p < 0,002$). 7/11 casos de PCA estaban con dosis altas de análogos. La dosis media de cabergolina en PCC fue 1,7 mg/semana. El 74,5% de PM y 62% de PC (50% PCA y 80% PCC) normalizaron IGF-I al final del seguimiento, sin hallarse diferencias significativas (sds) entre grupos. El IGF-I index en PM fue $0,95 \pm 0,7$, significativamente inferior al de PC $1,16 \pm 0,63$ ($p < 0,02$). En PCA fue $1,35 \pm 0,8$ y en PCC $0,95 \pm 0,28$, con diferencias próximas a la significación ($p < 0,054$). El volumen tumoral no cambió en la mayoría

de los pacientes, sds respecto a reducción tumoral: 6% de PM, 18,2% de PCA y 12,5% de PCC (p 0,3); ni respecto a crecimiento: 12% PM, 9,1% PCA y en 12,5% PCC. Finalmente, el coste total y el coste total anual tras completar las distintas pautas de tratamiento fue similar: 44.153€/año en PM, 43.572€/año en PCA y 48.583€/año en PCC (p 0,81).

Discusión y conclusiones: El control de IGF 1 al final del seguimiento fue similar entre grupos, si bien el IGF-I index fue significativamente menor en PM y PCC en comparación con PCA. No se hallaron ventajas respecto al control tumoral aunque pareció haber mayor tendencia a la reducción del tamaño en PCA. El coste anual fue similar entre grupos.

99. LA VÍA CENTRAL DE SIRT1 ES ESENCIAL PARA LA ACCIÓN OREXIGÉNICA DE LA GRELINA

D.A. Velásquez Raimundo, G. Martínez Río, A. Romero Picó, M.J. Vázquez Vilar, K. da Boi Martinellot, I. Dopeso Reyes, M. López, A. Vidal, R. Nogueiras y C. Diéguez

Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Departamento de Biología Celular y Ecología. Universidad de Santiago de Compostela. A Coruña. España. Instituto de Investigaciones Sanitarias. CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

Introducción: La grelina es un péptido derivado del estómago que incrementa la ingesta de alimentos a través de la activación de la proteína-quinasa dependiente de AMP, sin embargo, los mecanismos moleculares que inician la activación del receptor de la grelina, que conllevan a la activación del AMPK, no se encuentra claro. Sirtuina 1 es una deacetilasa activada en respuesta a la restricción calórica que actúa a través de muchas proteínas y factores de transcripción deacetilándolos, por lo cual nosotros valoramos la hipótesis que la vía de SIRT1 puede mediar la acción orexigénica de la grelina.

Material y métodos: Para este estudio se utilizaron como animales de experimentación ratas macho Sprague-Dawley y ratones C57/B6. Se les administró grelina en el cerebro de ratas y ratones. y se utilizó un inhibidor de las sirtuinas 1, como el EX527 y se evaluaron los efectos en el hipotálamo sobre el metabolismo lipídico y los cambios en los factores de transcripción y neuropéptidos, a través de Western Blot e hibridación in situ.

Resultados: El efecto del tratamiento con EX527, un inhibidor de las sirtuinas 1, bloqueó el efecto en la ingesta de alimentos producido por la grelina en ratas y ratones. La grelina fue incapaz de fosforilar al AMPK hipotalámico cuando las ratas fueron tratadas con Ex-527.

Discusión y conclusiones: Los resultados obtenidos en nuestros experimentos demuestran que la vía de SIRT1 es crucial para el efecto orexigénico de la grelina, la inhibición farmacológica de las sirtuinas 1 disminuye los efectos de AMPK sobre la grelina, y por lo tanto disminuye los efectos inducidos por la grelina sobre los factores de transcripción y neuropéptidos, produciendo una supresión de los efectos de la grelina sobre la ingesta de alimentos.

100. APOPLEJÍA HIPOFISARIA: PRESENTACIÓN CLÍNICA Y EVOLUCIÓN EN 13 PACIENTES

D. Ollero-García-Agulló, A. Iriarte-Beroiz, S. Junquera-Bañares, M. García-Mouriz y L. Martínez

Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. España.

Introducción: La apoplejía hipofisaria es un fenómeno isquémico o hemorrágico que aparece generalmente en un adenoma hipofisario y su forma aguda se considera una urgencia endocrinológica.

Material y métodos: Análisis descriptivo retrospectivo de los casos de apoplejía hipofisaria aguda diagnosticados entre los años 2000 y 2010 en nuestro hospital (n = 13). Los datos se analizaron mediante el programa SPSS 17.0.

Resultados: Se trata de 13 pacientes (53,8% mujeres) con edad media al diagnóstico $49,2 \pm 18,8$ años (20-74). En 2 pacientes el adenoma hipofisario era conocido (1 prolactinoma, 1 adenoma no funcionante). El 46,2% tenía síntomas/signos previos de patología hipofisaria, fundamentalmente hipogonadismo (n = 4). La cefalea fue el síntoma más frecuente (100%) seguido de vómitos (84,6%), náuseas (69,2%), mareo (46,2%), fotofobia (46,2%) y astenia (38,5%). El 61,5% (n = 8) tenía alteraciones visuales. Las alteraciones hormonales al diagnóstico fueron: déficit gonadotropo 76,9%; corticotropo 53,8%; tirotropo 46,2%; y déficit GH 30,8%. Dos pacientes tenían hiperprolactinemia y en 4 hubo alteraciones neurohipofisarias (3 D insípida y 1 SIADH). El tamaño tumoral medio fue $24,2 \pm 5,6$ mm (15-30), el 84,6% presentaba signos de sangrado. Se realizó cirugía en el 69,2% (n = 9), en ningún caso de urgencia. El diagnóstico AP fue: positivo para ACTH (n = 1), GH (n = 1), PRL (n = 1), material necrosado (n = 4), no material (n = 2). Las alteraciones visuales se resolvieron en el 75%. Al final del seguimiento (62,3 \pm 72,1 meses) el 100% tenían hipopituitarismo (hipogonadismo 76,9%, hipocortisolismo 61,5%, déficit somatotropo 53,8%, hipotiroidismo 38,5% y DI permanente 30,8% (n = 2 aparición posquirúrgica). El 15,4% (n = 2) presentaba restos tumorales ($21 \pm 1,4$ mm).

Discusión y conclusiones: En nuestra serie todos los casos desarrollaron déficit hormonales, siendo los más frecuentes el hipogonadismo e hipocortisolismo tanto en la fase aguda como al final del seguimiento. Las alteraciones visuales son frecuentes pero se resuelven en la mayoría independientemente de que se haga tratamiento quirúrgico.

101. ACTIVACIÓN DE PIT-1 MEDIADA POR RET INDUCE UNA ACUMULACIÓN DE P53 EN CÉLULAS SOMATOTROPAS ACTUANDO DIRECTAMENTE SOBRE EL PROMOTOR DE P19ARF

E. Díaz Rodríguez, M. García Lavandeira, S. Pérez Romero y C. Álvarez Villamarín

Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela (USC). IDIS-CIMUS. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

Introducción: Las células somatotropas juegan un papel muy importante en el control del crecimiento corporal. El fenotipo de estas células viene determinado por Pit-1, por eso la regulación del mecanismo de proliferación así como el equilibrio en la expresión de Pit-1, en estas células, es un punto muy importante que podría esclarecer el desarrollo y la maquinaria de los adenomas secretores de GH. Se describió que las células somatotropas son las únicas células hipofisarias que expresan el receptor RET así como su coreceptor GFRA1 y su ligando GDNF, tanto en humanos como en roedores, y que dicha expresión se mantenía en los adenomas secretores de GH. RET se caracteriza por ser un receptor tirosina quinasa con actividad oncogénica, aunque se ha descrito una segunda función; en ausencia de GDNF, RET se comporta como un receptor de dependencia, y es procesado por proteasas induciendo apoptosis.

Material y métodos: Las células GH4C1 fueron transfectadas, con los plásmidos pcDNA3-RET-S y pGL2p19Arf luciferasa. Tras la incubación en medio completo fueron serodeprivadas y se determinó la actividad luciferasa del promotor de p19Arf y se realizó la extracción proteica y de RNA para su posterior análisis por western blot y RT-PCR.

Resultados: RET actúa regulando el número de células somatotropas, induciendo sobreexpresión de Pit-1 y posterior aumento de p53 y apoptosis. Determinamos que Pit-1 es un regulador directo del promotor de p19Arf actuando sobre una región de dicho promotor muy conservada, tanto en roedores como en humanos. El ARNm de p19Arf así como la expresión de la proteína induce una acumulación de p53 y posterior activación de la apoptosis en células somatotropas. La vía apoptótica RET/Pit-1/p19Arf/p53 se vio también activada en cultivos primarios de hipófisis de rata.

Discusión y conclusiones: La activación de esta cascada podría ejercer un control en las células somatotropas para prevenir enfermedades provocadas por el exceso de GH, estableciendo así la importancia de este mecanismo en la fisiología de las células somatotropas.

102. INCIDENCIA E IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE LA HIPONATREMIA HOSPITALARIA EN MEDICINA INTERNA: PERÍODO 2005-2009 (962 CASOS)

E. Gómez Hoyos, A. Durán Rodríguez Hervada, A. Ortega Duarte, I. Runkle de la Vega, P. de Miguel Novoa, J. Marco Martínez, P. González Díez, C. Elvira Martínez, N. Fuertes Zamorano y C. Marcuello Foncillas

Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

Introducción: La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente. En estudios previos se ha identificado como un marcador de mal pronóstico de la estancia hospitalaria. Por ello es importante conocer su prevalencia e implicación pronóstica en un hospital terciario.

Material y métodos: Estudio retrospectivo en el servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico San Carlos, Madrid 2005-2009. Análisis del conjunto mínimo básico de datos de pacientes con el diagnóstico principal o secundario de hiponatremia, codificados mediante CIE-9-MC. Se analizan variables demográficas, clínicas y se comparan con las mismas variables de las altas en medicina interna de una base nacional de un millón de pacientes.

Resultados: Se identifican un total de 962 diagnósticos de hiponatremia sobre 32.382 altas (2,98%); 805 casos (83,7%) fueron diagnósticos principales y 157 (16,35%) diagnósticos secundarios. El 61,15% (587) fueron mujeres, (p 0,001), la edad media fue de 77,35 años (DE 13,1), RIQ 72 - 86 (rango 19-101) IC95% (7-8) y de 70,6 en el control, (p 0,001). La estancia mediana fue de 6 días RIQ 2-13 (rango 0-443) frente a una estancia media de 10 días para el control, p no significativa. La mortalidad fue de 7,7% (74 casos) frente a un 9,9% en el control, (p 0,18). El peso medio fue de 1,79 (DE 1,52) (rango 0,58-23,39), frente a 1,72 en el control, (p 0,14). Los GRDs más frecuentes entre las hiponatremias secundarias fueron insuficiencia cardíaca (16%), neumonía (9,7%) y gastroenteritis (6,1%).

Discusión y conclusiones: La incidencia de hiponatremia es inferior a la reportada en centros hospitalarios. Los sujetos tienen más edad y mayor complejidad que el control. Las otras variables no alcanzan significación por el tamaño muestral. Es importante concienciar a los médicos responsables de este diagnóstico sobre la importancia pronóstica de la hiponatremia; codificarla correctamente es el primer paso para ser más conscientes de ello.