



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

INP
CENTRO DE INFORMACIÓN
DOCUMENTACIÓN

REPORTE DE UNA NIÑA CON TALLA ALTA SECUNDARIA A ADENOMA HIPOFISIARIO PRODUCTOR DE HORMONA DE CRECIMIENTO

TRABAJO DE FIN DE CURSO

QUE PRESENTA:

DRA. LAURA ISLAS ORTEGA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN:
P E D I A T R I A

ASESOR:

DRA. NELLY ALTAMIRANO BUSTAMANTE

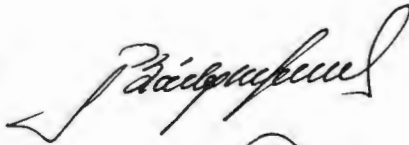


MEXICO, D.F.

2001.

**REPORTE DE UNA NIÑA CON TALLA ALTA SECUNDARIA A ADENOMA
HIPOFISIARIO PRODUCTOR DE HORMONA DE CRECIMIENTO .**

**DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



**DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. NELLY ALTAMIRANO BUSTAMANTE
PEDIATRA ENDOCRINOLOGA
TUTOR DE TRABAJO DE FIN DE CURSO**



MACROADENOMA HIPOFISIARIO PRODUCTOR DE HORMONA DE CRECIMIENTO Y DE PROLACTINA EN UNA ADOLESCENTE TRATADA CON CIRUGÍA, RADIOTERAPIA Y OCTEOTRIDO

RESUMEN:

Se presenta el caso de una paciente femenina en etapa puberal con macroadenoma bипroductor de hormona de crecimiento y prolactina que requirió de tratamiento combinado con cirugía, radioterapia y octreotido. A cuatro años de seguimiento recibe bromoergocriptina y octreotido, manteniendo controlada la cefalea, la secreción hormonal, y el macroadenoma ha disminuido a la quinta parte de su tamaño inicial. Como secuela presenta déficit de gonadotropinas, atrofia óptica y escotoma central en ojo izquierdo.

INTRODUCCIÓN:

La talla alta secundaria a adenoma hipofisario productor de hormona de crecimiento es muy rara en niños con una incidencia de 0.1 –2.3%. (1,2,3,4,5,6).

En este estudio analizamos las manifestaciones clínicas, evolución, características patológicas y respuesta al tratamiento del primer caso en el Instituto de talla alta asociada a adenoma hipofisario productor de hormona de crecimiento.

El tratamiento es complejo y es necesario establecer un abordaje para cada paciente, generalmente requieren de tratamiento múltiple (7,8).

CASO CLINICO

Se trata de una femenina con edad actual de 14 años 8 meses, sin evidencia de neoplasia familiar endocrina múltiple tipo 1. Producto de la GII de medio socioeconómico bajo. Desarrollo neurológico normal antes de su padecimiento actual. La madre mide 166.2 CMS , el padre 170 CMS y su Talla blanco familiar (TBF) es de 161.0.CMS (pz- 0.8 de).

Ingresa al Instituto en octubre de 1997 a los 10 años 8 meses de edad cronológica por un padecimiento de un año de evolución caracterizado por talla alta con patrón acelerado de crecimiento, acompañada de cefalea localizada en hemicráneo izquierdo, constante, sin predominio de horario, incapacitante, exacerbada con la exposición a la luz y al ruido, que cede temporalmente con analgésicos. Tres meses después presenta hemiparesia izquierda, somnolencia, déficit de atención que la incapacitan para su educación escolar. Posteriormente inicia con vómito en proyectil, dos o tres ocasiones al día, así como astenia, adinamia y disminución de peso de 7 Kg. Un mes previo a su ingreso presenta postración, amnesia, disminución de la agudeza visual y del campo visual en región temporal, por lo que acude al Instituto Nacional de Pediatría.

A su ingreso se encuentra con talla de 164 cm (> PC 97) (pz 2.5 de.), peso de 40.5 Kg. (> PC 97), TA 110/70. A la exploración física edad aparente mayor a la cronológica, marcha lenta, cráneo normocéfalo, ptosis bípálpebral, ojo derecho con disminución del reflejo

fotomotor, ojo izquierdo con fotomotor y consensual presentes. La campimetría por confrontación revela en ojo derecho hemianopsia temporal y en ojo izquierdo es normal. El fondo de ojo derecho tiene palidez de la papila en el sector temporal con el patrón vascular conservado. El ojo izquierdo muestra papila con palidez temporal + . Nariz ancha, tiroides de consistencia y tamaño normales. Tanner mamario II, Tanner púbico II. En piel presenta hiperpigmentación en cuello, axilas, ombligo e ingles. A la exploración neurológica se encuentra con Glasgow de 15, sin alteración de pares craneales, con sensibilidad incrementada en todo el cuerpo y REM normales. Se menciona ocasionalmente disestesias en miembros inferiores (Fig. 1).

PERFIL ENDOCRINOLOGICO

Se encontró hiperprolactinemia combinada con aumento en la secreción de hormona de crecimiento. Sin otro déficit hipotálamo-hipofisiario. (Cuadro 1)

GABINETE:

Radiografía lateral de cráneo: se encuentra con aumento en el tamaño de la silla turca con doble contorno de piso y adelgazamiento de clinoides (Fig. 2)

Tomografía axial computarizada:

1. 10/1997: Masa selar y supraselar, hiperdensa, redondeada, bien delimitada con halo hipodenso por edema perilesional, sólida en su porción dorsal y de aspecto quístico o con necrosis en su porción ventral, que se extiende hasta el III ventrículo y ocupa el seno cavernoso izquierdo.
2. 08/1998: Masa ocupativa hiperdensa en región selar y supraselar, redondeada, bien delimitada, con dilatación ventricular supratentorial.

Resonancia Magnética Nuclear:

- Lesión tumoral intra y supraselar con pequeñas zonas de hemorragia en fase subaguda tardía, con disminución paulatina de tamaño tanto en su vista anterior como lateral (Cuadro 2 y Fig. 3)

CLASIFICACION DEL TUMOR:

Macroadenoma hipofisiario productor de GH y PRL.

CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS

El estudio histopatológico reporta adenoma de hipófisis bihormonal productor de GH y PRL (focal) con filamentos intermedios de queratina y vimentina (cuerpos fibrosos) con alto índice de proliferación nuclear celular (PCNA 100%) e incremento de células en fase S (17.83%).

Microscopía Electrónica:

Las células neoplásicas muestran gránulos neurosecretores de tamaño variable densos, sobre todo alrededor del núcleo de 100 a 250 y además la presencia de nódulos

citoplásmicos con filamentos intermedios arremolinados y focalmente en algunos se observan gránulos neurosecretorios.

TRATAMIENTO

El tratamiento múltiple recibido por la paciente se resume en el Cuadro 2.

• **QUIRURGICO**

Se realiza resección parcial del adenoma por abordaje subfrontal con residual importante, fuera del INP. Cuatro meses después se coloca válvula de derivación ventrículo peritoneal por hidrocefalia, seguida de resección tumoral por lesión selar que se extiende lateral y posteriormente hasta el clivus, con exéresis del 50-60% de la masa tumoral en el INP.

• **RADIOTERAPIA.**

Recibió radioterapia a cráneo, 1 semana después de la segunda resección quirúrgica, en regiones lateral derecho e izquierdo en un área de 10x10 cm en 25 sesiones, durante 5 semanas, con dosis total de 45 Gy.

• **FARMACOLÓGICO:**

1. Bromocriptina a dosis gradual hasta llegar a 25 mg/día, fraccionada en tres dosis. Lo inicia un mes después de terminar la radioterapia.
2. Octeotido, lo inicia 6 meses después de la radioterapia. La dosis se incrementó de acuerdo con la respuesta de 100 UI / día, fraccionado en 2 dosis por vía subcutánea a 240 UI/día fraccionada en 4 dosis que recibe en forma continua. Excepto durante 3 meses, que coincide con elevación de GH y PRL (25 – 28 meses de evolución).

EVOLUCION:

- **CLINICA:** A 44 meses de seguimiento la paciente tiene una talla de 181 cm , tanner mamario II, tanner púbico 2, no ha presentado menarca, con disminución de la velocidad de crecimiento (Cuadro 3 y Gráfica 1 y 2). La cefalea se controla con el octeótido.
- **FUNCION HIPOTALAMO-HIPOFISIARIA:** En su última revisión se encuentra con valores normales tanto de hormona de crecimiento como de prolactina (5.8 ng/ml y 9.5 ug/ml respectivamente), y no existe déficit en el eje hipotálamo-hipofisario. (Cuadro 1).
- **FUNCION TIROIDEA:** A los 14 meses se detecta bocio clínicamente eutiroideo, confirmándose con gammagrafía y se inicia tratamiento supresor con levotiroxina.

- **ALTERACIONES VISUALES:** Al momento del diagnóstico se encontró disminución de la agudeza visual del ojo derecho en 20/40 y del ojo izquierdo en 20/100, además de hemianopsia temporal derecha y palidez bilateral de papila a nivel temporal que evolucionó a hemianopsia bitemporal. Con el tratamiento combinado mejoró la sintomatología y actualmente su campimetría muestra afección únicamente del ojo izquierdo con escotoma central y atrofia óptica parcial bilateral.
- **METABOLISMO DE LÍPIDOS Y DE CARBOHIDRATOS:** Se encuentra normal. La resistencia a la insulina ha mejorado, aunque continua con hiperinsulinemia postprandial. (Cuadro 4)
- **METABOLISMO MINERAL OSEO:** Tiene remodelamiento óseo acelerado con densidad mineral ósea normal (Cuadro 5,6.1,6.2).
- **IMAGEN:** La dimensión del macroadenoma a su ingreso fue de 6.0 x 6.59 cm, a los 34 meses de evolución de 2.87 x 2.7 cm y actualmente mide 2.48 x 2.33 cm (43 meses de evolución). (Fig. 4)

DISCUSIÓN:

Este trabajo describe uno de los tumores hipofisarios más interesantes y es el primer paciente con adenoma hipofisario productor de hormona de crecimiento y de prolactina que se presenta en la etapa puberal, en el Servicio de Endocrinología del INP (1 /412640), prevalencia de 0.0002%). La incidencia mundial reportada de adenoma hipofisario es de 0.54-2.25%. La coexistencia de adenoma productor de GH y de PRL es mayor en la etapa postpuberal y tiene un comportamiento más invasivo, que en los adultos. El adenoma es más frecuente en niños que en niñas, en una proporción 2 a 3 (1).

La sintomatología inicial en nuestra paciente, similar a lo descrito en la literatura (1,9) fue el aumento de talla que condicionó gigantismo, acompañado de características físicas acromegaloideas como son manos y pies grandes, prognatismo, puente nasal y narinas anchas. Las alteraciones visuales y los déficits neurológicos son menos frecuentes, pero similares a lo presentado en el adulto (1,4,10).

El macroadenoma productor fue bihormonal con concentraciones elevadas de hormona de crecimiento (76.2 ng/ml) y de prolactina (56.9 ng/ml). Situación común de los macroadenomas en niños que se asocian con valores de GH más altos que en el adulto y se acompaña de hiperprolactinemia en el 45.5% de los casos (1,4,5).

La deficiencia de hormonas hipofisaria de por lo menos un eje se presenta en el 50% de los niños, en el caso de nuestra paciente sólo presenta deficiencia de gonadotropinas que es la más frecuente (1).

El tratamiento debe ser agresivo para ofrecer las mayores posibilidades de cura endocrinológica, e inicia con el abordaje quirúrgico seguido del tratamiento farmacológico y de acuerdo con la magnitud del adenoma con radioterapia posquirúrgica.

La resección quirúrgica transnasal es la vía de elección en el 71% de los niños, pero la recurrencia es muy alta, en presencia de macroadenoma (1,12). La paciente requirió un abordaje transfrontal y subsecuentes cirugías. La remisión quirúrgica en niños es del 40-60% menor que en los adultos (78%). La razón es la mayor frecuencia de macroadenomas que de microadenomas (1,4), hecho que se presentó en nuestra paciente.

El tratamiento con radioterapia postoperatoria se reserva para casos postpuberales y /o recurrentes como es la paciente. El tratamiento adyuvante con radioterapia no causó otras deficiencias hipotálamo hipofisarias.

El tratamiento farmacológico postoperatorio es el método de elección a todas las edades. Si la respuesta al octeotido es la esperada, disminución de cefalea a corto plazo y a largo disminución del adenoma, es el medicamento de elección.

En nuestra paciente desaceleramos crecimiento, mejoró la afectación visual y la cefalea con el tratamiento combinado. Nuestra paciente tiene déficit de gonadotropinas y recibe sustitución con estrógenos naturales a una dosis de 0.625mgs / día.

En niños todos los adenomas productores de hormona de crecimiento presentan inmunotinción positiva a GH y PRL, en este caso la inmunohistoquímica reporta inclusiones positivas para vimentina y queratina que se presentan siempre que existe producción de hormona de crecimiento.

CONCLUSION:

El adenoma productor de GH y PRL se diagnosticó tardíamente lo que requirió tratamiento combinado con cirugía, radioterapia y tratamiento médico. La única deficiencia hipofisaria es la de gonadotropinas y dada la alta tasa de recurrencia y el tamaño del tumor esta paciente va a requerir vigilancia estrecha y continuar con el octreotido y bromoergocriptina. Las manifestaciones, características y evolución son similares a lo reportado para macroadenomas productores de GH en pediatría.

	INICIO	11 MESES	17 MESES	33 meses	44 meses
GH (0.1 – 10 ng/ml)	76	75-169	47-74	8.2	5.1
PRL (2.5 – 17.8 ng/ml)	56	17.8-80.9	106-123	11.6	11.1
T ₄ Total (8-12.5 mg/dL)	13.3	9.2	11.8	8	6.1
T ₄ libre (ng/dL)	1.8	0.74	0.87	0.82	0.7
TSH (0.4-4.1 UI/ml)	0.97	2.4	0.7	0.2	0.2
TIROGLOBULINA (2.7-21 ng/ml)	13.2	24.3	2	2.7	2.3
CORTISOL AM/PM (5-25 µg/dL)	27.8	24.7	28	23	15.1/10.6
Estradiol (50-450 pg/ml)	85	383		134	8
LH (> 3 mUI/MI)			1.1	< 0.7	< 0.7
FSH (> 3 mUI/MI)			2.7	< 0.7	1.2
Densidad Urinaria (> 1010)	1015	1019		1020	
TRATAMIENTO	Resección TF 2ª. Resección 7 meses después CMZ + DFH	B 15 mg/día T4 100 µg/día	B 22 mg/día aST 100-200 T4 100 µg/día	B 25mg/día aST 240 U T4 100 µg/día EC 0.625 mg	B 25 mg/día aST 240 U T4 100 µg/día EC 0.625 mg

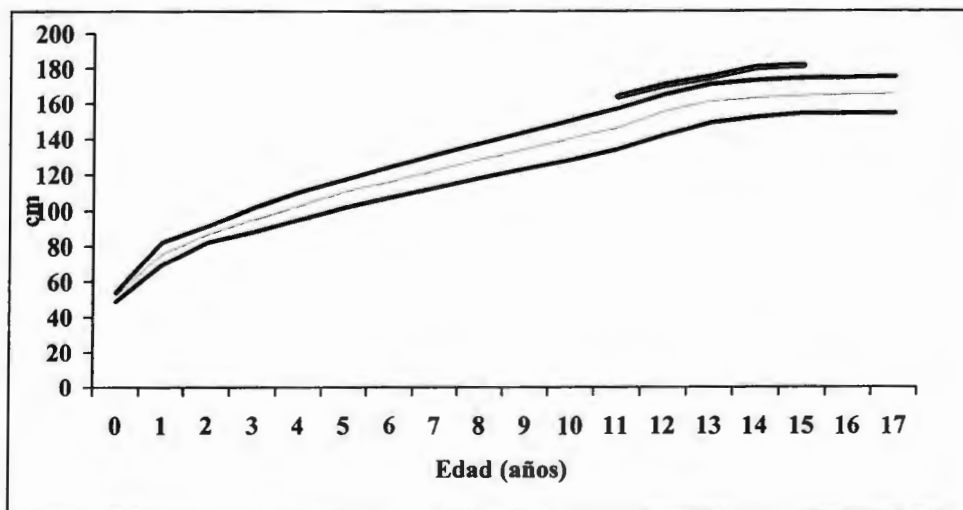
Cuadro 1. Resumen del Perfil hormonal hipotálamo hipofisario y tratamiento (B = Bromoergocriptina, aST = octeotido, T4 = levotiroxina, EC = Estrógenos conjugados, CMZ = carbamazepina, DFH = difenilhidantoína).

FECHA	EVOLUCION	LESION RMN AP (cm)	LESION RMNLAT (cm.)	TRATAMIENTO	GH /PRL (ng/ml)
Octubre 1997	Inicio	6.2 x 5.07	6.0 x 6.59	Resección Transfrontal	76.2/56.9
Marzo 1998	5 meses	6.09 x 4.83	6.02 x 4.97		
Mayo 1998	7 meses			Resección 50-60%	126/12
Junio-julio 1998	8 meses			Radioterapia Cráneo 45 Gy	80/7
Septiembre 1998	11 meses	3.99 x 4.02	4.6 x 4.2	Bromoergocriptina 7.5 mg/día/ 3 dosis	99/169
Diciembre 1998	14 meses			Bromoergocriptina 12.5 mg/día/ 3 dosis Octeótido 100-200 U/día/ 2-4 dosis	436-171.9 / 206-175
Mayo 1999	17 meses	4 x 3	3.3 x 3.02	BREC 22 mg/día/3 dosis Octeótido 240 U/día/ 4 dosis	17.7/50
Noviembre 1999	25 meses			BREC 22 mg/día	11.6/16
Febrero 2000	28 meses			BREC 22 mg/día Octeótido 240 U/día/ 4 dosis	
Julio 2000	34 meses	3.06 x 2.83	2.87 x 2.7	BREC 25 mg/día Octeótido 240 U/día/ 4 dosis	8.1/11.6
Mayo 2001	43 meses	2.59 x 3.19	2.48 x 2.33	BREC 25 mg/día Octeótido 240 U/día/ 4 dosis	9/10.9

CUADRO 2: Respuesta al tratamiento combinado en términos de tamaño de la lesión y producción de hormona de crecimiento (GH) y de prolactina (PRL)

Edad	Talla de pie	PZ talla	Relación de segmentos	Brazada-Talla	Mano	IMC	Cintura/Cadera
10a 9m	164	+ 3					
11a 5m	167	2.8	0.83	-1.6	20.3	19.2	
11a 11m	170.3	2.7	0.79	0.9	21	17.6	0.86
12a 10m	174.8	2.8	0.80	-2.9	21	18.4	0.80
13a 6m	178.8	2.8	0.81	0.3	20.3	23.3	
14 a 2m	179.9	2.8	0.81	1.7	20.6	24.1	0.88
14 5m	181	2.8	0.79	4.2	20.5	24.4	
14ª 9m	181.9	3.0	0.82	4.3	20.5	25.4	0.91
15ª 7m	183.3	3.1	0.79	3.9	20.5	26.3	0.87

Cuadro 3. Parámetros auxológicos al inicio y durante el seguimiento.



Gráfica 1. Curva de crecimiento (Tanner JM, Davies PSW. J Pediatric 1985; 107)

	INICIO	11 MESES	18 MESES	41 meses
INSULINA PRE/POSTPRANDIAL (5-25 μ UI/ml)		60/144	191/225	7.5/73.1
PEPTIDO C				2.5
GLUCOSA PRE/POSTPRANDIAL (70-110 mg/dL)	80	96/109	95/101	93/88
HbA1c (%)		5.3	5.0	5.4
COLESTEROL TOTAL / TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)		202/124		181/92

Cuadro 4. Metabolismo de hidratos de carbono y de lípidos

	INICIO	11 MESES	18 MESES	41 meses	44 meses
Ca/P (mg/dL)	9.4	10/4.7	9.6/4.7	9.4/4.9	9.3/4.8
FA (UI/ml)		243	348	252	242
PTH				69.9	98.3
OSTEOCALCINA				83.8	
Dpd				14.8	14.8
Ca/Cr			0.08	0.02	0.02

Cuadro 5. Metabolismo mineral óseo

Región	BMD g/cm ²	Puntuación T	Puntuación Z
L1	0.766	-1.6	
L2	0.816	-2.03	
L3	0.753	-2.34	
L4	0.899	-1.61	
Total	0.815	-1.93	-0.7

Cuadro 6. Densitometría ósea de columna (DXA Scan Hologic QDR-4000).
41 meses de evolución

Región	BMD g/cm ²	Puntuación T	Puntuación Z
Cuello	0.807	-0.57	
Trocanter	0.666	-0.36	
Inter.	0.840	-1.77	
Total	0.793	-1.16	

Cuadro 6. Densitometría ósea de cadera (DXA Scan Hologic QDR-4000).
41 meses de evolución



Figura 1. Arriba. Características físicas de la paciente al diagnóstico. Fig 2. Abajo. Rx lateral de cráneo. Aumento en el tamaño de la silla turca con doble contorno de piso y adelgazamiento de clinoides.

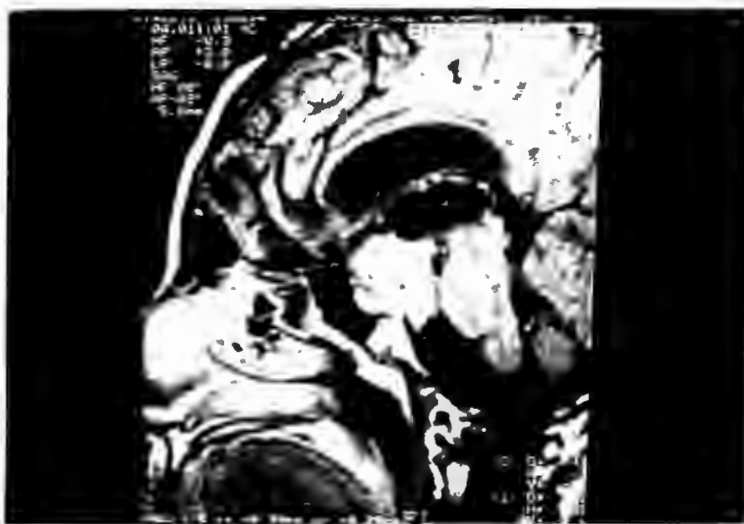


Figura 3. Arriba. IRM lateral. Dimensiones del macroadenoma al diagnóstico (6.0x6.59cms) Fig 4. Abajo. IRM lateral a los 34 meses de evolución (2.87 x 2.33), posterior al tratamiento quirúrgico, radioterapia y recibiendo broergocriptina, y octreotido.

BIBLIOGRAFIA

1. Abe T, Tara LA, Lüdecke DK: Growth hormone-secreting pituitary adenomas in childhood and adolescence: Features and results of transnasal surgery. *Neurosurgery* 1999; 45:1-10.
2. Lightner ES, Winter JSD. Treatment of juvenile acromegaly with bromocriptine. *J Pediatr* 98:3, 1981.
3. Rusconi P, Ballabio G, Sereni LP: Gigantismo da adenoma acidofilo doppio secernente (GH-PRL) in una bambina di 6 anni. *Min.Ped.*,37,1985.
4. Alikasifoglu A, Kandemir N, Akalan N, Yordam N: Pituitary Adenoma Associated with Gigantism and Hyperprolactinemia. *Pediatr Neurosurg* 2001; 35:325-328.
5. Dubuis JM, Deal CL, Drews RT, Goodyer CG, Lagacé G, Asa SL, Van Vliet G, Collu R: Mammosomatotroph adenoma causing gigantism in a 8-year old boy: A possible pathogenetic mechanism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:539-549.
6. Guyda H, Robert F, Colle E, Hardy J: Histologic, ultrastructural, and hormonal characterization of a pituitary tumor secreting both HGH and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 531-547, 1973.
7. Dyer EH, Civit T, Visot A, Delalande O, Derome P: Transsphenoidal surgery for pituitary adenomas in children. *Neurosurgery* 34: 207-212, 1994.
8. Lu PW, Silink M, Johnston I, Cowell CT, Jimenez M. Pituitary gigantism. *Arch Dis Child* 1992; 67:1039-41.
9. Blumberg DL, Sklar CA, David R, Rothenberg S, Bell J: Acromegaly in an infant. *Pediatrics* 1989,83:998-1002.
10. Moran A, Asa SL, Kovacs K, Horvath E, Singer W, Sagman U, Reubi JC, Wilson CB, Larson R, Pescovitz OH: Gigantism due to pituitary mammosomatotroph hyperplasia. *N Engl J Med* 1990;323:322-327.
11. Gelber SJ, Heffez DS, Doohohou PA: Pituitary gigantism caused by growth hormone excess from infancy. *J Pediatr* 1992;120:931-4.
12. Biermasz NR, Dulken HV, Roelfsema F: Ten-year follow-up results of