

Entrevista al Dr. Jérôme Bertherat

*Profesor de Endocrinología, Hospital Cochin, Universidad de París V, Francia
Jefe de Equipo de Investigación en Tumores Endocrinos, Instituto Cochin, Francia*



Respecto al diagnóstico de los tumores hipofisarios ¿cuáles son los conceptos básicos que en los últimos años han cambiado?

En el aspecto clínico, el reconocimiento de los incidentalomas hipofisarios como una entidad frecuente de ver en la población general (10% en la mayoría de las series), ha llevado a discutir acerca de cuál es la conducta diagnóstica y terapéutica de estas lesiones. Por otra parte, los incidentalomas son reconocidos como una fuente potencial de errores de interpretación en el estudio de ciertas patologías como la enfermedad de Cushing.

En el plano biológico, el desarrollo de las técnicas de medición de hormonas mediante IRMA, de mayor especificidad y sensibilidad. Para ciertas patologías como la acromegalia, esto ha llevado a revisar los criterios diagnósticos y de remisión. Por otra parte, la validación de la medición del cortisol en saliva ha permitido su incorporación dentro de las alternativas diagnósticas y de seguimiento en la enfermedad de Cushing.

En el plano de los estudios de imágenes, la resonancia magnética ha revolucionado el diagnóstico y seguimiento de los tumores hipofisarios.

¿Qué cambios han ocurridos respecto a la importancia de la radioterapia en el tratamiento de los adenomas no funcionantes?

La resonancia nuclear en la actualidad permite un control preciso en el tiempo de estos adenomas, para los cuales no existe un marcador biológico para su seguimiento post operatorio. Esto ha permitido que la indicación de radioterapia ya no sea sistemática y obligatoria. En ausencia de remanente tumoral o en el caso de un pequeño remanente intraselar no evolutivo, la conducta actual ya no es la indicación sistemática de radioterapia.

¿Cuál es su opinión respecto a la indicación de radiocirugía versus la radioterapia convencional?

Generalmente, estas dos técnicas se utilizan en tumores con características diferentes. La radiocirugía está indicada en el caso de tumores pequeños, bien delimitados y situados

a distancia del quiasma óptico. La radioterapia convencional, en cambio, puede indicarse frente a todo tumor, en particular frente a residuos tumorales más voluminosos. En términos de eficacia frente a tumores funcionantes, el seguimiento es aún limitado en el caso de la radiocirugía, pero parece ser que la eficacia de ambas técnicas es comparable; muchas veces es necesario esperar años para la curación de los adenomas funcionantes, en particular los tumores somatotropos.

El beneficio comparativo de la radiocirugía podría ser la menor incidencia de hipopituitarismo dada la menor irradiación que produce sobre las estructuras adyacentes; sin embargo, las técnicas actuales de radioterapia "conformacional" permiten una modulación volumétrica del tejido irradiado y no existen evidencias sólidas que permitan avalar dicho beneficio de parte de la radiocirugía. La ventaja indiscutible de la radiocirugía estriba en que requiere sólo una dosis, versus la dosis fraccionada de la radioterapia convencional en sesiones que se prolongan por 4 a 5 semanas.

¿Cuándo se justifica buscar causas familiares de tumores hipofisarios?

Si bien es cierto que los tumores hipofisarios son de carácter familiar en menos del 5% de los casos, esta presentación familiar debe tenerse en mente en sujetos menores de 40 años de edad. En el caso de que haya antecedentes personales o familiares de tumores hipofisarios, digestivos neuroendocrinos o paratiroides, debe descartarse un NEM tipo 1. Por otra parte, deben descartarse mutaciones en el gen AIP en sujetos acromegálicos menores de 40 años, o en aquellos pacientes con antecedentes familiares de tumores hipofisarios aislados. Por último, el Complejo de Carney deberá investigarse en acromegálicos con alguna manifestación mayor de la enfermedad (mixoma, lentiginosis, síndrome de Cushing independiente de ACTH, schwannoma melanocítico u osteocondromixoma).

¿Cómo hacer el diagnóstico de Síndrome de Cushing en una paciente embarazada?

Desde el punto de vista clínico, muchas veces síntomas como aumento de peso e hipertensión arterial son atribuidas

Entrevista

en forma errónea al embarazo o a complicaciones de éste. Deben buscarse signos más específicos, aunque menos constantes, como son el hiperandrogenismo y la miopatía proximal.

Desde el punto de vista bioquímico, el cortisol libre urinario y el cortisol salival nocturno son los exámenes más confiables, dado el aumento del cortisol plasmático secundario a la elevación de la CBG. Para una correcta interpretación, debe tenerse en cuenta que durante el embarazo la producción de cortisol aumenta, aunque se preserva el ritmo circadiano. En el primer trimestre del embarazo, los valores de cortisol libre urinario siguen siendo interpretables; sin embargo, en el segundo y tercer trimestre se requieren elevaciones sobre 3 veces sobre los valores normales para considerarlo patológico. En ocasiones puede ser útil el test de supresión con dosis bajas de dexametasona, pero es habitual que durante el embarazo pueda observarse una supresión anormal del cortisol libre urinario. El diagnóstico etiológico se basa en el resultado de la ACTH, así como la RM abdominal y/o selar sin uso de gadolinio.

¿Cuál es el futuro del tratamiento médico de los tumores funcionantes y no funcionantes?

Falta mucho progreso al respecto. Respecto de los

tumores funcionantes están en marcha protocolos de ensayo con nuevos análogos de las somatostatinas y compuestos quiméricos con agonistas dopaminérgicos. Los resultados no son por ahora muy esperanzadores.

Por otra parte, en modelos experimentales, se han probado moléculas dirigidas contra receptores PPAR, ácido retinoico y vectores virales como terapia génica. Sin embargo, esto no se ha traducido aún a ensayos clínicos.

¿Cuál es el concepto actualizado del Síndrome de Nelson?

La definición original del Síndrome de Nelson fue hecha en la época en que los medios de exploración radiológica eran limitados y la cirugía de la enfermedad de Cushing no se había desarrollado. El seguimiento actual con RM de los pacientes sometidos a suprarrenalectomía bilateral es muy diferente. Por esta razón, en nuestro centro preferimos hablar de progresión tumoral corticotropa. Esto ocurre en aproximadamente la mitad de los casos, pero generalmente asociada a microadenomas corticotropos que, de ser evolutivos, pueden controlarse con resección transesfenoidal o radioterapia. La situación clásica del síndrome tumoral clínico con alteraciones visuales y parálisis de nervios oculomotores es actualmente una excepción.