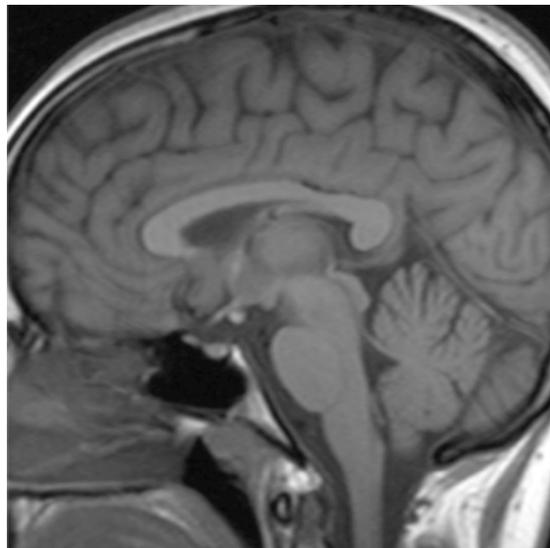




Universidad de Santiago de Compostela
Facultad de Medicina

Epidemiología, características clínicas y morbi-mortalidad del hipopituitarismo en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela.



Eva Fernández Rodríguez

ISBN 978-84-9887-829-5 (edición digital PDF)

El Profesor Felipe Casanueva Freijo, Catedrático del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela, y

Don Ignacio J. Bernabeu Morón, Doctor en Medicina y Especialista de Endocrinología y Nutrición en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada: “Epidemiología, características clínicas y morbi-mortalidad del hipopituitarismo en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela” de la Licenciada en Medicina y Cirugía, Eva Fernández Rodríguez, ha sido realizada bajo su dirección en la Universidad de Santiago de Compostela, estimando que se encuentra concluida y en condiciones de ser presentada para optar al Grado de Doctor en Medicina ante el Tribunal correspondiente.

Y para que así conste, firman la presente autorización en Santiago de Compostela a 11 de Mayo de 2011.

Fdo. Prof. Felipe Casanueva Freijo

Fdo. Dr. Ignacio J. Bernabeu Morón

A mis padres,

que han luchado para conseguir lo mejor de mí y para mí y me han dado
todo a cambio de nada.

A mis hermanas,

por ser mis amigas y contar siempre con ellas sin necesidad de pedirlo.

A mi marido,

por su cariño y apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar, deseo expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. Ignacio J. Bernabeu, por su presencia incondicional, el tiempo que me ha dedicado y todos sus valiosos consejos, críticas y sugerencias durante el desarrollo de este trabajo. Quisiera agradecerle su confianza en mí, así como la dedicación y atención que siempre me ha ofrecido, desde el inicio de mi carrera profesional.

También expresar mi agradecimiento al Profesor Felipe Casanueva, por su dedicación, su estímulo continuo y su inestimable ayuda que han hecho posible la realización de esta tesis doctoral.

A Celsa Quinteiro, de la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica por su colaboración en la realización de los estudios moleculares, por su tiempo y entrega a este trabajo.

A la Prof. Carmen Cadarso y en especial a Mónica López Ratón del Departamento de Estadística de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela, por su ayuda y asesoramiento con los análisis estadísticos, por su amabilidad y su paciencia al responder a mis dudas.

A Mary Lage por su permanente disposición y desinteresada ayuda.

A la Dra. Inmaculada Pereiro del Departamento de Radiología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, por su ayuda en la interpretación de los estudios de imagen.

Por último, debo expresar mi agradecimiento a todo el personal facultativo y no facultativo de los Servicios de Endocrinología y Nutrición y de Endocrinología Pediátrica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela y del Laboratorio de Endocrinología Celular de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela, por su colaboración y su apoyo durante todos estos últimos años.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	13
2. LA HIPÓFISIS	15
2.1. DESARROLLO DE LA GLÁNDULA HIPOFISARIA: EMBRIOLOGÍA	15
2.2. FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN Y SEÑALES CELULARES IMPLICADAS EN EL DESARROLLO DE LA GLÁNDULA HIPOFISARIA.	17
2.2.1. DESARROLLO ANATÓMICO	18
2.2.2. DIFERENCIACIÓN CELULAR	22
2.3. ANATOMÍA DE LA GLÁNDULA HIPOFISARIA	25
2.4. ESTRUCTURA ANATÓMICA DE LA HIPÓFISIS	26
2.4.1. ADENOHIPÓFISIS	26
2.4.2. NEUROHIPÓFISIS	26
2.4.3. TALLO HIPOFISARIO	27
2.5. VASCULARIZACIÓN DE LA HIPÓFISIS	27
2.6. ESTRUCTURA FUNCIONAL DE LA HIPÓFISIS	28
2.6.1. ADENOHIPÓFISIS	28
2.6.2. NEUROHIPÓFISIS	32
3. HIPOPITUITARISMO	33
3.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL HIPOPITUITARISMO	33
3.2. ETIOLOGÍA DEL HIPOPITUITARISMO	34
3.2.1. CAUSAS GENÉTICAS	35
3.2.2. DISGENESIA DE TALLO HIPOFISARIO	42
3.2.3. CAUSAS ADQUIRIDAS	45
3.2.4. CAUSAS IDIOPÁTICAS	53
3.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL HIPOPITUITARISMO	53
3.3.1. DÉFICIT DE GH	54
3.3.2. DÉFICIT DE ACTH	55
3.3.3. DÉFICIT DE TSH	56
3.3.4. DÉFICIT DE GONADOTROPINAS (FSH/LH)	56
3.3.5. DÉFICIT DE PROLACTINA	57
3.3.6. DÉFICIT DE ADH / VASOPRESINA O DIABETES INSÍPIDA	57
3.3.7. OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS QUE PUEDEN ACOMPAÑAR AL HIPOPITUITARISMO	57
4. HIPOPITUITARISMO Y MORBIMORTALIDAD	61
4.1. CAUSAS DE MORTALIDAD	61
4.1.1. CARDIOVASCULAR	62
4.1.2. CEREBROVASCULAR	62
4.1.3. CÁNCER	63
4.1.4. NEUMOPATÍA	63

4.2. FACTORES RELACIONADOS CON EL PRONÓSTICO DEL HIPOPITUITARISMO	64
4.2.1. SEXO FEMENINO	64
4.2.2. EDAD AL DIAGNÓSTICO	64
4.2.3. CAUSA DE HIPOPITUITARISMO	65
4.2.4. DÉFICIT DE GH Y TRATAMIENTO SUSTITUTIVO	65
4.2.5. TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON CORTICOIDES	66
4.2.6. DÉFICIT DE GONADOTROFINAS Y TRATAMIENTO SUSTITUTIVO	66
4.3. FACTORES NO RELACIONADOS CON EL PRONÓSTICO DEL HIPOPITUITARISMO	67
4.3.1. GRADO DE HIPOPITUITARISMO Y TIEMPO DE EVOLUCIÓN DEL MISMO	67
4.3.2. OTROS DÉFICITS HORMONALES	67
5. OBJETIVOS	69
6. PACIENTES Y POBLACIÓN	71
6.1. POBLACIÓN DE REFERENCIA	71
6.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	71
6.3. FUENTES	72
6.3.1. DATOS RELATIVOS A LA POBLACIÓN DE REFERENCIA	72
6.3.2. DATOS RELATIVOS A LOS PACIENTES CON HIPOPITUITARISMO	72
6.3.3. DATOS RELATIVOS A LA MORTALIDAD EN NUESTROS PACIENTES Y EN LA POBLACIÓN DE REFERENCIA	73
7. MÉTODOS	75
7.1. TIPO DE ESTUDIO	75
7.2. DIAGNÓSTICO DEL HIPOPITUITARISMO	75
7.3. DIAGNÓSTICO DE HIPOPITUITARISMO POR DISGENESIA DE TALLO HIPOFISARIO	77
7.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	77
7.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	78
7.6. RECOGIDA DE DATOS	78
7.7. ESTUDIO GENÉTICO	80
7.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	82
7.8.1. CÁLCULO DE LA INCIDENCIA Y PREVALENCIA	82
7.8.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	83
7.8.3. CONTRASTE DE VARIABLES	83
7.8.4. COMPARACIÓN DE LAS TASAS DE MORTALIDAD EN NUESTRA MUESTRA RESPECTO A LA POBLACIÓN GENERAL.	84
7.8.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA	85
7.8.6. PROGRAMA UTILIZADO PARA EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO	88
8. RESULTADOS	89
8.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL HIPOPITUITARISMO POR TODAS LAS CAUSAS Y POR DISGENESIA DEL TALLO HIPOFISARIO.	89
8.1.1. INCIDENCIA DE HIPOPITUITARISMO EN LA POBLACIÓN GENERAL.	89
8.1.2. PREVALENCIA DE HIPOPITUITARISMO EN LA POBLACIÓN GENERAL.	90

8.1.3. INCIDENCIA DE HIPOPITUITARISMO POR DISGENESIA DE TALLO HIPOFISARIO EN LA POBLACIÓN GENERAL.	91
8.1.4. PREVALENCIA DE HIPOPITUITARISMO POR DISGENESIA DE TALLO HIPOFISARIO EN LA POBLACIÓN GENERAL.	91
8.2. CARACTERÍSTICAS DEMÓGRAFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON HIPOPITUITARISMO.	91
8.2.1. EDAD AL DIAGNÓSTICO.	92
8.2.2 ETIOLOGÍA DEL HIPOPITUITARISMO	92
8.2.3 DEFICIENCIAS HORMONALES	95
8.2.4. PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y COMORBILIDADES	102
8.2.5. ANÁLISIS MOLECULAR Y HALLAZGOS RADIOLÓGICOS EN LOS PACIENTES CON HIPOPITUITARISMO POR DISGENESIA DE TALLO HIPOFISARIO. RELACIÓN CON LAS DEFICIENCIAS HORMONALES.	104
8.3 PACIENTES FALLECIDOS DURANTE EL PERÍODO DEL ESTUDIO:	108
8.3.1 ETIOLOGÍA DE HIPOPITUITARISMO EN EL GRUPO FALLECIDO	109
8.3.2 DEFICIENCIAS HORMONALES EN EL GRUPO DE PACIENTES FALLECIDOS	110
8.3.3 PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y OTRAS COMORBILIDADES EN LOS PACIENTES FALLECIDOS	112
8.3.4. CAUSAS DE MORTALIDAD EN LOS PACIENTES FALLECIDOS	113
8.3.5. COMPARACIÓN DE LAS TASAS DE MORTALIDAD CON LAS DE LA POBLACIÓN GENERAL DE REFERENCIA	113
8.3.6. FACTORES QUE AFECTAN A LA SUPERVIVENCIA EN LOS PACIENTES CON HIPOPITUITARISMO	115
8.3.7. ANÁLISIS MULTIVARIANTE PARA EVALUAR LOS FACTORES QUE INFLUYERON EN LA SUPERVIVENCIA	120
9. DISCUSIÓN	125
9.1 EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA DEL HIPOHIPOPITUITARISMO	126
9.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL HIPOPITUITARISMO	130
9.3 HIPOPITUITARISMO Y MORBILIDAD	133
9.4 HIPOPITUITARISMO Y MORTALIDAD	135
9.5 HIPOPITUITARISMO Y SUPERVIVENCIA	140
10. CONCLUSIONES	145
11. BIBLIOGRAFÍA	148

1. INTRODUCCIÓN

Existen muy pocos datos acerca de la incidencia y prevalencia del hipopituitarismo en la población general.

En los últimos años varios estudios han demostrado que en el hipopituitarismo existe un aumento en la mortalidad por todas las causas aunque de forma mas específica por causa cardiovascular. Sin embargo, no se ha podido demostrar con suficiente claridad qué factores o comorbilidades de cada paciente podrían influir en su expectativa de vida.

Antes los escasos datos con los que contamos respecto a la epidemiología del hipopituitarismo en la población, la ausencia de estudios recientes que evalúen el exceso de mortalidad y cuáles son los factores que se asocian al pronóstico de los pacientes nos propusimos la realización de la presente Tesis Doctoral con el objeto de profundizar en la epidemiología, la morbi mortalidad y las causas que la determinan en los pacientes con hipopituitarismo del área sanitaria de Santiago de Compostela.

2. LA HIPÓFISIS

La hipófisis es, junto al hipotálamo un componente esencial del sistema neuroendocrino. Es necesaria para mantener la integridad estructural y funcional de las glándulas endocrinas, como el tiroides, las suprarrenales o las gónadas, así como de diversos tejidos diana como el cartílago y el hueso.

La preservación de la unidad hipotálamo hipofisaria es fundamental para la regulación de varias funciones vitales, entre ellas la función sexual, la fertilidad y la lactancia, el crecimiento longitudinal y desarrollo de los órganos, el metabolismo mineral y de los hidratos de carbono, la respuesta al estrés, el apetito y la regulación de la temperatura corporal ¹.

2.1. DESARROLLO DE LA GLÁNDULA HIPOFISARIA: EMBRIOLOGÍA

La formación de la hipófisis comienza en la 4ª semana de gestación con el desarrollo de la bolsa de Rathke. Ésta se forma a partir de una invaginación dorsal del epitelio faríngeo, situado por delante del techo de la cavidad oral, que posteriormente evoluciona hasta formar el lóbulo anterior o adenohipófisis ² y el lóbulo intermedio de la hipófisis. Deriva del ectodermo oral, su origen por tanto es epitelial, y una vez desarrollado es un tejido con una estructura típicamente glandular.

El lóbulo posterior de la hipófisis o neurohipófisis se origina del diencéfalo ventral, a partir de un divertículo neural que crece en sentido caudal y que constituirá el infundíbulo ³. Embriológicamente deriva del neuroectodermo y una vez desarrollado, estará formado por tejido nervioso.

Ambas estructuras, la bolsa de Rathke y el divertículo neural contactan y se fusionan en la 5ª semana de gestación, formando la hipófisis primordial. Esta evoluciona y progresa en sentido caudal, diferenciándose completamente de la cavidad oral.

La adenohipófisis experimenta también una importante diferenciación celular en las primeras semanas de la gestación, proceso mediante el cual las células hipofisarias primordiales pluripotenciales se transforman en las distintas células hipofisarias bien diferenciadas. El primer tipo celular en desarrollarse son las células corticotropas, detectables morfológicamente en la 6ª semana de la gestación. A las 8 semanas son evidentes las células somatotropas, a las 12 semanas las células tirotropas y las gonadotropas, y por último se diferencian las células lactotropas, detectables a partir de la semana 24 de la gestación ⁴.

2.2. FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN Y SEÑALES CELULARES IMPLICADAS EN EL DESARROLLO DE LA GLÁNDULA HIPOFISARIA.

El desarrollo anatómico y funcional de la hipófisis está controlado por la expresión secuencial en el tiempo, de determinadas moléculas de señalización y genes que codifican diversos factores de transcripción (Figura 1). Las alteraciones en la expresión de estos factores implicados en la diferenciación celular se asocian, dependiendo del momento de desarrollo embrionario en que se produzcan, con alteraciones anatómicas y/o funcionales hipofisarias.

Los defectos en los genes que se expresan precozmente durante el desarrollo embrionario, involucrados fundamentalmente en la morfogénesis o proliferación celular, dan lugar a alteraciones en el desarrollo anatómico. Por el contrario, los defectos en genes y factores de transcripción de expresión más tardía, implicados en la diferenciación celular, únicamente ocasionarán defectos funcionales.

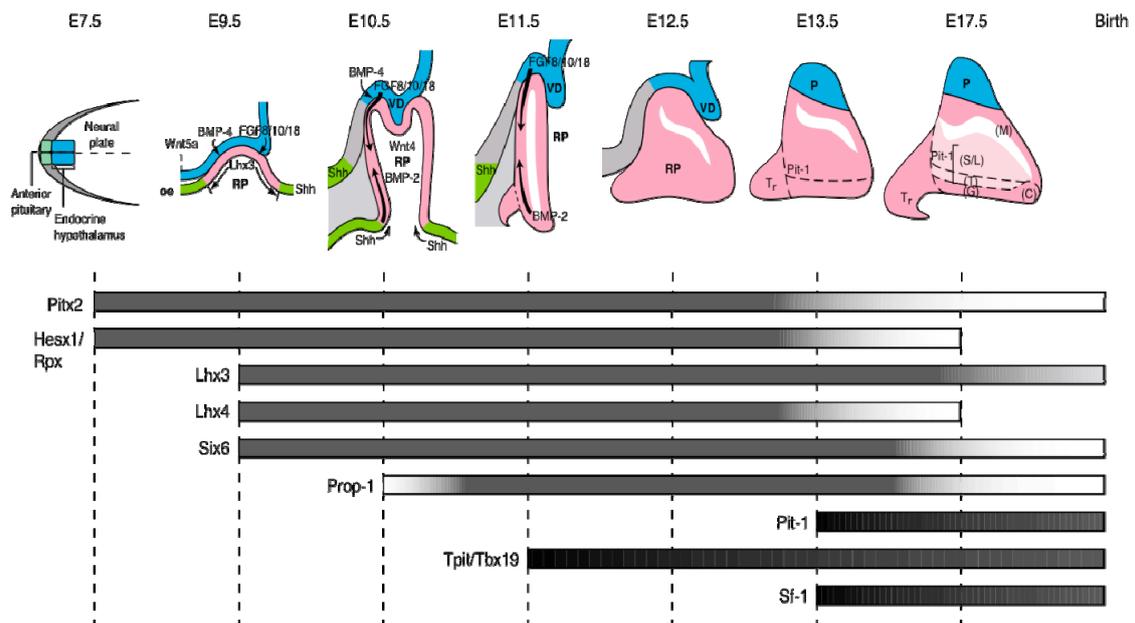


Figura 1. Secuencia temporal de la expresión de cada factor de transcripción involucrado en el desarrollo anatómico y funcional de área hipotálamo hipofisario (Tomado de Zhu et al. 2005) ⁵.

2.2.1. Desarrollo anatómico

El inicio del desarrollo de la hipófisis requiere de la expresión intracelular de dos factores de transcripción, codificados por los genes *paired superclass homeobox transcription factor (Pitx)* y *homeobox expressed in embryonic stem cells 1 (Hesx1)* o *rathke pouch homeo box (Rpx)*, ambos se expresan desde el día 7 de la gestación y son esenciales para la diferenciación celular precoz.

Los genes *Pitx1* y *2* se expresan desde el inicio del desarrollo hipofisario en el ectodermo oral y están implicados en el desarrollo craneofacial y la organogénesis hipofisaria ^{6, 7}. Además, su expresión se mantiene en todas las líneas celulares hasta la hipófisis adulta, por lo que

también tendrán un papel más tardío en la diferenciación celular, como se describe posteriormente.

Hasta la actualidad no se han descrito mutaciones en el gen *Pitx1* causantes de patología en el ser humano. Por el contrario las mutaciones en el gen *Pitx2* se han asociado con el *síndrome de Rieger*, caracterizado por anomalías en el desarrollo hipofisario⁸⁻¹⁰ e hipopituitarismo que suele respetar la función corticotropa⁶ junto a un síndrome malformativo general que incluye alteraciones del desarrollo de la región anterior de los ojos, hipoplasia dentaria y anomalías del cordón umbilical.

El factor de transcripción codificado por el gen *Hesx1*, también se expresa precozmente y su expresión disminuye con la maduración hipofisaria para así permitir la posterior diferenciación celular¹¹. La expresión de *Hesx1* es necesaria para el desarrollo de los nervios ópticos, la placa olfatoria y la bolsa de Rathke, así como para la unión de ésta al divertículo neural¹². La mutación homocigota R160C del gen *Hesx1*, se asocia con la *displasia septo-óptica*, caracterizada por hipoplasia de los nervios ópticos, ausencia del cuerpo caloso o septo pelúcido e hipopituitarismo¹³⁻¹⁶, si bien en la mayoría de los casos de *displasia septo-óptica* no se detecta dicha mutación¹⁷. Otras mutaciones en *Hesx1* (S170L, T181A, Q6H) pueden asociarse con síndromes de ausencia o interrupción del tallo hipofisario, aplasia de la hipófisis anterior, hipopituitarismo y neurohipófisis ectópica^{16, 18}.

Junto a los citados factores de transcripción, el inicio de la morfogénesis hipofisaria requiere también la expresión de una serie de

moléculas de señalización. A partir del día 9 de gestación, se expresa en el diencéfalo ventral la *bone morphogenetic protein 4 (BMP-4)*, necesaria para que se produzca la invaginación inicial que dará lugar a la formación de la bolsa de Rathke ². El desarrollo posterior de la misma y su fusión con el divertículo neural para formar la hipófisis primordial requiere la expresión del factor codificado por el gen *sonic Hedgehog (Shh)*, del *fibroblast growth factor 8 (FGF-8)*, de la *BMP-2* y de los factores de transcripción codificados por el *insulin gene enhancer protein ISL-1 (Isl1)*, *zinc finger protein glioma-associated oncogene 1 y 2 (Gli1 y 2)* y *LIM/homeobox protein 3 y 4 (Lhx3 y 4)* (Figura 2).

La *BMP-4* es la señal celular más precoz expresada en el diencéfalo ventral y su ausencia impide la formación de la hipófisis ¹⁹. Del mismo modo, un aumento en su expresión se ha relacionado con aumento de tamaño o duplicación de la bolsa de Rathke ²⁰. La *BMP-4* además parece regular la expresión del factor de transcripción *Isl1* ²⁰.

El factor *Shh* se expresa en el diencéfalo ventral y en el ectodermo oral hasta el desarrollo completo de la bolsa de Rathke ²¹. Es esencial para la expresión de *Gli1 y 2*, *Lhx3*, *GATA binding protein 2 (GATA 2)* y *BMP-2*. Los defectos en su expresión no afectan a la formación de la bolsa de Rathke aunque sí a su desarrollo, dando lugar al desarrollo de una bolsa de Rathke hipoplásica ²¹.

Tras *BMP-4* y *Shh*, tiene lugar la expresión en el infundíbulo de *FGF-8*, que juega un papel esencial en la expresión precoz de *Lhx3* ²⁰. La *BMP-2* se expresa más tardíamente y su función principal es la de

mantener la expresión del *Isl1*, inducida por la *BMP-4*, así como inducir la expresión de *Pit-1* y *GATA2*, ambos implicados en la diferenciación celular²².

El factor de transcripción codificado por el gen *Isl1*, se expresa muy precozmente y limitado a la bolsa de Rathke. La pérdida homocigota de *Isl1* se asocia con interrupción del desarrollo hipofisario en etapas precoces, por lo que se considera esencial para la proliferación de las células progenitoras de la hipófisis². Hasta la fecha, no se han descrito en humanos mutaciones en *Isl1*.

Los factores de transcripción codificados por *Gli* (1, 2 y 3) se expresan en el diencéfalo ventral y en la bolsa de Rathke y requieren de la activación del factor *Shh*²³. Las mutaciones de *Gli1* y 2 en homocigosis se asocian con anomalías del desarrollo cerebrales como holoprosencefalia y/o aplasia de la hipófisis, mientras que en heterocigosis se han descrito asociadas con aplasia o hipoplasia de la glándula hipofisaria y/o neurohipófisis ectópica²⁴⁻²⁶.

Los genes *Lhx3* y *Lhx4* juegan un papel precoz y sus mutaciones se asocian a cambios morfológicos con hipoplasia adenohipofisaria, habiéndose también descrito hiperplasia hipofisaria, alteraciones en el tallo hipofisario y neurohipófisis ectópica²⁷⁻²⁹. Los defectos en la expresión de los factores de transcripción codificados por los genes *Lhx3* y *Lhx4* se asocian a déficits hormonales hipofisarios múltiples, el primero con hipopituitarismo completo con excepción del eje corticotropo³⁰ y el

segundo con déficit de GH, TSH y de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) ³¹.

La expresión graduada de todas estas señales - *factor Shh*, *FGF-8* y *BMP-2* - y factores de transcripción, promueven la proliferación de las células precursoras hipofisarias que posteriormente se diferenciarán hacia las distintas estirpes celulares hipofisarias ^{22, 32}.

Es posible que otros múltiples genes aún no identificados, intervengan en el desarrollo embrionario de la hipófisis. En éste sentido, se han descrito mutaciones en otros genes, como el *SRY* (*sex determining region Y*) - *box 3* (*SOX3*) ³³ y el *orthodenticle homeobox 2* (*OTX2*) ^{34, 35}, cuyo papel en el desarrollo embrionario no está bien definido que sin embargo se asocian con alteraciones anatómicas y/o funcionales hipofisarias.

2.2.2. Diferenciación celular

Este proceso implica la progresión de las células precursoras hipofisarias hasta los distintos tipos celulares que componen la adenohipófisis madura (Figura 2).

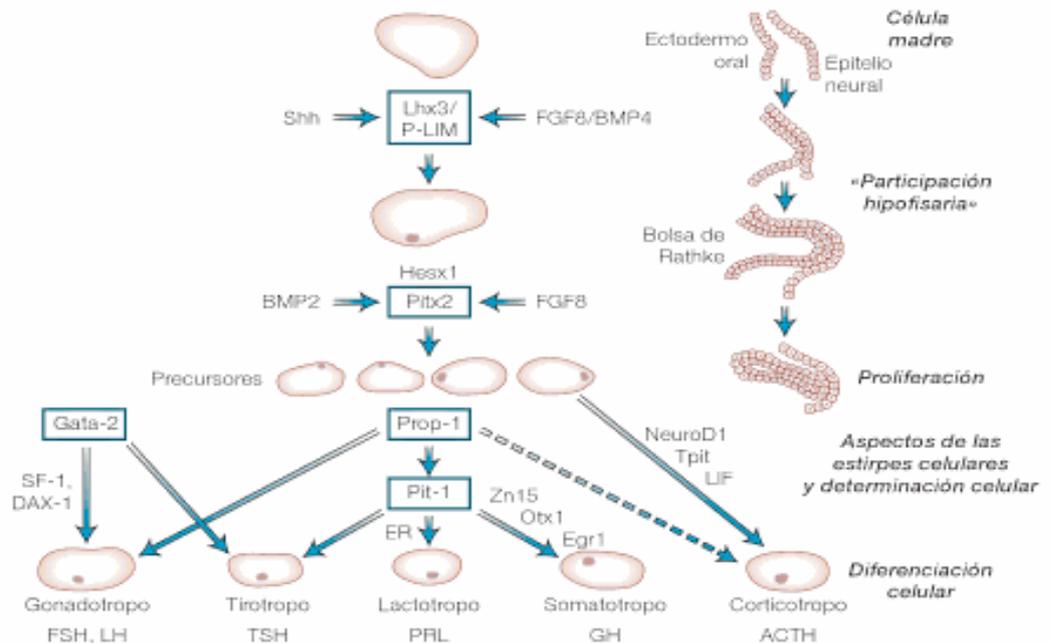


Figura 2. Modelo del desarrollo de la adenohipófisis humana y determinación de las estirpes celulares por la cascada de los factores de transcripción hipofisarios (Tomado de Williams, 11ª Edición³⁶).

Los genes *Pitx1* y *2*, involucrados en la organogénesis hipofisaria precoz, se expresan de forma mantenida promoviendo la diferenciación y el desarrollo de todas las líneas celulares de la hipófisis anterior^{6, 37-39}. Por el contrario, la expresión de *Hesx1*, necesaria en la fase inicial del desarrollo hipofisario, debe atenuarse para permitir la posterior expresión secuencial de otros genes que codifican factores de transcripción implicados en la diferenciación celular^{40, 41}, en especial, la expresión de *homeobox protein prophet of Pit-1 (PROP-1)*.

El factor de transcripción codificado por *PROP-1* está implicado en la diferenciación celular precoz y a su vez es necesario para la expresión de *pituitary specific positive transcription factor 1 (Pit-1)*, también

denominado *POU class 1 homeobox 1 (POU1F1)*, de ahí que se conozca como “profeta de Pit” (prophet-of-Pit). El *Pit-1* es necesario para la diferenciación de las células somatotropas, lactotropas y tirotropas, por lo que los defectos en su expresión se asocian a déficit de GH, prolactina y TSH ⁴². Además el *PROP1*, junto con la expresión de *GATA2* y del *steroidogenic factor 1 (SF-1)* participa en la diferenciación de las células gonadotropas y tirotropas ⁴³. Además, por un mecanismo no bien conocido, y probablemente debido a un efecto indirecto de *PROP-1* sobre otro factor regulador ⁴⁴, interviene en la diferenciación de las células corticotropas. Por tanto, las mutaciones en *PROP-1* dan lugar a los déficits hormonales asociados a la ausencia de expresión de *Pit-1* (GH, PRL y TSH), junto a un déficit de FSH, LH y más tardíamente de ACTH ⁴⁴.

La *BMP-2* también interviene en la diferenciación celular al promover la expresión de *Pit-1* y *GATA2* ²², por lo que defectos en su expresión asocian ausencia de las líneas celulares dependientes de *Pit-1* y *GATA2* ²². Finalmente la expresión de *BMP-2* debe atenuarse para que se logre la diferenciación celular ²².

La expresión de *FGF-8* y del factor de transcripción codificado por *pituitary cell-restricted T box factor / T box transcription factor TBX19 (T-Pit / TBX19)* están en equilibrio y determinan la diferenciación de las células de la línea POMC ⁴⁵. La expresión de *T-Pit* y la atenuación de la expresión de *FGF-8*, son necesarias para la diferenciación hacia células corticotropas y melanotropas ²². Las mutaciones en *T-Pit* se asocian con

ausencia de desarrollo de las células corticotropas y melanotropas y por tanto con hipocortisolismo precoz^{45, 46}.

2.3. ANATOMÍA DE LA GLÁNDULA HIPOFISARIA

La hipófisis se encuentra situada en la base del cráneo, alojada en una pequeña cavidad ósea en la cara superior del hueso esfenoides, denominada *silla turca*, y formando parte del techo del seno esfenoidal. Esta recubierta por una lámina fibrosa, denominada el diafragma dural de la silla turca ósea, que es una prolongación de la duramadre, que la protege de la presión del líquido cefalorraquídeo. El diafragma selar posee un orificio en su parte superior a través del cual se introduce el tallo hipofisario, que conecta la glándula hipofisaria con la eminencia media del hipotálamo.

Rodeando a la hipófisis se localizan estructuras de vital importancia. Por encima se encuentran las vías ópticas que se entrecruzan para formar el quiasma óptico sobre la hipófisis y por delante del tallo hipofisario. Por debajo de la glándula está el seno esfenoidal, una cavidad ósea de la que solo está separada por el suelo óseo de la propia silla turca. Limitándola a ambos lados se encuentran los senos cavernosos. Por ellos discurren las arterias carótidas internas, uno de los vasos fundamentales para la circulación sanguínea cerebral, y los pares craneales tercero, cuarto, sexto, así como las ramas oftálmica y maxilar

del quinto par craneal responsables de la motilidad ocular y sensibilidad de la cara.

2.4. ESTRUCTURA ANATÓMICA DE LA HIPÓFISIS

Anatómicamente, la hipófisis está formada por dos partes fundamentales: la *adenhipófisis* o hipófisis anterior y la *neurohipófisis* o hipófisis posterior.

2.4.1. Adenhipófisis

La adenhipófisis se divide a su vez en tres áreas bien diferenciadas, con diferente origen embrionario:

- la *pars distalis*: es la parte mayoritaria de la hipófisis, representando aproximadamente el 75% de la glándula. Conformar el lóbulo anterior de la hipófisis propiamente dicho.
- la *pars intermedia*: constituye el lóbulo medio y en la mayoría de los casos, no es más que un vestigio rudimentario.
- la *pars tuberalis*: es una extensión de la *pars distalis* que formará parte del tallo hipofisario.

2.4.2. Neurohipófisis

La neurohipófisis, a su vez está formada por:

- la *pars nervosa*, que constituye el lóbulo posterior o neural de la hipófisis.
- el *infundíbulo*, constituido a su vez por un alargado tallo infundibular y la eminencia media.

2.4.3. Tallo hipofisario

La *pars tuberalis* de la adenohipófisis rodea al tallo infundibular de la neurohipófisis y ambos forman el tallo hipofisario, que conecta la hipófisis con el hipotálamo. Además de esta unión neural directa entre el hipotálamo y la hipófisis existe una conexión vascular mediante una red de capilares denominado *sistema hipofisario portal* que a nivel funcional, es el verdadero puente de unión a través del cual, las hormonas hipofisotróficas sintetizadas en los núcleos del hipotálamo alcanzan la hipófisis anterior modulando su secreción hormonal.

2.5. VASCULARIZACIÓN DE LA HIPÓFISIS

La vascularización de la hipófisis depende de las arterias hipofisarias superior e inferior, ramas de la arteria carótida interna. La arteria hipofisaria superior, mediante sus ramas anterior y posterior, rodea e irriga la parte superior del tallo hipofisario. La arteria hipofisaria inferior aporta vascularización a la neurohipófisis, la parte caudal del infundíbulo y mediante pequeñas ramas a la periferia del lóbulo anterior. Cada una de estas arterias se anastomosa con la homóloga contralateral formando un complejo anillo arterial alrededor de la glándula hipofisaria. Las ramificaciones terminales de dichas arterias conforman el plexo capilar encargado de la vascularización del lóbulo anterior de la hipófisis y en el que se origina el sistema hipofisario portal. Los senos subhipofisario, cavernoso y circular superior se encargan del drenaje venoso de la hipófisis.

2.6. ESTRUCTURA FUNCIONAL DE LA HIPÓFISIS

2.6.1. Adenohipófisis

2.6.1.1. PARS DISTALIS

La *pars distalis* de la adenohipófisis es la región donde se encuentran los siete tipos celulares encargados de la síntesis hormonal hipofisaria. Su arquitectura normal se caracteriza por la disposición celular en nidos y cordones, separadas por una red de capilares. Mediante una tinción con hematoxilina-eosina se observa que el 50% de las células de la *pars distalis* son células cromófilas, que contienen gránulos citoplasmáticos y presentan gran afinidad para los colorantes habituales. El resto está formado por células cromófobas y células foliculares.

Según las características histológicas de las células cromófilas activas, la *pars distalis* se puede separar en dos zonas bien diferenciadas: una zona central, en donde se encuentran fundamentalmente células basófilas y dos “alas” o regiones laterales en donde la mayoría de las células son acidófilas.

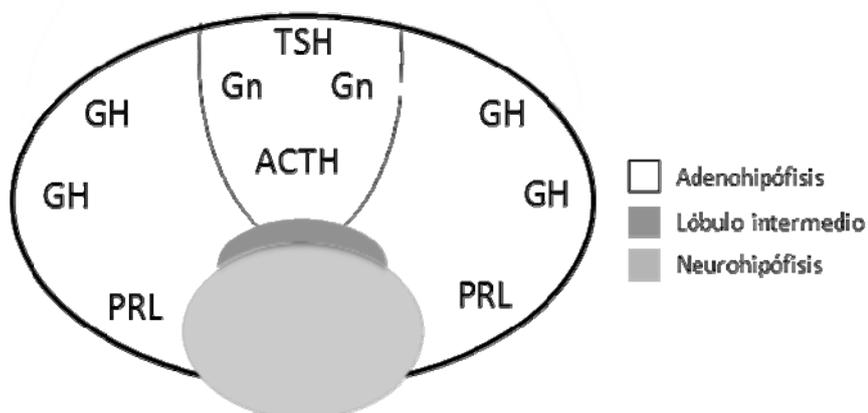


Figura 3. Áreas de la adenohipófisis y localización predominante de las distintas células adenohipofisarias.

a) Células cromófilas

a.1.) Células basófilas

Incluyen las estirpes de células corticotropas, tirotropas y gonadotropas.

Las células corticotropas representan aproximadamente el 20% de las células adenohipofisarias y se disponen agrupadas en el borde hipofisario mediano central. Son células grandes, irregulares con gránulos neurosecretorios muy prominentes (hasta 400 nm de diámetro) y frecuentemente presentan inclusiones lipídicas en el citoplasma. Se identifican fácilmente con anticuerpos anti β -lipotropina. Además, al igual que el resto de células basófilas, se tiñen intensamente con la tinción del ácido peryódico de Schiff (PAS), por la gran cantidad de hidratos de carbono en las moléculas que sintetiza. La función de las células corticotropas es la de sintetizar la POMC, y a partir de ella ACTH, responsable de la estimulación de la corteza suprarrenal.

Las células tirotropas representan el 5% de las células adenohipofisarias y se localizan fundamentalmente en las zonas anteromediales de la glándula. Se encuentran agrupadas en la profundidad de los cordones celulares y a cierta distancia de los sinusoides. Histológicamente son células poliédricas, con núcleos aplanados e irregulares así como gránulos neurosecretorios de pequeño tamaño (120-150 μ m) localizados en la superficie de la célula, inmediatamente por debajo de la membrana celular. Presentan positividad para la tinción de PAS y de forma selectiva para la técnica aldehído-

fucsina. Sintetizan TSH, que es la hormona encargada de la estimulación del tiroides.

Las células gonadotropas constituyen el 10-15% del contenido celular hipofisario, se localizan a lo largo de la zona central de la adenohipófisis, revistiendo a los sinusoides. Son células grandes, redondas y alargadas y presentan gránulos neurosecretorios de 200 a 400 nm, dispuestos en hileras cerca de la membrana apical durante la fase de actividad secretora. Son las células encargadas de la producción de las hormonas estimulantes de las gónadas o gonadotropinas: la hormona folículo-estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH).

a.2.) Células acidófilas

Incluyen las células somatotropas y las lactotropas.

Las células somatotropas se localizan en las porciones laterales de la glándula hipofisaria, agrupadas en torno a los sinusoides y son la estirpe celular más abundante, representando casi el 40-50% de las células funcionales de la hipófisis. Son células ovoides o poliédricas, de tamaño medio y con abundantes gránulos secretorios acidófilos de hasta 700 μm de diámetro ⁴⁷. Las células somatotropas son las encargadas de la síntesis de GH.

Las células lactotropas representan aproximadamente el 20% de las células adenohipofisarias. Se localizan fundamentalmente en las zonas laterales de la glándula, a nivel posterior, dispersas en cordones del parénquima más que agrupadas. Histológicamente son células

poligonales acidófilas (las densamente granuladas) o cromóforas. Son las responsables de la síntesis de prolactina.

b) Células cromóforas

Son células redondas o poligonales que constituyen casi la mitad de las células de la adenohipófisis. Se considera que algunas representan células cromófilas degranuladas, otras pueden ser células madre inespecíficas que pueden diferenciarse a células cromófilas o células foliculares, mientras que un pequeño porcentaje correspondería a células indiferenciadas o no secretoras, llamadas células de reserva.

c) Células foliculares

Son células no secretoras, y su función no es bien conocida. Se han relacionado con mecanismos de regulación autocrina / paracrina de la función hormonal hipofisaria anterior, de comunicación intrahipofisaria y con modulación de la respuesta inflamatoria.

2.6.1.2.- PARS INTERMEDIA

El lóbulo intermedio de la hipófisis o pars intermedia está muy poco desarrollado en los humanos, y está formado por células basófilas, encargadas de la síntesis de la hormona estimulante del melanocito (MSH), la cual estimula la producción de melatonina.

2.6.1.3.- PARS TUBERALIS

La *pars tuberalis* es una extensión de la *pars distalis* a lo largo del tallo hipofisario. Presenta células epiteliales cuboideas y cilíndricas bajas,

dispuestas habitualmente en cordones a lo largo de las estructuras vasculares.

2.6.2. Neurohipófisis

La neurohipófisis es una prolongación del sistema nervioso central y está formada por las terminaciones nerviosas de los axones de las neuronas colinérgicas del hipotálamo y de las neuronas secretoras magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular. Ambos núcleos hipotalámicos son los encargados de sintetizar las hormonas antidiurética o ADH / vasopresina (fundamentalmente en el núcleo supraóptico) y oxitocina (fundamentalmente en el núcleo paraventricular), que posteriormente viajan por los axones nerviosos hasta la neurohipófisis, donde son almacenadas hasta su posterior liberación al torrente circulatorio.

Existen además células gliales especializadas llamadas pituicitos, con reactividad positiva para la proteína fibrilar glial ácida (PFGA), y cuya actividad fisiológica real no está bien definida.

3. HIPOPITUITARISMO

El hipopituitarismo es el síndrome clínico resultante de la pérdida de la función hormonal hipofisaria ^{48, 49}, ya sea parcial o total en cuyo caso se conoce como panhipopituitarismo. Puede ser de origen primario, por un fallo en la secreción hormonal originado en la propia glándula o secundario cuando es debido a ausencia de estimulación de los factores hipotalámicos sobre la hipófisis, bien sea por alteración del propio hipotálamo o del tallo hipofisario.

3.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL HIPOPITUITARISMO

Los primeros estudios epidemiológicos de hipopituitarismo proceden de la década de los 90 ^{50, 51}, fueron diseñados para evaluar la esperanza de vida y la mortalidad achacable al déficit hormonal y por tanto excluyeron a aquellos pacientes con otra patología como la acromegalia o la enfermedad de Cushing. Con éste criterio de selección, comunicaron una incidencia anual de hipopituitarismo de 8,3 y de 10,7 casos por cada millón de habitantes respectivamente ^{50, 51}.

En el año 2001 se publicó el primer estudio epidemiológico poblacional de hipopituitarismo de cualquier causa en pacientes adultos ⁵². La prevalencia reportada fue de 45,5 casos por cada cien mil habitantes y la incidencia media anual fue de 4,21 casos por cada cien mil habitantes, manteniéndose constante a lo largo de los 7 años del periodo de estudio ⁵².

La prevalencia de cada uno de los déficits hormonales de la hipófisis anterior no es bien conocida. Respecto al déficit de GH se ha publicado una incidencia anual de 1 caso por cada 30.000 niños (la mitad de ellos idiopáticos) ⁵³ y una prevalencia de hasta 1 caso por cada 3.480 escolares ⁵⁴. La incidencia de déficit de TSH de origen congénito, evaluada mediante los programas de despistaje neonatal de hipotiroidismo es de 0,94 casos por cada 100.000 recién nacidos vivos representando el 4% de los hipotiroidismos neonatales ⁵⁵. Un estudio epidemiológico dirigido a evaluar la incidencia de déficit de TSH de cualquier origen en la población general mostró una incidencia anual de 2,9 casos por cada 100.000 habitantes ⁵⁶. No existen datos respecto a la prevalencia de déficit de FSH / LH, ACTH o ADH en la población general, si bien la incidencia de alguno de estos déficits ha sido evaluada en muestras no representativas de la población general como es el caso del despistaje de hipogonadismo en el servicio militar ⁵⁷ o la prevalencia de déficit de ADH en series neuroquirúrgicas ⁵⁸.

3.2. ETIOLOGÍA DEL HIPOPITUITARISMO

La pérdida de función hipofisaria puede ser consecuencia de factores genéticos hereditarios o bien de lesiones adquiridas como neoplasias, procesos inflamatorios o lesiones vasculares. Entre los hipopituitarismos pediátricos predominan las causas de origen genético. Por el contrario, el hipopituitarismo del adulto suele ser debido a causas adquiridas. Los tumores hipofisarios y/o su tratamiento mediante cirugía

y/o radioterapia hipofisaria, son los responsables del hipopituitarismo hasta en el 60% de los casos ^{51, 59}. Recientemente han ido ganando más peso otras causas de hipopituitarismo en los adultos, como el traumatismo craneoencefálico y la hemorragia subaracnoidea ⁶⁰.

3.2.1. Causas genéticas

Globalmente las causas genéticas son menos frecuentes que las adquiridas, y pueden afectar a distintas etapas del desarrollo del hipotálamo o de la hipófisis.

3.2.1.1. Síndromes genéticos hereditarios

El síndrome de Kallmann está causado por una mutación en el gen KAL y se caracteriza por agenesia o hipoplasia del nervio olfatorio con anosmia / hiposmia, asociada o no a otras manifestaciones como atrofia óptica y ceguera, sordera, agenesia renal y trastornos del movimiento. Desde el punto de vista hormonal, se asocia a un trastorno en la síntesis de GnRH, resultando en hipogonadismo hipogonadotropo permanente ^{61, 62}, excepto en la variante de Bauman, donde la secreción de FSH / LH puede restablecerse ^{63, 64}.

El síndrome de Prader-Willi es debido a una mutación en el cromosoma 15 y se caracteriza por hiperfagia, obesidad, retraso mental, hipotonía muscular y diabetes mellitus ⁶⁵. Puede asociar hipogonadismo hipogonadotropo debido a una disminución de la secreción de GnRH ⁶⁶.

El síndrome de Laurence-Moon-Bield se caracteriza por hipogonadismo, en su mayoría de origen central, retraso mental,

obesidad, retinitis pigmentaria y sindactilia ⁶⁷. Es un trastorno muy heterogéneo tanto clínica como genéticamente, habiéndose descrito varios genes implicados.

3.2.1.2. Disfunción hipofisaria congénita

Los defectos del desarrollo craneofacial y de la línea media pueden ocasionalmente dar lugar a graves malformaciones como la anencefalia, la holoprosencefalia, el encefalocele basal congénito o bien a otras anomalías menos graves entre las que se incluyen los defectos de desarrollo de la región selar.

En algunos casos, los defectos en el desarrollo anatomo-funcional hipotálamo hipofisario pueden deberse a la presencia de mutaciones en los genes que codifican los factores de transcripción necesarios para el desarrollo hipofisario. Aquellas mutaciones que afectan a los factores de transcripción de expresión más precoz durante el desarrollo hipofisario como *Lhx3*, *Lhx4* y *Hesx1*, se asocian a alteraciones anatómicas hipofisarias y con frecuencia a otros niveles del sistema nervioso central ^{68, 69} así como a déficits hormonales. Por el contrario, las mutaciones en los genes que codifican los factores de transcripción de expresión más tardía como *PROP-1*, *Pit-1* y *T-Pit*, implicados en la diferenciación celular, se asocian fundamentalmente con hipopituitarismo sin alteración anatómica.

En otros casos, el hipopituitarismo puede ser debido a mutaciones en genes que codifican receptores y/o hormonas hipofisarias.

1.- Mutaciones en los genes que codifican los factores de transcripción necesarios para el desarrollo hipofisario.

En general el hipopituitarismo congénito es poco frecuente. Entre ellos, las mutaciones del gen *PROP-1* son las de mayor prevalencia, representando aproximadamente el 50% de los casos⁷⁰. En la tabla 1 se describen los síndromes clínicos asociados con las mutaciones en cada uno de los genes descritos, así como sus patrones de herencia.

a) *PROP-1*

Se han descrito más de 20 mutaciones de *PROP-1* asociadas a un déficit hormonal hipofisario múltiple. La más frecuente, responsable del más del 50% de los casos descritos, es la delección de dos pares de bases en la posición 296 del exón 2 (301-302delAG). Esta mutación origina un codón de terminación llevando a un producto proteico final no funcional⁷⁰. Las mutaciones en *PROP-1* se asocian con una morfología hipofisaria muy variable. En la mayoría de los casos la hipófisis es de tamaño normal o hipoplásica, con neurohipófisis e infundíbulo dentro de la normalidad. Sin embargo, se han descrito algunos casos con aumento de tamaño de la hipófisis anterior⁷¹⁻⁷⁴. Funcionalmente los defectos en la expresión del factor de transcripción codificados por *PROP-1* se caracterizan por defectos en las líneas celulares dependientes de *Pit-1*⁴², y de *GATA-2*, cursando por tanto con déficit de GH, PRL, TSH, FSH / LH y como se ha comentado previamente con déficit tardío de ACTH^{42, 44, 75}.

b) *Pit-1 (POU1F1)*

Las mutaciones en *Pit-1* son menos frecuentes que en *PROP-1*. Se han descrito más de 25 mutaciones diferentes, aunque el fenotipo clínico es similar en todas ellas. Se caracterizan por una hipófisis anterior normal o disminuida de tamaño, sin otras anomalías extra hipofisarias. Suelen diagnosticarse precozmente de hipopituitarismo múltiple, siendo característico el déficit de GH, TSH y prolactina ⁴².

c) *Hesx1*

Las mutaciones en *Hesx1* se caracterizan por un déficit hormonal muy variable. Los defectos en *Hesx1* producen la *displasia septo-óptica*, que es un cuadro clínico caracterizado por hipoplasia del nervio óptico, defectos de la línea media, como agenesia del cuerpo calloso o ausencia del septum pellucidum y grados variables de hipopituitarismo ¹³⁻¹⁵, desde un déficit aislado de GH hasta un hipopituitarismo múltiple. También se han descrito casos de ausencia o interrupción del tallo hipofisario, aplasia de la hipófisis anterior y en ocasiones neurohipófisis ectópica ¹⁸.

d) *Lhx3*

Las mutaciones en *Lhx3* son muy infrecuentes representando menos del 2% de los casos de hipopituitarismo congénito ³⁰. Se asocian habitualmente con hipoplasia de la adenohipófisis, aunque también se han descrito alteraciones del tallo hipofisario y en la localización de la neurohipófisis ²⁷. A nivel fenotípico las mutaciones en *Lhx3* dan lugar a un síndrome clínico caracterizado por rigidez cervical con limitación para la rotación del cuello, defectos de audición y retraso mental ³⁰, junto a un

hipopituitarismo múltiple (déficit de GH, TSH, FSH / LH y prolactina), en el que el eje corticotropo está típicamente preservado ³⁰.

d) *Lhx4*

Las mutaciones en *Lhx4* presentan una gran variabilidad en la morfología del área hipotálamo-hipofisaria, pudiendo cursar con hipoplasia hipofisaria con o sin neurohipófisis ectópica, anomalías de la línea media y malformación de Chiari ^{28, 29, 31}. Se asocian también con déficit hipofisario múltiple estando afectada la secreción de GH, TSH y ACTH ³¹.

e) *OTX2*

El gen *OTX2* tiene un papel fundamental en el desarrollo de los nervios ópticos ⁷⁶ e interviene en el desarrollo anatomo-funcional hipofisario por un mecanismo no bien conocido que probablemente incluye la regulación de la actividad del promotor del *Hesx1* ⁷⁷. Las mutaciones de *OTX2* en homocigosis producen anoftalmía o microftalmia con malformaciones variables del área selar con hipoplasia de la adenohipófisis o neurohipófisis ectópica ⁷⁸ junto a distintos grados de hipopituitarismo. Las mutaciones heterocigóticas no provocan alteración anatómica y pueden cursar con cualquier grado de hipopituitarismo.

f) *Pitx2*

Las mutaciones en *Pitx2* se relacionan con el síndrome de Rieger ⁸ que cursa con alteraciones del desarrollo de la parte anterior del globo ocular, de los dientes y del ombligo, junto a grados variables de hipopituitarismo que respeta el eje corticotropo ⁶.

g) T-Pit

Las mutaciones en T-Pit se asocian con hipoplasia de la adenohipófisis e hipocortisolismo precoz, al bloquear la diferenciación de las células corticotropas^{45, 46}.

h) *Gli2* y *SOX3*.

Cursan de forma característica con malformaciones cerebrales y/o un fenotipo clínico variable (tabla 1). De forma aislada pueden cursar con neurohipófisis ectópica así como con grados variables de hipopituitarismo.

Tabla 1. Síndromes clínicos asociados con las mutaciones en los factores de transcripción hipofisarios más frecuentes:

GEN	DÉFICIT HORMONAL	FENOTIPO	HERENCIA
<i>PROP1</i>	GH, TSH, LH/FSH, PRL, ACTH	AH normal, pequeña o alargada	Recesiva
<i>POU1F1</i>	GH, TSH, PRL	AH normal o pequeña	Recesiva Dominante
<i>HESX1</i>	Variable	Displasia septo-óptica, AH pequeña, NHE	Recesiva Dominante
<i>LHX3</i>	GH, TSH, FSH/LH, PRL	Cuello corto, rigidez cervical, limitación rotación, retraso mental, AH pequeña, normal o aumentada.	Recesiva
<i>LHX4</i>	GH, TSH, ACTH	AH pequeña, NHE, malformaciones línea media.	Dominante
<i>OTX2</i>	Variable	Retraso mental, anoftalmía o microftalmía bilateral, AH pequeña, NHE, anomalía del cuerpo calloso, dificultad de aprendizaje, atresia del esófago, sordera neurosensorial.	De novo
<i>Pitx2</i>	GH, TSH, FSH/LH	Anomalías oculares, hipoplasia dental, malformaciones cerebrales	Dominante
<i>T-Pit</i>	ACTH	AH hipoplásica	Recesiva
<i>Gli2</i>	Variable	Holoprosencefalia, polidactilia, incisivo central único, agenesia parcial del cuerpo callosos, NHE	De novo
<i>SOX3</i>	Variable	AH hipoplásica, NHE, retraso mental, malformaciones oculares	Ligada a X

AH: adenohipofisis; NHE: neurohipofisis ectópica

II.- Mutaciones en genes que codifican receptores y/o hormonas hipofisarias.

El hipopituitarismo puede ser debido a mutaciones en los genes que codifican diversos receptores de hormonas hipotalámicas o hipofisarias. Son cuadros que cursan habitualmente con afectación de un solo eje hormonal. Así la mutación en el receptor de GHRH ⁷⁹, o en el receptor de GH ⁸⁰ darán lugar respectivamente a un déficit de GH o a una resistencia a la GH. Las mutaciones en el receptor de GnRH provocarán déficit de FSH y LH e hipogonadismo ⁸¹. Las mutaciones inactivadoras del receptor de TSH ocasionan un hipotiroidismo por resistencia a la TSH ⁸². Se han descrito también mutaciones en la subunidades β de las moléculas de TSH ⁸³, LH o FSH ⁸⁴ con el déficit hormonal consiguiente.

Estas mutaciones suelen asociarse a hipoplasia hipofisaria, posiblemente por la ausencia de estimulación de los factores hipotalámicos sobre las células hipofisarias. Todas ellas se heredan de forma autosómica recesiva, con excepción de las mutaciones en el receptor de GH en las que se han descrito casos de herencia autosómica y ligada al sexo.

3.2.2. Disgenesia de tallo hipofisario

La disgenesia de tallo hipofisario es un hipopituitarismo congénito de grado variable asociado con alteraciones del desarrollo del área selar que típicamente incluyen ⁸⁵⁻⁸⁷ el adelgazamiento o la ausencia completa del tallo hipofisario asociado o no con aplasia o hipoplasia de la hipófisis

anterior y/o con neurohipófisis localizada de forma ectópica, pudiendo estar situada en cualquier punto del trayecto del tallo hipofisario, habitualmente en la base del hipotálamo.

Los primeros casos de disgenesia del tallo hipofisario se diagnosticaron a partir de los años 80 con la generalización del uso de sistemas de resonancia magnética con mayor sensibilidad / resolución en el diagnóstico de la patología hipotálamo hipofisaria ⁸⁸. Ello permitió la identificación de los primeros casos de disgenesia del tallo hipofisario en pacientes con hipopituitarismo previamente considerado como idiopático ⁸⁶.

I. Epidemiología de la disgenesia de tallo hipofisario

Apenas contamos con datos acerca de la prevalencia y de la incidencia de la disgenesia del tallo hipofisario como causa de hipopituitarismo, ya que habitualmente no se ha considerado como causa específica de hipopituitarismo ^{52, 89}, integrándose probablemente en el grupo de causas idiopáticas.

En algunas series pediátricas de pacientes con hipopituitarismo inicialmente considerado como idiopático, la prevalencia de disgenesia del tallo hipofisario fue del 37-70% ⁹⁰⁻⁹², siendo más alta en los casos de déficits hormonales múltiples ⁹³. Sin embargo, no conocemos su prevalencia como causa de hipopituitarismo en la infancia. En los adultos, únicamente contamos con descripción de casos aislados ⁹⁴.

II. Etiología de la disgenesia de tallo hipofisario

Los mecanismos etiopatogénicos involucrados en el desarrollo de la disgenesia del tallo hipofisario no son bien conocidos habiéndose propuesto dos hipótesis:

a) Hipótesis traumática

Se basa en la alta incidencia de disgenesia del tallo hipofisario descrita en niños nacidos tras un parto complicado con sufrimiento fetal intraparto o asfixia perinatal e incluso tras partos en presentación podálica⁹⁵. Según esta teoría, la disgenesia del tallo hipofisario se produciría a causa de una interrupción mecánica o isquémica del tallo hipofisario durante el parto⁹⁶⁻⁹⁸ representando una forma de daño cerebral traumático neonatal.

b) Hipótesis congénita:

Surge a partir de la descripción de casos familiares de disgenesia del tallo hipofisario y de casos asociados a otras malformaciones del desarrollo del sistema nervioso central, como la malformación de Chiari tipo 1²⁸ o la displasia septoóptica, lo cual apoyaría la posibilidad de que la disgenesia del tallo hipofisario fuera consecuencia de un defecto en el desarrollo prenatal. En éste contexto y como ya se ha comentado, las mutaciones en los genes *Hesx1*, *Lhx4*, *Lhx3* y *OTX2* y en menor medida *T-Pit*, *PROP-1* y *Pit-1*^{5, 28, 99, 100}, pueden dar lugar a los cambios

anatómicos y/o funcionales que caracterizan a la disgenesia del tallo hipofisario ²⁸.

III. Manifestaciones clínicas de la disgenesia de tallo hipofisario

Las manifestaciones clínicas dependen del déficit hormonal presente y de la edad en la que se instaura ¹⁰¹. Puede tratarse de un déficit hormonal aislado o bien de un déficit hipofisario combinado múltiple o un incluso de un panhipopituitarismo. La intensidad del déficit hormonal se ha relacionado con la visibilidad o no del tallo hipofisario en los estudios de imagen ¹⁰²⁻¹⁰⁵.

En la mayoría de los casos la clínica se inicia en la infancia. Dado que el déficit de GH el más frecuente y el más precoz, el retraso o la detención del crecimiento suele ser el motivo de consulta más habitual. Los casos más precoces, con debut en período neonatal, cursan con hipoglucemias, asociada o no a convulsiones e hiperbilirrubinemia prolongada. Sin embargo, se han descrito casos en los que el déficit de GH se establece en la edad adulta, una vez finalizado el crecimiento longitudinal con éxito de acuerdo a la talla diana familiar ^{94, 106}.

3.2.3. Causas adquiridas

Las causas adquiridas, ya sean transitorias o permanentes, son más frecuentes que las genéticas en los pacientes con hipopituitarismo, especialmente en aquellos casos que debutan en la edad adulta.

3.2.3.1. Adenomas hipofisarios

Los adenomas hipofisarios representan aproximadamente el 15% del total de las neoplasias intracraneales. Su prevalencia en la población general oscila entre 68 y 94 casos por cada 100.000 habitantes ¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ y se ha visto incrementada en los últimos años ¹¹⁰, probablemente debido a una mejoría en las técnicas diagnósticas y en la calidad y esperanza de vida, más que a un aumento real de la incidencia *per se*. En revisiones sistemáticas de series de autopsias y de estudios radiológicos ¹¹¹, la prevalencia media de adenomas hipofisarios es claramente superior (16,7%), lo que sugiere que existe una alta proporción de adenomas hipofisarios con escaso significado clínico.

La mayoría de los tumores hipofisarios son adenomas monoclonales benignos, si bien pueden tener un carácter agresivo con compresión local e invasión de estructuras vecinas, hasta en un 40% de los casos ¹¹². Su repercusión clínica depende de su tamaño (macro o microadenomas) y de su capacidad secretora de hormonas (tumores funcionantes o no funcionantes).

El 60% de los casos de hipopituitarismo en la edad adulta son consecuencia de un adenoma hipofisario, en la mayoría de las ocasiones no funcionante ^{51, 59}. Los mecanismos por los que los adenomas hipofisarios pueden originar hipopituitarismo incluyen ¹¹³: 1) compresión mecánica, desestructuración y o destrucción de las células hipofisarias por la masa tumoral; 2) compresión mecánica de la vascularización

hipofisaria con necrosis isquémica de la hipófisis y 3) aumento de la presión intraselar con deterioro del flujo sanguíneo portal y alteración de la regulación hipotalámica sobre la hipófisis.

Los microadenomas hipofisarios no suelen producir clínica local ni hipopituitarismo ¹¹⁴. Por el contrario los macroadenomas suelen presentar síntomas compresivos, fundamentalmente déficit visual, y se asocian con déficit de al menos un eje hormonal en el 30% de los casos ⁸⁹. Los ejes hormonales más frecuentemente afectados son el eje somatotrofo, seguido del gonadotrofo, del tirotrofo y por último el corticotrofo.

Junto a los síntomas dependientes del tamaño del adenoma, aquellos casos que presenten hipersecreción hormonal cursarán con los síntomas y signos correspondientes. En estos casos, pueden existir déficits hormonales funcionales provocados por la hormona segregada en exceso. Este es el caso del hipogonadismo hipogonadotrofo que acompaña a la hiperprolactinemia ¹¹⁵ o el déficit de GH en el síndrome de Cushing ^{116, 117}.

3.2.3.2. Otras neoplasias y lesiones paraselares:

Otras lesiones o tumores de la región selar y paraselar pueden comprometer la función hipofisaria. Entre las lesiones, la más frecuente es el quiste de la bolsa de Rathke que se origina como consecuencia de una obliteración incompleta de la misma. Representa el 30% de las lesiones paraselares ¹¹⁸. Puede ser asintomático o cursar con síntomas locales

como cefalea o alteraciones visuales y con hipopituitarismo y/o diabetes insípida hasta en el 80% de los casos ¹¹⁹.

Dentro de las neoplasias paraselares, el craneofaringioma es la más frecuente, representando aproximadamente el 3% de las neoplasias intracraneales y el 10% en el caso de los niños. Deriva de residuos escamosos de la bolsa de Rathke. La mayoría de los craneofaringiomas son extraselares, de gran tamaño e invasivos presentando sintomatología compresiva local desde el momento del diagnóstico ^{120, 121}. El 90% de los casos se asocian al menos a un déficit hormonal hipofisario. El más frecuente y precoz es el de ADH. De las hormonas adenohipofisarias, suele acompañarse de un déficit de GH y en menor medida de FSH / LH.

Otras lesiones paraselares menos frecuentes que pueden ocasionar hipopituitarismo son los quistes aracnoideos, los tumores de células granulosas, los cordomas, los meningiomas y los gliomas hipofisarios.

3.2.3.3. Cirugía y radioterapia hipofisaria

Los tratamientos de los adenomas hipofisarios pueden ser causa de hipopituitarismo. La cirugía hipofisaria puede empeorar o mejorar la funcionalidad hipofisaria dependiendo del tamaño tumoral, el tiempo de evolución de la lesión y de la destreza del neurocirujano ^{113, 122, 123}.

En aproximadamente un 5% de los pacientes intervenidos se pierde función hipofisaria, siendo este hecho más frecuente cuanto mayor es el tamaño del tumor ¹²⁴. La prevalencia de diabetes insípida

postquirúrgica permanente oscila entre un 8,6% y un 32% y la prevalencia de hipopituitarismo anterior entre un 3,5 y 12% ^{125, 126}. Por el contrario, se ha descrito recuperación de la función hipofisaria en hasta un 50% de los casos ¹²⁴, siendo más frecuente cuanto más joven es el paciente y en ausencia de complicaciones intraoperatorias ¹²⁴.

La radioterapia craneal puede inducir hipopituitarismo precozmente por daño hipotalámico al ser esta estructura más sensible a la radiación. También puede causar alteraciones a largo plazo, especialmente en niños y adolescentes ¹²⁷, por daño hipofisario directo y atrofia glandular ^{128, 129}. El riesgo de desarrollar hipopituitarismo está íntimamente relacionado con la dosis de radiación y el tiempo transcurrido desde la radioterapia. Una dosis de 50Gy provoca algún grado de hipopituitarismo en hasta el 65% de los pacientes, en la mayoría de los casos (>75%) en los primeros 10 años tras la radioterapia. No obstante pueden aparecer déficits hormonales hasta 25 años después de la misma ¹³⁰⁻¹³³, por lo que es necesario un seguimiento muy prolongado.

3.2.3.4. Causas traumáticas

Existe un interés creciente en los últimos años en la relación entre los traumatismos craneoencefálicos (TCE) y la probabilidad de desarrollar insuficiencia hipofisaria. La prevalencia de hipopituitarismo tras TCE es muy variable en los trabajos publicados, oscilando entre el 15 y el 90% ¹³⁴⁻¹³⁷. Un metanálisis más reciente, que incluyó más de 1.000 pacientes con TCE previo, evidenció que la prevalencia de insuficiencia adenohipofisaria

fue del 27,5% ⁶⁰. Esta variabilidad puede ser explicada por la heterogeneidad en la metodología de los estudios publicados, al variar el intervalo de tiempo entre el traumatismo y la evaluación hipofisaria, la gravedad variable del traumatismo de los pacientes incluidos y los test empleados para el diagnóstico ^{138, 139}.

Los mecanismos por los que un traumatismo craneal causa hipopituitarismo no son del todo bien conocidos. Se han propuesto tres teorías patogénicas: 1) daño vascular, tanto por hipoperfusión como por sección del tallo hipofisario ¹⁴⁰. 2) daño directo sobre la hipófisis con necrosis o destrucción de la misma ¹⁴¹, del tallo hipofisario o de los núcleos hipotalámicos ¹⁴² y 2) causa autoinmune debido a la demostración de la existencia de anticuerpos antihipofisarios incluso hasta tres años después del evento traumático ^{143, 144}.

3.2.3.5. Silla turca vacía

La silla turca vacía o aracnoidocele intraselar se produce como consecuencia de una herniación intraselar del espacio subaracnoideo por una insuficiencia del diafragma selar. Suele tratarse de un hallazgo radiológico sin gran repercusión clínica. Es habitual la presencia de tejido hipofisario comprimido en el suelo de la silla turca, así como una desviación lateral del tallo hipofisario. Puede ser de origen primario por una debilidad congénita del diafragma selar sin otra causa evidente, o bien de origen secundario a un infarto o necrosis silente de un tumor hipofisario previamente no diagnosticado ¹⁴⁵. Puede cursar con

hipopituitarismo si existe atrofia o compresión de más del 90% del tejido hipofisario.

3.2.3.6. Enfermedades inflamatorias o infecciones de la hipófisis

Las hipofisitis son trastornos inflamatorios de origen autoinmunitario que afectan tanto a la hipófisis anterior como posterior ¹⁴⁶. Se caracterizan por infiltrados hipofisarios de linfocitos (hipofisitis linfocítica, la más frecuente) ¹⁴⁶, de histiocitos y células gigantes multinucleadas (hipofisitis granulomatosa) ¹⁴⁷ o de bien de macrófagos (hipofisitis xantomatosa) ¹⁴⁸. Más de la mitad de los pacientes presenta hipopituitarismo, siendo lo más frecuente el hipoadrenalismo, seguido del hipotiroidismo, déficit de gonadotrofinas y por último el déficit de GH y de prolactina, a diferencia de lo que suele ocurrir en los tumores hipofisarios ¹⁴⁶. El 20% de los casos presenta diabetes insípida, por infiltración de la neurohipófisis o del tallo hipofisario ¹⁴⁹.

Las inflamaciones crónicas, como la tuberculosis ¹⁵⁰ o la sífilis terciaria ¹⁵¹ pueden producir grados variables de hipopituitarismo anterior y diabetes insípida.

3.2.3.7. Enfermedades infiltrativas de la hipófisis

Algunas enfermedades infiltrativas sistémicas pueden afectar a la hipófisis y producir hipopituitarismo. Es el caso de la sarcoidosis ¹⁵², la histiocitosis de células de Langerhans o histiocitosis X ¹⁵³ o las metástasis hipofisarias ¹⁵⁴.

La sarcoidosis se asocia con grados variables de insuficiencia hipofisaria incluyendo diabetes insípida ¹⁵². La histiocitosis de células de Langerhans, suele ocurrir a edades jóvenes y la diabetes insípida es una manifestación precoz ¹⁵³. Las metástasis hipofisarias ¹⁵⁴, inhabituales y generalmente secundarias a carcinoma de pulmón, mama y colon son más frecuentes en la neurohipófisis debido a su vascularización sistémica. Suelen acompañarse de diabetes insípida aunque en casos aislados de infiltración del tallo hipofisario puede coexistir insuficiencia adenohipofisaria.

3.2.2.8. Apoplejía hipofisaria

Los episodios vasculares intrahipofisarios agudos pueden ocurrir de forma espontánea en un adenoma preexistente, en el período postparto (síndrome de Sheehan) o en asociación con enfermedades sistémicas como la diabetes, la hipertensión o determinadas enfermedades hematológicas ¹⁵⁵.

La apoplejía hipofisaria es una urgencia endocrinológica y se caracteriza clínicamente por cefalea intensa, defectos visuales con oftalmoplejía, y disminución del nivel de conciencia que en los casos más graves puede requerir tratamiento quirúrgico urgente. El hipopituitarismo posterior a los cuadros de apoplejía hipofisaria es muy habitual. La prevalencia de cada déficit oscila entre las series estudiadas, siendo la prevalencia reportada para el déficit de ACTH entre 40 y 82% para el

déficit de TSH (54-89%), FSH / LH (64-79%), ADH (8-11%)^{156, 157} y GH en el 84% de los casos¹⁵⁸.

3.2.4. Causas idiopáticas

El desarrollo y la utilización de estudios de imagen más sensibles y la identificación por técnicas de biología molecular de nuevas mutaciones relacionadas con disfunción hipofisaria han disminuido los hipopituitarismos considerados como idiopáticos. Aun así, entre un 10 y un 16% de los hipopituitarismos^{51, 52}, ya sean con déficit hormonal aislado o múltiple, siguen siendo identificados como idiopáticos.

3.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL HIPOPITUITARISMO

La clínica del hipopituitarismo depende de su causa, de la rapidez de instauración, la magnitud del déficit hormonal y la edad de aparición del mismo, siendo por lo general más graves los cuadros que debutan a edades más precoces. Los síntomas suelen desarrollarse de forma insidiosa, incluso varios años antes del diagnóstico, ya que el hipopituitarismo completo requiere de la destrucción de al menos el 90% de la hipófisis. Los síntomas suelen ser inespecíficos -sensación de malestar, cansancio, letargia, sensación de frío, pérdida de apetito y peso- y variables en función de las hormonas deficitarias.

En las causas adquiridas por destrucción del tejido hipofisario el hipopituitarismo suele instaurarse con una cronología característica: el

primer déficit suele ser el de GH, seguido del déficit de FSH / LH, en tercer lugar del déficit de TSH y finalmente del déficit de ACTH.

3.3.1. Déficit de GH

El déficit de GH en el período postnatal suele cursar con hipoglucemias graves en las primeras horas de vida, asociada a veces a convulsiones, hiperbilirrubinemia prolongada e hipotermia. La longitud al nacimiento suele estar dentro de lo normal. A partir de los 12 meses de edad, la clínica de presentación habitual es la talla baja (por debajo del percentil 3), la disminución en la velocidad del crecimiento y el retraso en la dentición. Los casos más graves tienen un fenotipo característico, con una facies redondeada y frente amplia y acumulo de grasa abdominal.

Por el contrario, en el déficit de GH en los adultos no existe un único síntoma o signo patognomónico. Da lugar a una alteración de la composición corporal con aumento de la masa grasa (un 7-10% superior al esperado por la edad, sexo y altura), especialmente de la grasa visceral; disminución de la masa libre de grasa o la masa muscular ¹⁵⁹ y reducción del agua corporal total, probablemente por reducción del volumen extracelular, plasmático y de sangre total. Disminuye la densidad mineral ósea y aumenta la incidencia de fracturas ¹⁶⁰. Se acompaña de cambios metabólicos, con resistencia a la insulina, con incremento del nivel de insulina en ayunas y tolerancia anormal a la glucosa ¹⁶¹. Los parámetros lipídicos presentan un perfil desfavorable, con aumento de colesterol total, colesterol LDL y apoproteína B ¹⁶². El déficit de GH en el

adulto se asocia a enfermedad cardiovascular con arterioesclerosis prematura ¹⁶³, aumento en el grosor de la capa íntima de las arterias carótidas y alteraciones estructurales a nivel cardiaco con reducción del grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo y del septo interventricular así como alteración de la función ventricular ¹⁶⁴. Con frecuencia los adultos deficitarios de GH presentan síntomas inespecíficos con fatiga, falta de energía, aislamiento social y dificultad para la concentración ¹⁶⁵. Es frecuente la existencia de una disminución de su capacidad de esfuerzo al asociar debilidad muscular y fatiga así como una afectación global de su calidad de vida con disminución del bienestar psicológico, falta de concentración, pérdida de memoria, mayor labilidad emocional y deterioro de las relaciones físicas, sociales y sexuales en comparación con la población general ¹⁶⁶. La mayoría de los estudios demuestran que el tratamiento con GH consigue revertir, al menos en parte, esta afectación de la calidad de vida ^{167, 168}.

3.3.2. Déficit de ACTH

Los síntomas y signos del déficit de ACTH pueden ser graves y amenazar la vida del paciente. En los casos de insuficiencia suprarrenal aguda, los pacientes pueden presentar náuseas, vómitos, dolor abdominal, cefalea, fatiga intensa, hipotensión ortostática, hipoglucemia, hiponatremia dilucional y shock.

Por el contrario, cuando el déficit se establece de una manera más gradual, las manifestaciones clínicas son más insidiosas, incluyendo

pérdida de peso, astenia, debilidad, fatiga, náuseas e hiponatremia. En los casos de insuficiencia adrenal secundaria a un déficit de ACTH es característica la falta de hiperpigmentación, típica del fallo adrenal primario, y la presencia de normokaliemia, ya que la regulación del eje renina – angiotensina- aldosterona es independiente de la ACTH.

3.3.3. Déficit de TSH

Dada la larga vida media de la hormona tiroidea, sus síntomas no son evidentes hasta varias semanas después de establecido el déficit de TSH. La severidad del cuadro clínico es variable y suele cursar con astenia, debilidad, intolerancia al frío, ganancia ponderal no intencionada, estreñimiento, y sequedad cutánea. En los niños el hipotiroidismo central no diagnosticado puede asociarse con retraso de crecimiento, retraso mental y de la maduración ósea.

En la exploración física podemos detectar bradicardia, hiporreflexia y edema palpebral, en los casos más evolucionados. Suele acompañarse de hiponatremia y anemia normocítica y normocrómica.

3.3.4. Déficit de gonadotropinas (FSH/LH)

En la infancia y adolescencia el déficit de FSH/LH se caracteriza por ausencia de desarrollo puberal o por una alteración en la progresión normal del mismo. Entre los adultos, en la mujer premenopáusica produce alteraciones menstruales (desde ciclos anovulatorios hasta oligomenorrea o amenorrea), sofocos e hipoestrogenismo. En los varones produce disminución de la libido e impotencia, disminución de la frecuencia de

afeitado, disminución de vello corporal y ginecomastia. En ambos sexos, el déficit de FSH / LH condiciona una infertilidad.

3.3.5. Déficit de prolactina

Es extremadamente infrecuente y se caracteriza por imposibilidad para la lactancia.

3.3.6. Déficit de ADH / vasopresina o Diabetes insípida

La función principal de la ADH es la de mantener la osmolaridad plasmática, que se logra debido al equilibrio en la liberación de la hormona y la estimulación de la sed. La alteración en la liberación de ADH produce cambios en el balance de líquidos y la concentración de sodio. El déficit de ADH se caracteriza por sed y polidipsia, poliuria superior a 3 litros/día y nicturia. La orina es hipotónica y la osmolaridad de plasma y las cifras plasmáticas de sodio están aumentadas.

3.3.7. Otras manifestaciones clínicas que pueden acompañar al hipopituitarismo

En ocasiones, acompañando a los síntomas de hipopituitarismo, existen síntomas derivados de la causa subyacente. Este es el caso de los tumores hipofisarios que pueden presentarse con síntomas visuales como defectos campimétricos (por compresión quiasmática) o diplopía (por invasión del seno cavernoso y afectación de pares craneales) o bien con cefalea, rinoliquorrea y en casos más graves incluso crisis uncinadas por afectación del lóbulo temporal.

Además en el caso de tumores hipofisarios funcionantes, pueden coexistir síntomas derivados de la hiperfunción hormonal, variables según la hormona que sea producida en exceso.

Tabla 2. Síntomas y signos asociados a cada déficit hormonal hipofisario ¹⁶⁹.

Déficit hormonal		Síntomas	Signos clínicos/laboratorio
ACTH	Agudo	Debilidad, mareo, cefalea, fiebre, shock, náuseas, vómitos	Hipoglucemia, hipotensión, hiponatremia, anemia normocítica, linfocitosis, eosinofilia.
	Crónico	Fatiga, pérdida de peso, anorexia	
	Niños	Retraso de crecimiento, pubertad retrasada	
TSH	Adultos	Cansancio, intolerancia al frío, caída de pelo, piel seca, pérdida de atención, hinchazón	Ganancia de peso, bradicardia, hipotensión, hiperreflexia, hiponatremia
	Niños	retraso de crecimiento	
FSH/LH	Mujeres	Amenorrea, dispareunia, pérdida de libido, infertilidad	Osteoporosis
	Hombres	Pérdida de libido, cambio de humor, impotencia, atrofia testicular	Pérdida de masa muscular, osteoporosis, anemia
	Niños	Retraso puberal	
GH	Adultos	Pérdida de masa muscular y fuerza, obesidad visceral, fatiga, pérdida de atención	Dislipidemia, aterosclerosis prematura, hipoglucemia.
	Niños	Retraso de crecimiento	
ADH		Poliuria, polidipsia	Hipoosmolaridad urinaria, hipernatremia, poliuria

4. HIPOPITUITARISMO Y MORBIMORTALIDAD

El hipopituitarismo se asocia con un aumento en la morbilidad y mortalidad respecto a la registrada en población sana de igual edad y sexo. Así la tasa de mortalidad en pacientes con hipopituitarismo dobla a la de la población general ^{50, 51, 59, 170-176}. Sin embargo, los estudios publicados previamente presentan algunas limitaciones: suelen utilizar datos nacionales de mortalidad de población general y no los datos regionales correspondientes al grupo de pacientes con los que se compara y con frecuencia los períodos en los que se compara la mortalidad no son coincidentes al valorar la tasa de mortalidad de la población correspondiente a algunos años antes ^{50, 51, 171}. Además los pacientes con hipopituitarismo por lo general son un grupo heterogéneo y existen múltiples condiciones clínicas y comorbilidades que pueden influir en el pronóstico de estos pacientes, cuyo peso en la tasa final de mortalidad no han sido evaluadas de manera específica.

4.1. CAUSAS DE MORTALIDAD

Un metanálisis ¹⁷⁷ y varios estudios ^{51, 170}, aunque no todos ⁵⁰ han demostrado que los pacientes con hipopituitarismo presentan un aumento en la mortalidad debido fundamentalmente a enfermedad cardiovascular y cerebrovascular.

4.1.1. Cardiovascular

La causa del exceso de mortalidad vascular no es conocida. Se ha postulado que podría deberse a un aumento en la prevalencia de determinados factores de riesgo cardiovascular, entre ellos: el aumento en el índice de masa corporal (IMC) con sobrepeso u obesidad, la presencia de intolerancia a la glucosa ¹⁶³, un perfil lipídico mas desfavorable o la existencia de hipertensión arterial ¹⁷⁸. Otros estudios han demostrado también una mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular establecida como disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, cambios isquémicos en el segmento ST ¹⁷⁹ y aterosclerosis prematura ¹⁶³ en pacientes con hipopituitarismo.

4.1.2. Cerebrovascular

La mortalidad por enfermedad cerebrovascular se ha relacionado clásicamente con el antecedente de radioterapia sobre la hipófisis ^{59, 170, 180}. La radioterapia induce cambios vasculares, habiéndose documentado cambios arteriográficos en pacientes con hipopituitarismo que sufrieron un accidente cerebrovascular isquémico ^{181, 182}. Incluso se ha descrito el síndrome de moyamoya, caracterizado por estenosis u oclusión completa de la arterial carótida interna ¹⁸³ postradioterapia. El riesgo de sufrir un evento vascular cerebral está en relación directa con la dosis de radiación recibida ¹⁸⁴. Por otro lado, la radioterapia se asocia al riesgo de desarrollo de segundos tumores cerebrales que pueden contribuir al exceso de mortalidad entre los pacientes radiados ¹⁸⁵.

4.1.3. Cáncer

Su influencia en el exceso de mortalidad de los pacientes con hipopituitarismo es controvertida. Algunos estudios han demostrado un incremento de la tasa de mortalidad por neoplasia en pacientes con tumores hipofisarios ^{172, 186} y en pacientes con hipopituitarismo ^{173, 175}, especialmente en las mujeres ⁵⁰. Sin embargo, otros estudios han encontrado una incidencia de cáncer inferior a lo esperado ^{50, 51}.

Existe igualmente controversia respecto a la posible relación entre los niveles de GH e IGF-I y el desarrollo de neoplasias. Así se ha descrito una mayor frecuencia de mortalidad por cáncer entre pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con GH durante largos períodos de tiempo ¹⁸⁷ aunque también se ha descrito lo contrario: una mayor la tasa de cáncer en adultos con déficit de GH no sustituido que se corrige, equiparándose a la de la población general, con el tratamiento con GH ¹⁷³.

4.1.4. Neumopatía

La influencia de la patología respiratoria en la mortalidad de los pacientes con hipopituitarismo está mal definida y los datos son una vez más contradictorios. En algunos estudios se ha demostrado un incremento de la mortalidad por patología respiratoria en los pacientes con hipopituitarismo ⁵⁹, aunque otros estudios solo la han encontrado aumentada en los hombres ¹⁸⁸ o bien en las mujeres ¹⁷².

4.2. FACTORES RELACIONADOS CON EL PRONÓSTICO DEL HIPOPITUITARISMO

4.2.1. Sexo femenino

Prácticamente todos los estudios han evidenciado un peor pronóstico del hipopituitarismo en las mujeres, siendo su razón de mortalidad estandarizada de entre 1,3 y 4,54^{50, 51, 59, 170-173, 175, 176}. De forma similar, un metanálisis reciente con 5.412 pacientes con patología hipofisaria con o sin hipopituitarismo evidenció igualmente un aumento muy significativo de la mortalidad en las mujeres respecto a los hombres¹⁸⁹.

No se conocen las causas de este incremento de la mortalidad en las mujeres, aunque se ha postulado que puede estar en relación con retraso en el diagnóstico debido a la sintomatología inespecífica, a la distinta repercusión de los diversos déficits hormonales y de las interacciones entre ellos en la fisiología de hombres y mujeres, o a una menor optimización de la terapia hormonal sustitutiva en las mujeres^{189, 190}.

4.2.2. Edad al diagnóstico

La tasa de mortalidad en ambos sexos es superior en aquellos casos de hipopituitarismo diagnosticados a una edad más temprana^{59, 170, 174} y desciende a medida que aumenta la edad, equiparándose progresivamente a la de la población general¹⁷⁵.

4.2.3. Causa de hipopituitarismo

La acromegalia ¹⁹¹⁻¹⁹³, la enfermedad de Cushing ¹⁹⁴ y los craneofaringiomas ¹⁹⁵ son etiologías subyacentes de hipopituitarismo asociadas con un peor pronóstico y un aumento de la mortalidad. Por el contrario, los tumores hipofisarios no funcionantes presentan mejor pronóstico ⁵⁹, excepto aquellos casos tratados mediante radioterapia que se asocia con una disminución de la supervivencia ¹⁸⁵.

4.2.4. Déficit de GH y tratamiento sustitutivo

El déficit de GH no sustituido se asocia a un incremento de la morbilidad ¹⁷³. Como se ha comentado los pacientes deficitarios de GH presentan un perfil lipídico desfavorable, con aumento de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos y con descenso de HDL ^{196, 197}, aumento de la tensión arterial ¹⁷⁸ y cambios en la composición corporal con aumento de la masa grasa, grasa visceral y descenso de la masa libre de grasa ¹⁹⁸. Además se ha descrito en el déficit de GH un aumento del estado pro-inflamatorio, con elevación de factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleuquina 6 (IL-6) ^{199, 200}, implicados en el proceso de la aterosclerosis y determinados factores riesgo cardiovascular.

El tratamiento del déficit de GH en el adulto corrige al menos parcialmente estos cambios del perfil lipídico y de la composición corporal ^{201, 202}. Además mejora la hipertensión arterial ²⁰³, disminuye del grosor de la intima media de la arteria carótida ^{204, 205} y reduce el estado pro-inflamatorio, reduciendo los niveles de marcadores de inflamación como la

proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us), la IL-6 y el TNF- α ^{199, 200}. Todos estos efectos podrían potencialmente reducir el exceso de mortalidad asociado al déficit de GH. Algunos estudios¹⁷³, pero no todos^{59, 174} han demostrado una reducción de la tasa de infarto agudo de miocardio respecto a la de la población general - sin incremento de la incidencia de enfermedades malignas- en pacientes en tratamiento sustitutivo con GH. Por el contrario, el tratamiento con GH aumenta los niveles de la lipoproteína A²⁰⁶, que puede asociarse a un mayor riesgo vascular.

4.2.5. Tratamiento sustitutivo con corticoides

El uso crónico de corticoides se ha relacionado con un aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular²⁰⁷. En los pacientes con hipopituitarismo, el tratamiento con corticoides, especialmente con dosis diarias superiores a 20 mg de hidrocortisona o su equivalente, se asocia con cambios metabólicos que confieren un mayor riesgo cardiovascular, como perfil lipídico desfavorable, aumento en la circunferencia de la cintura y empeoramiento de la hemoglobina glicosilada (HbA1c)²⁰⁸. Específicamente en pacientes con acromegalia y déficit de ACTH, el tratamiento con hidrocortisona con dosis superiores a 25 mg/día, se ha relacionado con un incremento de la mortalidad cardiovascular²⁰⁹.

4.2.6. Déficit de gonadotrofinas y tratamiento sustitutivo

En los hombres, el hipogonadismo aislado se asocia a aumento del riesgo cardiovascular²¹⁰. En los pacientes con hipopituitarismo la relación

entre la mortalidad y el hipogonadismo o el tratamiento sustitutivo con estrógenos o testosterona es menos evidente. Solo en un estudio se ha demostrado, respecto a pacientes con eje gonadotropo intacto, un aumento en la tasa de mortalidad en pacientes con déficit de gonadotrofinas no sustituido y la normalización de este exceso de mortalidad como consecuencia del tratamiento sustitutivo ⁵⁹ .

4.3. FACTORES NO RELACIONADOS CON EL PRONÓSTICO DEL HIPOPITUITARISMO

4.3.1. Grado de hipopituitarismo y tiempo de evolución del mismo

El grado de hipopituitarismo, en cuanto a número de ejes afectados, y el tiempo de evolución del mismo desde el diagnóstico no parecen influir en el pronóstico de estos pacientes ^{51, 59, 170} .

4.3.2. Otros déficits hormonales

El déficit de TSH no se relaciona con la tasa de mortalidad del hipopituitarismo ¹⁹⁰ , así como tampoco el déficit de ADH ni su tratamiento ⁵⁹ . No existen datos o estudios que evalúen la posible influencia de otros déficits hormonales (PRL, oxitocina) sobre la mortalidad.

5. OBJETIVOS

Los objetivos de esta tesis doctoral fueron estudiar en la población general adulta (mayores de 16 años) los siguientes aspectos:

- 1- La incidencia y la prevalencia de hipopituitarismo por cualquier causa en el área sanitaria de Santiago de Compostela, evaluado durante un período de diez años, desde el 1 de Enero del año 2.000 hasta el 31 de Diciembre del año 2.009.
- 2- La incidencia y la prevalencia de hipopituitarismo por disgenesia del tallo hipofisario en el área y período de estudio.
- 3- Las características clínicas, bioquímicas y de los déficits hormonales en el hipopituitarismo por cualquier causa y en el hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario. Analizar la existencia de diferencias significativas en dichas características entre ambos grupos.
- 4- La prevalencia de determinados factores de riesgo cardiovascular (obesidad, obesidad visceral, diabetes mellitus y su grado de control metabólico, hipertensión arterial, hiperlipemia y enfermedad cardiovascular) y comorbilidades (patología respiratoria y cáncer) en pacientes con hipopituitarismo de cualquier causa y por

- disgenesia del tallo hipofisario. Analizar la posible existencia de diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes.
- 5- Evaluar en los pacientes con hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario, la presencia de mutaciones en aquellos genes que codificando factores de transcripción involucrados en el desarrollo hipofisario, se han relacionado además con los hallazgos anatómicos típicos de la disgenesia de tallo hipofisario (*PROP-1*, *Pit-1*, *Lhx4* y *Hesx1*). Valorar la relación de dichas mutaciones y de ciertas características radiológicas con el grado de hipopituitarismo, evaluado como número de ejes afectados.
 - 6- Calcular la incidencia de mortalidad en los pacientes con hipopituitarismo durante el período de estudio y compararla con la mortalidad esperada en la población general de referencia.
 - 7- Estudiar las causas de mortalidad en los pacientes con hipopituitarismo y compararlas con las de la población general de referencia.
 - 8- Estudiar si existe alguna asociación entre las características clínicas, deficiencias hormonales y/o su tratamiento, factores de riesgo cardiovascular y/o comorbilidades asociadas, con la incidencia de mortalidad y la supervivencia en pacientes con hipopituitarismo.

6. PACIENTES Y POBLACIÓN

6.1. POBLACIÓN DE REFERENCIA

El área sanitaria de referencia fue la de Santiago de Compostela que incluye un total de 491.175 habitantes. De ellos, 418.965 son atendidos en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago y 72.210 en el Hospital Comarcal del Barbanza. De esta población, 405.208 habitantes son mayores de 16 años (349.156 atendidos en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago y 56.052 atendidos en el Hospital Comarcal del Barbanza). El 52,1% son mujeres y el 25,8% son mayores de 64 años. Esta población representa el 36,8% de la población de la provincia de A Coruña y el 15% de la de la Comunidad Autónoma de Galicia.

6.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes mayores de 16 años diagnosticados de hipopituitarismo, independientemente de su grado y de la etiología subyacente, que en algún momento del período del estudio han sido atendidos en el Servicio de Endocrinología del Complejo Hospitalario de Santiago o en la Unidad de Endocrinología del Hospital del Barbanza.

Entre los pacientes con hipopituitarismo sin otra causa evidente hemos establecido el diagnóstico de disgenesia de tallo hipofisario según las características radiológicas indicadas posteriormente en *métodos*.

6.3. FUENTES

6.3.1. Datos relativos a la población de referencia

Los datos relativos a la población de referencia fueron proporcionados por los Departamentos de Gestión del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela y del Hospital del Barbanza. Los datos obtenidos son los que constan a día 31 de Diciembre del año 2009, coincidiendo con el fin del período de estudio.

6.3.2. Datos relativos a los pacientes con hipopituitarismo

- a) Se han utilizado las bases de datos de pacientes de las Consultas de Endocrinología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Hospital Clínico Universitario y Hospital de Conxo) y de la Unidad de Endocrinología del Hospital del Barbanza en las que se atienden prácticamente el 100% de los casos sospechosos o confirmados de hipopituitarismo de esta área sanitaria.
- b) Igualmente se han revisado los archivos de pacientes del Servicio de Admisión del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, donde están codificados por diagnóstico todos los pacientes que han requerido algún ingreso en el área de hospitalización. En una primera fase, fueron seleccionados todos los pacientes que presentaban entre sus códigos de diagnóstico al menos uno indicativo de patología del

área hipotálamo-hipofisaria o de deficiencia hormonal hipofisaria. Los códigos de búsqueda que se emplearon son los que corresponden a los siguientes diagnósticos: 1) panhipopituitarismo, 2) hipopituitarismo, 3) hipotiroidismo, 4) hipogonadismo, 5) hipocortisolismo, 6) diabetes insípida, 7) enanismo hipofisario, 8) trastorno pituitario yatrógeno, 9) otros trastornos hipofisarios y síndromes hipotalámicos y 10) otros trastornos de la glándula hipofisaria anterior. Dichos códigos no implican hipopituitarismo en todos los casos, por lo que en una segunda fase fueron revisadas las historias clínicas de los pacientes, seleccionando los casos verdaderos de hipopituitarismo.

6.3.3 Datos relativos a la mortalidad en nuestros pacientes y en la población de referencia

Los datos relativos a la mortalidad en los pacientes con hipopituitarismo (fecha y causas de la misma), y los datos de mortalidad de la población de Galicia durante el período 2000-2009 por grupos de edad y sexo fueron proporcionados por el *Servicio de Epidemioloxía* de la *Dirección Xeral de Innovación e Xestión de Saúde Pública do Servicio Galego de Saúde*, de la Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia. Los datos se obtuvieron a partir del Registro de Mortalidad y del Censo de Población del Instituto Gallego de Estadística (IGE).

7. MÉTODOS

7.1. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio epidemiológico y observacional en pacientes mayores de 16 años diagnosticados de hipopituitarismo. El estudio abarca un período de tiempo de 10 años, comprendiendo desde el 1 de Enero del año 2.000 hasta el día 31 de Diciembre del año 2.009.

7.2. DIAGNÓSTICO DEL HIPOPITUITARISMO

Algunos de los métodos bioquímicos utilizados para las determinaciones hormonales han cambiado durante los 10 años del período del estudio. Los métodos empleados más recientemente fueron la quimioluminiscencia para la determinación de TSH, T4 libre, prolactina, LH, FSH, GH y cortisol (Immulite 2000 Kits, DPC, Los Angeles, CA) y para la determinación de IGF-1 (Immulite, Euro/DPC, Gwynedd, UK). La testosterona se determinó por RIA (Testosterone, CAC).

El déficit de GH se evaluó previa sustitución de cualquier otro déficit hormonal presente. Los test empleados con más frecuencia en edad pediátrica fueron los test de estimulación con clonidina y L-dopa. En la edad adulta, se utilizaron el test de estimulación con GHRH-GHRP6²¹¹, con glucagón^{212, 213} y la hipoglucemia insulínica. El diagnóstico de GH fue establecido según los criterios aceptados en cada momento²¹⁴. En algún caso, especialmente en pacientes con alteración anatómica de la línea media, se estableció el diagnóstico de déficit de GH por la demostración

de niveles de IGF-I inferiores al rango normal para la edad junto a la presencia de otros déficits hormonales adenohipofisarios ²¹⁵.

El diagnóstico del déficit de ACTH se estableció por la demostración de niveles de cortisol entre las 8:00 y 8:30 de la mañana inferiores a 3 µg/dL junto a niveles simultáneos de ACTH bajos o normales. En aquellos casos con niveles de cortisol entre 3 y 20 µg/dL se realizó un test de estimulación, bien la hipoglucemia insulínica o el test de estímulo con 250 µg de ACTH (Synacthen) ²¹⁶. La presencia de un déficit de ACTH se descartó en presencia de unos niveles de cortisol plasmáticos superiores a 20 µg/dL.

El diagnóstico de déficit de TSH se estableció ante la presencia de concentración sérica de T4 libre inferior al rango normal con niveles de TSH bajos o inapropiadamente normales ²¹⁷.

Se diagnosticó hipogonadismo ante la presencia de niveles inferiores a lo normal de estradiol o testosterona y se consideró como hipogonadotropo en presencia simultánea de niveles bajos de FSH / LH. En mujeres en edad menopáusica se consideró igualmente indicativo de déficit de FSH / LH la presencia de niveles normales o bajos de gonadotrofinas.

El diagnóstico del déficit de ADH o diabetes insípida se sospechó ante la presencia de datos clínicos (poliuria mayor de 3 litros al día, sed y polidipsia) o bioquímicos (orina hipotónica, hipernatremia e hiperosmolaridad plasmática) compatibles. En los casos en los que fue necesario se confirmó mediante el test de deshidratación ²¹⁸.

7.3. DIAGNÓSTICO DE HIPOPITUITARISMO POR DISGENESIA DE TALLO HIPOFISARIO

Este diagnóstico se valoró en todos los casos de hipopituitarismo sin otra causa etiológica conocida. El diagnóstico de disgenesia de tallo hipofisario se basó en las siguientes características radiológicas evaluadas mediante el uso de RM de 1,5 teslas:

- Ausencia del tallo hipofisario o presencia de un tallo hipofisario disgenésico definido por un diámetro transversal inferior a 2 milímetros.
- Presencia simultánea de al menos una de las siguientes características: aplasia o hipoplasia de la adenohipófisis (altura craneo caudal adenohipofisaria inferior a 3 milímetros)²¹⁹ o neurohipófisis ectópica.

7.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1) Pacientes mayores de 16 años con hipopituitarismo por cualquier causa, confirmado y en seguimiento en algún momento del período evaluado, incluyendo tanto los nuevos diagnósticos (casos incidentes) como los realizados previamente al período de evaluación.
- 2) Pacientes con hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario según las características previamente definidas.

7.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1) Para la valoración de la incidencia y la prevalencia se excluyó a aquellos pacientes que aun cumpliendo los criterios de inclusión y siendo atendidos en el Servicio correspondían a otra área sanitaria.
- 2) Pacientes con hipopituitarismo transitorio.

7.6. RECOGIDA DE DATOS

Se revisaron de forma retrospectiva las historias clínicas de los pacientes seleccionados, recogiendo las siguientes variables:

- a) Fecha de nacimiento, sexo, edad al diagnóstico de hipopituitarismo, tiempo de evolución y etiología del mismo.
- b) Características radiológicas tanto en el hipopituitarismo de origen tumoral (tamaño, invasión y agresividad tumoral), como no tumoral.
- c) En las causas tumorales, tratamientos previos: cirugía (número de intervenciones y tipo de abordaje) y radioterapia (tipos, dosis administrada y tiempo transcurrido desde la misma al diagnóstico de la disfunción hormonal).
- d) Función hormonal: déficits hormonales hipofisarios (TSH, ACTH, GH, FSH / LH y ADH), edad al diagnóstico de cada déficit hormonal y tratamientos.
- e) Exploración física: Peso, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de la cintura. Se consideró obesidad la presencia

de un IMC ≥ 30 kg/m² y obesidad visceral la presencia de una circunferencia de la cintura superior a 102 cm en los varones y a 88 cm en las mujeres²²⁰.

f) Presencia de comorbilidades o patologías asociadas, entre ellas:

- Diabetes mellitus y su grado de control metabólico, considerando buen control la presencia de una HbA1c inferior al 7% en la última evaluación.
- Hiperlipemia: definida como aumento de las concentraciones de triglicéridos, colesterol total y LDL y bajas de colesterol HDL o por la indicación de tratamiento hipolipemiente.
- Hipertensión arterial definida por la presencia, en al menos 2 ocasiones en días distintos, de cifras tensionales superiores a 140 / 90 mm Hg (130 / 85 mm Hg en los diabéticos) o por la utilización de tratamiento antihipertensivo.
- Enfermedad cardiovascular, incluyendo cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, ictus cerebral, arteriopatía periférica o cualquier otra enfermedad del corazón y/o vasos sanguíneos.
- Patología respiratoria incluyendo el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipertensión pulmonar.
- Cáncer.

- g) Mortalidad: edad a la que se produce y causas responsables de la misma.

7.7. ESTUDIO GENÉTICO

En los pacientes con hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario se realizó un análisis molecular de los genes *PROP-1*, *Pit-1*, *Lhx4* y *Hesx1* implicados en el desarrollo hipofisario, previo consentimiento informado.

El ADN se extrajo de leucocitos de sangre periférica usando técnicas estándar. Se amplificó por PCR toda la secuencia codificante de los genes *PROP-1*, *Pit-1*, *Hesx1* y *Lhx4* usando cebadores situados en zonas flanqueantes intrón/exón.

El gen *PROP-1* se amplificó en un único fragmento de 3512 pb. La amplificación se realizó en un volumen de 25µL con 200-500mg de ADN, 1,5 mM Cl₂Mg, 0,2 mM de cada dNTP, 0,45 µM de cada cebador (5'-CGAACATTCAGAGACAGAGTCCCAGA-3' y 5'-GAATTCACCATGATCTCCCA-3') y 1,5 U de Taq DNA polimerasa en el tampón proporcionado por el fabricante (Expand High Fidelity PCR System Roche Diagnostic). Las condiciones de amplificación fueron: desnaturalización inicial de 94°C dos minutos, seguido de 40 ciclos de 94°C un minuto, 60°C un minuto y 72°C diez minutos, con una extensión final de 72°C 7 minutos.

Una vez confirmada la eficiencia de la amplificación se purificó el producto y se secuenciaron los tres exones del gen *PROP-1* de forma bidireccional usando cebadores internos específicos diseñados

localmente ²²¹. Para el exón 1: 5'-AGTCAGAGATTCAGGGACAC-3' y 5'-ACACCGGGACGGTCACTT-3'), para el 2: 5'-GACAGGCACATGTGGTCCAG-3' y 5'-AGGCCTGTGTCTGGTGACCA-3') y para el exón 3: 5'-GGGTGTCACCACCTATGTCAA-3' y 5'-GGGGATCACCTTGGAGGTACT -3').

Los seis exones de *Pit-1* se amplificaron de forma independiente usando cebadores previamente descritos ^{222, 223}. La reacción se realizó, según la fórmula estándar, con las siguientes condiciones de amplificación para los exones 1, 2 y 6: 94°C dos minutos de desnaturalización inicial seguido de 35 ciclos de 94°C treinta segundos, 60°C treinta segundos y 72°C cuarenta y cinco segundos, con una extensión final de 72°C y siete minutos. Las condiciones de amplificación de los exones 3, 4 y 5 fueron las mismas, excepto la temperatura de hibridación que fue de 55°C. Una vez confirmada la eficiencia de la amplificación, los productos fueron purificados y se secuenciaron usando los mismos cebadores de la amplificación bidireccional.

Para el análisis del gen *Hesx1*, se amplificó por PCR toda la secuencia y las zonas intrónicas flanqueantes del gen. Para los exones 2, 3 y 4 se utilizaron cebadores y condiciones previamente descritas por Dattani ¹³. Para el exón 1 la técnica descrita fue modificada usándose los siguientes cebadores diseñados localmente: 1S: 5'-GGTGTAGCCATTAGTTGCTAATTAC-3' y 1A: 5'-AGTTTGAATTGAAAC AATTAAGCTGTGGCA-3'. Se utilizó como estrategia de PCR una touchdown con temperaturas de hibridación de 66°C, 63°C y 60°C en 36

ciclos de amplificación, los tiempos de desnaturalización, hibridación fueron de 30 segundos y el de extensión de 45 segundos. Tras confirmar la eficiencia de la amplificación y purificar el producto se secuenciaron los todos los exones usando los cebadores de la PCR. La secuenciación cíclica de realizó bidireccionalmente en todos los fragmentos.

Para el *Lhx4*, se amplificó por PCR toda la secuencia y las zonas intrónicas flanqueantes del gen *Lhx4*. Se utilizaron cebadores y condiciones previamente descritas por Pfaeffle ²²⁴. Tras confirmar la eficiencia de la amplificación y purificar el producto se secuenciaron los todos los exones usando los cebadores de la PCR. La secuenciación cíclica de realizó bidireccionalmente en todos los fragmentos.

7.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

7.8.1 Cálculo de la incidencia y prevalencia

La prevalencia y la incidencia de hipopituitarismo en la población general fueron calculadas según las formulas habituales y referidas a 100.000 habitantes. La prevalencia se calculó al final de período de estudio, es decir, a 31 de diciembre de 2009. La fórmula empleada fue la siguiente, siendo el número de casos con hipopituitarismo los pacientes con dicho diagnóstico vivos en ese momento:

$$\text{Prevalencia} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de casos de hipopituitarismo} \times 100.000 \text{ habitantes}}{\text{n}^\circ \text{ de sujetos en la población de referencia}}$$

La incidencia fue calculada con la siguiente fórmula, y se expresó asociada al tiempo considerado para su cálculo, que fue el período de 10 años que corresponde al período de estudio.

$$\text{Incidencia} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de casos nuevos durante el estudio} \times 100.000 \text{ habitantes}}{\text{n}^\circ \text{ de sujetos en la población de referencia}}$$

7.8.2 Análisis descriptivo

Las variables cualitativas se expresaron como porcentaje (%) y las variables cuantitativas como media, desviación típica y rango. En algún caso en el que la variable analizada mostraba una gran dispersión se utilizó la mediana.

7.8.3 Contraste de variables

En una primera fase las variables fueron analizadas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, para comprobar si se ajustaban a una distribución normal. La hipótesis nula fue que la variable sigue una distribución normal por lo que si el nivel de significación es superior a 0,05 se acepta la normalidad.

En las variables que seguían una distribución normal, los test estadísticos empleados para el contraste de variables fueron el Chi-Cuadrado, para contrastar dos variables cualitativas y el ANOVA de un factor, para contrastar una variable cuantitativa y una cualitativa.

En el caso de las variables no ajustadas a una distribución normal, los test estadísticos empleados fueron el test Exacto de Fisher, para dos variables cualitativas y el test de Kruskal-Wallis, para contrastar una variable cuantitativa y una cualitativa.

En todos los casos se consideró la significación estadística cuando el valor de p fue inferior a 0,05.

7.8.4 Comparación de las tasas de mortalidad en nuestra muestra respecto a la población general.

Dado que la edad y el sexo son dos variables determinantes de la mortalidad, se calcularon las tasas de mortalidad estandarizadas mediante el método indirecto por edad y sexo, empleando como población de referencia la población de Galicia durante el período de estudio 2000-2009. Las edades se agruparon en tres tramos (menos de 45, entre 45 y 64 años y 65 o más años).

El número de muertes esperadas en la población general gallega en el período 2000-2009, se obtuvo calculando las tasas específicas por cada grupo de edad y sexo, y sumando los resultados. Este número de muertes esperadas representan las muertes que cabría esperar si cada uno de los subgrupos de edad-sexo se comportara siguiendo el patrón de la población general de Galicia.

El índice construido mediante la estandarización directa es la *Razón de Mortalidad Estandarizada* (RME)^{225, 226} que es la relación entre los casos observados en la muestra de pacientes y las muertes

esperadas en la población, que adopta el valor 1 para el conjunto de la población de referencia. Por tanto, una RME mayor de 1 indica que la mortalidad en la muestra analizada es superior a la que se esperaría en la población general de Galicia. Este método permitió comparar la mortalidad de la muestra de pacientes con hipopituitarismo con la mortalidad de Galicia.

7.8.5 Análisis estadístico del impacto en la supervivencia

En el presente estudio se ajustaron diferentes modelos de supervivencia: el modelo de Kaplan-Meier ²²⁷ y el modelo de Cox de riesgos proporcionales ^{226, 228} para el estudio de la supervivencia de la muestra de pacientes con hipopituitarismo.

Se consideró como variable de interés el tiempo de seguimiento t_i de cada paciente, es decir, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el fin del seguimiento que coincide con el final del estudio o con la fecha de muerte en el caso de que el paciente hubiera fallecido.

El evento de interés fue la muerte del paciente y aquellos sujetos en los que no se observó dicho evento en el período de estudio se consideraron casos censurados, que fueron tenidos en cuenta como tales en el análisis.

Análisis univariante

El análisis estadístico de Kaplan-Meier permite obtener curvas de supervivencia y estimar la mediana del tiempo de supervivencia para una

determinada muestra de pacientes. Este método obtiene la supervivencia de forma recursiva mediante la siguiente expresión:

$$S(t_i) = \frac{r_i - m_i}{r_i} S(t_{i-1})$$

donde r_i son los individuos a riesgo en el instante i (es decir, aquellos que aún no han muerto) y m_i son los individuos que han presentado el evento (muerte) en el instante de tiempo i . Sin embargo, este método no permite plantear un modelo de regresión para la supervivencia en función de variables explicativas.

Se realizó un análisis univariante en el que se estudiaron las curvas de supervivencia Kaplan-Meier de una serie de variables, para comprobar si se detectaban diferencias en la supervivencia entre las distintas categorías de dichas variables. Por simplicidad, se mostrarán únicamente los datos significativos.

Modelo multivariante

A raíz de los resultados obtenidos en el análisis univariante, se ajustó un modelo de Cox de riesgos proporcionales para valorar conjuntamente la influencia de varios factores pronóstico en la supervivencia. En el modelo, el riesgo o tasa de mortalidad se calcula en función del tiempo y de las variables pronóstico como:

$$\lambda(t, x_1, x_2, \dots, x_p) = \lambda_0(t) e^{b_1 x_1 + b_2 x_2 + \dots + b_p x_p}$$

siendo por tanto el producto de dos componentes, una $\lambda_0(t)$ que depende del tiempo y otra (la exponencial) que depende de las covariables x_1, x_2, \dots, x_p y no depende del tiempo. La $\lambda_0(t)$ es una función no negativa, sin especificar y representa la función de riesgo cuando todas las covariables valen 0, o el riesgo basal cuando no tiene sentido físico que alguna de ellas valga 0. Los parámetros b_1, b_2, \dots, b_p son los parámetros a estimar del modelo mediante la función de verosimilitud parcial introducida por Cox ²²⁸.

Una vez ajustado el modelo multivariante de Cox, y teniendo en cuenta por tanto la presencia de censura, se utilizaron las predicciones del modelo (el “score”) como la variable marcador X para la construcción de las curvas ROC dependientes del tiempo ²²⁹ mediante las correspondientes funciones de Sensibilidad y Especificidad, es decir, para un tiempo fijado t y un punto de corte c :

$$\begin{aligned} \text{Sensibilidad } (c, t) &= p (X > c / T \leq t) \\ \text{Especificidad } (c, t) &= p (X \leq c / T > t) \end{aligned}$$

donde T denota el tiempo de supervivencia. Para cada tiempo t , se calculó el área bajo la curva ROC tiempo-dependiente ($AUC(t)$) y sus correspondientes ICs 95% por el método bootstrap teniendo en cuenta la presencia de censura. El bootstrap es una técnica estadística que consiste en realizar un remuestreo de nuestros datos (es decir considerar muchas combinaciones posibles de la muestra), y es apropiada cuando

no se puede asumir o se desconoce la normalidad de nuestra muestra. El AUC temporal, mide el valor pronóstico del modelo, es decir, la capacidad que tiene el modelo para discriminar entre los pacientes que mueren hasta un tiempo t (que correspondería a la sensibilidad del modelo) de los que sobreviven para un tiempo mayor que ese tiempo t (que correspondería a la especificidad) y esto para cada instante de tiempo t , de ahí que sea un AUC temporal (en función del tiempo) y los intervalos de confianza permiten extrapolar los resultados obtenidos en la población general.

7.8.6 Programa utilizado para el análisis estadístico

El análisis estadístico referido a los estudios de supervivencia fue llevado a cabo con el software estadístico R 2.12.0 (R Development Core Team, 2010) utilizando los paquetes *survival* (para el ajuste de modelos paramétricos de Cox), *survival ROC* (para el cálculo de las curvas ROC tiempo-dependientes) y *boot* (para el cálculo de los intervalos de confianza bootstrap). Estos paquetes se pueden descargar libremente de <http://cran.r-project.org>.

Los análisis estadísticos descriptivos y contraste de hipótesis fueron realizados con el programa SPSS Statistics 17.0 y se consideró un p -valor < 0.05 para la significación estadística.

8. RESULTADOS

8.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL HIPOPITUITARISMO POR TODAS LAS CAUSAS Y POR DISGENESIA DEL TALLO HIPOFISARIO.

Se incluyeron en el estudio un total de 209 pacientes adultos (56,9% mujeres) que cumplían los criterios de inclusión y no los de exclusión. De ellos, 29 fueron excluidos para el cálculo de la incidencia y de la prevalencia del hipopituitarismo al pertenecer a otra área de referencia sanitaria por lo que finalmente, para este objetivo, fueron analizados 180 pacientes.

22 pacientes fueron diagnosticados de hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario. De ellos, 16 pacientes, pertenecían al área de referencia sanitaria estudiada y por tanto fueron los considerados para los cálculos de prevalencia e incidencia de la disgenesia de tallo hipofisario.

8.1.1. Incidencia de hipopituitarismo en la población general.

El diagnóstico de hipopituitarismo se estableció antes del 1 de Enero del año 2000 en 96 pacientes (53,4%). Posteriormente y durante los 10 años del periodo de estudio fueron diagnosticados 84 nuevos casos (46,6%), que representan los casos incidentes. La incidencia fue de 20,7 nuevos casos / 100.000 habitantes en 10 años (2,07 casos /100.000 habitantes y año).

Entre los casos incidentes –aquellos diagnosticados durante el periodo de estudio- el 66,6% fueron mujeres y el 33,4% hombres, representando 2,65 y 1,47 nuevos casos / 100.000 y año, en mujeres y hombres respectivamente, sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0,297$). Los casos incidentes de hipopituitarismo se diagnosticaron antes de los 18 años en el 3,6%; entre los 18 y 40 años en el 24,1% y a partir de los 40 años en el 72,3% de los casos lo que indica que el diagnóstico de hipopituitarismo es más frecuente entre los mayores de 40 años ($p<0,001$).

8.1.2. Prevalencia de hipopituitarismo en la población general.

La prevalencia de hipopituitarismo se evaluó al final del período de estudio. Dado que de los 180 pacientes con hipopituitarismo del área sanitaria 27 fallecieron durante el estudio, el número final de pacientes afectados vivos fue de 153.

La prevalencia global fue de 37,5 casos por 100.000 habitantes. El 57,5% de ellos (88) fueron mujeres y el 42,5% (65) hombres, con una prevalencia por sexos de 41,6 casos y de 33,5 casos por 100.000 habitantes en mujeres y hombres respectivamente, diferencia que no fue estadísticamente significativa ($p=0,1$).

La distribución por edades al diagnóstico fue la siguiente: el 17% fueron diagnosticados antes de los 18 años, 25,5% entre los 18 y 40 años y el 57,5% a edades superiores a los 40 años.

8.1.3. Incidencia de hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario en la población general.

Durante el período del estudio se diagnosticaron 2 casos de hipopituitarismo por disgenesia del tallo hipofisario, siendo su incidencia de 0,5 casos por millón de habitantes y año. Un caso se diagnóstico antes de los 18 años y otro entre los 18 y 40 años.

8.1.4. Prevalencia de hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario en la población general.

Ninguno de los 16 pacientes afectados falleció durante el periodo de estudio por lo que la prevalencia fue de 3,95 casos por cada 100.000 habitantes en la población general. De ellos, el 62,5% eran mujeres (10 casos) y el 37,5% (6 casos) hombres. La prevalencia por sexos fue de 4,74 casos y de 3,1 casos por 100.000 para mujeres y hombres respectivamente, diferencia no significativa ($p=0,49$).

La edad al diagnóstico fue inferior a los 18 años en el 87,5% y entre los 18 y 40 años en el 12,5%.

8.2. CARACTERÍSTICAS DEMÓGRAFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON HIPOPITUITARISMO.

Para la descripción demográfica y clínica se han considerado todos los casos de hipopituitarismo (209) incluyendo todos los casos (22) de disgenesia de tallo hipofisario atendidos en el Complejo Hospitalario

Universitario de Santiago de Compostela y en el Hospital de Barbanza y no solo aquellos pertenecientes al área sanitaria de referencia.

El tiempo medio de seguimiento fue de 13,2 años (DS 10,1, rango 4 meses-61 años), y la mediana de 10,5 años.

8.2.1. Edad al diagnóstico.

8.2.1.1. Grupo completo de hipopituitarismo.

El 56,9% de los pacientes fueron mujeres. La edad media al diagnóstico fue de 44,1 años (DS 21,8, rango 2-82 años). El 16,7% fue diagnosticado antes de los 18 años de edad, el 24,4% entre los 18 y los 40 años de edad y el 58,9% después de los 40 años.

8.2.1.2. Grupo de hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario.

La disgenesia de tallo hipofisario representó el 10,5% del total de los pacientes con hipopituitarismo. El 63,6 % fueron mujeres, sin diferencias significativas en función del sexo ($p=0,5$). El 90,9% fue diagnosticado antes de los 18 años y el 9,1% entre los 18 y 40 años. La edad media al diagnóstico fue de 8,3 años (DS 6,9, rango 2-28), significativamente inferior que en los pacientes con hipopituitarismo por cualquier otra causa [8,3 años (DS 6,9) vs 48,2 (DS 18,9), $p<0,0001$].

8.2.2 Etiología del hipopituitarismo

Las causas del hipopituitarismo se detallan en la tabla 3.

Tabla 3. Etiología del hipopituitarismo en el grupo de pacientes con hipopituitarismo (n=209)

		n	%
Tumor hipofisario	Adenoma	95	45,7
	Metástasis	1	0,48
Tumor paraselar	Cordoma	1	0,48
	Craneofaringioma	13	6,2
	Estesioneuroblastoma de seno esfenoidal	1	0,48
	Meningioma	5	2,4
Silla turca vacía primaria		23	11
Síndrome de Kallman		7	3,3
Enfermedad infiltrativa		11	5,3
Apoplejía hipofisaria		4	1,9
Disgenesia de tallo hipofisario		22	10,5
Traumatismo craneoencefálico		3	1,4
Idiopática		22	10,5
Sin datos		1	0,48

8.2.2.1. Etiología tumoral: Tumores del área selar

Los tumores del área selar fueron la causa más frecuente de hipopituitarismo en nuestra serie afectando al 55,5% (116) de los pacientes (gráfico 1).

a) Adenomas hipofisarios

Los adenomas hipofisarios representaron el 82% de los tumores del área selar y fueron la causa del hipopituitarismo en el 45,5% (95) del total de los casos. Entre los adenomas hipofisarios, el 55,8% (53 casos) superaban los 4 cm de diámetro máximo; 85,3% (81 casos) presentaban crecimiento supraselar con defectos visuales en la campimetría y el 36,8% (35 casos) extensión paraselar. El 63,1% de los adenomas hipofisarios (60 casos) fueron agresivos, con un tamaño tumoral superior a 4 cm y al menos dos extensiones locales.

El 54,7% (52 casos) fueron tumores no funcionantes; 25,3% (24 casos) fueron productores de GH y 7,4% (7 casos) de ACTH, entre ellos el porcentaje de curación al final del periodo de estudio fue respectivamente de 41,6% (10 casos) y del 100%.

El 87,3% (83) de los pacientes con adenoma hipofisario fue tratado quirúrgicamente, el 22,1% (21) en mas de una ocasión. El 61% (58) fueron tratados con radioterapia: el 56,9% mediante radioterapia convencional; el 34,5% con radioterapia estereotáxica fraccionada y el 8,6% mediante radiocirugía. En el 80,4% de los casos, la radioterapia se completó antes del año 2000.

b) Otros tumores del área selar

Del resto de tumores del área selar (21), la mayoría (13) fueron craneofaringiomas, representando la causa del hipopituitarismo en el

6,2% del total de la serie. En 5 casos (2,4% de los casos de hipopituitarismo) se diagnosticó un meningioma. Los casos restantes fueron una metástasis hipofisaria, un cordoma y un estesonuroblastoma del seno esfenoidal (tabla 3).

8.2.2.2. Etiología no tumoral

En lo que respecta a las causas no tumorales, la mayor parte fueron debidas a una silla turca vacía (23 casos, 11%), disgenesia de tallo hipofisario (22 casos, 10,5%) o a causa idiopática (22 casos, 10,5%).

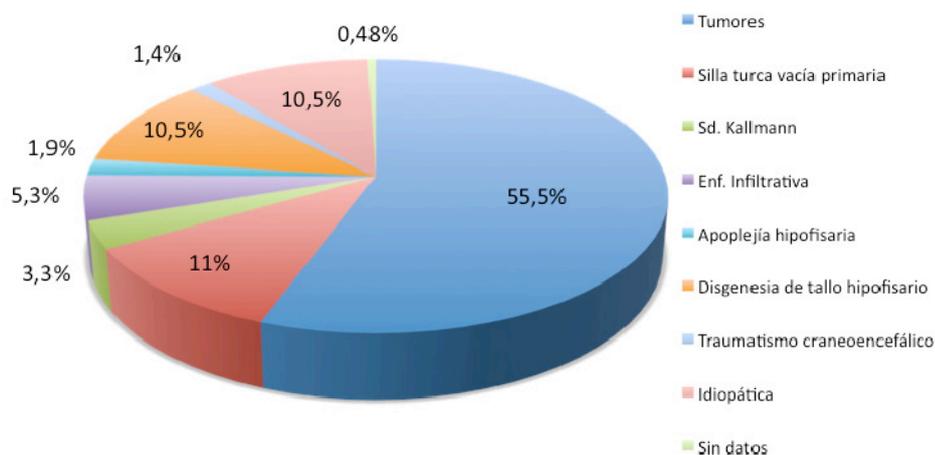


Gráfico 1. Frecuencia de las causas de hipopituitarismo

8.2.3 Deficiencias hormonales

8.2.3.1. Grupo completo de hipopituitarismo

El 80,4% de los pacientes (168) presentaron un déficit de FSH y/o de LH que se diagnosticó a una edad media de 48,8 años (DS 19,2, rango

13-81). De ellos, 86 pacientes (51,2%) recibieron tratamiento hormonal sustitutivo. La edad avanzada fue el principal motivo (83,9%) para no indicar tratamiento sustitutivo en los casos restantes.

El 72,2% de los pacientes (151) presentaron un déficit de TSH, con hipotiroidismo secundario que se diagnosticó a una edad media de 48,4 años (DS 19,6, rango 5-81). Todos recibieron tratamiento con levotiroxina siendo la dosis media de 102,1 µg (DS 50,4, rango 25-250).

El 60,3% (126 pacientes) presentaron déficit de ACTH, diagnosticado a una edad media 50 años (DS 18,8, rango 7-81). El déficit de ACTH fue sustituido en todos los casos con una dosis media de hidrocortisona de 25,7 mg (DS 5,1, rango 10-30). La dosis de hidrocortisona fue superior a 20 mg al día en el 62,7% de los casos (79 pacientes). El 54% (68 casos) fueron tratados con dosis de 30 mg al día y el 8,7% (11 casos) con 25 mg /diarios.

El 60,3% de los pacientes (126) presentó un déficit de GH que se diagnosticó a una edad media de 45,1 años (DS 23,7, rango 2-81). El 30,9% de ellos (39 pacientes) recibió tratamiento sustitutivo. Los restantes casos no fueron tratados por la ausencia de criterios para la indicación de tratamiento sustitutivo, fundamentalmente la edad.

Por último, el déficit de ADH, fue detectado en 41 casos (19,6%) a una edad media de 34,8 años (DS 20, rango 2-71). Todos los casos recibieron tratamiento con desmopresina.

Los déficits hormonales fueron de carácter progresivo, desarrollando nuevos déficits durante el tiempo de seguimiento en el 22% de los casos

(46 pacientes). El tiempo medio transcurrido entre el primer y el último déficit hormonal detectado fue 2,5 años (DS 6,85, rango 1-51 años). El grado de hipopituitarismo, considerado como número de ejes deficitarios al diagnóstico y en la evaluación final se detalla en la tabla 4 y en el gráfico 2.

Tabla 4. Déficit hormonales al diagnóstico y en la última evaluación en el grupo completo de pacientes con hipopituitarismo

	209 pacientes	
	Al diagnóstico	Última evaluación
1 eje deficitario	80 (38,3%)	44 (21,1%)
2 ejes deficitarios	29 (13,9%)	33 (15,8%)
3 ejes deficitarios	30 (14,4%)	39 (18,7%)
4 ejes deficitarios	58 (27,8%)	76 (36,4%)
5 ejes deficitarios	12 (5,7%)	17 (8,1%)

8.2.3.2. Grupo hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario

El 100% de los pacientes con disgenesia de tallo hipofisario presentó un déficit de GH. La edad media al diagnóstico fue de 11,3 años (DS 9,1, rango 2-38) y 20 pacientes (90,9%) recibieron tratamiento sustitutivo.

El segundo déficit hormonal por frecuencia fue la TSH, presente en 18 pacientes (81,8%). La edad media al diagnóstico fue de 16,4 años (DS 9,2, rango 5-33). Todos los pacientes recibieron tratamiento con levotiroxina con una dosis media de 87,8 µg/día (DS 65,6).

17 pacientes (77,3%) presentaron un déficit de gonadotrofinas, que fue diagnosticado a una edad media de 17 años (DS 4, rango 3-28), todos

ellos recibieron tratamiento sustitutivo.

El déficit de ACTH se diagnóstico en 12 pacientes (54,5%) a una edad media de 16,6 años (DS 5,9, rango 10-33). Todos recibieron tratamiento con una dosis media de hidrocortisona, 21,8 mg/día (DS 4,6), que fue superior a 20 mg/día en 3 casos (13,6%).

5 pacientes presentaron déficit de ADH (22,7%), siendo la edad media al diagnóstico de 11,8 años (DS 10,3, rango 3-28). Todos recibieron tratamiento sustitutivo.

Los déficits hormonales en los pacientes con hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario fueron progresivos en 19 pacientes (86,3%). En la última evaluación todos los pacientes presentaron déficit hipofisario múltiple. El grado de hipopituitarismo, considerado como número de ejes deficitarios al diagnóstico y en la evaluación final se detalla en la tabla 5 y en el gráfico 2.

Tabla 5. Déficit hormonales al diagnóstico y en la última evaluación en el grupo de pacientes con hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario

	22 pacientes	
	Al diagnóstico	Última evaluación
1 eje deficitario	18 (81,8%)	0
2 ejes deficitarios	1 (4,5%)	6 (18,2%)
3 ejes deficitarios	2 (9,1%)	4 (27,3%)
4 ejes deficitarios	1 (4,5%)	10 (45,4%)
5 ejes deficitarios	0	2 (9,1%)

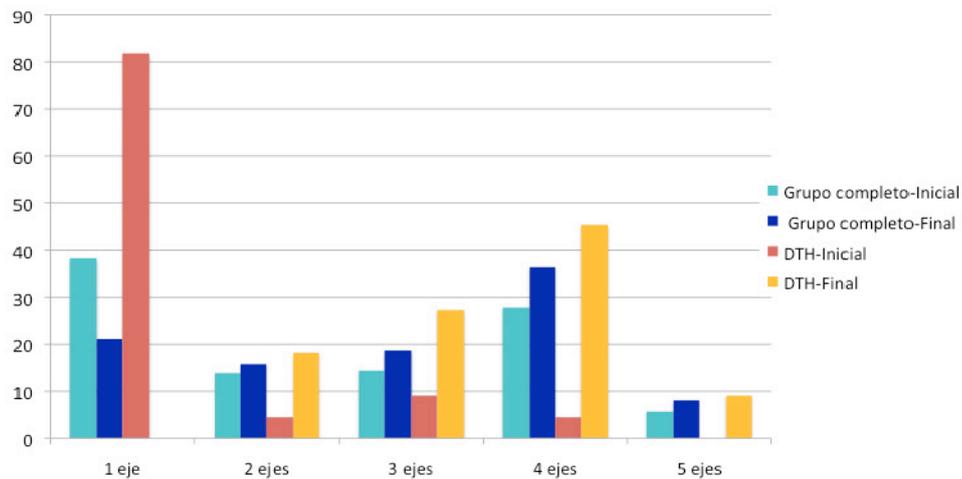


Gráfico 2. Número de ejes deficitarios al diagnóstico y en la última evaluación en los pacientes con hipopituitarismo y en los pacientes con disgenesia de tallo hipofisario (DTH).

8.2.3.3. Déficit hormonal del hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario vs otras causas.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grado de hipopituitarismo entre los pacientes con disgenesia de tallo hipofisario y aquellos con hipopituitarismo por cualquier otra causa ($p=0,154$). En el grupo completo, la progresión de nuevos déficits hormonales se produjo en el 22% de los pacientes. Sin embargo, los déficits hormonales fueron progresivos con más frecuencia en los pacientes con disgenesia de tallo hipofisario (86,3%), que en los pacientes con hipopituitarismo por cualquier otra causa (13,9%) ($p<0,0001$). De forma paralela el tiempo de progresión del déficit fue también significativamente mayor en los casos de disgenesia de tallo

hipofisario (media de 11,05 años, DS 7,6) que en el resto de pacientes (media de 1,5 años, DS 6) ($p < 0,0001$). Sin embargo, no se detectaron diferencias significativas en el tiempo medio de seguimiento en ambos grupos (pacientes con disgenesia de tallo hipofisario: media 13,50 años, DS 10,8 y en los pacientes con hipopituitarismo por causa distinta a la disgenesia de tallo hipofisario: media 13,2 años, DS 10,8, $p = 0,36$).

La frecuencia de cada déficit hormonal, su edad al diagnóstico y el tratamiento recibido en pacientes con disgenesia de tallo hipofisario y con hipopituitarismo de otra etiología se representa en la tabla 6 y en el gráfico 3. Los pacientes con hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario se diagnosticaron a una edad más temprana. El déficit de FSH / LH se sustituyó con más frecuencia en los casos de disgenesia de tallo hipofisario que en el resto de pacientes con hipopituitarismo. La dosis media de hidrocortisona en los pacientes con déficit de ACTH fue también significativamente menor en el primer grupo.

Tabla 6. Prevalencia de cada déficit hormonal, edad media al diagnóstico y tratamiento recibido según el diagnóstico de hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario (DTH) o hipopituitarismo por cualquier otra causa (No DTH)

	DTH	No DTH	p
Déficit de GH	22 (100%)	104 (56,2%)	<0,0001
Edad déficit GH	11,3 ± 9,1	52,2 ± 19,3	<0,0001
Tratamiento con GH	20 (90,9%)	19 (17,4%)	0,89
Déficit de TSH	18 (81,8%)	133 (71,1%)	0,29
Edad déficit TSH	16,4 ± 9,2	57,2 ± 16,3	<0,0001
Dosis T4 (µg/día)	87,8 ± 65,6	104,2 ± 47,8	0,197
Déficit de ACTH	12 (54,5%)	114 (61%)	0,56
Edad déficit ACTH	16,6 ± 5,9	53,5 ± 16,1	<0,0001
Dosis hidrocortisona en mg / día.	21,8 ± 4,6	26,5 ± 5	0,007
Dosis hidrocortisona superior a 20 mg/día (%)	3 (13,6%)	76 (67,8%)	0,85
Déficit FSH/LH	17 (77,3%)	151 (80,7%)	0,69
Edad déficit FSH/LH	17 ± 4,4	52,4 ± 16,7	<0,0001
Tratamiento con esteroides gonadales	17 (100%)	69 (45,7%)	0,002
Déficit de ADH	5 (22,7%)	36 (19,4%)	0,7
Edad déficit ADH	11,8 ± 10,3	38 ± 18,9	0,005

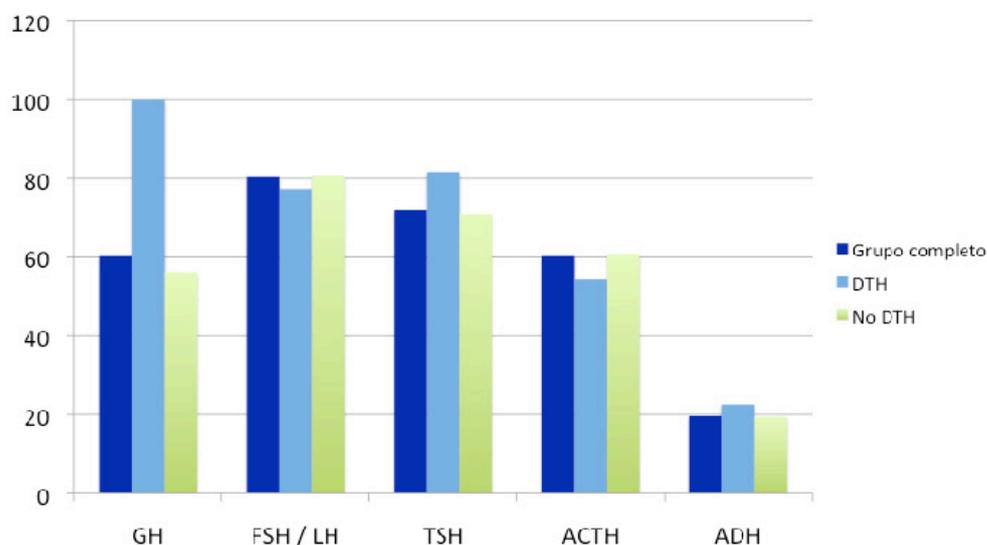


Gráfico 3. Frecuencia de cada déficit hormonal en el grupo completo de pacientes con hipopituitarismo, con disgenesia de tallo hipofisario e hipopituitarismo por otras causas.

8.2.4. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades

8.2.4.1. Grupo completo de hipopituitarismo

El 44,8% de los casos en los que se evaluó (79 pacientes de 176) presentaron obesidad con un IMC (kg/m^2) igual o superior a 30. El IMC medio del grupo completo fue de 29,7 (DS 5,5, rango 10-50). En 47 de 83 pacientes (56,6%), la circunferencia de la cintura (cm) fue superior a 88 en las mujeres y a 102 en los varones, siendo la media de 92,5 (DS 14,4, rango 63-132) en las mujeres y de 104,3 (DS 13,4, rango 79-137) en los hombres.

El 15,4% (32 pacientes de 207) fueron diabéticos, de los cuales 19 (el 59,3%) tenían un buen control metabólico. La frecuencia de

hipertensión arterial y de hiperlipemia fue del 34,3% (71 pacientes) y del 38,8% (80 pacientes) respectivamente.

34 pacientes (16,9%) tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular, 5 pacientes (2,5%) patología respiratoria crónica y 10 (4,8%) enfermedad cerebrovascular y 15 pacientes (7,2%) de cáncer. Entre ellos cáncer de mama (4 casos), hematológico (4 casos), colon (3 casos), pulmón (2 casos), páncreas (1 caso) y cerebeloso (1 caso).

8.2.4.2. Grupo de hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario

El IMC medio de éste grupo de pacientes fue de $27,6 \pm 5,1$ y 6 pacientes (27,3%) presentaron obesidad con un IMC igual o superior a 30. En 6 de 17 pacientes (35,3%) la circunferencia de la cintura fue superior a 88 y 102 en mujeres y varones, respectivamente, siendo la media de 87,3 (DS 11,6, rango 63-107) en las mujeres y de 92 (DS 12,2, rango 80-112) en los varones.

2 pacientes (9,1%) presentaron dislipemia. No se detectó ningún otro factor de riesgo ni comorbilidad asociada.

8.2.4.3. Hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario vs hipopituitarismo por cualquier otra causa.

El IMC y la circunferencia de la cintura también fueron significativamente inferiores en el grupo con disgenesia de tallo hipofisario, tanto en hombres como en mujeres, aunque no hubo diferencias en la prevalencia de obesidad (tabla 7).

La prevalencia de diabetes, hipertensión arterial, dislipemia y enfermedad cardiovascular fue significativamente más baja en los pacientes con hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario que en aquellos con hipopituitarismo por cualquier otra causa (tabla 7).

Tabla 7. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades según el diagnóstico de hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario (DTH) o hipopituitarismo por cualquier otra causa (no DTH)

	DTH	No DTH	p
Peso (kg)	73,9 ± 20,2	81,3 ± 18	0,8
IMC	27,6 ± 5,1	30 ± 5,5	0,05
IMC >30 (%)	6 (27,3%)	73 (47,4%)	0,07
Circunferencia de cintura: hombres.	92 ± 11,2	106,2 ± 12,8	0,018
Circunferencia de cintura: mujeres.	87,3 ± 11,6	94,4 ± 15	
Diabetes	0	32 (17,3%)	0,03
HTA	0	71 (38,4%)	<0,0001
Dislipemia	2 (9,1%)	78 (42,4%)	0,003
Enf. Cardiovascular	0	34 (19%)	0,025
Enf. Respiratoria crónica	0	5 (2,8%)	0,43
Enf. Cerebrovascular	0	10 (5,4%)	0,289
Cáncer	0	15 (8%)	0,17

8.2.5. Análisis molecular y hallazgos radiológicos en los pacientes con hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario. Relación con las deficiencias hormonales.

Entre los pacientes con disgenesia de tallo hipofisario, el tallo hipofisario no fue visible en 20 casos (90,9%) y era disgenésico en dos

(9,1%). 21 pacientes (95,4%) presentaron aplasia o hipoplasia adenohipofisaria y en 21 pacientes (95,4%) la neurohipófisis estaba localizada de forma ectópica.

El estudio genético únicamente detectó una mutación 301-302delAG en *PROP-1* en homocigosis en una paciente con panhipopituitarismo junto a aplasia de la adenohipófisis, ausencia de visualización de tallo hipofisario y neurohipófisis ectópica (tabla 8, figuras 4 y 5).

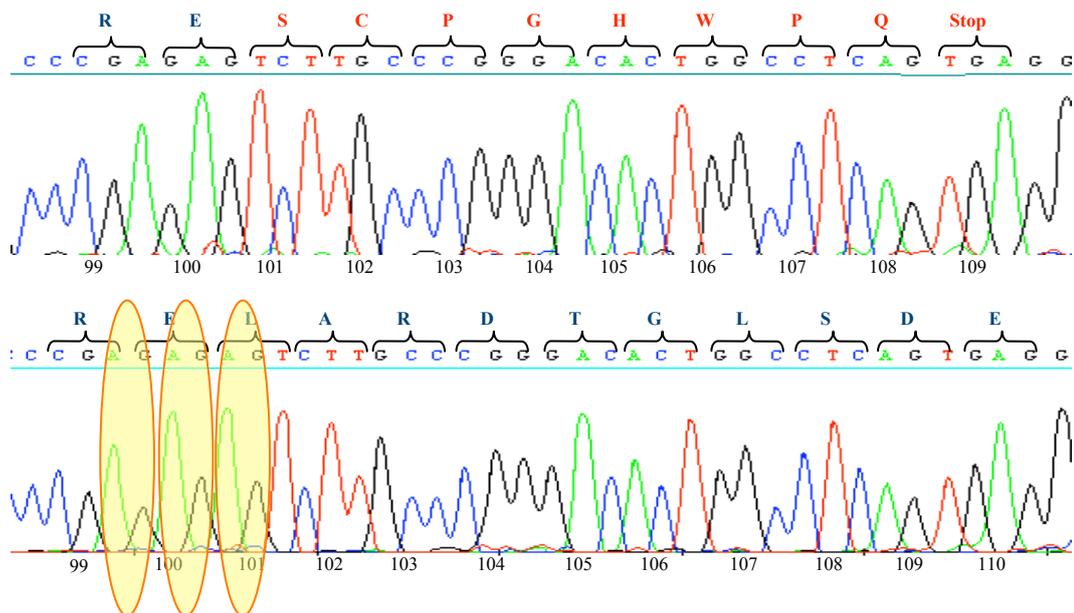


Figura 4. En la parte superior de la imagen, paciente homocigoto 301-302delAG. En la parte inferior, secuencia normal donde se señalan los nucleótidos que pueden estar deletados.

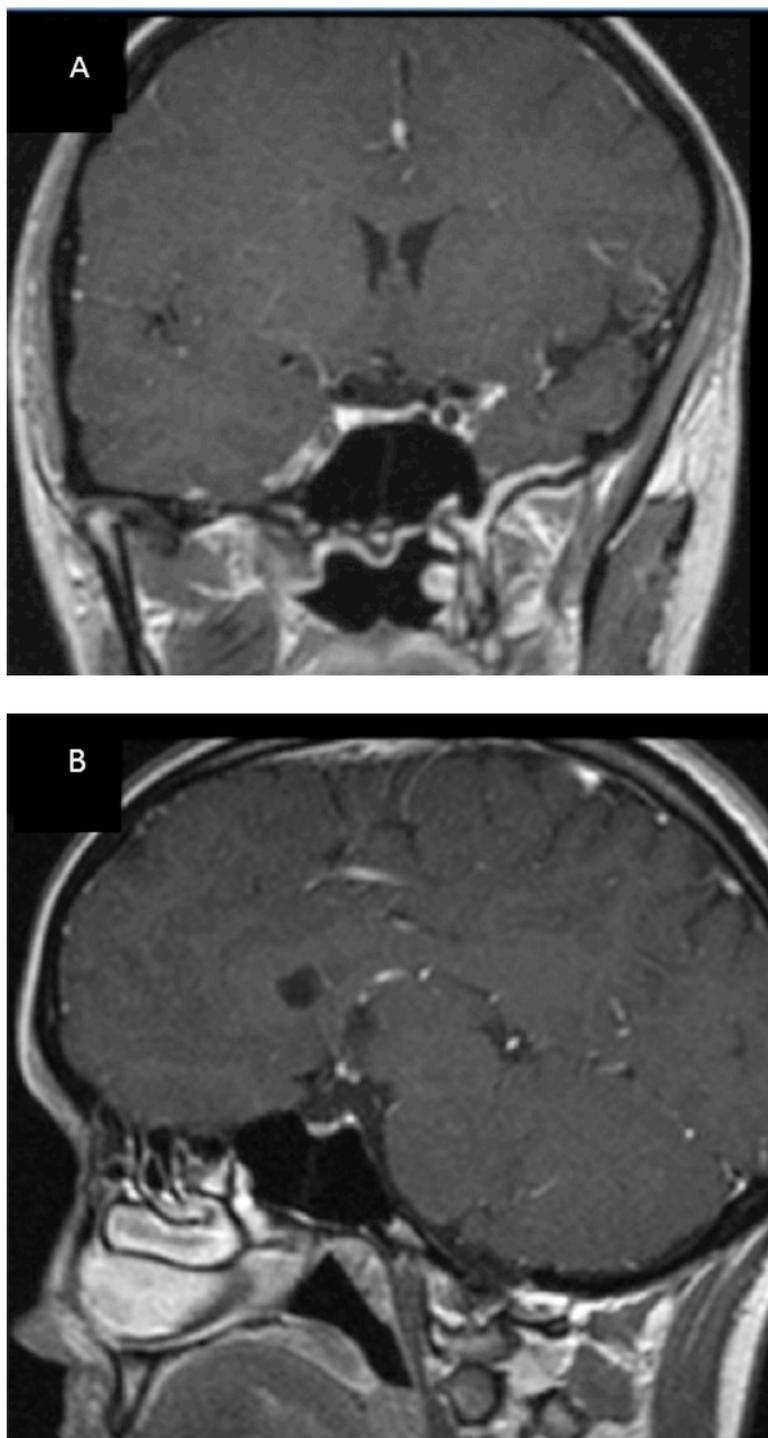


Figura 5. Imagen de RM, A (corte coronal) y B (corte sagital) en la que se observa una hipoplasia de la adenohipófisis, ausencia del tallo hipofisario y neurohipófisis ectópica.

La tabla 8 resume los déficits hormonales que presentaron los 22 pacientes con disgenesia de tallo hipofisario, los hallazgos anatómicos evidentes en las imágenes de resonancia magnética y los resultados del análisis molecular.

Tabla 8. Deficiencias hormonales, alteraciones anatómicas y análisis genético en los pacientes con hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario

Paciente	Déficit hormonal	Alt. anatómica	Mutación
1	GH, TSH, FSH/LH, ACTH, ADH	AHA-ATH-NE	No
2	GH, TSH, FSH/LH, ACTH, ADH	AHA-ATH-NE	No
3	GH, TSH, FSH/LH, ACTH	AHA-ATH-NE	PROP-1
4	GH, TSH, FSH/LH, ACTH	AHA-ATH-NE	No
5	GH, TSH, FSH/LH, ACTH	AHA-TE-NE	No
6	GH, TSH, FSH/LH, ACTH	AHA-ATH-NE	No
7	GH, TSH, FSH/LH, ACTH	ATH-NE	No
8	GH, TSH, FSH/LH, ACTH	AHA-ATH-NE	No
9	GH, TSH, FSH/LH, ACTH	AHA-ATH	No
10	GH, TSH, FSH/LH, ACTH	AHA-ATH-NE	No
11	GH, TSH, FSH/LH, ACTH	AHA-ATH-NE	No
12	GH, TSH, FSH/LH, ADH	AHA-ATH-NE	No
13	GH, TSH, FSH/LH	AHA-ATH-NE	No
14	GH, TSH, FSH/LH	AHA-TE-NE	No
15	GH, TSH, FSH/LH	AHA-ATH-NE	No
16	GH, TSH, FSH/LH	AHA-ATH-NE	No
17	GH, TSH	AHA-ATH-NE	No
18	GH, TSH	AHA-ATH-NE	No
19	GH, FSH/LH	AHA-ATH-NE	No
20	GH, ACTH	AHA-ATH-NE	No
21	GH, ADH	AHA-ATH-NE	No
22	GH, ADH	AHA-ATH-NE	No

AHA: adenohipófisis aplásica o hipoplásica; ATH: ausencia de tallo hipofisario; TE: tallo hipofisario estrecho (<2 mms); NE: neurohipófisis ectópica.

No se detectó una asociación estadísticamente significativa entre el grado de hipopituitarismo, considerado como número de ejes afectados y la visibilidad del tallo hipofisario ($p=0,9$) y la presencia o no de mutaciones en *PROP-1* ($p=0,5$).

8.3 PACIENTES FALLECIDOS DURANTE EL PERÍODO DEL ESTUDIO:

32 pacientes (15,3%) fallecieron durante el período del estudio, de ellos el 46,9% eran mujeres. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad en función del sexo ($p=0,21$).

En el grupo de pacientes fallecidos el diagnóstico de hipopituitarismo se realizó antes de los 18 años en dos casos (6,2%); entre los 18 y 40 años en 5 casos (15,6%) y por encima de los 40 años en 25 casos (78,1%). Globalmente la edad media al diagnóstico de hipopituitarismo en este grupo de pacientes fue de 53,5 años (DS 18,9), significativamente mayor que en el grupo de pacientes vivos al final de estudio (edad media 42,4 años, DS 21,9, $p=0,008$). El tiempo medio de evolución del hipopituitarismo entre los pacientes fallecidos fue de 10,8 años (DS 11,4, rango 4 meses-48 años, mediana 8 años) y la edad media al fallecimiento fue de 65 años (DS 16, rango 24-89, mediana 67,5 años).

8.3.1 Etiología de hipopituitarismo en el grupo fallecido

En 19 pacientes (59,4%) el hipopituitarismo fue a consecuencia de un tumor del área selar, de carácter agresivo en 14 de ellos (73,7%). Sin embargo no se encontró una relación estadísticamente significativa entre la mortalidad y las características de agresividad tumoral ($p=0,56$).

Dieciséis de 19 pacientes (84,2%) habían sido intervenidos quirúrgicamente, 6 en dos ocasiones. Quince pacientes (78,9%) fueron radiados, 12 con radioterapia convencional, 1 con radioterapia estereotáxica fraccionada y 2 con radiocirugía. La radioterapia se asoció de forma significativa con la mortalidad ($p=0,02$).

De las diversas causas específicas de hipopituitarismo, la acromegalia fue la única que se relacionó significativamente con la mortalidad ($p=0,033$). Por el contrario, el diagnóstico de hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario se relacionó con menos mortalidad ($p=0,035$), ya que ningún paciente con hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario falleció durante el período de estudio.

Las causas de hipopituitarismo en este grupo de pacientes fallecidos en el seguimiento se indican en la tabla 9.

Tabla 9. Causas de hipopituitarismo en los pacientes fallecidos.

		N	%
Tumor hipofisario	Adenoma	15	46,8
Tumor paraselar	Craneofaringioma	4	12,5
Silla turca vacía primaria		4	12,5
Enfermedad infiltrativa		2	6,3
Traumatismo craneoencefálico		1	3,1
Idiopática		5	15,6
Sin datos		1	3,1

8.3.2 Deficiencias hormonales en el grupo de pacientes fallecidos

Entre los pacientes fallecidos el grado de hipopituitarismo no fue significativamente diferente al de los pacientes que sobrevivieron ($p=0,88$). Seis pacientes (18,7%) presentaron afectación de 1 o 2 ejes, 8 pacientes (25%) de 3 o 4 ejes y 4 pacientes (12,5%) presentaban afectación de 5 ejes hormonales.

La frecuencia de cada déficit, la edad al diagnóstico y el tratamiento en pacientes fallecidos y vivos al final del estudio se detalla en la tabla 10. En comparación con los pacientes que sobrevivieron los pacientes fallecidos recibieron dosis superiores de levotiroxina para tratar el déficit de TSH ($p= 0,002$) y el déficit de FSH/LH fue diagnosticado a una edad más temprana ($p= 0,03$).

Tabla 10. Déficit hormonales en pacientes fallecidos y pacientes vivos al final de estudio

	Grupo fallecido	Grupo no fallecido	p
Déficit de TSH	24 (75%)	127 (71,8%)	0,7
Edad déficit de TSH	55,42 ± 17,4	47,1 ± 19,7	0,06
Tratamiento con T4 (µg/día)	131,5 ± 60,4	96,5 ± 46,4	0,002
Déficit de ACTH	21 (65,6%)	105 (59,3%)	0,5
Edad déficit de ACTH	53,9 ± 17,3	49,2 ± 19,1	0,3
Tratamiento con hidrocortisona (mg/día)	26,4 ± 4,8	25,6 ± 5,2	0,52
Dosis hidrocortisona >20 mg/día	14 (66,6%)	65 (61,9%)	0,51
Déficit de GH	16 (50%)	110 (62,9%)	0,17
Edad déficit de GH	50,1 ± 23,3	44,45 ± 23,7	0,37
Tratamiento con GH	2 (12,5%)	37 (33,6%)	0,39
Déficit de FSH/LH	26 (81,3%)	142 (80,2%)	0,9
Edad déficit FSH/LH	56,5 ± 16,1	47,4 ± 19,4	0,03
Tratamiento con esteroides gonadales	11 (42,3%)	75 (52,8%)	0,59
Déficit ADH	7 (21,9%)	34 (19,3%)	0,74
Edad déficit ADH	37,8 ± 23,7	34,2 ± 19,5	0,66
Progresión del déficit	5 (15,6%)	41 (23,2%)	0,34

8.3.3 Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y otras comorbilidades en los pacientes fallecidos

Los pacientes fallecidos presentaron un IMC medio mas elevado ($p = 0,04$), mayor circunferencia de cintura en los varones ($p = 0,032$), mayor prevalencia de diabetes ($p = 0,03$), peor control metabólico ($p = 0,026$) y mayor prevalencia de cáncer ($p < 0,0001$). La prevalencia de cada factor de riesgo cardiovascular se detalla en la tabla 11.

Tabla 11. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y otras comorbilidades en los pacientes fallecidos

	Grupo mortalidad	No mortalidad	p
Obesidad	10 (66,6%)	69 (42,8%)	0,07
IMC	32,4 ± 6,8	29,4 ± 5,3	0,04
Circunferencia cintura: hombres	120,5 ± 23,3	103,5 ± 12,7	0,032
Circunferencia cintura: mujeres	-	92,5 ± 14,4	NA
Diabetes	9 (28,1%)	23 (13,1%)	0,03
Buen control metabólico: HbA1c inferior a 7%.	3 (33,3%)	16 (69,6%)	0,026
HTA	11 (34,4%)	60 (34,3%)	0,99
Dislipemia	8 (25%)	72 (41,4%)	0,08
Enf. cardiovascular	3 (10,7%)	31 (17,9%)	0,35
Enf. Respiratoria crónica	2 (6,7%)	3 (1,75%)	0,11
Enf. Cerebrovascular	2 (6,3%)	8 (4,6%)	0,69
Cáncer	7 (21,8%)	8 (4,5%)	<0,0001

NA: no aplicable

8.3.4. Causas de mortalidad en los pacientes fallecidos

La enfermedad cardiovascular fue la causa más frecuente de muerte afectando a 15 pacientes (46,8%), 9 pacientes (28,1%) fallecieron a causa de infecciones, 5 (15,6%) por enfermedades malignas y 3 (9,4%) por enfermedad cerebrovascular.

8.3.5. Comparación de las tasas de mortalidad con las de la población general de referencia

La RME (razón de mortalidad estandarizada) para los pacientes con hipopituitarismo de esta serie con respecto a la población general fue de 8,05. Separando por grupos de edad, la mayor razón de mortalidad estandarizada observada ocurrió en los pacientes de menos de 45 años al diagnóstico (RME 84,93), seguida por aquellos diagnosticados entre 45 y 64 años (RME 28,75) y por último por los mayores de 65 años al diagnóstico (RME 5,26).

Al evaluar por sexo, la razón de mortalidad estandarizada fue ligeramente mayor para los hombres que para las mujeres (RME en hombres 8,92, RME en mujeres 7,34). Al separar por edad y sexo, la mayor razón de mortalidad estandarizada la presentaron los varones de menos de 45 años, en los que se detectó una RME de 129,5. Entre los hombres la RME fue de 25,9 entre los 45 y los 64 años y de 4,77 en los mayores de 65 años. Entre las mujeres no hubo ningún fallecimiento en el grupo de menores de 45 años; la RME fue de 40,27 entre los 45 y los 64 años y de 5,7 en las mayores de 65 años (tabla 12).

Analizando según la causa de mortalidad, la razón de mortalidad estandarizada para causas de origen vascular fue 29,7, para las causas de origen infeccioso de 8182,6, y para las causas de origen tumoral de 12,9. Al evaluar por separado las causas vasculares, la razón de mortalidad estandarizada para las causas cardiovasculares es de 27,5 y para las enfermedades cerebrovasculares de 46,88.

Tabla 12. Razón de mortalidad estandarizada según la edad y el sexo

	Grupo total	Varones	Mujeres
<45 años	84,93	129,5	NA
45-64 años	28,75	25,9	40,27
>65 años	5,26	4,77	5,7
Total	8,05	8,92	7,34

NA: no aplicable

Se detectó una asociación estadísticamente significativa entre la probabilidad de muerte de origen vascular con la radioterapia previa ($p=0,04$), el diagnóstico de acromegalia ($p=0,01$) y con la circunferencia de la cintura ($p=0,009$). Cuando se evaluó por separado las causas vasculares, la mortalidad de causa cardiovascular se relacionó con la acromegalia, la radioterapia previa, la circunferencia de la cintura y la dislipemia, mientras que la asociación con todas estas variables se perdió en la mortalidad por enfermedad cerebrovascular. La mortalidad cerebrovascular únicamente se relacionó con el déficit de ADH ($p=0,036$).

La mortalidad de causa infecciosa se relacionó de forma significativa con el diagnóstico previo de enfermedad respiratoria crónica ($p < 0,0001$), cáncer ($p = 0,007$) y con la dosis de levotiroxina ($p = 0,02$). En el caso de la mortalidad por cáncer, únicamente se ha detectado una asociación con el tiempo de progresión de hipopituitarismo ($p < 0,001$). No se detectó asociación entre la mortalidad por cáncer y el diagnóstico previo de acromegalia, el déficit de GH o su tratamiento sustitutivo.

8.3.6. Factores que afectan a la supervivencia en los pacientes con hipopituitarismo

Se ha evaluado la posible influencia de los factores de riesgo vascular y comorbilidades previamente descritos en el tiempo de supervivencia de estos pacientes. Se detectó una asociación significativa entre la supervivencia y los siguientes factores:

8.3.6.1. Tratamiento con GH:

Dentro de los tratamientos hormonales sustitutivos para los déficits presentados únicamente el tratamiento con GH se ha asoció con un impacto en la supervivencia. Así la supervivencia fue mayor en los pacientes con déficit de GH que recibieron tratamiento sustitutivo que en los no fueron tratados ($p = 0,049$) (Gráfico 4).

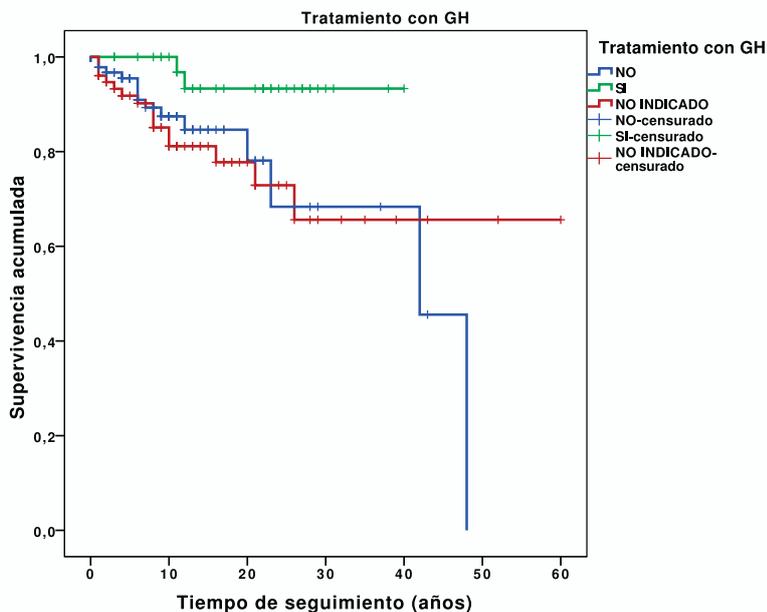


Gráfico 4. Influencia del tratamiento con GH en la supervivencia. Los casos censurados incluyen a los pacientes fallecidos o coincidentes con la finalización del período de estudio.

8.3.6.2. Progresión del déficit:

Se detectó una mayor supervivencia en aquellos casos en que los que el déficit hormonal fue progresivo ($p=0,048$) (Gráfico 5).

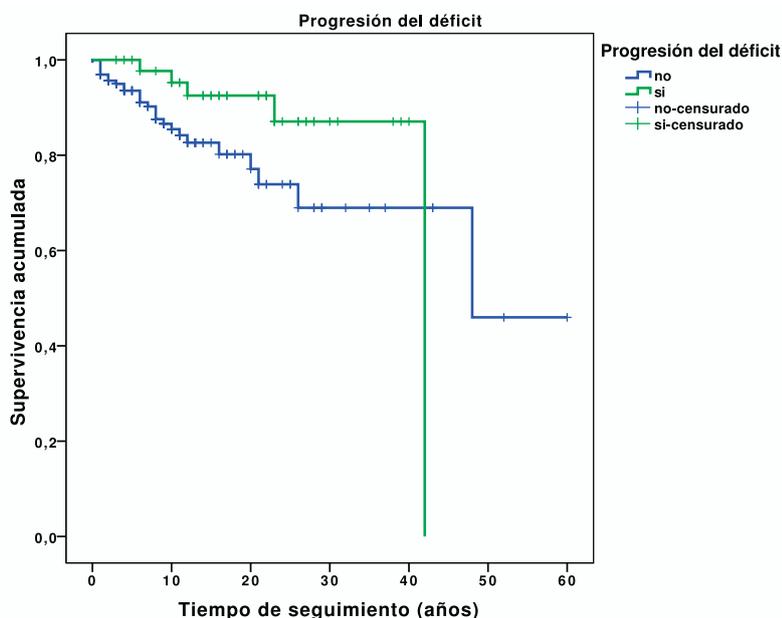


Gráfico 5. Influencia de la progresión del déficit hormonal. Los casos censurados incluyen a los pacientes fallecidos o coincidentes con la finalización del período de estudio.

8.3.6.3. Acromegalia:

El diagnóstico de acromegalia como causa etiológica del hipopituitarismo, se asoció con una menor supervivencia sólo en aquellos casos en los que no se consiguió el control de la misma ($p=0,017$) (Gráfico 6).

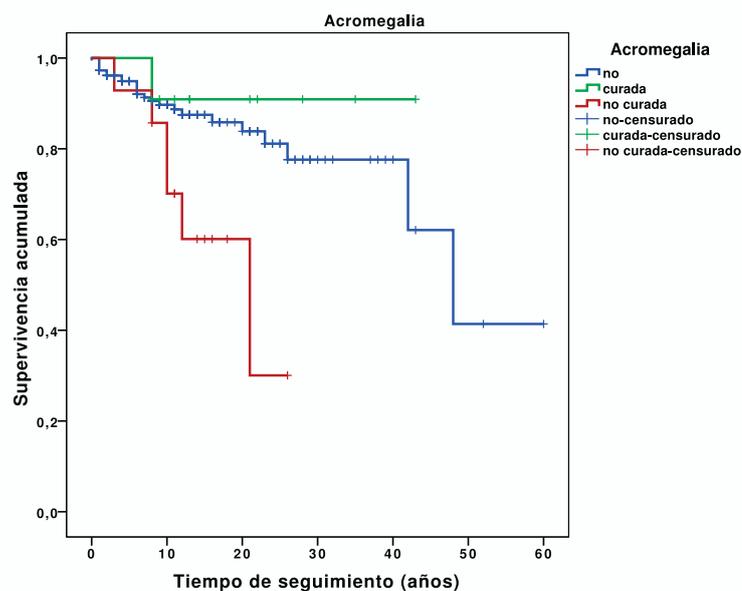


Gráfico 6. Influencia del diagnóstico de acromegalia y su curación en la supervivencia. Los casos censurados incluyen a los pacientes fallecidos o coincidentes con la finalización del período de estudio.

8.3.6.4. Radioterapia:

El tratamiento con radioterapia, se asoció con una menor supervivencia ($p=0,005$). Dentro de las diversas modalidades de radioterapia, la radiocirugía se asoció a una tasa de supervivencia menor, seguida por la radioterapia convencional y por último por la radioterapia estereotáxica fraccionada (REF) (Gráfico 7).

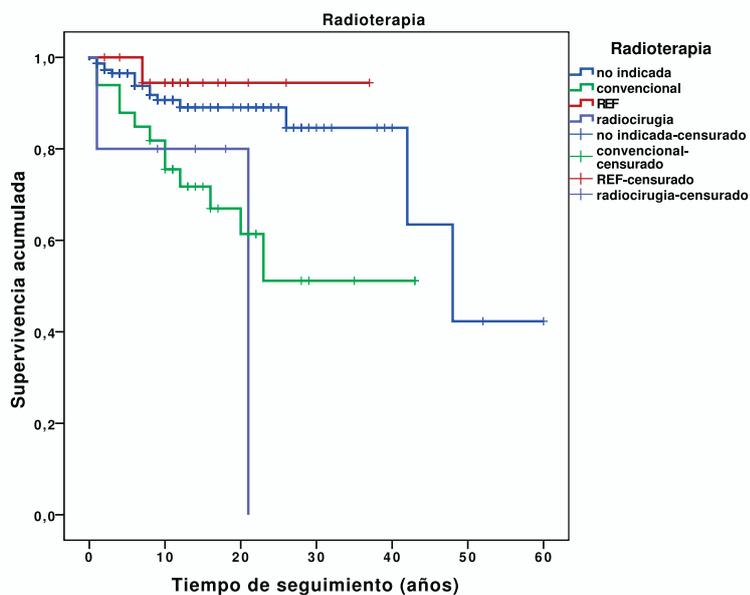


Gráfico 7. Influencia de los distintos tipos de radioterapia en la supervivencia. Los casos censurados incluyen a los pacientes fallecidos o coincidentes con la finalización del período de estudio.

8.3.6.5. Buen control de la diabetes:

El diagnóstico de diabetes mellitus se asoció a mayor mortalidad, que fue inferior en los pacientes con buen control metabólico (HbA1c <7%) que en aquellos con mal control metabólico ($p = 0,005$) (Gráfico 8).

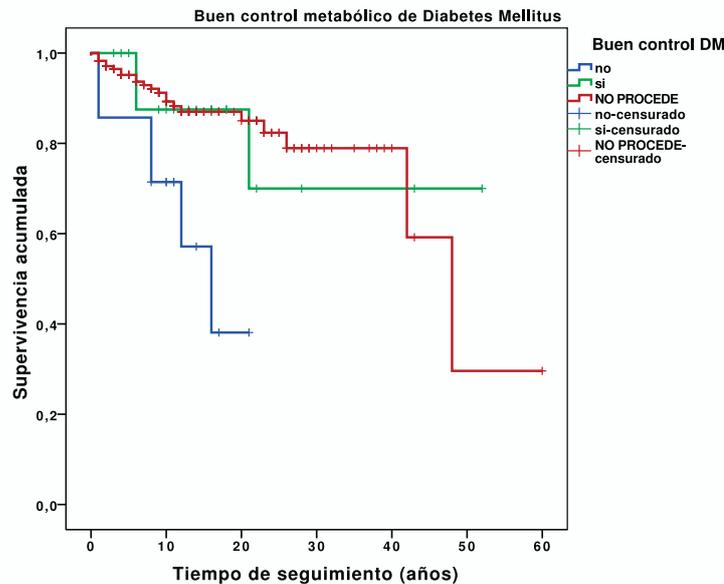


Gráfico 8. Influencia de la diabetes y su grado de control metabólico en la supervivencia. Los casos censurados incluyen a los pacientes fallecidos o coincidentes con la finalización del período de estudio.

8.3.6.6. Enfermedad respiratoria crónica:

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se asoció también con una menor supervivencia ($p=0,02$) (Gráfico 9).

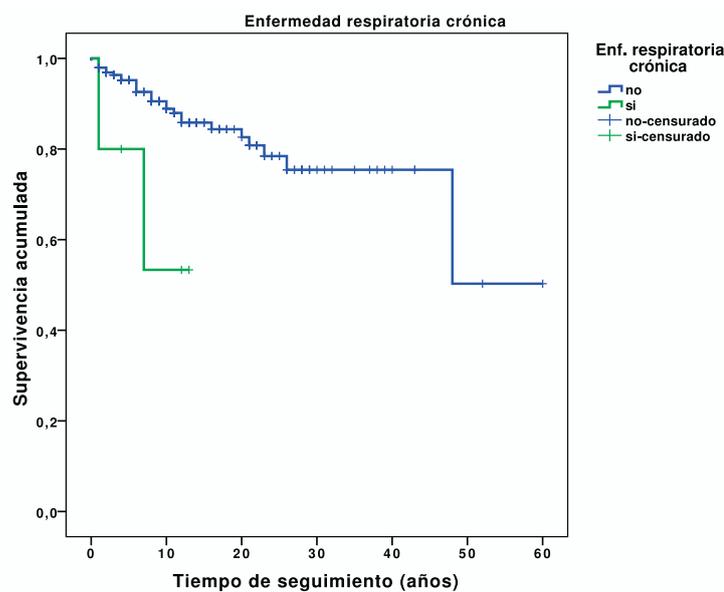


Gráfico 9. Influencia de la enfermedad respiratoria crónica en la supervivencia. Los casos censurados incluyen a los pacientes fallecidos o coincidentes con la finalización del período de estudio.

8.3.6.7. Cáncer:

Independientemente del tipo de tumor, el desarrollo de neoplasias malignas se asoció a una supervivencia inferior a la de los pacientes sin neoplasia ($p < 0,001$) (Gráfico 10).

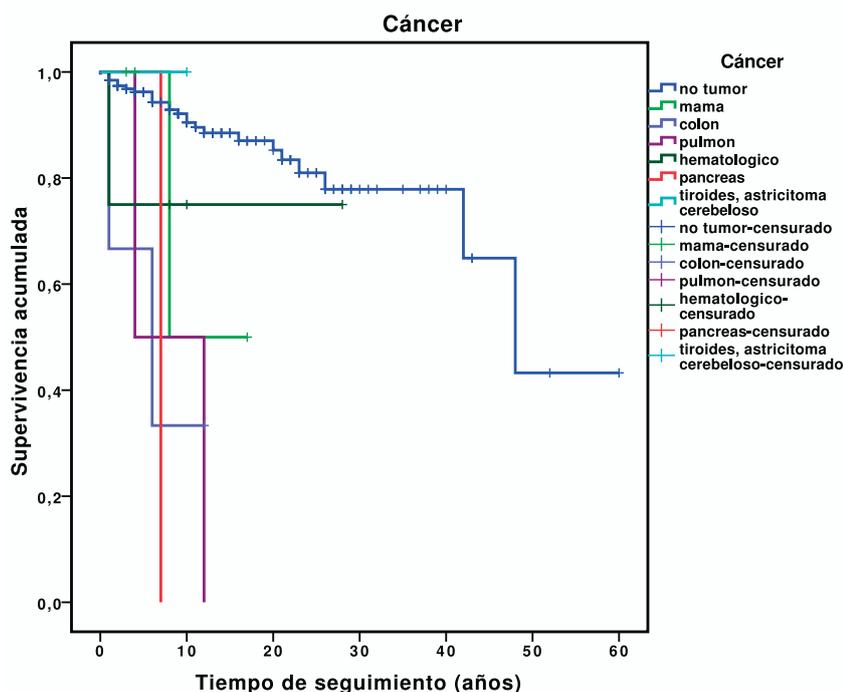


Gráfico 10. Influencia del desarrollo de distintos tipos de cáncer en la supervivencia. Los casos censurados incluyen a los pacientes fallecidos o coincidentes con la finalización del período de estudio.

8.3.7. Análisis multivariante para evaluar los factores que influyeron en la supervivencia

Se realizó un análisis escalonado (“*forward stepwise*”) en el que se incluyeron además de las variables significativas obtenidas en el análisis univariante (tratamiento con GH, progresión del déficit, acromegalia, radioterapia, buen control de la diabetes, enfermedad respiratoria crónica y

cáncer), aquellas variables no significativas en el análisis univariante pero de especial interés. Entre ellas la causa tumoral, el carácter agresivo del tumor, la edad al diagnóstico, la enfermedad de Cushing como causa etiológica, el déficit de GH, el tratamiento sustitutivo con dosis de hidrocortisona superiores a 20 mg / día, el tratamiento del hipogonadismo, el IMC, y la presencia comorbilidades como la diabetes, la hipertensión arterial, la dislipemia, la enfermedad cardiovascular o cerebrovascular previa.

En el modelo final multivariante de Cox las variables con un resultado significativo fueron: la edad al diagnóstico, la causa tumoral, el cáncer, el antecedente de radioterapia y el control metabólico de la diabetes.

La edad del paciente al diagnóstico se asoció con la supervivencia, de modo que por cada año de vida que pasa, aumenta el riesgo de muerte en 0,6 veces. Las causas tumorales se asociaron con una mayor supervivencia que las no tumorales. Por el contrario, el tratamiento con radioterapia se asoció con mayor riesgo de mortalidad, resultando significativa la diferencia en el caso de la radioterapia convencional y la radiocirugía.

El desarrollo de otras enfermedades malignas también se asoció con la supervivencia. El cáncer de pulmón y el de colon aumentaron significativamente el riesgo de muerte. Asimismo, la diabetes mellitus también se relacionó con una menor supervivencia, de forma significativa en aquellos casos con mal control metabólico.

Los resultados del análisis se detallan en la tabla 13. El riesgo de la edad al diagnóstico fue modelizado de forma lineal.

Tabla 13. Riesgo de mortalidad ajustado mediante el modelo multivariante de Cox durante los 10 años de duración del estudio entre los pacientes con hipopituitarismo.

Variables	R	IC (95%)	p-valor
Edad al diagnóstico	1.062	1.033-1.092	2.21e-05**
Causa tumoral-no tumoral			
No tumoral	1		
Tumoral	0.200	0.041-0.977	0.047*
Cáncer			
No tumor	1		
Cáncer de mama	8.414	0.717-98.768	0.090
Cáncer de colon	8.748	1.898-40.321	0.005**
Cáncer de pulmón	8.072	1.756-37.114	0.007**
Cáncer hematológico	4.636	0.478-44.938	0.186
Cáncer de páncreas	1.037x10 ⁹	0-Inf	0.996
Cáncer de tiroides	NA	NA	NA
Radioterapia			
No indicada	1		
Convencional	7.735	1.618-36.980	0.010*
Referencia	5.749x10 ⁻⁸	0-Inf	0.997
Radiocirugía	22.250	2.871-172.388	0.003**
Buen control de la DM			
No procede	1		
No	3.667	1.313-10.241	0.013*
Sí	0.479	0.111-2.055	0.321

R-Exceso de riesgo de mortalidad; NA- no aplicable;

** Significativo al nivel 0.01; * significativo al nivel 0.05.

La curva del AUC temporal $AUC(t)$ para evaluar la validez del análisis mostró un valor en torno al 0.8 para tiempos de seguimiento aproximadamente entre los 2 y los 50 años (gráfico 11), lo que indicó una buena capacidad de discriminación del modelo multivariante de Cox obtenido. Para tiempos de seguimiento superiores bajó hasta aproximadamente un valor de 0.6.

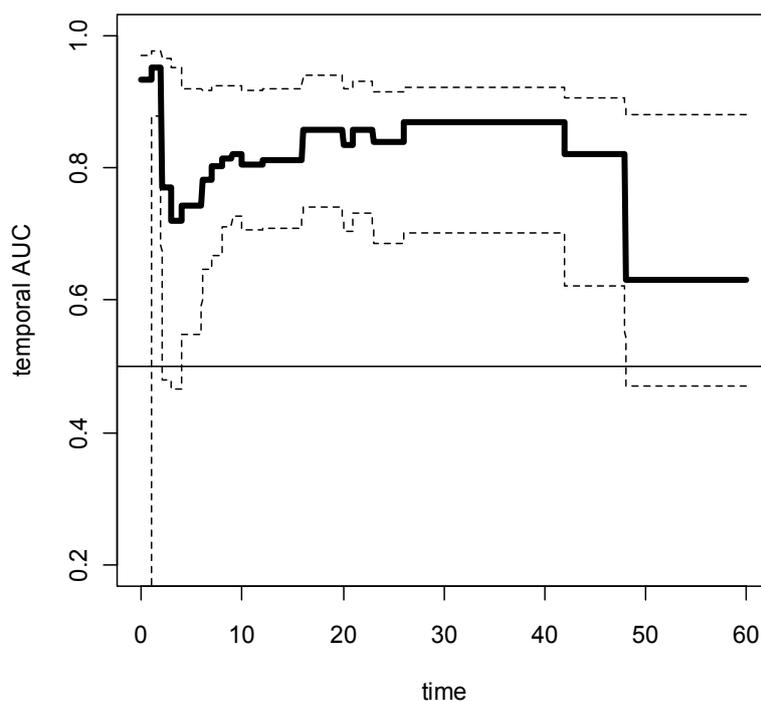


Gráfico 11. Curva del AUC temporal $AUC(t)$ del análisis realizado. Cuanto mayor sea el valor del AUC temporal y más próximo a 1, mayor es la validez del estudio. Por encima de 0,5 se considera una buena validez de los resultados obtenidos.

9. DISCUSIÓN

En este estudio epidemiológico realizado en el área sanitaria de Santiago de Compostela (405.218 habitantes) en el transcurso de 10 años, la prevalencia y la incidencia hipopituitarismo fue de 37,5 casos / 100.000 habitantes y de 2,07 casos / 100.000 habitantes / año respectivamente. Los adenomas hipofisarios y su tratamiento representaron su etiología mas frecuente. La disgenesia de tallo hipofisario fue la causa del 10,5% de los casos de hipopituitarismo de esta serie, con una prevalencia de 3,95 casos / 100.000 habitantes y una incidencia de 0,5 nuevos casos por millón de habitantes y año. En ambos casos los déficits hormonales fueron variados, especialmente FSH / LH, TSH y GH, y caracterizados por su carácter progresivo especialmente en los pacientes con disgenesia de tallo hipofisario. El 15,3% de los pacientes incluidos en el estudio fallecieron durante el mismo, lo que representa una razón de mortalidad estandarizada respecto a la población general de 8,05. Diversos factores se asociaron con reducción de la supervivencia e incremento de la mortalidad, entre ellos la edad al diagnóstico, el sexo, las causas no tumorales del hipopituitarismo, el diagnóstico de acromegalia, el antecedente de radioterapia hipofisaria, la presencia de obesidad, la diabetes mal controlada, o el desarrollo de neoplasias. Las principales causas de fallecimiento fueron las cardiovasculares, seguidas de las infecciosas, las cerebrovasculares y las neoplásicas.

9.1 EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA DEL HIPOHIPOPITUITARISMO

En este estudio, la prevalencia y la incidencia de hipopituitarismo en pacientes adultos fue de 37,5 casos y 2,07 nuevos casos año / 100.000 habitantes, respectivamente. El único estudio epidemiológico poblacional previo, publicado en el año 2001⁵² fue diseñado específicamente para evaluar la incidencia y la prevalencia del hipopituitarismo, analizando dos cortes transversales con siete años de diferencia. En ese estudio la prevalencia fue de 29 y de 45,5 casos / 100.000 habitantes en cada uno de los cortes y la incidencia fue de 4,21 casos por 100.000 habitantes / año. La incidencia se mantuvo constante a lo largo de los años del estudio, siendo el carácter crónico y no fatal de hipopituitarismo la causa mas probable del incremento en su prevalencia entre los dos cortes temporales realizados⁵².

La menor incidencia y prevalencia en la serie que presentamos puede corresponder a una diferencia real al ser esta área sanitaria más extensa y probablemente más representativa ya que supone el 15% de la población gallega e incluye áreas urbanas y rurales. No obstante, las diferencias observadas también pueden deberse a diferencias del diseño y de la metodología de ambos estudios y especialmente a la búsqueda sistemática de los fallecimientos mediante el cruce de los datos clínicos con los registros oficiales de mortalidad en este estudio.

No se encontraron diferencias en la prevalencia ni en la incidencia del hipopituitarismo en función del sexo, pero si en función de la edad tal y

como ha sido descrito previamente^{52, 172}. Así el 72,3% de los casos incidentes y el 57,5% de todos los casos de hipopituitarismo se diagnosticaron en mayores de 40 años.

El 55,5% de los hipopituitarismos fueron debidos a tumores del área selar y el 45,5% fueron consecuencia de un adenoma hipofisario. Esta es un cifra algo inferior a lo descrito en otros estudios en los que los tumores selares y los adenomas hipofisarios representaron el 70% y el 60 - 65% respectivamente, de todos los casos de hipopituitarismo registrados^{59, 173}. Esta diferencia puede ser debida a las distintas características de los adenomas hipofisarios (tamaño, invasividad, funcionalidad) y/o de su manejo (experiencia quirúrgica, indicación de radioterapia) o a una menor incidencia y prevalencia de los mismos, extremo que no se puede descartar ya que este estudio no fue diseñado con éste objetivo ni tampoco para evaluar el desarrollo de hipopituitarismo en ese contexto clínico.

Por otro lado, las características asistenciales propias de cada área sanitaria, en concreto el grado de desarrollo de la atención endocrinológica pediátrica y la búsqueda sistemática de causas no tumorales de hipopituitarismo no representadas en otras series, puede explicar la menor frecuencia de causas tumorales. A diferencia de otros estudios^{52, 89}, cabe destacar en la presente serie la presencia significativa del traumatismo craneoencefálico y especialmente de la disgenesia de tallo hipofisario como causa de hipopituitarismo, reduciendo por tanto el peso de las causas tumorales.

La disgenesia de tallo hipofisario es un hipopituitarismo congénito asociado a defectos de desarrollo de la línea media de severidad y expresividad clínica variable que no se identificó como entidad nosológica hasta los años 80, cuando se generalizó el uso de equipos de resonancia magnética con una resolución suficiente para la identificación del tallo hipofisario. Si bien en pacientes pediátricos con hipopituitarismo son frecuentes las alteraciones anatómicas del área selar (37 a 90%)⁹⁰⁻⁹² especialmente en aquellos con déficit hipofisario combinado múltiple⁹³, no existen datos publicados de prevalencia de disgenesia de tallo hipofisario en la población general, tanto pediátrica como en adultos.

En esta serie, la disgenesia de tallo hipofisario, definida por criterios radiológicos estrictos, fue responsable del 10,5% de todos los casos de hipopituitarismo en adultos. Su incidencia fue de 0,5 nuevos casos por cada millón de habitantes y año y su prevalencia de 3,95 casos / 100.000 habitantes. No existen estudios previos de su significado entre pacientes adultos con hipopituitarismo. La disgenesia de tallo hipofisario no se contempló como causa de hipopituitarismo en las principales series^{52, 89, 169}, siendo probablemente incluida en el grupo de causas idiopáticas^{52, 89, 169}. A diferencia de series pediátricas de hipopituitarismo asociado a alteraciones morfológicas^{101, 104, 230}, no se detectaron diferencias significativas en la prevalencia de disgenesia de tallo hipofisario según el sexo (tal como se describe en los apartados 8.1.4 y en 8.2.1.2).

En el estudio genético realizado en los pacientes con disgenesia de tallo hipofisario únicamente se detectó una mutación en homocigosis en el

gen *PROP-1*, la 301-302delAG, lo que representa una prevalencia del 4,5% de los casos analizados. Entre las causas genéticas de hipopituitarismo las mutaciones en *PROP-1*, y especialmente la 301-302delAG, es la más frecuentemente implicada. La repercusión anatómica de las mutaciones en *PROP-1* es variable y así puede cursar con una adenohipófisis de tamaño normal o hipoplásica^{231, 232} y rara vez incluso hiperplásica⁷¹⁻⁷⁴. El tallo hipofisario y la presencia y localización de la neurohipófisis suelen ser normales^{231, 232}. Esta paciente con mutación en *PROP-1*, presentó imágenes características de la disgenesia de tallo hipofisario, con una adenohipófisis hipoplásica, ausencia de tallo hipofisario incluso tras la inyección de contraste intravenoso y una neurohipófisis de localización ectópica a nivel de la inserción del tallo. Este caso constituye el primero descrito en la literatura de hipopituitarismo por mutación en *PROP-1* asociado con estos hallazgos. Sin embargo, no se puede descartar de forma absoluta que ésta paciente no presentara de forma simultánea una mutación en otro gen involucrado en la fase más precoz del desarrollo hipofisario no evaluados en este estudio. No obstante, como ya se ha comentado previamente, estas mutaciones en genes de expresión precoz suelen asociarse a un fenotipo morfológico y a una expresividad clínica característica según el gen implicado^{30, 100} (tabla 1), que no estaban presentes en éste caso ni en ningún otro de los pacientes estudiados. No se detectó tampoco ninguna mutación en los genes *Hesx1*, *Lhx4* y *Pit-1*.

Las mutaciones en *PROP-1* se caracterizan funcionalmente por un déficit de GH, prolactina y TSH ⁴² y más tardíamente se acompañan de déficit de gonadotrofinas ⁴⁴ y ACTH ^{44, 75}. La paciente con mutación en *PROP-1* presentó un déficit de GH, TSH, gonadotrofinas y ACTH acorde con lo descrito.

Aunque se trata de tan solo un caso con mutación en *PROP-1*, no se demostró asociación entre la presencia de mutaciones y los déficit hormonales presentados.

9.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL HIPOPITUITARISMO

En el grupo completo la edad media al diagnóstico de hipopituitarismo fue de 44,1 años y el 58,9% fue diagnosticado tras los 40 años de edad. Por el contrario, el diagnóstico del hipopituitarismo en pacientes con disgenesia de tallo hipofisario se realizó a una edad media de 8,3 años y en el 90,9% de los casos antes de los 18 años de edad. No obstante dos casos se diagnosticaron entre los 18 y los 40 años, tras haber alcanzado un desarrollo pondero estatural y sexual completo, lo que indica que la disgenesia de tallo hipofisario, si bien cursa con alteraciones anatómicas desde el momento del nacimiento puede originar déficits hormonales de instauración tardía ⁹⁴.

La edad al diagnóstico de hipopituitarismo en el grupo completo fue ligeramente inferior a la previamente descrita de 48 años, en una serie de hipopituitarismo, todos ellos diagnosticados en la edad adulta ⁵². Probablemente la no inclusión de casos de hipopituitarismo congénito en

ésta serie ⁵² justifica la mayor edad media al diagnóstico de hipopituitarismo, respecto a la serie que presentamos.

Tanto en el grupo completo como en el grupo de disgenesia de tallo hipofisario, las deficiencias hormonales y su desarrollo cronológico fueron similares a lo descrito en algunos estudios de hipopituitarismo por tumores hipofisarios ^{233, 234}, por tumores de la región paraselar ^{234, 235}, tras traumatismo craneoencefálico ²³⁶ o en hipopituitarismo independientemente de la causa ⁵².

Los ejes más frecuentemente afectados en esta serie completa, fueron el gonadotropo, el tirotrópico, el somatotropo, el corticotropo y finalmente el déficit de ADH. Es posible que el déficit de GH no esté adecuadamente representado al no haberse evaluado de forma sistemática en aquellos pacientes en los que por la presencia de restos tumorales y/o por la edad, no existía indicación de tratamiento sustitutivo ²¹⁴. Así en otros estudios de hipopituitarismo secundario a tumores hipofisarios ^{113, 237} o a traumatismo craneoencefálico ^{135, 238}, el déficit de GH fue el más frecuente.

Por el contrario, en el grupo de pacientes con hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario el déficit de GH, evaluado sistemáticamente, estuvo presente en todos los casos. Algunas series pediátricas de hipopituitarismo congénito han comunicado la posible recuperación del eje somatotropo especialmente en aquellos casos con neurohipófisis ectópica pero sin alteración anatómica de la adenohipófisis ni del tallo hipofisario ^{106, 239}. No fue este el caso en los pacientes con

disgenesia de tallo hipofisario ya que en todos ellos el déficit de GH se mantuvo en la edad adulta. Salvo el déficit de GH, no se han detectado otras diferencias significativas en los déficits hormonales ni en su desarrollo cronológico entre los pacientes con hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario o por otras causas.

La presentación clínica en el hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario y la cronología de los déficits hormonales fue similar a la descrita en niños con traumatismo craneoencefálico⁹⁸ lo que sugiere que la interrupción vascular del tallo hipofisario podría ser el mecanismo fisiopatológico principal. En éste sentido algunos estudios¹⁰²⁻¹⁰⁴ han relacionado el grado de defecto hormonal con la visualización o no del tallo hipofisario en los estudios de imagen. La presencia de un tallo disgenésico (menor de 2 mm y distorsionado), se asociaría a cierta preservación funcional y por ello a una menor hipofunción hormonal que en los casos de ausencia¹⁰²⁻¹⁰⁴. Sin embargo, en esta serie no se demostró esta asociación, probablemente porque solo en dos casos era visible un tallo disgenésico en las imágenes de la resonancia magnética.

Desde un punto de vista funcional el hipopituitarismo fue frecuentemente progresivo, así en el grupo completo de pacientes los déficits hormonales progresaron durante el seguimiento en el 22% de los casos. Este hecho fue particularmente evidente en los pacientes con disgenesia de tallo hipofisario: en el 86,3% los déficits hormonales progresaron, durante un tiempo medio de más de 11 años, para terminar todos ellos con un déficit hipofisario combinado múltiple. Este carácter

evolutivo del hipopituitarismo se ha descrito previamente en niños con síndrome de interrupción del tallo hipofisario ¹⁰¹ y en el estudio KIMS-Pfizer International Metabolic Database ²⁴⁰, independientemente de la causa. La causa de éste carácter progresivo no se conoce con exactitud pero parece depender de la etiología. Las consecuencias funcionales de la presencia de tumores del área selar y de su tratamiento pueden responder a cambios vasculares y de función celular tardíos. La cronología de los déficits hormonales de la disgenesia de tallo hipofisario y su similitud a la descrita en el traumatismo craneoencefálico neonatal, sugiere la pérdida progresiva de la función vascular del tallo hipofisario.

Respecto al tratamiento de los déficits hormonales, el grupo de pacientes con disgenesia de tallo hipofisario recibió con más frecuencia tratamiento de sustitución gonadal tal y como cabe esperar el tratarse de un grupo de menor edad y recibió dosis menores de sustitución con glucocorticoides probablemente para evitar sus posibles efectos negativos sobre el crecimiento.

9.3 HIPOPITUITARISMO Y MORBILIDAD

En el hipopituitarismo ²⁴¹, se ha descrito un aumento de la prevalencia de múltiples factores de riesgo cardiovascular ¹⁷⁹, entre ellos la hipertensión arterial, la hipertrigliceridemia, la hipo α lipoproteinemia y de síndrome metabólico respecto a los controles sanos ²⁴². El déficit de GH ha sido el más estudiado ^{203, 243} y en los adultos deficitarios de GH se ha descrito una mayor prevalencia de hipertensión arterial, de un perfil

lipídico desfavorable con aumento de colesterol LDL y triglicéridos y descenso de colesterol HDL ^{178, 196, 244, 245}, de intolerancia a la glucosa ¹⁶³ así como cambios en la composición corporal con aumento de la adiposidad abdominal, sobrepeso y mayor circunferencia de la cintura ^{203, 244, 246}.

Por otra parte y en comparación con controles sanos, el déficit de TSH, incluso tratado, y el déficit de vasopresina se asocian respectivamente con dislipemia y con mayor prevalencia de obesidad ²⁴².

En esta serie de pacientes con hipopituitarismo, el 44% presentaron obesidad, el 38,8% hiperlipemia, el 34,3% HTA y el 15,4% diabetes. Además, el 16,9% habían presentado algún episodio previo de enfermedad cardiovascular. La prevalencia de cada uno de estos factores de riesgo cardiovascular fue inferior a la publicada previamente en pacientes con hipopituitarismo ²⁴². La obesidad, sobre todo la abdominal, está asociada con la resistencia a la insulina o diabetes mellitus, hipercolesterolemia e hipertensión arterial ²⁴⁷. Es posible que la menor prevalencia de obesidad detectada en los pacientes de este estudio, justifique la menor prevalencia de los demás factores de riesgo cardiovascular. En el grupo de pacientes con hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular fue muy baja (solo 6 de 22 pacientes presentaban obesidad y 2 dislipemia) en comparación con los pacientes con hipopituitarismo por cualquier otra causa, probablemente en relación con su menor edad y menor IMC medio respecto al grupo de hipopituitarismo

por otra causa. El presente estudio no fue diseñado para comparar la prevalencia de los diversos factores de riesgo cardiovascular entre los pacientes con hipopituitarismo y la población general al no disponer de un grupo control ajustado según edad y peso.

9.4 HIPOPITUITARISMO Y MORTALIDAD

El 15,3% de los pacientes con hipopituitarismo incluidos en ésta serie fallecieron durante el período del estudio. Respecto a la población general, esto representa una razón estandarizada de mortalidad (RME) de 8,05. La probabilidad o riesgo de muerte en los pacientes con hipopituitarismo fue por tanto, 8 veces superior a la esperada en la población general. El aumento de la mortalidad en pacientes con hipopituitarismo ha sido ampliamente descrita, suponiendo según los estudios un incremento de la mortalidad por todas las causas respecto a la población general de entre 1,2 y 4,54 veces^{50, 51, 59, 170-177, 184}. La mayoría de éstos estudios^{50, 59, 170, 171, 174, 177, 185} fueron diseñados para valorar el exceso de mortalidad directamente achacable al déficit de función hipofisaria, evitando por tanto la posible interferencia de la propia causa del hipopituitarismo. Así en estos estudios se excluyeron aquellas situaciones asociadas al hipopituitarismo que potencialmente pudieran afectar a la mortalidad final, entre ellas los diagnósticos de acromegalia y de enfermedad de Cushing^{50, 59, 170, 171, 174, 177, 185}, las metastásis hipofisarias⁵⁹, la cirugía o radioterapia hipofisaria previa¹⁷⁴ o incluso el propio tratamiento con GH en la infancia^{170, 185} o en la edad adulta¹⁷⁴.

Por el contrario, el presente estudio pretendía evaluar la mortalidad del hipopituitarismo desde un punto de vista clínico, incluyendo por tanto no solo el efecto del déficit hormonal sino también el de la propia causa del hipopituitarismo, para en una fase posterior evaluar el significado relativo de cada uno de los factores sobre la mortalidad global. Esta diferencia en el planteamiento y la metodología del estudio puede justificar la mayor razón estandarizada de mortalidad encontrada

El 46,9% de los pacientes fallecidos eran mujeres. Al analizar el impacto del sexo en la razón de mortalidad estandarizada respecto a la población general, se observó que el riesgo de mortalidad fue mayor en los hombres (RME 8,92) que en las mujeres (RME 7,34). Estos resultados coinciden con lo observado en la población general, donde la mortalidad es superior en los hombres y es discordante con algunos estudios previos de hipopituitarismo^{50, 59, 170, 171, 174, 176, 177, 185, 189} en los que la RME media fue de 2,06 y 2,80 en hombres y mujeres respectivamente¹⁸⁹. Se observó un aumento de la razón de mortalidad estandarizada en todos los grupos de edad, que fue mas marcado entre los pacientes jóvenes, acorde con publicado previamente^{50, 51, 59, 170-176}. La menor tasa de mortalidad esperable en este grupo de edad justifica el mayor incremento de la razón de mortalidad estandarizada en relación con el hipopituitarismo.

Asimismo, se detectó una asociación entre la mortalidad y el diagnóstico de acromegalia ($p=0,033$), el antecedente de radioterapia hipofisaria ($p=0,02$), el desarrollo de cáncer ($p<0,001$) y algunos factores de riesgo cardiovascular como un mayor IMC ($p=0,04$) y circunferencia de

cintura en los varones ($p=0,032$), presencia de diabetes ($p=0,03$) y con peor control metabólico de la misma ($p=0,026$).

La acromegalia se asocia con un incremento de la mortalidad de 2 a 3 veces respecto a la población general, habitualmente en relación con enfermedad vascular, respiratoria y procesos malignos ^{191-193, 209, 248, 249}. En estudios previos la radioterapia hipofisaria se ha relacionado con una mortalidad, específicamente cerebrovascular, 4 veces superior a la de los pacientes no radiados ^{184, 250, 251}, postulándose el daño vascular directo como mecanismo responsable ²⁵².

La relación entre el desarrollo de cáncer y la mortalidad es controvertida en el hipopituitarismo. Algunos autores han descrito en los pacientes con hipopituitarismo un aumento en la mortalidad por cáncer ^{50, 173, 175}, mientras que otros han detectado resultados opuestos ^{50, 51}.

El hipopituitarismo se relaciona con un aumento en la prevalencia de determinados factores de riesgo cardiovascular como la obesidad central, la hipertensión arterial, dislipemia o intolerancia a la glucosa, como se ha comentado previamente. Sin embargo, existe menos evidencia que relacione que una mayor prevalencia de estos factores de riesgo se corresponda con una mayor mortalidad en estos pacientes.

En el presente trabajo la causa de muerte más frecuente fue la enfermedad vascular (56,2%), siendo el riesgo de mortalidad por esta causa 28 veces superior al de la población general. Este incremento de la mortalidad vascular se ha descrito como de hasta 18 veces superior en múltiples estudios previos ^{51, 59, 170, 173, 175} y se ha puesto en relación con

múltiples factores: un perfil cardiovascular más desfavorable, aterosclerosis prematura, cambios vasculares²⁵³, disfunción endotelial y estado pro-inflamatorio²⁵⁴ con reducción de la actividad fibrinolítica²⁵⁵ y la radioterapia hipofisaria^{185 250}.

En este estudio la mortalidad vascular se relacionó con el diagnóstico de acromegalia, el antecedente de radioterapia hipofisaria y con una mayor circunferencia de la cintura. Dentro de la mortalidad vascular, la mayoría fue cardiovascular (46,8%, RME = 27,5) tal y como ha sido descrito previamente^{51, 59, 170, 173, 175} y se relacionó con los factores indicados previamente y además con la presencia de dislipemia.

La enfermedad cerebrovascular fue la causa de la muerte en el 9,4% de nuestros casos, representando un incremento del riesgo respecto a la población general (RME 46,88), de forma similar a lo descrito previamente¹⁷⁰. La mortalidad cerebrovascular no se relacionó con ninguno de los factores comentados sino únicamente con la presencia de diabetes insípida. Por tanto y a diferencia de otros estudios^{184, 250, 251}, el aumento de la mortalidad cerebrovascular en esta serie parece deberse al propio hipopituitarismo, a los cambios vasculares que induce y a los factores de riesgo vascular y comorbilidades asociadas más que al efecto directo vasculo-cerebral de la radioterapia.

Las infecciones representaron la segunda causa de muerte, afectando al 28,1% de los casos, con una RME de 8.182,6 respecto a la población general. En pacientes con hipopituitarismo, el aumento de mortalidad por infecciones ha sido previamente descrita^{59, 172, 188}. La

mortalidad por causa infecciosa se ha relacionado básicamente con la presencia de otras enfermedades de base como la enfermedad pulmonar respiratoria crónica y el cáncer y no se ha relacionado con la dosis de glucocorticoides utilizada en los casos deficitarios de ACTH.

Por último, el cáncer representó la causa de muerte en el 15,6% de la serie y la RME fue de 12,9. En los pacientes con hipopituitarismo se han descrito tumores en múltiples localizaciones entre ellas en el aparato digestivo, pulmón, sistema nervioso central y hueso ¹⁷². En algunos estudios ^{50, 172, 173, 175} pero no en todos ^{51, 59} se ha descrito un aumento de la mortalidad por cáncer. Se ha sugerido que el desarrollo de enfermedades malignas podría ser secundario al tratamiento de larga evolución con GH ¹⁸⁷ aunque otros autores encuentran resultados opuestos con mayor mortalidad entre los deficitarios de GH no tratados ¹⁷³. En nuestro estudio el tratamiento con GH no se relacionó con el desarrollo de cáncer ni con la mortalidad por enfermedades malignas.

Una de las principales limitaciones del presente estudio en la evaluación de las causas de mortalidad en pacientes con hipopituitarismo, radica en que la información se ha obtenido de los certificados oficiales de defunción y no los estudios necrópsicos, habitualmente no disponibles. Por lo tanto, debido al modo sistemático en que se realizan los partes de defunción, es posible que en la población general determinadas causas, como las cardiovasculares estén sobreestimadas en detrimento de otras como las infecciosas, hecho que puede condicionar nuestros resultados.

9.5 HIPOPITUITARISMO Y SUPERVIVENCIA

Junto al estudio de mortalidad se realizó un análisis de la supervivencia considerada como el tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta la fecha de fallecimiento o de cierre del estudio, evaluando el impacto sobre la misma de diversos factores de riesgo y comorbilidades.

Mediante un análisis univariante, el diagnóstico de acromegalia (especialmente no controlada), el antecedente de radioterapia hipofisaria, el carácter progresivo del déficit hormonal, la diabetes mal controlada (HbA1c superior a 7%), la enfermedad respiratoria crónica y el cáncer fueron las condiciones que se asociaron de forma significativa con una menor supervivencia. Por el contrario, el tratamiento con GH se asoció con un aumento en la supervivencia.

Posteriormente se realizó un análisis multivariante incluyendo las condiciones identificadas como de influencia significativa en el análisis univariante y algunas otras incluidas por su probable significado clínico como las causas tumoral, el carácter agresivo del tumor, la edad al diagnóstico, la enfermedad de Cushing, el déficit de GH, el tratamiento sustitutivo con dosis de hidrocortisona superiores a 20 mg / día, el tratamiento del hipogonadismo, el IMC, y la presencia de comorbilidades como la diabetes, la hipertensión arterial, la dislipemia, la enfermedad cardiovascular o cerebrovascular previa. Este análisis multivariante demostró que la mayor edad del paciente, las enfermedades malignas, la

radioterapia hipofisaria previa y la presencia de diabetes con mal control se asociaron con una reducción en la supervivencia y que las causas tumorales de hipopituitarismo se asociaron a una supervivencia mas prolongada que las causas no tumorales, perdiendo significado en el análisis multivariante los diagnósticos de acromegalia, enfermedad respiratoria crónica y el carácter progresivo de los déficits hormonales. La disminución de la supervivencia en relación con la mayor edad del paciente al diagnóstico es un hecho lógico y esperado. En este estudio, la supervivencia disminuyó 0,6 veces por cada año de vida.

En este trabajo los hipopituitarismos de causa tumoral se asociaron con una mayor supervivencia respecto a los hipopituitarismo de origen no tumoral y esta asociación fue independiente de la edad del diagnóstico. Este hallazgo aparentemente inesperado ha sido descrito previamente ⁵⁹. Es posible que el diagnóstico a edad temprana de algunos tumores, como el caso de craneofaringiomas en la infancia y por tanto de largo tiempo de evolución, sea el motivo del aumento detectado en la supervivencia.

La coexistencia de enfermedades malignas también se asoció a una menor supervivencia. Dentro de ellas, el cáncer de colon y de pulmón fueron los asociados a menor supervivencia. Por el contrario, el cáncer de mama, los hematológicos o de páncreas no se relacionaron de forma significativa con menor supervivencia si bien el número de casos evaluados fue escaso (tabla 13).

El antecedente de radioterapia hipofisaria, en concreto la convencional y la radiocirugía pero no la estereotáxica fraccionada, se

relacionó con una disminución de la supervivencia. Las diferencias observadas entre las distintas técnicas probablemente radica en la diversa utilización de cada una de ellas. La radioterapia convencional lleva utilizándose muchos años, las técnicas (campos, dosificación, fraccionamiento de dosis, etc) han ido evolucionando en el transcurso de los años y en la actualidad se está asistiendo probablemente a las complicaciones de los procedimientos que fueron estándar en su tiempo. En el extremo opuesto sería esperable que la radiocirugía, dosis de radiación más baja, administrada en sesión única y con mayor selectividad, no se asociara a una menor supervivencia. No obstante en los primeros años de su disponibilidad asistencial se utilizó con cierta frecuencia como única alternativa de tratamiento en forma de re-irradiación a veces parcial en tumores del área selar de carácter agresivo. La radioterapia estereotáxica fraccionada representa la forma más indicada en la actualidad, en general como última línea de tratamiento y con objetivo de controlar la masa tumoral. Su utilización más reciente y en todo tipo de pacientes no ha dado aún lugar al desarrollo de complicaciones.

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que se asocia con una mayor mortalidad por causa cardiovascular ²⁵⁶. El buen control glucémico, con niveles de HbA1c inferiores al 7%, se ha asociado con una disminución de complicaciones microvasculares específicas de la diabetes y de la tasa de enfermedad macrovascular ^{257, 258}. En nuestro estudio, la supervivencia disminuyó en los diabéticos con mal control

metabólico, mientras que no hubo diferencias en la supervivencia entre los pacientes con buen control metabólico y aquellos sin diabetes.

Aunque el tratamiento de sustitución con GH se asoció a una mayor supervivencia en el análisis univariante éste hecho no se confirmó con el análisis multivariante. En los adultos, el déficit de GH presenta una importante repercusión a nivel sistémico al modificar la composición corporal ^{159, 178, 259, 260}, inducir cambios metabólicos ^{162, 163, 178, 196, 203}, del estado pro-inflamatorio y enfermedad cardiovascular estructural ^{163, 164, 261, 262}. Todo ello se ha puesto en relación con la mayor mortalidad cardiovascular detectada en los pacientes con hipopituitarismo ^{51, 170}. El tratamiento con GH ha demostrado beneficios mejorando el perfil lipídico y composición corporal ^{201, 202, 263, 264} y disminuyendo de forma no significativa la tensión arterial ²⁰³. Además disminuye el grosor de la capa íntima carotídea ²⁰⁵, y el estado inflamatorio ^{199, 200}. Sin embargo, hasta la fecha no se ha demostrado que el tratamiento del déficit de GH se asocie directamente con un aumento en la supervivencia, hecho que tampoco hemos podido demostrar en nuestro estudio.

El resto de déficits hormonales y su tratamiento sustitutivo tampoco se han relacionado con la supervivencia en esta serie. Recientemente se ha descrito, en paciente con acromegalia, una relación lineal entre la dosis de hidrocortisona y la mortalidad, observándose el mayor riesgo de mortalidad en pacientes tratados con dosis superiores a 30 mg/día ²⁰⁹. El tratamiento con corticoides no se relacionó con la supervivencia en esta serie global de pacientes con hipopituitarismo. No obstante en el presente

estudio ningún paciente recibió una dosis superior a 30 mg/día y el 46% recibió dosis inferior o igual 25 mg/día, hecho que puede justificar las diferencias encontradas.

El grado de hipopituitarismo, considerado como número de ejes afectados y el tiempo de evolución del mismo no influyeron tampoco en la mortalidad ni en la supervivencia, en concordancia con estudios previos

51, 59, 170

10. CONCLUSIONES

- 1- En este estudio la prevalencia de hipopituitarismo en la población general adulta correspondiente al área de Santiago de Compostela fue de 37,5 casos / 100.000 habitantes, sin diferencias en función del sexo. La incidencia de hipopituitarismo fue de 2,07 casos / 100.000 habitantes y año.
- 2- La causa mas frecuente de hipopituitarismo fueron los tumores del área selar y paraselar, representando el 55,5% de los casos. La mayoría de ellos fueron adenomas hipofisarios, que representaron la causa del 45,5% del total de los hipopituitarismos. La mayoría de los tumores hipofisarios fueron no funcionantes (54,7%).
- 3- El déficit hormonal detectado con más frecuencia fue el déficit de FSH/LH (80,4%), seguido del déficit de TSH (72,2%), del de GH (60,3%), el de ACTH (60,3%) y finalmente del déficit de ADH (19,6%).
- 4- La prevalencia de hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario en la población general adulta de Santiago de Compostela fue de 3,95 casos / 100.000 habitantes. La incidencia fue de 0,5 casos / millón de habitantes y año. El hipopituitarismo por disgenesia de tallo hipofisario representó el 10,5% de los casos de hipopituitarismo en esta muestra.
- 5- El déficit hormonal más frecuente en los pacientes con disgenesia de tallo hipofisario fue el de GH (presente en el 100% de los casos). El 81,8% presentó un déficit de TSH; el 77,3% un déficit de FSH / LH; el

54,4% un déficit de ACTH y el 22,7% un déficit de ADH. La utilización de tratamiento sustitutivo para el déficit de GH y de FSH / LH fue más frecuente en los pacientes con disgenesia del tallo hipofisario que en aquellos con hipopituitarismo por cualquier otra causa. No encontramos diferencias significativas en la utilización de los restantes tratamientos sustitutivos.

- 6- Los déficits hormonales fueron más frecuentemente progresivos y durante un intervalo de tiempo mayor en los pacientes con disgenesia de tallo hipofisario que en los hipopituitarismos de otras causas sin que no existieran diferencias en el tiempo de seguimiento entre ambos grupos.
- 7- El 15,3% de los pacientes (46,9% mujeres) con hipopituitarismo fallecieron durante el período del estudio. La razón de mortalidad estandarizada por todas las causas fue de 8,05. La RME observada fue significativamente mayor en los hombres (RME 8,92) que en las mujeres (RME 7,34) y en los pacientes menores de 45 años, disminuyendo a medida que se incrementa la edad.
- 8- La causa más frecuente de muerte en nuestros pacientes fue la enfermedad cardiovascular con un 46,8% de los casos y una RME de 27,5. Las restantes causas fueron las infecciones con un 28,1% de los casos y una RME de 8.182,6; las enfermedades malignas con un 15,6% de los casos y una RME de 12,9 y por último la enfermedad cerebrovascular con un 9,4% de los casos y con una RME de 46,88.

- 9- Los factores asociados a incremento de la mortalidad fueron el diagnóstico de acromegalia, la radioterapia hipofisaria previa, un mayor IMC y circunferencia de la cintura, la diabetes con mal control metabólico (HbA1c superior al 7%) y el desarrollo de cáncer.
- 10- El tiempo de supervivencia en los pacientes con hipopituitarismo disminuyó significativamente en relación con la mayor edad al diagnóstico, el antecedente de radioterapia hipofisaria convencional o mediante el uso de radiocirugía, el mal control de la diabetes (HbA1c superior a 7%) y el desarrollo de cáncer (especialmente de colon y pulmón). Por el contrario, las causas tumorales de hipopituitarismo se asociaron con una supervivencia mayor.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Sam S, Frohman LA. Normal physiology of hypothalamic pituitary regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37:1-22, vii
2. Takuma N, Sheng HZ, Furuta Y, Ward JM, Sharma K, Hogan BL, Pfaff SL, Westphal H, Kimura S, Mahon KA. Formation of Rathke's pouch requires dual induction from the diencephalon. *Development.* 1998;125:4835-4840
3. Gleiberman AS, Fedtsova NG, Rosenfeld MG. Tissue interactions in the induction of anterior pituitary: Role of the ventral diencephalon, mesenchyme, and notochord. *Dev Biol.* 1999;213:340-353
4. Dasen JS, Rosenfeld MG. Signaling and transcriptional mechanisms in pituitary development. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:327-355
5. Zhu X, Lin CR, Prefontaine GG, Tollkuhn J, Rosenfeld MG. Genetic control of pituitary development and hypopituitarism. *Curr Opin Genet Dev.* 2005;15:332-340
6. Tremblay JJ, Lanctot C, Drouin J. The pan-pituitary activator of transcription, ptx1 (pituitary homeobox 1), acts in synergy with sf-1 and pit1 and is an upstream regulator of the lim-homeodomain gene lim3/lhx3. *Mol Endocrinol.* 1998;12:428-441
7. Charles MA, Suh H, Hjalt TA, Drouin J, Camper SA, Gage PJ. Pitx genes are required for cell survival and lhx3 activation. *Mol Endocrinol.* 2005;19:1893-1903
8. Amendt BA, Semina EV, Alward WL. Rieger syndrome: A clinical, molecular, and biochemical analysis. *Cell Mol Life Sci.* 2000;57:1652-1666

9. Suh H, Gage PJ, Drouin J, Camper SA. Pitx2 is required at multiple stages of pituitary organogenesis: Pituitary primordium formation and cell specification. *Development*. 2002;129:329-337
10. Semina EV, Datson NA, Leysens NJ, Zabel BU, Carey JC, Bell GI, Bitoun P, Lindgren C, Stevenson T, Frants RR, van Ommen G, Murray JC. Exclusion of epidermal growth factor and high-resolution physical mapping across the rieger syndrome locus. *Am J Hum Genet*. 1996;59:1288-1296
11. Carvalho LR, Woods KS, Mendonca BB, Marcal N, Zamparini AL, Stifani S, Brickman JM, Arnhold IJ, Dattani MT. A homozygous mutation in *hesx1* is associated with evolving hypopituitarism due to impaired repressor-corepressor interaction. *J Clin Invest*. 2003;112:1192-1201
12. Hermes E, Mackem S, Mahon KA. Rpx: A novel anterior-restricted homeobox gene progressively activated in the prechordal plate, anterior neural plate and Rathke's pouch of the mouse embryo. *Development*. 1996;122:41-52
13. Dattani MT, Martinez-Barbera JP, Thomas PQ, Brickman JM, Gupta R, Martensson IL, Toresson H, Fox M, Wales JK, Hindmarsh PC, Krauss S, Beddington RS, Robinson IC. Mutations in the homeobox gene *hesx1* associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nat Genet*. 1998;19:125-133
14. Tajima T, Hattori T, Nakajima T, Okuhara K, Sato K, Abe S, Nakae J, Fujieda K. Sporadic heterozygous frameshift mutation of *hesx1* causing pituitary and optic nerve hypoplasia and combined pituitary hormone deficiency in a Japanese patient. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:45-50
15. Thomas PQ, Dattani MT, Brickman JM, McNay D, Warne G, Zacharin M, Cameron F, Hurst J, Woods K, Dunger D, Stanhope R, Forrest S, Robinson IC, Beddington RS. Heterozygous *hesx1*

- mutations associated with isolated congenital pituitary hypoplasia and septo-optic dysplasia. *Hum Mol Genet.* 2001;10:39-45
16. Brickman JM, Clements M, Tyrell R, McNay D, Woods K, Warner J, Stewart A, Beddington RS, Dattani M. Molecular effects of novel mutations in *hesx1/hesx1* associated with human pituitary disorders. *Development.* 2001;128:5189-5199
 17. Kelberman D, Dattani MT. Genetics of septo-optic dysplasia. *Pituitary.* 2007;10:393-407
 18. Sobrier ML, Maghnie M, Vie-Luton MP, Secco A, di Iorgi N, Lorini R, Amselem S. Novel *hesx1* mutations associated with a life-threatening neonatal phenotype, pituitary aplasia, but normally located posterior pituitary and no optic nerve abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4528-4536
 19. Winnier G, Blessing M, Labosky PA, Hogan BL. Bone morphogenetic protein-4 is required for mesoderm formation and patterning in the mouse. *Genes Dev.* 1995;9:2105-2116
 20. Davis SW, Camper SA. Noggin regulates *bmp4* activity during pituitary induction. *Dev Biol.* 2007;305:145-160
 21. Treier M, O'Connell S, Gleiberman A, Price J, Szeto DP, Burgess R, Chuang PT, McMahon AP, Rosenfeld MG. Hedgehog signaling is required for pituitary gland development. *Development.* 2001;128:377-386
 22. Treier M, Gleiberman AS, O'Connell SM, Szeto DP, McMahon JA, McMahon AP, Rosenfeld MG. Multistep signaling requirements for pituitary organogenesis in vivo. *Genes Dev.* 1998;12:1691-1704
 23. Hui CC, Slusarski D, Platt KA, Holmgren R, Joyner AL. Expression of three mouse homologs of the *drosophila* segment polarity gene *cubitus interruptus*, *gli*, *gli-2*, and *gli-3*, in ectoderm- and mesoderm-derived tissues suggests multiple roles during postimplantation development. *Dev Biol.* 1994;162:402-413

24. Roessler E, Du YZ, Mullor JL, Casas E, Allen WP, Gillessen-Kaesbach G, Roeder ER, Ming JE, Ruiz i Altaba A, Muenke M. Loss-of-function mutations in the human gli2 gene are associated with pituitary anomalies and holoprosencephaly-like features. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:13424-13429
25. Roessler E, Ermilov AN, Grange DK, Wang A, Grachtchouk M, Dlugosz AA, Muenke M. A previously unidentified amino-terminal domain regulates transcriptional activity of wild-type and disease-associated human gli2. *Hum Mol Genet*. 2005;14:2181-2188
26. Franca MM, Jorge AA, Carvalho LR, Costalonga EF, Vasques GA, Leite CC, Mendonca BB, Arnhold IJ. Novel heterozygous nonsense gli2 mutations in patients with hypopituitarism and ectopic posterior pituitary lobe without holoprosencephaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:E384-391
27. Netchine I, Sobrier ML, Krude H, Schnabel D, Maghnie M, Marcos E, Duriez B, Cacheux V, Moers A, Goossens M, Gruters A, Amselem S. Mutations in lhx3 result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet*. 2000;25:182-186
28. Castinetti F, Saveanu A, Reynaud R, Quantien MH, Buffin A, Brauner R, Kaffel N, Albarel F, Guedj AM, El Kholy M, Amin M, Enjalbert A, Barlier A, Brue T. A novel dysfunctional lhx4 mutation with high phenotypical variability in patients with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2790-2799
29. Tajima T, Hattori T, Nakajima T, Okuhara K, Tsubaki J, Fujieda K. A novel missense mutation (p366t) of the lhx4 gene causes severe combined pituitary hormone deficiency with pituitary hypoplasia, ectopic posterior lobe and a poorly developed sella turcica. *Endocr J*. 2007;54:637-641
30. Pfaeffle RW, Savage JJ, Hunter CS, Palme C, Ahlmann M, Kumar P, Bellone J, Schoenau E, Korsch E, Bramswig JH, Stobbe HM,

- Blum WF, Rhodes SJ. Four novel mutations of the *lhx3* gene cause combined pituitary hormone deficiencies with or without limited neck rotation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1909-1919
31. Machinis K, Pantel J, Netchine I, Leger J, Camand OJ, Sobrier ML, Dastot-Le Moal F, Duquesnoy P, Abitbol M, Czernichow P, Amselem S. Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the *lim* homeobox *lhx4*. *Am J Hum Genet.* 2001;69:961-968
32. Scully KM, Rosenfeld MG. Pituitary development: Regulatory codes in mammalian organogenesis. *Science.* 2002;295:2231-2235
33. Fauquier T, Rizzoti K, Dattani M, Lovell-Badge R, Robinson IC. *Sox2*-expressing progenitor cells generate all of the major cell types in the adult mouse pituitary gland. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:2907-2912
34. Dateki S, Fukami M, Sato N, Muroya K, Adachi M, Ogata T. *Otx2* mutation in a patient with anophthalmia, short stature, and partial growth hormone deficiency: Functional studies using the *irbp*, *hesx1*, and *pou1f1* promoters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3697-3702
35. Nolen LD, Amor D, Haywood A, St Heaps L, Willcock C, Mihelec M, Tam P, Billson F, Grigg J, Peters G, Jamieson RV. Deletion at 14q22-23 indicates a contiguous gene syndrome comprising anophthalmia, pituitary hypoplasia, and ear anomalies. *Am J Med Genet A.* 2006;140:1711-1718
36. Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. In: Kronenberg HM, Melmed S, S PK, Larsen PR, eds. *Williams textbook of endocrinology.* Elsevier Saunders; 2009.
37. Quirk CC, Lozada KL, Keri RA, Nilson JH. A single *pitx1* binding site is essential for activity of the *lhbeta* promoter in transgenic mice. *Mol Endocrinol.* 2001;15:734-746

38. Zakaria MM, Jeong KH, Lacza C, Kaiser UB. Pituitary homeobox 1 activates the rat fshbeta (rfshbeta) gene through both direct and indirect interactions with the rfshbeta gene promoter. *Mol Endocrinol.* 2002;16:1840-1852
39. Tremblay JJ, Drouin J. Egr-1 is a downstream effector of gnRH and synergizes by direct interaction with ptx1 and sf-1 to enhance luteinizing hormone beta gene transcription. *Mol Cell Biol.* 1999;19:2567-2576
40. Dasen JS, Barbera JP, Herman TS, Connell SO, Olson L, Ju B, Tollkuhn J, Baek SH, Rose DW, Rosenfeld MG. Temporal regulation of a paired-like homeodomain repressor/tie corepressor complex and a related activator is required for pituitary organogenesis. *Genes Dev.* 2001;15:3193-3207
41. Gage PJ, Brinkmeier ML, Scarlett LM, Knapp LT, Camper SA, Mahon KA. The ames dwarf gene, df, is required early in pituitary ontogeny for the extinction of rpx transcription and initiation of lineage-specific cell proliferation. *Mol Endocrinol.* 1996;10:1570-1581
42. Cohen LE, Radovick S. Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. *Endocr Rev.* 2002;23:431-442
43. Dasen JS, O'Connell SM, Flynn SE, Treier M, Gleiberman AS, Szeto DP, Hooshmand F, Aggarwal AK, Rosenfeld MG. Reciprocal interactions of pit1 and gata2 mediate signaling gradient-induced determination of pituitary cell types. *Cell.* 1999;97:587-598
44. Bottner A, Keller E, Kratzsch J, Stobbe H, Weigel JF, Keller A, Hirsch W, Kiess W, Blum WF, Pfaffle RW. Prop1 mutations cause progressive deterioration of anterior pituitary function including adrenal insufficiency: A longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5256-5265
45. Lamolet B, Pulichino AM, Lamonerie T, Gauthier Y, Brue T, Enjalbert A, Drouin J. A pituitary cell-restricted t box factor, tpit,

- activates pomc transcription in cooperation with pitx homeoproteins. *Cell*. 2001;104:849-859
46. Pulichino AM, Vallette-Kasic S, Tsai JP, Couture C, Gauthier Y, Drouin J. Tpit determines alternate fates during pituitary cell differentiation. *Genes Dev*. 2003;17:738-747
 47. Frohman LA, Burek L, Stachura MA. Characterization of growth hormone of different molecular weights in rat, dog and human pituitaries. *Endocrinology*. 1972;91:262-269
 48. Lamberts SW, de Herder WW, van der Lely AJ. Pituitary insufficiency. *Lancet*. 1998;352:127-134
 49. Toogood AA, Stewart PM. Hypopituitarism: Clinical features, diagnosis, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37:235-261, x
 50. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1169-1172
 51. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet*. 1990;336:285-288
 52. Regal M, Paramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult caucasian population in northwestern spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55:735-740
 53. Parkin JM. Incidence of growth hormone deficiency. *Arch Dis Child*. 1974;49:904-905
 54. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah growth study: Growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 1994;125:29-35
 55. Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR, Miyahira RS, Sesser DE, LaFranchi SH. Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism: Ten-year experience in the northwest regional screening program. *J Pediatr*. 1986;109:959-964

56. Galofre JC, Garcia-Mayor RV, Fluiters E, Fernandez-Calvet L, Rego A, Paramo C, Andrade MA. Incidence of different forms of thyroid dysfunction and its degrees in an iodine sufficient area. *Thyroidology*. 1994;6:49-54
57. Filippi G. Klinefelter's syndrome in sardinia. Clinical report of 265 hypogonadic males detected at the time of military check-up. *Clin Genet*. 1986;30:276-284
58. Wong MF, Chin NM, Lew TW. Diabetes insipidus in neurosurgical patients. *Ann Acad Med Singapore*. 1998;27:340-343
59. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM. Association between premature mortality and hypopituitarism. West midlands prospective hypopituitary study group. *Lancet*. 2001;357:425-431
60. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review. *JAMA*. 2007;298:1429-1438
61. Prager O, Braunstein GD. X-chromosome-linked kallmann's syndrome: Pathology at the molecular level. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:824-826
62. Rugarli EI, Ballabio A. Kallmann syndrome. From genetics to neurobiology. *JAMA*. 1993;270:2713-2716
63. Kadva A, Di WL, Djahanbakhch O, Monson J, Silman R. Evidence for the bauman variant in kallmann's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;44:103-110
64. Bauman A. Markedly delayed puberty or kallmann's syndrome variant. *J Androl*. 1986;7:224-227
65. Bray GA, Dahms WT, Swerdloff RS, Fiser RH, Atkinson RL, Carrel RE. The prader-willi syndrome: A study of 40 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1983;62:59-80

66. Ledbetter DH, Mascarello JT, Riccardi VM, Harper VD, Airhart SD, Strobel RJ. Chromosome 15 abnormalities and the prader-willí syndrome: A follow-up report of 40 cases. *Am J Hum Genet.* 1982;34:278-285
67. Green JS, Parfrey PS, Harnett JD, Farid NR, Cramer BC, Johnson G, Heath O, McManamon PJ, O'Leary E, Pryse-Phillips W. The cardinal manifestations of bardet-biedl syndrome, a form of laurence-moon-biedl syndrome. *N Engl J Med.* 1989;321:1002-1009
68. Sheng HZ, Zhadanov AB, Mosinger B, Jr., Fujii T, Bertuzzi S, Grinberg A, Lee EJ, Huang SP, Mahon KA, Westphal H. Specification of pituitary cell lineages by the lim homeobox gene *lhx3*. *Science.* 1996;272:1004-1007
69. Ellsworth BS, Butts DL, Camper SA. Mechanisms underlying pituitary hypoplasia and failed cell specification in *lhx3*-deficient mice. *Dev Biol.* 2008;313:118-129
70. Cogan JD, Wu W, Phillips JA, 3rd, Arnhold IJ, Agapito A, Fofanova OV, Osorio MG, Bircan I, Moreno A, Mendonca BB. The prop1 2-base pair deletion is a common cause of combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3346-3349
71. Wu W, Cogan JD, Pfaffle RW, Dasen JS, Frisch H, O'Connell SM, Flynn SE, Brown MR, Mullis PE, Parks JS, Phillips JA, 3rd, Rosenfeld MG. Mutations in prop1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet.* 1998;18:147-149
72. Vallette-Kasic S, Barlier A, Teinturier C, Diaz A, Manavela M, Berthezene F, Bouchard P, Chaussain JL, Brauner R, Pellegrini-Bouiller I, Jaquet P, Enjalbert A, Brue T. Prop1 gene screening in patients with multiple pituitary hormone deficiency reveals two sites of hypermutability and a high incidence of corticotroph deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4529-4535

73. Mehta A, Dattani MT. Developmental disorders of the hypothalamus and pituitary gland associated with congenital hypopituitarism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22:191-206
74. Mendonca BB, Osorio MG, Latronico AC, Estefan V, Lo LS, Arnhold IJ. Longitudinal hormonal and pituitary imaging changes in two females with combined pituitary hormone deficiency due to deletion of a301,g302 in the prop1 gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:942-945
75. Vieira TC, da Silva MR, Abucham J. The natural history of the r120c prop1 mutation reveals a wide phenotypic variability in two untreated adult brothers with combined pituitary hormone deficiency. *Endocrine.* 2006;30:365-369
76. Kurokawa D, Kiyonari H, Nakayama R, Kimura-Yoshida C, Matsuo I, Aizawa S. Regulation of otx2 expression and its functions in mouse forebrain and midbrain. *Development.* 2004;131:3319-3331
77. Diaczok D, Romero C, Zunich J, Marshall I, Radovick S. A novel dominant negative mutation of otx2 associated with combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4351-4359
78. Tajima T, Ohtake A, Hoshino M, Amemiya S, Sasaki N, Ishizu K, Fujieda K. Otx2 loss of function mutation causes anophthalmia and combined pituitary hormone deficiency with a small anterior and ectopic posterior pituitary. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:314-319
79. Maheshwari HG, Silverman BL, Dupuis J, Baumann G. Phenotype and genetic analysis of a syndrome caused by an inactivating mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor: Dwarfism of sindh. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:4065-4074

80. Wagner JK, Eble A, Hindmarsh PC, Mullis PE. Prevalence of human gh-1 gene alterations in patients with isolated growth hormone deficiency. *Pediatr Res*. 1998;43:105-110
81. Beranova M, Oliveira LM, Bedecarrats GY, Schipani E, Vallejo M, Ammini AC, Quintos JB, Hall JE, Martin KA, Hayes FJ, Pitteloud N, Kaiser UB, Crowley WF, Jr., Seminara SB. Prevalence, phenotypic spectrum, and modes of inheritance of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1580-1588
82. Collu R, Tang J, Castagne J, Lagace G, Masson N, Huot C, Deal C, Delvin E, Faccenda E, Eidne KA, Van Vliet G. A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: Inactivating mutations in the thyrotropin-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1561-1565
83. Bonomi M, Proverbio MC, Weber G, Chiumello G, Beck-Peccoz P, Persani L. Hyperplastic pituitary gland, high serum glycoprotein hormone alpha-subunit, and variable circulating thyrotropin (tsh) levels as hallmark of central hypothyroidism due to mutations of the tsh beta gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1600-1604
84. Trarbach EB, Silveira LG, Latronico AC. Genetic insights into human isolated gonadotropin deficiency. *Pituitary*. 2007;10:381-391
85. Bressani N, di Natale B, Pellini C, Triulzi F, Scotti G, Chiumello G. Evidence of morphological and functional abnormalities in the hypothalamus of growth-hormone-deficient children: A combined magnetic resonance imaging and endocrine study. *Horm Res*. 1990;34:189-192
86. Hamilton J, Blaser S, Daneman D. Mr imaging in idiopathic growth hormone deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19:1609-1615
87. Maghnie M, Triulzi F, Larizza D, Preti P, Priora C, Scotti G, Severi F. Hypothalamic-pituitary dysfunction in growth hormone-deficient

- patients with pituitary abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:79-83
88. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. *Pituitary.* 2006;9:335-342
 89. Vance ML. Hypopituitarism. *N Engl J Med.* 1994;330:1651-1662
 90. Meszaros F, Vergesslich K, Riedl S, Hausler G, Frisch H. Posterior pituitary ectopy in children with idiopathic growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:629-635
 91. Bozzola M, Adamsbaum C, Biscaldi I, Zecca M, Cisternino M, Genovese E, Richard I, Kalifa G, Chaussain JL. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45:21-26
 92. Triulzi F, Scotti G, di Natale B, Pellini C, Lukezic M, Scognamiglio M, Chiumello G. Evidence of a congenital midline brain anomaly in pituitary dwarfs: A magnetic resonance imaging study in 101 patients. *Pediatrics.* 1994;93:409-416
 93. Proto G, Mazzolini A, Grimaldi F, Bertolissi F, Pozzi-Mucelli RS, Magnaldi S. Idiopathic anterior hypopituitarism: Magnetic resonance imaging and clinical correlation. *J Endocrinol Invest.* 1992;15:283-287
 94. Navarro P, Halperin I, Rodriguez C, Gonzalez JM, Vidal J, Vilardell E. Congenital panhypopituitarism of late onset. *J Endocrinol Invest.* 1994;17:347-350
 95. Acien P. Breech presentation in Spain, 1992: A collaborative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995;62:19-24
 96. Craft WH, Underwood LE, Van Wyk JJ. High incidence of perinatal insult in children with idiopathic hypopituitarism. *J Pediatr.* 1980;96:397-402
 97. Fujisawa I, Kikuchi K, Nishimura K, Togashi K, Itoh K, Noma S, Minami S, Sagoh T, Hiraoka T, Momoi T, et al. Transection of the pituitary stalk: Development of an ectopic posterior lobe assessed with mr imaging. *Radiology.* 1987;165:487-489

98. Acerini CL, Tasker RC. Traumatic brain injury induced hypothalamic-pituitary dysfunction: A paediatric perspective. *Pituitary*. 2007;10:373-380
99. Kelberman D, Dattani MT. Hypothalamic and pituitary development: Novel insights into the aetiology. *Eur J Endocrinol*. 2007;157 Suppl 1:S3-14
100. Reynaud R, Gueydan M, Saveanu A, Vallette-Kasic S, Enjalbert A, Brue T, Barlier A. Genetic screening of combined pituitary hormone deficiency: Experience in 195 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3329-3336
101. Tauber M, Chevrel J, Diene G, Moulin P, Jouret B, Oliver I, Pienkowski C, Sevely A. Long-term evolution of endocrine disorders and effect of gh therapy in 35 patients with pituitary stalk interruption syndrome. *Horm Res*. 2005;64:266-273
102. Cacciari E, Zucchini S, Carla G, Pirazzoli P, Cicognani A, Mandini M, Busacca M, Trevisan C. Endocrine function and morphological findings in patients with disorders of the hypothalamo-pituitary area: A study with magnetic resonance. *Arch Dis Child*. 1990;65:1199-1202
103. Genovese E, Maghnie M, Beluffi G, Villa A, Sammarchi L, Severi F, Campani R. Hypothalamic-pituitary vascularization in pituitary stalk transection syndrome: Is the pituitary stalk really transected? The role of gadolinium-dtpa with spin-echo t1 imaging and turbo-flash technique. *Pediatr Radiol*. 1997;27:48-53
104. Chen S, Leger J, Garel C, Hassan M, Czernichow P. Growth hormone deficiency with ectopic neurohypophysis: Anatomical variations and relationship between the visibility of the pituitary stalk asserted by magnetic resonance imaging and anterior pituitary function. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:2408-2413
105. Arrigo T, De Luca F, Maghnie M, Blandino A, Lombardo F, Messina MF, Wasniewska M, Ghizzoni L, Bozzola M. Relationships between

- neuroradiological and clinical features in apparently idiopathic hypopituitarism. *Eur J Endocrinol*. 1998;139:84-88
106. Leger J, Danner S, Simon D, Garel C, Czernichow P. Do all patients with childhood-onset growth hormone deficiency (ghd) and ectopic neurohypophysis have persistent ghd in adulthood? *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:650-656
107. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: A community-based, cross-sectional study in banbury (oxfordshire, uk). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72:377-382
108. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: A cross-sectional study in the province of liege, belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4769-4775
109. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in northern finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4268-4275
110. Davis JR, Farrell WE, Clayton RN. Pituitary tumours. *Reproduction*. 2001;121:363-371
111. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas: A systematic review. *Cancer*. 2004;101:613-619
112. Sautner D, Saeger W. Invasiveness of pituitary adenomas. *Pathol Res Pract*. 1991;187:632-636
113. Arafah BM. Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62:1173-1179
114. Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavin ML, Selman WR. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1789-1793

115. Demura R, Ono M, Demura H, Shizume K, Oouchi H. Prolactin directly inhibits basal as well as gonadotropin-stimulated secretion of progesterone and 17 beta-estradiol in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54:1246-1250
116. Giustina A, Bresciani E, Bossoni S, Chiesa L, Misitano V, Wehrenberg WB, Veldhuis JD. Reciprocal relationship between the level of circulating cortisol and growth hormone secretion in response to growth hormone-releasing hormone in man: Studies in patients with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1266-1272
117. Leal-Cerro A, Soto A, Martinez MA, Alvarez P, Isidro L, Casanueva FF, Dieguez C, Cordido F. Effect of withdrawal of somatostatin plus growth hormone (gh)-releasing hormone as a stimulus of gh secretion in cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57:745-749
118. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Unusual causes of sellar/parasellar masses in a large transsphenoidal surgical series. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3455-3459
119. Shin JL, Asa SL, Woodhouse LJ, Smyth HS, Ezzat S. Cystic lesions of the pituitary: Clinicopathological features distinguishing craniopharyngioma, rathke's cleft cyst, and arachnoid cyst. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3972-3982
120. Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, Adams CB, Richards P, Ansorge O, Shine B, Turner HE, Wass JA. Craniopharyngiomas in children and adults: Systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62:397-409
121. Weiner HL, Wisoff JH, Rosenberg ME, Kupersmith MJ, Cohen H, Zagzag D, Shiminski-Maher T, Flamm ES, Epstein FJ, Miller DC. Craniopharyngiomas: A clinicopathological analysis of factors predictive of recurrence and functional outcome. *Neurosurgery.* 1994;35:1001-1010; discussion 1010-1001

122. Webb SM, Rigla M, Wagner A, Oliver B, Bartumeus F. Recovery of hypopituitarism after neurosurgical treatment of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3696-3700
123. Barker FG, 2nd, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the united states, 1996-2000: Mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4709-4719
124. Fatemi N, Dusick JR, Mattozo C, McArthur DL, Cohan P, Boscardin J, Wang C, Swerdloff RS, Kelly DF. Pituitary hormonal loss and recovery after transsphenoidal adenoma removal. *Neurosurgery.* 2008;63:709-718; discussion 718-709
125. Cury ML, Fernandes JC, Machado HR, Elias LL, Moreira AC, Castro M. Non-functioning pituitary adenomas: Clinical feature, laboratorial and imaging assessment, therapeutic management and outcome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53:31-39
126. Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: A novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:168-174
127. Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, Rubin P. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med.* 1993;328:87-94
128. Darzy KH, Pezzoli SS, Thorner MO, Shalet SM. Cranial irradiation and growth hormone neurosecretory dysfunction: A critical appraisal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1666-1672
129. Romer TE, Rymkiewicz-Kluczynska B, Olivier M, Sagnard L, Szarras-Czapnik M. Growth hormone-releasing hormone reverses secondary somatotroph unresponsiveness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:503-506
130. Brada M, Rajan B, Traish D, Ashley S, Holmes-Sellors PJ, Nussey S, Uttley D. The long-term efficacy of conservative surgery and

- radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;38:571-578
131. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Long-term follow-up results of postoperative radiotherapy in 36 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2476-2482
132. McCord MW, Buatti JM, Fennell EM, Mendenhall WM, Marcus RB, Jr., Rhoton AL, Grant MB, Friedman WA. Radiotherapy for pituitary adenoma: Long-term outcome and sequelae. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39:437-444
133. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, Bertherat J. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: Long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3779-3785
134. Leal-Cerro A, Flores JM, Rincon M, Murillo F, Pujol M, Garcia-Pesquera F, Dieguez C, Casanueva FF. Prevalence of hypopituitarism and growth hormone deficiency in adults long-term after severe traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:525-532
135. Popovic V, Pekic S, Pavlovic D, Maric N, Jasovic-Gasic M, Djurovic B, Medic Stojanoska M, Zivkovic V, Stojanovic M, Doknic M, Milic N, Djurovic M, Dieguez C, Casanueva FF. Hypopituitarism as a consequence of traumatic brain injury (tbi) and its possible relation with cognitive disabilities and mental distress. *J Endocrinol Invest*. 2004;27:1048-1054
136. Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkison CR, Masel BE, Urban RJ. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:2752-2756
137. Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, Berman N, Swerdloff R, Wang C. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal

- subarachnoid hemorrhage: A preliminary report. *J Neurosurg.* 2000;93:743-752
138. Kokshoorn NE, Wassenaar MJ, Biermasz NR, Roelfsema F, Smit JW, Romijn JA, Pereira AM. Hypopituitarism following traumatic brain injury: Prevalence is affected by the use of different dynamic tests and different normal values. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:11-18
139. Gasco V, Prodam F, Pagano L, Grottoli S, Belcastro S, Marzullo P, Beccuti G, Ghigo E, Aimaretti G. Hypopituitarism following brain injury: When does it occur and how best to test? *Pituitary.* 2010
140. Daniel PM, Prichard MM, Treip CS. Traumatic infarction of the anterior lobe of the pituitary gland. *Lancet.* 1959;2:927-931
141. Salehi F, Kovacs K, Scheithauer BW, Pfeifer EA, Cusimano M. Histologic study of the human pituitary gland in acute traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2007;21:651-656
142. Yuan XQ, Wade CE. Neuroendocrine abnormalities in patients with traumatic brain injury. *Front Neuroendocrinol.* 1991;12:209-230
143. Tanriverdi F, De Bellis A, Bizzarro A, Sinisi AA, Bellastella G, Pane E, Bellastella A, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. Antipituitary antibodies after traumatic brain injury: Is head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity? *Eur J Endocrinol.* 2008;159:7-13
144. Tanriverdi F, De Bellis A, Battaglia M, Bellastella G, Bizzarro A, Sinisi AA, Bellastella A, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. Investigation of antihypothalamus and antipituitary antibodies in amateur boxers: Is chronic repetitive head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity? *Eur J Endocrinol.* 2010;162:861-867
145. Kim JH, Ko JH, Kim HW, Ha HG, Jung CK. Analysis of empty sella secondary to the brain tumors. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009;46:355-359

146. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper MG, Burger PC, Rose NR. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev.* 2005;26:599-614
147. Shimizu C, Kubo M, Kijima H, Ishizu A, Katoh T, Koike T. Giant cell granulomatous hypophysitis with remarkable uptake on gallium-67 scintigraphy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49:131-134
148. Gutenberg A, Buslei R, Fahlbusch R, Buchfelder M, Bruck W. Immunopathology of primary hypophysitis: Implications for pathogenesis. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:329-338
149. Lee YJ, Lin JC, Shen EY, Liang DC, Wong TT, Huang FY. Loss of visibility of the neurohypophysis as a sign of central diabetes insipidus. *Eur J Radiol.* 1996;21:233-235
150. Furtado SV, Venkatesh PK, Ghosal N, Hegde AS. Isolated sellar tuberculoma presenting with panhypopituitarism: Clinical, diagnostic considerations and literature review. *Neurol Sci.* 2011;32:301-304
151. Berger SA, Edberg SC, David G. Infectious disease in the sella turcica. *Rev Infect Dis.* 1986;8:747-755
152. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 1997;336:1224-1234
153. Braunstein GD, Kohler PO. Pituitary function in hand-schuller-Christian disease. Evidence for deficient growth-hormone release in patients with short stature. *N Engl J Med.* 1972;286:1225-1229
154. Komninos J, Vlassopoulou V, Protopapa D, Korfiatis S, Kontogeorgos G, Sakas DE, Thalassinos NC. Tumors metastatic to the pituitary gland: Case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:574-580
155. Wakai S, Fukushima T, Teramoto A, Sano K. Pituitary apoplexy: Its incidence and clinical significance. *J Neurosurg.* 1981;55:187-193
156. Lubina A, Olchovsky D, Berezin M, Ram Z, Hadani M, Shimon I. Management of pituitary apoplexy: Clinical experience with 40 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2005;147:151-157; discussion 157

157. Bills DC, Meyer FB, Laws ER, Jr., Davis DH, Ebersold MJ, Scheithauer BW, Ilstrup DM, Abboud CF. A retrospective analysis of pituitary apoplexy. *Neurosurgery*. 1993;33:602-608; discussion 608-609
158. Fernandez Real JM, Villabona CM, Montana E, Acebes JJ, Ricart W, Sahun M, Gomez JM, Soler J. [pituitary apoplexy: Analysis of endocrine function in 17 cases]. *Med Clin (Barc)*. 1991;96:521-524
159. De Boer H, Blok GJ, Voerman HJ, De Vries PM, van der Veen EA. Body composition in adult growth hormone-deficient men, assessed by anthropometry and bioimpedance analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75:833-837
160. Rosen T, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K, Lappas G, Bengtsson BA. Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and gh deficiency. *Eur J Endocrinol*. 1997;137:240-245
161. Beshyah SA, Gelding SV, Andres C, Johnston DG, Gray IP. Beta-cell function in hypopituitary adults before and during growth hormone treatment. *Clin Sci (Lond)*. 1995;89:321-328
162. de Boer H, Blok GJ, Voerman HJ, Phillips M, Schouten JA. Serum lipid levels in growth hormone-deficient men. *Metabolism*. 1994;43:199-203
163. Markussis V, Beshyah SA, Fisher C, Sharp P, Nicolaidis AN, Johnston DG. Detection of premature atherosclerosis by high-resolution ultrasonography in symptom-free hypopituitary adults. *Lancet*. 1992;340:1188-1192
164. Merola B, Cittadini A, Colao A, Longobardi S, Fazio S, Sabatini D, Sacca L, Lombardi G. Cardiac structural and functional abnormalities in adult patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:1658-1661

165. Cuneo RC, Salomon F, McGauley GA, Sonksen PH. The growth hormone deficiency syndrome in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37:387-397
166. Rosen T, Wiren L, Wilhelmsen L, Wiklund I, Bengtsson BA. Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;40:111-116
167. Burman P, Broman JE, Hetta J, Wiklund I, Erfurth EM, Hagg E, Karlsson FA. Quality of life in adults with growth hormone (gh) deficiency: Response to treatment with recombinant human gh in a placebo-controlled 21-month trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:3585-3590
168. McGauley GA. Quality of life assessment before and after growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1989;356:70-72; discussion 73-74
169. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet*. 2007;369:1461-1470
170. Bulow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordstrom CH, Erfurth EM. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46:75-81
171. Bates AS, Bullivant B, Sheppard MC, Stewart PM. Life expectancy following surgery for pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50:315-319
172. Nilsson B, Gustavasson-Kadaka E, Bengtsson BA, Jonsson B. Pituitary adenomas in sweden between 1958 and 1991: Incidence, survival, and mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1420-1425
173. Svensson J, Bengtsson BA, Rosen T, Oden A, Johannsson G. Malignant disease and cardiovascular morbidity in hypopituitary adults with or without growth hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3306-3312
174. Lindholm J, Nielsen EH, Bjerre P, Christiansen JS, Hagen C, Juul S, Jorgensen J, Kruse A, Laurberg P, Stochholm K. Hypopituitarism

- and mortality in pituitary adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65:51-58
175. Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T, Laurberg P, Andersen M, Kristensen LO, Feldt-Rasmussen U, Christiansen JS, Frydenberg M, Green A. Mortality and gh deficiency: A nationwide study. *Eur J Endocrinol*. 2007;157:9-18
 176. Nielsen EH, Lindholm J, Laurberg P, Bjerre P, Christiansen JS, Hagen C, Juul S, Jorgensen J, Kruse A, Stochholm K. Nonfunctioning pituitary adenoma: Incidence, causes of death and quality of life in relation to pituitary function. *Pituitary*. 2007;10:67-73
 177. Erfurth EM, Bulow B, Hagmar LE. Is vascular mortality increased in hypopituitarism? *Pituitary*. 2000;3:77-81
 178. Rosen T, Eden S, Larson G, Wilhelmsen L, Bengtsson BA. Cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1993;129:195-200
 179. Shahi M, Beshyah SA, Hackett D, Sharp PS, Johnston DG, Foale RA. Myocardial dysfunction in treated adult hypopituitarism: A possible explanation for increased cardiovascular mortality. *Br Heart J*. 1992;67:92-96
 180. Murros KE, Toole JF. The effect of radiation on carotid arteries. A review article. *Arch Neurol*. 1989;46:449-455
 181. Painter MJ, Chutorian AM, Hilal SK. Cerebrovasculopathy following irradiation in childhood. *Neurology*. 1975;25:189-194
 182. Osgood CP, Karunaratne ER, Sandler R, Vandevander DJ. Carotid occlusion in a 27-year-old man: A case report. *Neurosurgery*. 1986;18:459-460
 183. Rajakulasingam K, Cerullo LJ, Raimondi AJ. Childhood moyamoya syndrome. Postradiation pathogenesis. *Childs Brain*. 1979;5:467-475

184. Brada M, Burchell L, Ashley S, Traish D. The incidence of cerebrovascular accidents in patients with pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45:693-698
185. Erfurth EM, Bulow B, Nordstrom CH, Mikoczy Z, Hagmar L, Stromberg U. Doubled mortality rate in irradiated patients reoperated for regrowth of a macroadenoma of the pituitary gland. *Eur J Endocrinol*. 2004;150:497-502
186. Popovic V, Damjanovic S, Micic D, Nesovic M, Djurovic M, Petakov M, Obradovic S, Zoric S, Simic M, Penezic Z, Marinkovic J. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The pituitary study group. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49:441-445
187. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the uk, 1959-85: A cohort study. *Lancet*. 2002;360:273-277
188. Kaji H, Chihara K. Direct causes of death in japanese patients with hypopituitarism as analyzed from a nation-wide autopsy database. *Eur J Endocrinol*. 2004;150:149-152
189. Nielsen EH, Lindholm J, Laurberg P. Excess mortality in women with pituitary disease: A meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67:693-697
190. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, Bates AS, Stewart PM. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev*. 2010;31:301-342
191. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: A retrospective cohort study. United kingdom acromegaly study group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2730-2734
192. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:667-674

193. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandembroucke JP. Mortality in acromegaly: A metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:61-67
194. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Roelfsema F, van Aken MO, Voormolen JH, Romijn JA. Mortality in patients treated for cushing's disease is increased, compared with patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:976-981
195. Bulow B, Attewell R, Hagmar L, Malmstrom P, Nordstrom CH, Erfurth EM. Postoperative prognosis in craniopharyngioma with respect to cardiovascular mortality, survival, and tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3897-3904
196. Abdu TA, Neary R, Elhadd TA, Akber M, Clayton RN. Coronary risk in growth hormone deficient hypopituitary adults: Increased predicted risk is due largely to lipid profile abnormalities. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55:209-216
197. Sanmarti A, Lucas A, Hawkins F, Webb SM, Ulied A. Observational study in adult hypopituitary patients with untreated growth hormone deficiency (oda study). Socio-economic impact and health status. Collaborative oda (observational gh deficiency in adults) group. *Eur J Endocrinol.* 1999;141:481-489
198. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sonksen PH. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med.* 1989;321:1797-1803
199. Sesmilo G, Biller BM, Llevadot J, Hayden D, Hanson G, Rifai N, Klibanski A. Effects of growth hormone administration on inflammatory and other cardiovascular risk markers in men with growth hormone deficiency. A randomized, controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2000;133:111-122

200. Serri O, St-Jacques P, Sartippour M, Renier G. Alterations of monocyte function in patients with growth hormone (gh) deficiency: Effect of substitutive gh therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:58-63
201. Abrams P, Boquete H, Fideleff H, Feldt-Rasmussen U, Jonsson PJ, Koltowska-Haggstrom M, Wilton P, Abs R. Gh replacement in hypopituitarism improves lipid profile and quality of life independently of changes in obesity variables. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:825-832
202. Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P. Impact of growth hormone (gh) treatment on cardiovascular risk factors in gh-deficient adults: A metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2192-2199
203. Abs R, Feldt-Rasmussen U, Mattsson AF, Monson JP, Bengtsson BA, Goth MI, Wilton P, Koltowska-Haggstrom M. Determinants of cardiovascular risk in 2589 hypopituitary gh-deficient adults - a kims database analysis. *Eur J Endocrinol.* 2006;155:79-90
204. Lanes R, Gunczler P, Lopez E, Esaa S, Villaroel O, Revel-Chion R. Cardiac mass and function, carotid artery intima-media thickness, and lipoprotein levels in growth hormone-deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1061-1065
205. Borson-Chazot F, Serusclat A, Kalfallah Y, Ducottet X, Sassolas G, Bernard S, Labrousse F, Pastene J, Sassolas A, Roux Y, Berthezene F. Decrease in carotid intima-media thickness after one year growth hormone (gh) treatment in adults with gh deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1329-1333
206. Wieringa G, Shalet SM. Changes in lipoprotein (a) levels measured by six kit methods during growth hormone treatment of growth hormone deficient adults. *Growth Horm IGF Res.* 2000;10:231

207. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2004;141:764-770
208. Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Haggstrom M, Mattsson A, Johannsson G. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3954-3961
209. Sherlock M, Reulen RC, Alonso AA, Ayuk J, Clayton RN, Sheppard MC, Hawkins MM, Bates AS, Stewart PM. Acth deficiency, higher doses of hydrocortisone replacement, and radiotherapy are independent predictors of mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4216-4223
210. Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, Bingham S, Wareham N, Luben R, Welch A, Day N. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in norfolk (epic-norfolk) prospective population study. *Circulation.* 2007;116:2694-2701
211. Popovic V, Leal A, Micic D, Koppeschaar HP, Torres E, Paramo C, Obradovic S, Dieguez C, Casanueva FF. Gh-releasing hormone and gh-releasing peptide-6 for diagnostic testing in gh-deficient adults. *Lancet.* 2000;356:1137-1142
212. Gomez JM, Espadero RM, Escobar-Jimenez F, Hawkins F, Pico A, Herrera-Pombo JL, Vilardell E, Duran A, Mesa J, Faure E, Sanmarti A. Growth hormone release after glucagon as a reliable test of growth hormone assessment in adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56:329-334
213. Qu XD, Gaw Gonzalo IT, Al Sayed MY, Cohan P, Christenson PD, Swerdloff RS, Kelly DF, Wang C. Influence of body mass index and gender on growth hormone (gh) responses to gh-releasing hormone plus arginine and insulin tolerance tests. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1563-1569

214. Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with gh deficiency ii: A statement of the gh research society in association with the european society for pediatric endocrinology, lawson wilkins society, european society of endocrinology, japan endocrine society, and endocrine society of australia. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:695-700
215. Hartman ML, Crowe BJ, Biller BM, Ho KK, Clemmons DR, Chipman JJ. Which patients do not require a gh stimulation test for the diagnosis of adult gh deficiency? *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:477-485
216. Enderit E, Ouwehand A, Fliers E, Prummel MF, Wiersinga WM. Establishment of reference values for endocrine tests. Part iv: Adrenal insufficiency. *Neth J Med.* 2005;63:435-443
217. Ferretti E, Persani L, Jaffrain-Rea ML, Giambona S, Tamburrano G, Beck-Peccoz P. Evaluation of the adequacy of levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:924-929
218. Moses AM, Miller M. Osmotic threshold for vasopressin release as determined by saline infusion and by dehydration. *Neuroendocrinology.* 1971;7:219-226
219. Garel C, Leger J. Contribution of magnetic resonance imaging in non-tumoral hypopituitarism in children. *Horm Res.* 2007;67:194-202
220. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (ncep) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel iii). *JAMA.* 2001;285:2486-2497
221. Phillips JA, Vnencak-Jones C, Layman LC. Prop1- related combined pituitary hormone deficiency (cphd). 1993
222. Ohta K, Nobukuni Y, Mitsubuchi H, Fujimoto S, Matsuo N, Inagaki H, Endo F, Matsuda I. Mutations in the pit-1 gene in children with

- combined pituitary hormone deficiency. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;189:851-855
223. Pellegrini-Bouiller I, Belicar P, Barlier A, Gunz G, Charvet JP, Jaquet P, Brue T, Vialettes B, Enjalbert A. A new mutation of the gene encoding the transcription factor pit-1 is responsible for combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:2790-2796
224. Pfaeffle RW, Hunter CS, Savage JJ, Duran-Prado M, Mullen RD, Neeb ZP, Eiholzer U, Hesse V, Haddad NG, Stobbe HM, Blum WF, Weigel JF, Rhodes SJ. Three novel missense mutations within the *lhx4* gene are associated with variable pituitary hormone deficiencies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1062-1071
225. Rué M, Borrell C. Los métodos de estandarización de tasas. *Revisiones en Salud Pública*. 1993;3:263-195
226. Collet. *Analysis of survival data*. . London: Chapman and Hall; 1984.
227. Collet D. *Modelling survival data in medical research*. London: Chapman and Hall; 1994.
228. Cox DR. Regression models and life-tables. *J.Roy.Statist.Soc. B* 34, 187-220. *J Roy Statist Soc B*. 1972;34:187-220
229. Heagerty PJ, Zheng Y. Survival model predictive accuracy and roc curves. *Biometrics*. 2005;61:92-105
230. Pinto G, Netchine I, Sobrier ML, Brunelle F, Souberbielle JC, Brauner R. Pituitary stalk interruption syndrome: A clinical-biological-genetic assessment of its pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3450-3454
231. Sornson MW, Wu W, Dasen JS, Flynn SE, Norman DJ, O'Connell SM, Gukovsky I, Carriere C, Ryan AK, Miller AP, Zuo L, Gleiberman AS, Andersen B, Beamer WG, Rosenfeld MG. Pituitary lineage determination by the prophet of pit-1 homeodomain factor defective in ames dwarfism. *Nature*. 1996;384:327-333

232. Fofanova O, Takamura N, Kinoshita E, Parks JS, Brown MR, Peterkova VA, Evgrafov OV, Goncharov NP, Bulatov AA, Dedov, II, Yamashita S. Compound heterozygous deletion of the prop-1 gene in children with combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2601-2604
233. Comtois R, Beauregard H, Somma M, Serri O, Aris-Jilwan N, Hardy J. The clinical and endocrine outcome to trans-sphenoidal microsurgery of nonsecreting pituitary adenomas. *Cancer.* 1991;68:860-866
234. Gsponer J, De Tribolet N, Deruaz JP, Janzer R, Uske A, Mirimanoff RO, Reymond MJ, Rey F, Temler E, Gaillard RC, Gomez F. Diagnosis, treatment, and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. Retrospective analysis of 353 patients. *Medicine (Baltimore).* 1999;78:236-269
235. Paja M, Lucas T, Garcia-Uria J, Salame F, Barcelo B, Estrada J. Hypothalamic-pituitary dysfunction in patients with craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;42:467-473
236. Wachter D, Gundling K, Oertel MF, Stracke H, Boker DK. Pituitary insufficiency after traumatic brain injury. *J Clin Neurosci.* 2009;16:202-208
237. Tominaga A, Uozumi T, Arita K, Kurisu K, Yano T, Hirohata T. Anterior pituitary function in patients with nonfunctioning pituitary adenoma: Results of longitudinal follow-up. *Endocr J.* 1995;42:421-427
238. Bondanelli M, De Marinis L, Ambrosio MR, Monesi M, Valle D, Zatelli MC, Fusco A, Bianchi A, Farneti M, degli Uberti EC. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2004;21:685-696
239. Maghnie M, Strigazzi C, Tinelli C, Autelli M, Cisternino M, Loche S, Severi F. Growth hormone (gh) deficiency (ghd) of childhood onset: Reassessment of gh status and evaluation of the predictive criteria

- for permanent ghd in young adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1324-1328
240. Klose M, Jonsson B, Abs R, Popovic V, Koltowska-Haggstrom M, Saller B, Feldt-Rasmussen U, Kourides I. From isolated gh deficiency to multiple pituitary hormone deficiency: An evolving continuum - a kims analysis. *Eur J Endocrinol.* 2009;161 Suppl 1:S75-83
241. Kaji H, Iida K, Takahashi Y, Okimura Y, Chihara K. Hormone replacement therapy and vascular risk disorders in adult hypopituitarism. *Endocr J.* 2007;54:239-245
242. Nyenwe EA, Williamson-Baddorf S, Waters B, Wan JY, Solomon SS. Nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in hypopituitary patients. *Am J Med Sci.* 2009;338:190-195
243. Attanasio AF, Mo D, Erfurth EM, Tan M, Ho KY, Kleinberg D, Zimmermann AG, Chanson P. Prevalence of metabolic syndrome in adult hypopituitary growth hormone (gh)-deficient patients before and after gh replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:74-81
244. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, Hintz R, Ho K, Laron Z, Sizonenko P, Sonksen PH, Tanaka T, Thorne M. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: A review. Growth hormone research society scientific committee. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:382-395
245. Beshyah SA, Johnston DG. Cardiovascular disease and risk factors in adults with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50:1-15
246. Johannsson G, Bengtsson BA. Growth hormone and the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 1999;22:41-46
247. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54:254-260

248. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-i concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1613-1617
249. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, Gomez JM, Halperin I, Lucas-Morante T, Moreno B, Obiols G, de Pablos P, Paramo C, Pico A, Torres E, Varela C, Vazquez JA, Zamora J, Albareda M, Gilabert M. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the spanish acromegaly registry (registro espanol de acromegalia, rea). *Eur J Endocrinol.* 2004;151:439-446
250. Brada M, Ashley S, Ford D, Traish D, Burchell L, Rajan B. Cerebrovascular mortality in patients with pituitary adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57:713-717
251. Flickinger JC, Nelson PB, Taylor FH, Robinson A. Incidence of cerebral infarction after radiotherapy for pituitary adenoma. *Cancer.* 1989;63:2404-2408
252. Fajardo LF, Berthrong M. Vascular lesions following radiation. *Pathol Annu.* 1988;23 Pt 1:297-330
253. Leonsson M, Hulthe J, Oscarsson J, Johannsson G, Wendelhag I, Wikstrand J, Bengtsson BA. Intima-media thickness in cardiovascularly asymptomatic hypopituitary adults with growth hormone deficiency: Relation to body mass index, gender, and other cardiovascular risk factors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57:751-759
254. Gomez JM, Sahun M, Vila R, Domenech P, Catalina P, Soler J, Badimon L. Peripheral fibrinolytic markers, soluble adhesion molecules, inflammatory cytokines and endothelial function in hypopituitary adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64:632-639

255. Devin JK, Blevins LS, Jr., Verity DK, Chen Q, Bloodworth JR, Jr., Covington J, Vaughan DE. Markedly impaired fibrinolytic balance contributes to cardiovascular risk in adults with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3633-3639
256. Bloomgarden ZT. Glycemic control in diabetes: A tale of three studies. *Diabetes Care.* 2008;31:1913-1919
257. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The diabetes control and complications trial research group. *N Engl J Med.* 1993;329:977-986
258. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: Ukpds 38. Uk prospective diabetes study group. *BMJ.* 1998;317:703-713
259. Bengtsson BA, Eden S, Lonn L, Kvist H, Stokland A, Lindstedt G, Bosaeus I, Tolli J, Sjostrom L, Isaksson OG. Treatment of adults with growth hormone (gh) deficiency with recombinant human gh. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:309-317
260. Beshyah SA, Freemantle C, Thomas E, Rutherford O, Page B, Murphy M, Johnston DG. Abnormal body composition and reduced bone mass in growth hormone deficient hypopituitary adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;42:179-189
261. Klibanski A. Growth hormone and cardiovascular risk markers. *Growth Horm IGF Res.* 2003;13 Suppl A:S109-115
262. Amato G, Carella C, Fazio S, La Montagna G, Cittadini A, Sabatini D, Marciano-Mone C, Sacca L, Bellastella A. Body composition, bone metabolism, and heart structure and function in growth hormone (gh)-deficient adults before and after gh replacement therapy at low doses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1671-1676
263. Bengtsson BA, Abs R, Benmarker H, Monson JP, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Stahl E, Westberg B, Wilton P, Wuster C. The effects of treatment and the individual responsiveness to

- growth hormone (gh) replacement therapy in 665 gh-deficient adults. Kims study group and the kims international board. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3929-3935
264. Gibney J, Wallace JD, Spinks T, Schnorr L, Ranicar A, Cuneo RC, Lockhart S, Burnand KG, Salomon F, Sonksen PH, Russell-Jones D. The effects of 10 years of recombinant human growth hormone (gh) in adult gh-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2596-2602