

11213



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

ACROMEGALIA FAMILIAR AISLADA

TESIS QUE PRESENTA LA DRA. SONIA GABRIELA CHENG OVIEDO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



Dr. Antonio Castellanos Olivares

Jefe de Enseñanza

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI




Dr. Moisés Mercado Atri

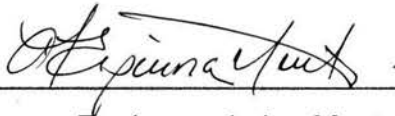
Profesor Titular del Curso

Jefe del Servicio de Endocrinología

Hospital de Especialidades Centro Médico nacional Siglo XXI



SUBDIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



Dra. Ana Laura Espinosa de los Monteros

Asesora de tesis

Endocrinóloga

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI



DELEGACION 3 SUROESTE D.F.
C.M.N. SIGLO XXI
HOSP. DE ESPECIALIDADES
RECIBIDO
2 JUN 2004
DIV. EDUCACION E INVESTIG. MEDICA

Índice

	Página
Caso clínico 1	4
Caso clínico 2	6
Árbol genealógico	8
Revisión de la literatura	9
Neoplasia endocrina múltiple tipo 1	10
Complejo de Carney	11
Acromegalia familiar aislada	12
Figura 1	15
Figura 2	16
Figura 3	17
Figura 4	18
Tabla A	19
Tabla B	20
Referencias	21

Acromegalia familiar aislada

Caso clínico

Se presenta el caso de una mujer de 32 años de edad, estudiada por cefalea y acrocrecimiento. Tiene historia familiar de diabetes mellitus por ambas ramas y madre hipertensa. Inició hace 5 años con crecimiento de manos y pies, cambios faciales como ensanchamiento nasal y de surcos naso-genianos, separación interdientaria y prognatismo. Además cefalea holocraneana de intensidad progresiva y galactorrea. Hace 2 años se agregó disminución del campo visual izquierdo que progresó hasta visión tubular de ese ojo.

Fue estudiada en nuestro servicio, con el siguiente perfil bioquímico inicial:

Tiempo	Glucosa mg/dl	GH ng/ml	IGF-1 >600 ng/ml
			T4L 0.88 ng/dL TSH 2.6 μ U/dl
0'	100	26.1	PRL 25 ng/ml
30'	264	22.3	Cortisol 169 ng/ml
60'	203	18.1	E2 172 pg/ml
90'	135	14.7	LH 3.7 mUI/ml
120'	111	12.8	FSH 2.8 mUI/ml

La campimetría inicial demostró visión tubular izquierda y pérdida de la visión periférica derecha (Figura 1a).

La resonancia magnética reveló una lesión selar de 2.8 x 3.4 x 2.0 cm en sus diámetros céfalo-caudal, transversal y antero-posterior respectivamente, con extensión al seno cavernoso derecho y compresión del quiasma óptico.

Se le realizó resección transesfenoidal de la lesión, sin complicaciones transoperatorias. El estudio histopatológico reportó células epiteliales con papilas, compatible con adenoma de hipófisis. Desarrolló diabetes insípida transitoria e hipotiroidismo postquirúrgico, sustituido con 100 µg de Levotiroxina. Reportó recuperación importante del síndrome quiasmático.

La campimetría postquirúrgica demostró mejoría significativa de ambos campos visuales (Figura 1b)

La resonancia magnética postoperatoria demostró un remanente de 1.8 x 1.5 cm con invasión al seno cavernoso derecho (Figura 2).

La evolución bioquímica en cuanto a la actividad de la acromegalia fue la siguiente:

3 meses postoperatorio		6 meses postoperatorio		9 meses postoperatorio	
		Con octreótido		Sin octreótido	
Tiempo	GH ng/ml	Glucosa	GH ng/ml	Glucosa	GH ng/ml
0'	7	120	4.3	85	11.1
30'	5.3	156	4.3	197	8.6
60'	4.7	112	4.3	155	7.4
90'	3.6	243	3.8	93	6.5
120'	3.3	170	3.2	76	6.4
IGF-1 587 ng/ml				IGF-1 582 ng/ml	

Estos resultados determinaron persistencia de la actividad de la enfermedad y poca respuesta al octreótido.

Las determinaciones de calcio, fósforo y PTH durante todo su estudio fueron normales.

Fue considerada para posible reintervención quirúrgica, sin embargo los hallazgos de imagen mostraron que el tumor era poco accesible por la posibilidad de lesión de estructuras vasculares. Se propuso radioterapia externa o radiocirugía, sin embargo no ha aceptado hasta el momento estas opciones. Continúa actualmente bajo tratamiento médico con octreótido.

Una de sus hermanas, de 35 años, se presentó también con historia de cefalea de 10 años de evolución, con cambios físicos similares a los descritos desde hace 6 años y disminución de campos visuales de 3 años. Desarrolló amaurosis de ojo derecho y hemianopsia temporal izquierda. Fue estudiada inicialmente en otro centro, donde se le realizó resección transcraneal de una lesión hipofisiaria, con mejoría parcial del campo visual izquierdo y sin sustitución posterior de ejes hormonales, aunque con amenorrea persistente.

El estudio bioquímico inicial en nuestro servicio fue el siguiente:

Tiempo	Glucosa mg/dl	GH ng/ml	
0'	89	> 40	PRL 11 ng/ml
30'	209	> 40	Cortisol 110 ng/ml
60'	192	> 40	T4L 1.9 ng/dL TSH 0.1 uU/dl
90'	149	> 40	LH < 0.7 mUI/ml
120'	141	> 40	FSH 0.84 mUI/ml

La resonancia magnética inicial mostró un tumor hipofisiario de 4 X 5.3 x 3.7 en sus diámetros céfalo - caudal, transversal y antero – posterior (Figura 3).

Antes de concluirse el estudio preoperatorio habitual, presentó deterioro súbito de la agudeza visual, con pérdida casi total del campo visual izquierdo, así como cefalea. La tomografía del evento se realizó solo con contraste, por lo que no se pudo

corroborar apoplejía hipofisiaria. Sin embargo por el cuadro clínico característico fue intervenida de urgencia por vía transesfenoidal, encontrando un tumor fibroso con apoplejía tumoral. El estudio histopatológico corroboró adenoma hipofisiario.

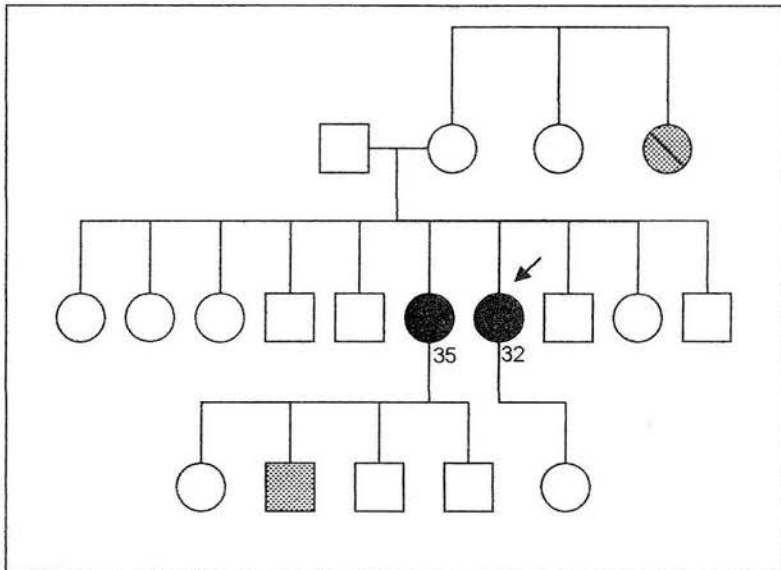
La evolución postoperatoria fue favorable, con recuperación importante del campo visual izquierdo. La evaluación hormonal postquirúrgica fue la siguiente:

Tiempo	Glucosa mg/dl	GH ng/ml	
0'		30.8	PRL 15.2 ng/ml
30'	171	24.6	Cortisol 10.6 µg/ml
60'	199	24.4	T4L 0.9 ng/dL TSH 1.5 uU/dl
90'	166	23.7	LH 0.7 mUI/ml E ₂ < 20 pg/ml
120'	177	21.5	FSH 0.8 mUI/ml IGF-1 899 ng

La resonancia magnética postoperatoria demostró un remanente de 3.87 x 2.76 cm (transversal y céfalo-caudal) con extensión a ambos senos cavernosos y quiasma óptico aparentemente libre (Figura 4).

Se inició terapia de reemplazo hormonal y octreótide. Sin embargo, tres meses después de la cirugía presentó un cuadro de deterioro neurológico súbito y crisis convulsivas, tratado inicialmente en otra unidad, requiriendo incluso maniobras de reanimación. Fue transferida a nuestro hospital, donde se encontró por tomografía únicamente edema cerebral, sin evidencia de hemorragia. Su evolución fue tórpida, con deterioro neurológico progresivo y muerte cerebral. Falleció a los 2 días de su traslado, sin autorizarse la realización de la necropsia.

Árbol genealógico



Los círculos negros corresponden a los casos presentados, el primero señalado con una flecha. Se representan en gris los casos con descripción clínica sugestiva de acromegalia pero sin corroboración diagnóstica.

Acromegalia familiar aislada

La acromegalia es un síndrome causado por producción excesiva de hormona de crecimiento (GH), generalmente debida a un adenoma hipofisiario secretor de GH o somatotropinoma. La mayoría de estos casos se presenta en forma esporádica, con una incidencia anual de 2.8 a 4 casos por millón de habitantes y una prevalencia de 38-63 casos por millón^{1,2}. Un pequeño porcentaje de los casos se presenta en forma familiar, ya sea en forma aislada o como parte de los complejos de neoplasia endócrina múltiple. En nuestro servicio y por tratarse de un hospital de concentración, contamos con una de las series más grandes descritas de pacientes con acromegalia. Actualmente contamos con más de 150 pacientes, entre ellos dos familias afectadas.

La acromegalia familiar ocurre como parte del complejo de neoplasia endócrina múltiple tipo 1 (MEN-1), como parte del complejo de Carney (CNC) o como somatotropinomas familiares aislados (IFS).

MEN-1

La neoplasia endócrina múltiple tipo 1 es un trastorno autosómico dominante, con penetrancia del 95% y sin predominio de género³. Se caracteriza principalmente por tumores de glándulas paratiroides, sistema enteropancreático neuroendócrino e hipófisis anterior. El hiperparatiroidismo primario se presenta en 90% de los afectados antes de los 40 años, alcanzando una penetrancia de casi 100% a los 50 años. Generalmente es la primera manifestación de MEN-1 y se presenta entre los 20 y 25 años. Los tumores se encuentran en tres o cuatro glándulas paratiroides y se consideran adenomas clonales independientes, con una posible fase hiperplásica inicial que aún no está demostrada. El tratamiento es la resección quirúrgica, intentando o no preservar la función paratiroidea. De 8 a 12 años postoperatorios, el 50% de los pacientes con función paratiroidea normal recurren.

Los tumores enteropancreáticos se presentan entre 30 y 75% de los casos de MEN-1, ocasionando síntomas por exceso hormonal típicamente después de los 40 años. Las lesiones pueden aparecer en cualquier porción del páncreas o de la mucosa duodenal, generalmente son multicéntricas y van desde micro y macroadenomas a carcinomas invasores y metastáticos. Los tumores hipofisarios afectan hasta 45% de los pacientes con MEN-1, pero son la primera manifestación en menos de 10% de los casos familiares diagnosticados prospectivamente. 60% son microadenomas, más del 50% son prolactinomas y los somatotropinomas representan solo el 5 a 9% de los tumores hipofisarios⁴. Se manifiestan más como acromegalia que como gigantismo, con una edad de presentación generalmente en la cuarta o quinta década de la vida (Tabla A).

En 1997, Chandrasekharappa y su grupo clonaron el gen responsable de esta enfermedad, localizado en el cromosoma 11q13. Codifica para una proteína de 610 aminoácidos -menina- que aparentemente participa en la regulación de la síntesis de DNA o su reparación, e interactúa con factores de transcripción. Se trata de un gen

supresor de tumores y la enfermedad se presenta, de acuerdo a la teoría de Knudson, al combinarse dos mutaciones. Existe una mutación germinal en un alelo a la que se suma una mutación somática tejido-específica, generalmente una delección, en el otro alelo. Esto lleva a la pérdida de función del gen supresor de tumores que se manifiesta como pérdida de heterocigocidad de marcadores microsatélites de DNA que rodean ese locus⁵.

Las mutaciones presentes en MEN-1 se encuentran repartidas a todo lo largo del marco de lectura del gen y constituyen el “primer golpe” de la teoría de Knudson: una mutación es heredada, germinal y se encuentra en todas las células del organismo. Esto condiciona una predisposición autosómica dominante para el desarrollo de neoplasias en algunos tejidos. El “segundo golpe” ocurre cuando se pierde la otra copia del gen, generalmente por delección de un segmento largo del cromosoma 11, en una célula somática. Esta célula inicia una expansión clonal neoplásica por inactivación bialélica del gen de la menina. La identificación de la mutación germinal para establecer el estado de portador está recomendada, sin embargo, 10 a 20% de las mutaciones no se han podido identificar en casos índices de MEN-1, posiblemente por encontrarse en regiones aun no estudiadas del gen o deficiencias de la técnica. Se recomienda en estos casos y cuando no se dispone del estudio genético, la realización de pruebas bioquímicas periódicas a los familiares en riesgo⁴.

Complejo de Carney.

Este trastorno tiene también un patrón autosómico dominante y se caracteriza por la presencia de mixomas cutáneos, cardíacos y mamarios, schwannomas, adenomas ductales mamarios, pigmentación moteada, tumores testiculares, suprarrenales e hipofisarios. Se conocía anteriormente por las siglas NAME (del inglés: *nevi, atrial mixomas, ephelides*) o LAMB (*lentiginos, atrial mixomas, blue nevi*). Se conocen 338 pacientes con complejo de Carney, 57% mujeres y 43% hombres. 70% de estos pacientes pertenecen a 67 familias afectadas. La edad promedio al diagnóstico es

de 20 años y se debe en la mayoría de los casos a las alteraciones cutáneas: nevos azules, manchas “café con leche” y otros nevos. Los primeros tumores en aparecer son los mixomas cutáneos y cardíacos, así como las lesiones suprarrenales. Posteriormente aún durante la infancia, aparecen los tumores tiroideos y testiculares⁶. 10 a 21% de los pacientes presentan tumores productores de GH que se manifiestan ocasionalmente como gigantismo, entre los 11 y los 27 años de edad o más tarde (Tabla B).

Genéticamente es heterogéneo, y se ha ligado a alteraciones en el 2p16 (*CNC2*) y 17q23-24 (*CNC1*)⁷. Mutaciones en este último se identificaron recientemente en 44% de las familias y 35% de los casos esporádicos. El locus identificado corresponde al gen supresor de tumores *PRKAR1*, que codifica para la subunidad tipo 1A reguladora de la holoenzima protein-quinasa A, componente crítico de numerosos sistemas de señalización celular⁸. De 48 sujetos con mutaciones inactivadas de *PRKAR1A*, solo uno no completó los criterios diagnósticos de la enfermedad, lo que sugiere una penetrancia de CNC por defectos en este gen cercana al 100%⁶.

Acromegalia familiar aislada

Se define como la presencia de por lo menos dos casos de acromegalia o gigantismo en una familia sin síndrome de neoplasia endócrina múltiple (*MEN-1* o Complejo de Carney). Existen 25 familias reportadas en la literatura, con 61 enfermos. 70% de éstos han sido diagnosticados antes de los 30 años.

Se trata de una enfermedad autosómica dominante, de penetrancia incompleta. Los estudios iniciales encontraron asociación con el 11q13, locus de la menina. Se observó pérdida de heterocigocidad del 11q13.1-11q13.3. Sin embargo, se determinó por secuenciación que la alteración no se encuentra en la porción codificadora del gen de la menina, considerándose la existencia de un segundo gen supresor de tumores en el mismo locus o una inactivación del gen por mutaciones en el promotor, intrones o secuencias no traducidas o por la existencia de regiones de hipermetilación^{2,6,9,10}.

Recientemente se encontró también relación con pérdida de heterocigocidad del locus asociado al complejo de Carney, 2p16⁶. Otros estudios han descartado la asociación con mutaciones del receptor de hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH-R) y de la subunidad alfa de la proteína G estimuladora¹¹.

En el caso de nuestras pacientes encontramos acromegalia de inicio temprano, sin enfermedad paratiroidea. Aunque sin gigantismo, la presentación temprana de la acromegalia es característica de los casos familiares aislados. A diferencia de los tumores esporádicos que se presentan en promedio a los 40 - 45 años, los casos familiares se diagnostican a partir de los 20 años. La ausencia de hiperparatiroidismo descarta prácticamente una neoplasia endócrina múltiple tipo 1. Aunque las pacientes no alcanzan la quinta década de la vida en que la penetrancia es de 100%, ninguna de las dos presentó evidencia de enfermedad, ni existe por interrogatorio historia sugestiva en otros familiares. Tampoco existió evidencia de tumores pancreáticos o suprarrenales. No presentaron gigantismo, tumores cutáneos, cardiacos o mamarios o alteraciones de pigmentación sugestivas de complejo Carney. Aunque la defunción y pérdida de seguimiento no permitieron la realización de otras pruebas diagnósticas, los datos clínicos con los que contamos corresponden a acromegalia familiar aislada.

La caracterización molecular de esta enfermedad no está completamente definida, por lo que es necesario realizar estudios moleculares que incluyan la pérdida de heterocigocidad de microsatélites adyacentes al locus de 11q13 y de 2p16 así como mutaciones de *menina* y de *Gs α* .

Esto permitirá comparar los cambios moleculares con lo descrito en poblaciones previamente estudiadas y particularmente nos permitirá la determinación del estado de portadores en riesgo entre los otros miembros de la familia.

Debe destacarse la agresividad de los tumores en el caso de ambas pacientes, ya que con una evolución relativamente corta se encontraron tumores grandes, invasores y de difícil resección. Esto corresponde a lo reportado en la literatura, de

tasas de curación postoperatorias de 25 y 10% para microadenomas y macroadenomas familiares respectivamente, contra 80% y 50% en tumores esporádicos. Esto manifiesta una biología tumoral diferente, probablemente con alteraciones moleculares más extensas que confieren mayor capacidad proliferativa y mayor invasividad¹².

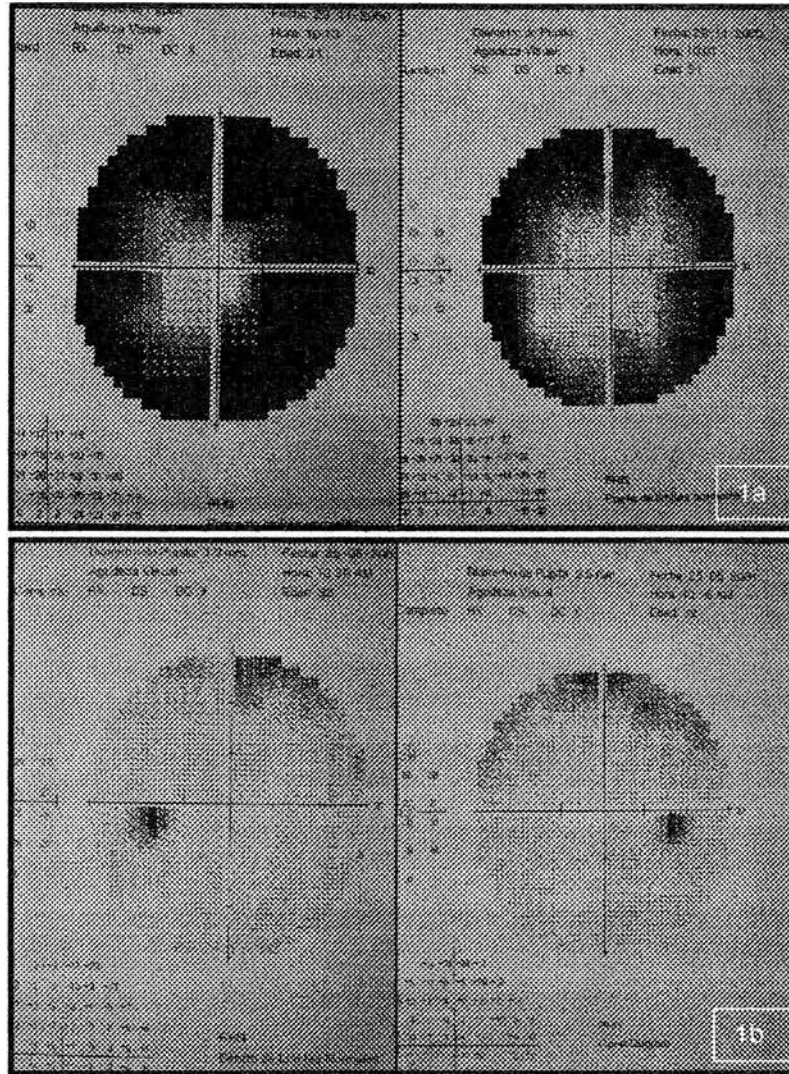


Figura 1. a) Campimetría prequirúrgica de la paciente índice que demuestra pérdida de la visión periférica bilateral y b) campimetría posquirúrgica de la misma paciente.

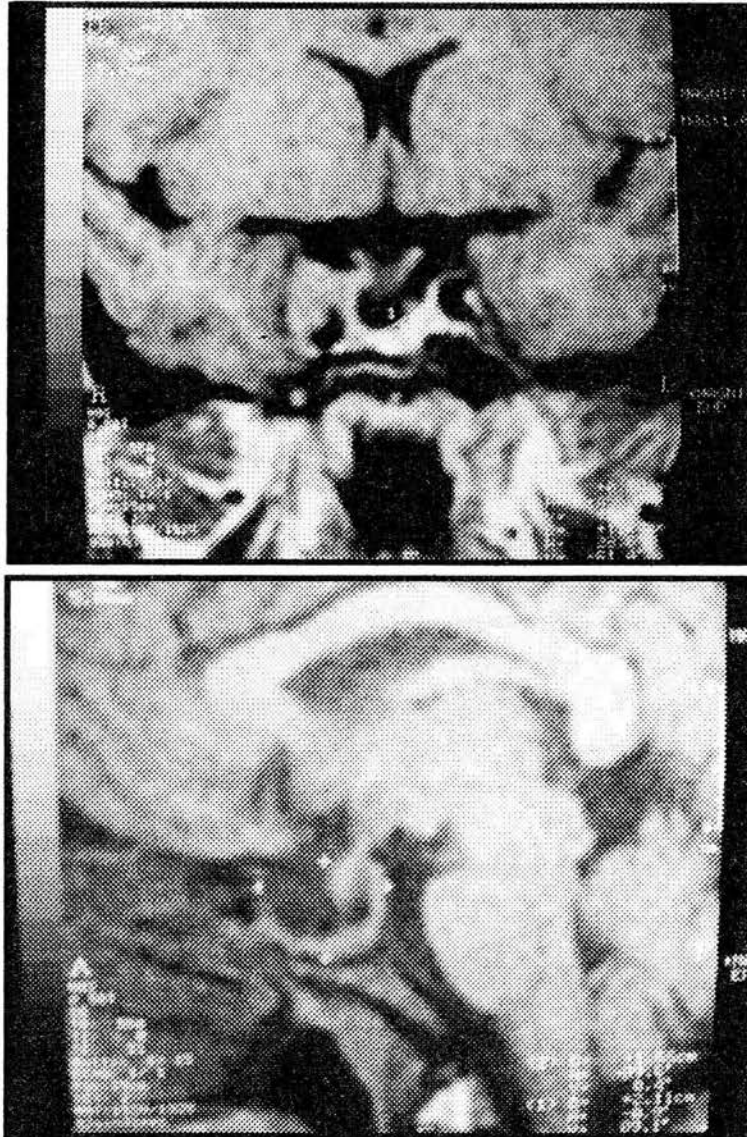


Figura 2. Resonancia magnética posquirúrgica de la primera paciente.

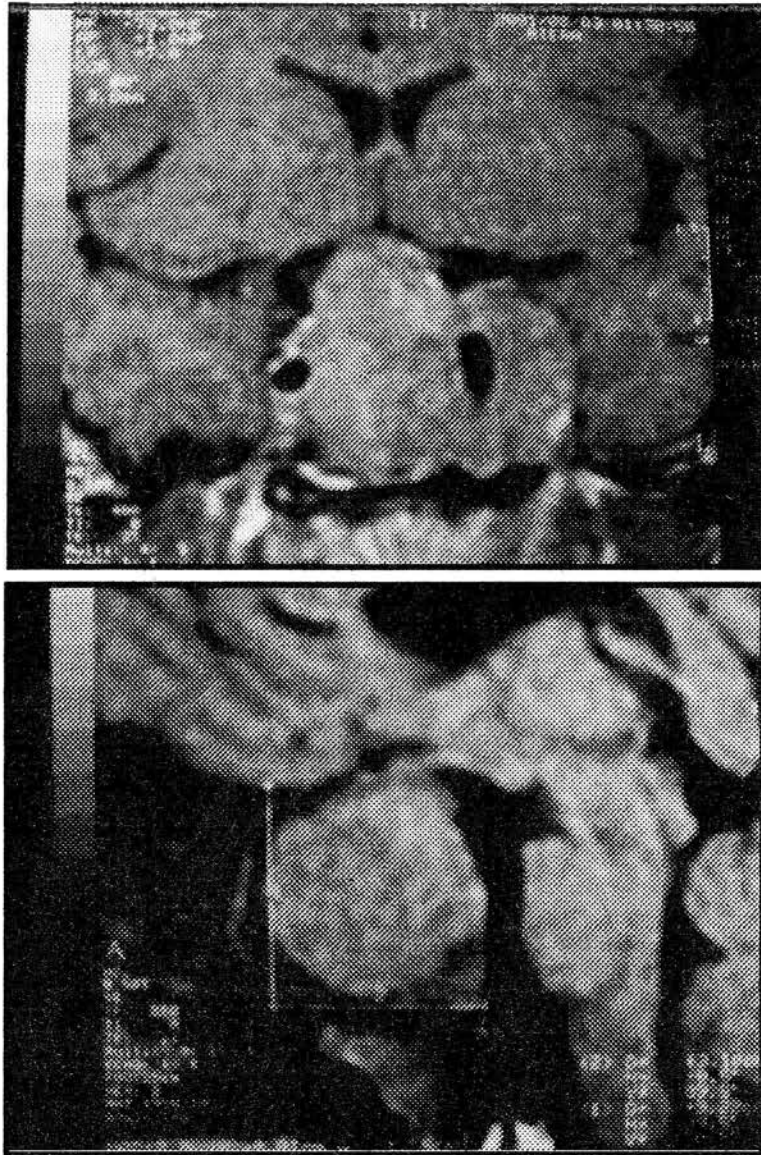


Figura 3. Primera resonancia magnética de la segunda paciente en nuestro hospital.

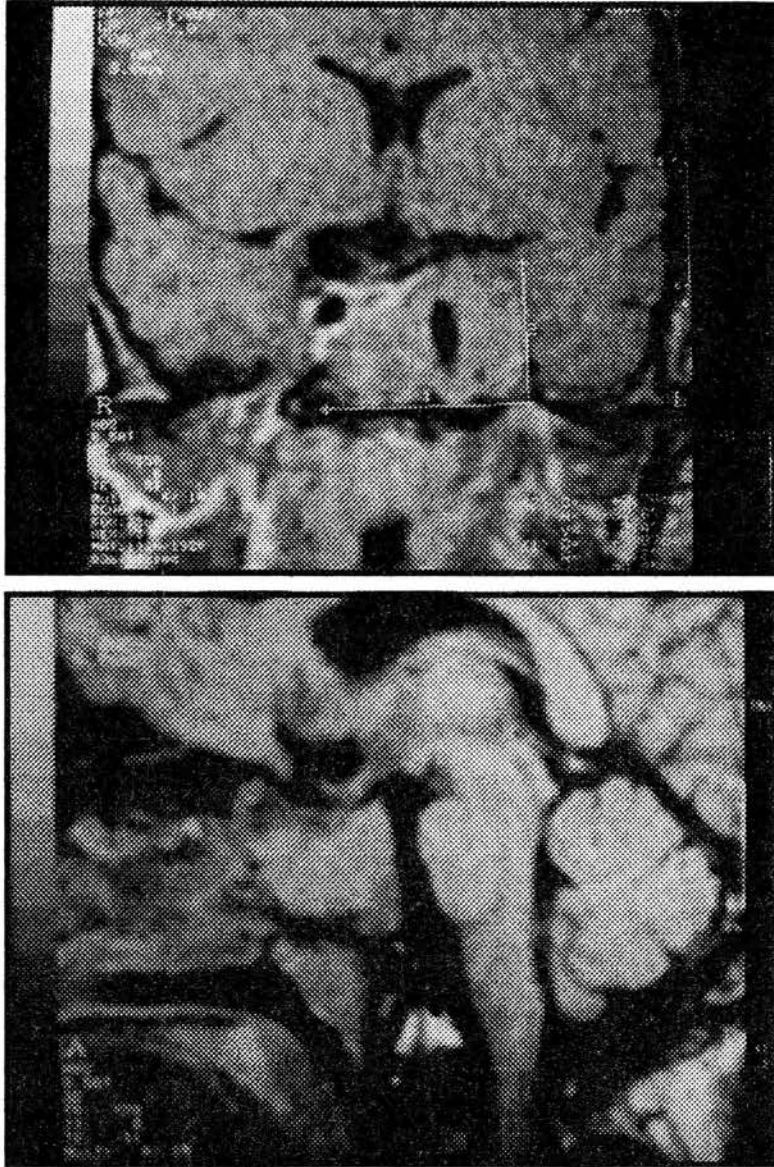


Figura 4. Resonancia magnética posquirúrgica de la segunda paciente.

Tabla A. Posibles presentaciones de MEN-1 y penetrancia a la edad de 40 años⁴.

Alteraciones endócrinas	Alteraciones no endócrinas
Adenoma paratiroideo (90%)	Lipomas (30%)
Tumor enteropancreático	Angiofibromas (85%)
Gastrinoma (40%)	Colagenomas (70%)
Insulinoma (10%)	
No funcionante (20%)	
Otros (2%)	
Carcinoide	Características raras endócrinas o no, probablemente innatas,
Tímico no funcionante (2%)	
Bronquial (2%)	
Enterocromafín gástrico (2%)	Feocromocitoma (< 1%)
Tumor hipofisiario	Ependimoma (1%)
Prolactinoma (20%)	
Otros GH, GH + PRL, NF (5%)	
ACTH (2%), TSH (raro)	
Corteza suprarrenal NF (25%)	

Tabla B. Criterios diagnósticos para Complejo de Carney.

1. Pigmentación cutánea moteada con distribución típica (labios, conjuntiva y canto interno o externo, mucosa vaginal o peneana).
2. Mixomas cutáneos o mucosos.
3. Mixomas cardiacos.
4. Mixomatosis mamaria o resonancia magnetica con supresión de grasa sugestiva de este diagnóstico.
5. Enfermedad nodular pigmentada primaria adrenocortical (PPNAD) o respuesta positiva paradójica de glucocorticoides urinarios a la administración de dexametasona durante la prueba de Liddle.
6. Acromegalia por adenoma secretor de GH.
7. Tumor primario calcificante de células grandes de Sertoli (LCCSCT) o calcificación característica en ultrasonido testicular.
8. Carcinoma tiroideo o nódulos múltiples hipoecoicos en ultrasonido tiroideo en un paciente joven.
9. Schwannoma psamomatoso melanótico.
10. Nevo azul, nevo azul epitelioides (múltiple).
11. Adenoma mamario ductal (múltiple).
12. Osteocondromixoma.

Criterios complementarios:

- Familiar de primer grado afectado.
- Mutación inactivada de *PRKAR1A*.

Se realiza el diagnóstico de CNC si: el paciente presenta dos de las manifestaciones listadas de la enfermedad (o una manifestación y un criterio complementario)⁶.

Este trabajo fue aceptado por el comité de ética del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Referencias

- ¹ Melmed S. Ed. Acromegaly . En: The Pituitary. Blackwell Science, Cambridge 1995:413-443.
- ² Gadelha M, Prezant T, Une K, Glick R, Moskal II S, Vaisman M, Melmed S. Loss of heterozygosity on chromosome 11q13 in two families with acromegaly/gigantism is independent of mutations of the MEN-1 gene. 1999. J Clin Endocrinol Metab. 84:249-256.
- ³ Teh BT, Kytola S, Farnebo F, Bergman L, Wong FK, Weber G, et al. Mutation analysis of the MEN-1 gene in multiple endocrine neoplasia type1, familial acromegaly and familial isolated hyperparathyroidism. Clinical diagnosis group: mutation analysis group. 1998. J Clin Endocrinol Metab. 83:p2621-2626.
- ⁴ Brandi M, Gagel R, Angeli A, Bilezikian J, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. 2001. J Clin Endocrinol Metab. 86(12):5658-5671.
- ⁵ Guo S, Sawicki M. Molecular and genetic mechanisms of tumorigenesis in multiple endocrine neoplasia type-1. 2001. Molecular Endocrinology. 15(10):1653-1664.
- ⁶ Stratakis C, Kirschner L, Carney A. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. 2001. J Clin Endocrinol Metab. 86(9):4041-4046.
- ⁷ Gadelha M, Une K, Rohde K, Vaisman M, Kineman R, Forman L. Isolated familial somatotropinomas: establishment of linkage to chromosome 11q13.1-11q13.3 and evidence for a potential second locus at chromosome 2p16-12. 2000. J Clin Endocrinol Metab. 85(2):707-714.
- ⁸ Matyakhina L, Pack S, Kirschner L, Pak E, Mannan P, Jaikumar J, Taymans S, Sandrini F, Carney J, Stratakis C. Chromosome 2 (2p16) abnormalities in Carney complex tumours. 2003. J Med Genet. 40:268-277
- ⁹ Yamada S, Yoshimoto S. Inactivation of tumor suppressor gene on 11q13 in two brothers with familial acrogigantism without MEN-1. 1997. J Clin Endocrinol Metab. 82:239.
- ¹⁰ Tanaka C, Yoshimoto K, Yamada S, Nishioka H, Ii S, Moritani M, et al. Absence of Germ-Line Mutations of the Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) Gene in Familial Pituitary Adenoma in Contrast to MEN1 in Japanese. 1998. J Clin Endocrinol Metab 83: 960-965.
- ¹¹ Jorge B, Agarwal S, Lando V, Salvatori R, Barbero R, Abelin N et al. Study of the multiple endocrine neoplasia type 1, growth hormone-releasing hormone receptor, Gs α , and Gi2 α genes in isolated familial acromegaly. 2001. J Clin Endocrinol Metab. 86:542-544.
- ¹² De Menis E, Prezant T. Isolated familial somatotropinomas: clinical features and analysis of the MEN-1 gene. 2002. Pituitary. 5:11-15.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

PROGRAMA NACIONAL DE ACTUALIZACIÓN Y DESARROLLO ACADÉMICO PARA EL MÉDICO GENERAL

México, D.F., a 1 de junio de 2004.

MESA DIRECTIVA

Dr. Miguel Tanimoto †
Presidente

Dr. Misael Uribe Esquivel
Vicepresidente

Dr. Emilio García Procel
Secretario General

Dr. Roberto Medina Santillán
Tesorero

Dr. Guillermo Díaz Mejía
Secretario Adjunto

PRONADAMEG

Dr. Manuel de la Llata
Director

Dr. Juan Urrusti Sanz
Director Adjunto

COMITÉ NORMATIVO

Dr. Efraín Díaz Jouanen

Dr. Guillermo García Ramos

Dr. José Halabe Cherem

Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg

Dr. Samuel Ponce de León Rosales

Dr. Julio sotelo

COORDINACIÓN REGIONAL

Centro

Dr. José de Jesús Macías Mendoza

Sureste

Dr. José Antonio Cctina Manzanilla

Noroeste

Dr. Ernesto Ramos Martínez

Noreste


Dr. Guillermo Elizondo Riojas

A quien corresponda:

Por este medio se hace constar que el Ejercicio Clínico Patológico "Acromegalia familiar aislada" de los doctores Sonia Cheng-Oviedo, Ana Laura Espinosa de los Monteros y Moisés Mercado fue aceptado para publicarse en el Boletín Vox Médica y la Gaceta Médica de México, ambas publicaciones de la Academia Nacional de Medicina de México.

Se extiende la presente a petición del interesado y para los fines que estime pertinentes.

Atentamente.


Dr. Manuel de la Llata
Director

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: SONIA GABRIELA CHENG OVIEDO
FECHA: 24 06 04
FIRMA: 