

Caso Clínico

Adenohipopituitarismo de rápida instalación, sin correlato imagenológico

Flavia Nilo C.¹ y José Manuel López M.²

Acute onset adenohipopituitarism without an image diagnosis

¹Residente de Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

Correspondencia:

Flavia Nilo C.
Residente de Endocrinología
Adultos UC.
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Teléfono: 23543093.
Fax 26385675.
E-mail: flavianiloc@gmail.com

Recibido: 15 de enero de 2014
Aceptado: 13 de marzo de 2014

We report two cases of acute onset of adenohipopituitarism without a sellar MRI finding. The first case is a postmenopause woman complaining of fatigue, weakness, nausea, vomiting, diarrhea and mild weight loss. She was extensively studied with upper gastrointestinal endoscopy, colonoscopy and abdominal CT. An incidental possible pituitary enlargement on a Brain CT opened a pituitary function study, revealing adenohipopituitarism. The sellar MRI was perfectly normal, without anatomical explanation. The second case is a postmenopause woman complaining of fatigue and weakness, who had an episode of syncope and concomitant hyponatremia. Her study revealed adenohipopituitarism and a primary empty sella image in the MRI. The clinical problem of adenohipopituitarism without an image diagnosis brings the ethical dilemma to make a "blind" transsphenoidal biopsy or just treat them without a certain diagnosis. Patients with Empty Sella in the MRI show frequently normal pituitary function and it is not considered as a cause of so extensive hypopituitarism. Sometimes the clinical and image evolution can suggest the etiology and require of histological sample, so it is rational to keep an active surveillance and repeat the functional tests and Sellar MRI within the follow up.

Key words: Hypopituitarism; Empty Sella.

Introducción

Hipopituitarismo es la incapacidad adenohipofisaria, parcial o completa, para satisfacer las demandas fisiológicas de los distintos ejes hormonales regulados por la hipófisis. El diagnóstico se fundamenta con la medición de las hormonas hipofisarias y de sus respectivas glándulas blanco¹.

Su incidencia se estima en 4,2 casos por 100.000 habitantes y su prevalencia en 45 casos por 100.000 habitantes²; probablemente subestimado, ya que habitualmente no se considera la etiología traumática y se describen prevalencias hasta 35% en este contexto, siendo los ejes somato y gonadotropo los más frecuentemente afectados³.

Etiológicamente, el déficit de la función hipofisaria puede corresponder a un trastorno primario de la pituitaria, del hipotálamo, o de ambos. Las causas más frecuentes son los tumores hipofisarios o el daño derivado del tratamiento de éstos (76%), tumores no-hipofisarios (13%), otras causas no tumorales (3%); y un 8% persiste como etiología desconocida⁴.

La RM sellar con gadolinio es el examen de elección para evaluar a los pacientes con hipopituitarismo, ya que permite identificar la causa en la mayoría de los casos^{5,6}. Habitualmente existe un correlato clínico-imagenológico, pero cuando no existe una lesión visible, el diagnóstico, tratamiento y pronóstico se hacen más complejos; y es el motivo de esta comunicación.

Presentamos dos pacientes con hipopituitarismo comprobado sin etiología identificable en las neuroimágenes. Discutimos las alternativas diagnósticas y el estudio en estos pacientes.

Caso clínico 1

Mujer de 59 años con cuatro meses de fatiga, mialgias, pérdida de fuerza de extremidades, voz trapesa y marcha inestable. Un mes previo a la consulta fue sometida a procedimiento dental; evolucionando con náuseas, vómitos, diarrea, dolor en hipocondrio izquierdo, postración y baja de

Caso Clínico

peso de 5 kg. Fue estudiada con endoscopia, colonoscopia y TAC de tórax, abdomen y pelvis, sin hallazgos significativos. Fue evaluada por neurólogo con TAC de cerebro sin contraste, en el cual presentaba una sospecha de crecimiento difuso de la hipófisis, derivándola para estudio. Al examen estaba normotensa, sin ortostatismo, pulso regular, somnolienta y decaída. Su facies no era característica, la piel estaba seca y con aumento del grosor del pelo pero sin hirsutismo, macroglosia, ni galactorrea. Sin alteraciones en el examen tiroideo, abdominal, ni neurológico. Se estudió con: Prolactina: 8,7 ng/mL (2,1-20 ng/mL), FSH: 9,2 mUI/mL (23-116 pg/mL), 17 βestradiol: 17 pg/mL (< 55 pg/mL), TSH: 0,89 uUI/mL (0,3-4,2 uUI/mL), T4 libre: 0,44 ng/dL (0,93-1,7 ng/dl), cortisol 9:00 AM: 2,0 ug/dL (6,4-15 ug/dL). Un nuevo cortisol 9:00 AM: 5,0 ug/dL con ACTH: 8,5 pg/mL (10-60 pg/mL) confirmó el hipocortisolismo central. Creatininemia, natriemia y perfil hepático normales. La RM sellar efectuada un mes después del TAC cerebral, mostró la hipófisis de tamaño y captación de gadolinio normales; con tallo hipofisario y señal de la neurohipófisis sin alteraciones (Figura 1).

Se inició terapia de sustitución con cortisol y hormona tiroidea, obteniéndose la corrección paulatina de su sintomatología.

Caso clínico 2

Mujer de 65 años con antecedentes de hipotiroidismo primario diagnosticado siete años antes, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia y artritis reumatoide inactiva, sin uso de corticoides. Consultó al servicio de urgencia por lipotimia. En la anamnesis remota destacaba meses de evolución de compromiso del estado general y mialgias. Al examen la paciente estaba normotensa, presentaba cejas ralas, sin hiperpigmentación cutánea. Exámenes mostraron hiponatremia de 129 mEq/L (135-145 mEq/L), Potasio 3,9 mEq/L (3,5-5,0 mEq/L), Cloro 90 mEq/L (100-108 mEq/L), creatininemia 0,95 mg/dL (0,5-0,9 mg/dL). Se manejó con suero fisiológico endovenoso, corrigiéndose parcialmente la hiponatremia. El estudio hormonal demostró hipopituitarismo con cortisol 9:00 AM: < 1,0 ug/dL (6,4-15 ug/dL), IGF-1: 35 ng/mL (75-212 ng/mL), FSH: 1,3 mUI/mL (23-116,3 mUI/mL), TSH: 0,11 mUI/mL (0,3-4,2 mUI/mL), T4L: 0,44 (0,93-1,7 ng/dL). La RM sellar develó un aracnoidocele sellar grado III con desplazamiento de la hipófisis hacia el piso sellar, sin alteraciones en ésta ni en el tallo hipofisario (Figura 2).

La terapia de sustitución con cortisol y hormona tiroidea llevó a la resolución paulatina de su sintomatología y a la corrección de la hiponatremia.

Discusión

El hipopituitarismo es un síndrome potencialmente letal por el hipocortisolismo que conlleva, con aumento del riesgo de presentar una crisis suprarrenal ante un retraso en el diag-

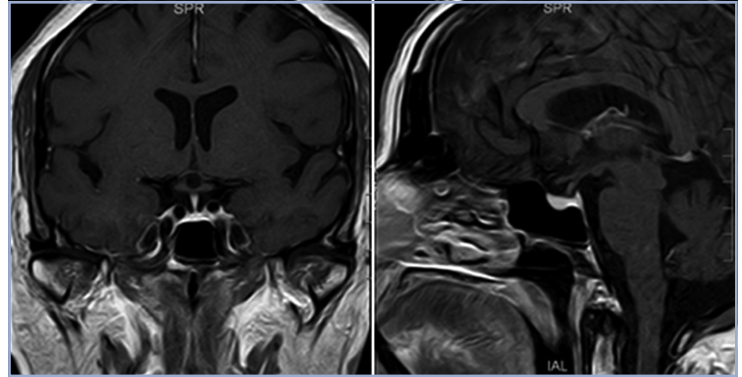


Figura 1. Resonancia magnética de silla turca con contraste con gadolinio. Se observa la glándula hipófisis de tamaño y captación del contraste normal. Tallo hipofisario en línea media de aspecto normal.

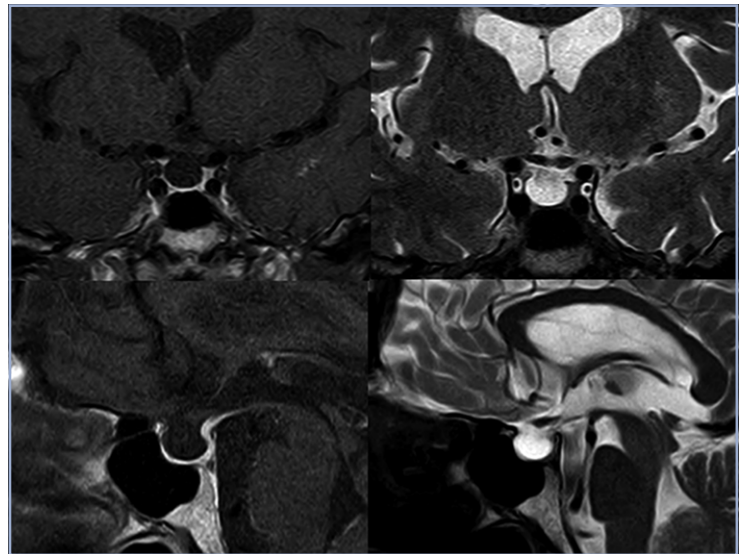


Figura 2. Resonancia magnética de silla turca con gadolinio. Se observa un aracnoidocele sellar grado III con desplazamiento de la glándula hipofisaria hacia el piso sellar, sin nódulos identificables y con tallo hipofisario sin alteraciones.

nóstico; y mayor mortalidad en comparación a individuos sanos pareados por edad y sexo^{4,7}.

La forma de presentación es heterogénea y depende de múltiples factores como la edad de presentación, profundidad del déficit, extensión del compromiso sellar y si incluye o no a la neurohipófisis. Respecto de la funcionalidad, en el caso de los adenomas hipofisarios el compromiso de las tropinas es progresivo, siguiendo generalmente una secuencia de compromiso de los somatotropos, gonadotropos, y luego de corticotropos y tirotropos⁸. La hiperprolactinemia por desconexión hipotálamo-hipofisaria es frecuente, y debe ser diferenciada de la producida directamente por un prolactinoma o un tumor somatotroco co-secretor⁹. Por el contrario,

Caso Clínico

prolactinemias deprimidas son menos frecuentes y se asocian a un mal pronóstico de la funcionalidad adenohipofisiaria¹.

La RM selar con gadolinio es el examen de elección⁶ para evaluar anatómicamente a estos pacientes. En el caso de los adenomas, permite diferenciar el tejido tumoral del tejido hipofisiario conservado, caracterizar la ubicación, eventual invasión y compromiso de estructuras selares que puedan explicar elementos de la clínica.

Presentaciones inhabituales como es el compromiso de ejes sin el orden descrito previamente, aparición de diabetes insípida o ausencia de imágenes radiológicas positivas crean un problema clínico que esta presentación pretende abordar.

Un estudio retrospectivo¹⁰ mostró que de 230 pacientes con hipopituitarismo, un 9% tenía imágenes selares normales. De este grupo, la mayoría presentaba diabetes insípida en el contexto de hemorragia subaracnoidea, accidente cerebrovascular, traumatismo encéfalo-craneano o meningitis; en un grupo menor se identificó la neuro-sarcoidosis o la hemocromatosis como etiología. En dos casos en que no se pudo identificar la causa, las imágenes persistieron normales en el seguimiento y no se justificó la realización de una biopsia transesfenoidal.

Nuestras dos pacientes no presentaban diabetes insípida, historia de enfermedad cerebrovascular ni cefalea brusca que hiciese plantear una apoplejía de un tumor hipofisiario. En el primer caso, debido a la corta evolución del cuadro, la ausencia de diabetes insípida y el eventual cambio entre las dos neuroimágenes con un mes de diferencia; es planteable una adenohipofisitis autoinmune, y mucho menos probable una secundaria a enfermedades infiltrativas. Sin embargo, es importante considerar que la disociación entre los hallazgos de la TAC de cerebro y la RM selar también puede ser explicada por la limitación de la primera para caracterizar apropiadamente la región selar⁶, dado los escasos cortes a nivel de la hipófisis y menor capacidad de contraste a tejidos blandos, tanto por la técnica como a que no se administró medio de contraste. Pese al desconocimiento de la etiología, la buena respuesta a la sustitución hormonal y la ausencia de una lesión en la RM no justifican actualmente el estudio histológico hipofisiario. La evolución clínica e imagenológica pudiese dar luces sobre la etiología y el carácter definitivo o transitorio del cuadro; e incluso evidenciar una lesión que a la fecha estuviese bajo el nivel de resolución de la RM, pero esta última posibilidad es descartable ya que una lesión tan mínima no explicaría un adenohipopituitarismo tan acentuado.

Con respecto al segundo caso, el aracnoidocele selar es una condición frecuente en la población, especialmente femenina, con una prevalencia de 5,5 a 23% en autopsias¹¹. Es un hallazgo esperable luego de una cirugía hipofisiaria o de una apoplejía de un macroadenoma; sin embargo, habitualmente se presenta como hallazgo imagenológico en un paciente que consulta por síntomas neurológicos, oftalmológicos o endocrinos (oligomenorrea en mujeres y disfunción sexual en hombres). La patogenia de estos casos “*primarios*” aún es controversial, y se han postulado múltiples hipóte-

Tabla 1. Clasificación del Aracnoidocele Selar, determinado por la extensión de la ocupación intraselar del espacio subaracnoideo y la relación con la porción visible de la hipófisis en el plano sagital

Grado	Extensión intraselar según porcentaje de ocupación
I	25%
II	50%
III	75%
IV	100%

sis como hipoplasia congénita del diafragma selar, aumento crónico de la presión supraselar o cambios volumétricos de la hipófisis por embarazos, hipofisitis, etc. Los estadios avanzados se asocian a un desplazamiento de la glándula hacia el piso selar y alteraciones en alguno de los ejes (hiperprolactinemia e insuficiencia somatotropa lo más frecuente); pero la frecuencia de adenohipopituitarismo es baja y se describe habitualmente en casos de aracnoidocele selar grado IV¹² (Tabla 1). Un estudio retrospectivo¹¹ mostró que de 213 pacientes con silla turca vacía primaria, sólo el 9% tenía hipopituitarismo y el desarrollo de un nuevo déficit fue raro en el seguimiento. Con respecto a la evolución en las neuroimágenes, en un 73% los hallazgos persistieron estables, 10% presentó aumento del aracnoidocele y un 16% tuvo regresión parcial de éste.

En conclusión, se presentan dos casos de adenohipopituitarismo de reciente inicio, con neuroimágenes que no señalan alteraciones anatómicas que lo expliquen; pero dadas las condiciones y respuestas al tratamiento, éticamente no es sustentable realizar un estudio histológico actualmente. En base a los datos ya expuestos, parece razonable realizar un seguimiento funcional e imagenológico ya que ante la ausencia de lesión anatómica, el carácter permanente de la insuficiencia hipofisiaria no puede ser asegurado. De hecho, en un caso presentado de insuficiencia corticotropa aislada sin causa explicatoria¹³, ésta resultó ser transitoria luego de siete años de seguimiento. También es relevante vigilar la eventual aparición de diabetes insípida, ya que es sugerente de ciertas patologías con pronóstico y tratamiento específicos.

Referencias bibliográficas

- Ascoli P, Cavagnini F. 2006. Hypopituitarism. *Pituitary* 9: 335-342.
- Regal M, Páramo C, Sierra J, García-Mayor R. 2001. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clinical Endocrinology* 55: 735-740.
- Prabhakar V, Shalet S. 2006. Aetiology, diagnosis, and management of hypopituitarism in adult life. *Postgrad Med J* 82: 259-266.
- Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. 1996. The effect

- of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1169.
5. Pressman BD. Pituitary imaging. En: *The Pituitary*, 2nd, Melmed S (Ed), Blackwell Science Inc., Malden, MA 2002. p.663.
 6. Chaudhary V, Bano S. 2011. Imaging of the Pituitary: Recent advances. *Indian J Endocrinol Metab* 15 (suppl 3): S216-S223.
 7. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson J, Toogood A, Aragon-Alonso A, Sheppard M, et al. 2010. Mortality in Patients with Pituitary Disease. *Endocrine Reviews* 31: 301-342.
 8. Bradley R. Javorsky. Hypothalamus and Pituitary Gland. En: Gardner D, Shoback D. *Greenspan's Basic&Clinical Endocrinology*. McGraw-Hill; 9th Edition, 2011. p.92.
 9. Craig A. 2006. Clinically non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary* 9: 317-321.
 10. Wilson V, Mallipedhi A, Stephens J, Redfern R, Price D. The causes of hypopituitarism in the absence of abnormal pituitary imaging. *QJM* 2014 Jan; 107 (1): 21-4.
 11. Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A, Maira G, Giustina A. 2005. Primary Empty Sella. *J Clin Endocrinol Metab* 90 (9): 5471-5477.
 12. Boleaga-Durán B, Guzmán-Nuñez E. 2008. Aracnoideocele intrasillar. Clasificación. *Anales de Radiología México* 4: 219-224.
 13. López JM, Cárdenas I. 1995. Hipocortisolismo por déficit selectivo de CRH de resolución espontánea. Análisis de un caso. *Rev Med Chile* 123: 341-344.