

HIPOPITUITARISMO PARCIAL Y COMPROMISO HIPOTALAMICO EN LA SARCOIDOSIS. A propósito de tres casos

M. KAMELMAN LEVITIN, I. MOLOCZNIK, H. A. RUGGIERO, J. E. ARGONZ, E. CAPUTTI, A. SANCHEZ, R. DRIOLLET LASPIUR, R. ARTESE

Instituto Costa Buero. Depto. de Neuroendocrinología. 1ra. Cátedra de Medicina. Depto. de Análisis Clínicos. Hospital de Clínicas J. de San Martín.

Resumen

La sarcoidosis hipotalámica determinante de alteraciones clínicas y neuroendócrinas ha sido raramente comunicada en la literatura. Se presentan tres casos de sarcoidosis hipotálamo-hipofisaria posible (caso 1), y comprobada (casos 2 y 3).

Caso 1: Varón, edad 39 años; síntomas: diabetes insípida (8 lts.), astenia gravitativa, impotencia sexual, hipogonadismo y neuropatía perisférica. Los estudios hormonales evidencian hiperprolactinemia basal, hipotiroidismo secundario e hipogonadismo hipogonadotrófico. Rx. y centelleograma óseo: imagen costal patológica. Biopsia: sarcoidosis ósea.

Caso 2: Varón, edad 39 años. Síntomas: obesidad severa, hiperfagia, diabetes insípida (10 lts.) ginecomastia, impotencia sexual, hipogonadismo, alucinaciones visuales, cefaleas y desorientación. Los estudios hormonales demostraron hiperprolactinemia, hipogonadismo hipogonadotrófico e hipocortisolismo parcial secundario. Necropsia: sarcoidosis hipotalámica y sistémica.

Caso 3: Mujer, edad 60 años. Síntomas: diabetes insípida (7 lts.), obesidad, hipertensión arterial, bocio tiroideo y trastornos visuales (cuadrantopsia bitemporal). Estudios hormona-

les: hiperprolactinemia basal, hipogonadismo hipogonadotrófico, e hipotiroidismo secundario. TAC de tórax: nódulos pulmonares. Biopsia: sarcoidosis pulmonar. TAC cerebral: tumor intra y supraselar. Biopsia: sarcoidosis del tallo pituitario. En suma: la sarcoidosis hipotalámica asociada con hipopituitarismo parcial confirmada a través de pruebas funcionales, es raramente referida en la literatura médica.

Introducción

La sarcoidosis constituye una granulomatosis idiopática sistémica que raramente involucra al SNC (1). Según diversos autores, la incidencia estimada de dicho compromiso oscila entre 3.5-5% de los casos de sarcoidosis sistémica (2). Los sitios más comunes de compromiso intracraneal, corresponden al hipotálamo, la región del III ventrículo y la hipófisis (3). En el presente trabajo, se discuten los hallazgos clínicos y neuroendócrinos de 3 casos de sarcoidosis sistémica con compromiso hipotálamo-hipofisario. Además, se analizan por primera vez, según la literatura consultada las diversas alteraciones neuroendócrinas constatadas en el estudio de los diferentes ejes hipotálamo-hipofisarios y su correlación clínico-radiológica.

Material y Métodos

Durante el período 1974-1984, se estudiaron 3 pacientes portadores de sarcoidosis sistémica, con compromiso hipotálamo-hipofisario. Las edades de los mismos fueron: 39, 39 y 60 años respectivamente (casos 1, 2 y 3).

En los tres casos se efectuó historia clínica y neuroendócrina, estudios oftalmológicos (A.V., C.V. y F.O.), estudios radiológicos (Rx simple de cráneo, Politomografía región selar, Rx simple de tórax, y tomografía lineal de pulmón. En el caso 1 se efectuó centelleograma óseo con Tc 99 y biopsia de costilla. En el caso 3, se realizó TAC de cráneo y de pulmón, con contraste endovenoso. En este mismo caso, se efectuó biopsia pulmonar por toracotomía exploratoria y de la glándula hipófisis por vía TSE. La autopsia del caso 2, se realizó en la Cátedra de Patología de la Facultad de Medicina, así como los estudios anatómopatológicos de las muestras obtenidas de costilla, pulmón e hipófisis de los casos 1 y 3 respectivamente. Los estudios endocrinológicos fueron efectuados en la Sección Radioinmunoensayo del Depto. de Análisis Clínicos del Hospital. Se realizaron determinaciones basales de prolactina plasmática (PRL) con valores normales por RIE entre 5 y 20 ng/ml y a los 30 minutos de la estimulación con TRH (Elea, 100 ug., e. v.). También se efectuó dosaje de TSH plasmática basal (V.N.: 0-5 mUI/ml) y post estímulo con TRJ, así como de T³ (V.N.: 60-220 ng/ml) y de T⁴ (V.N.: 5-12 ug/dl), en todos los casos por RIE. El eje gonadal fue explorado mediante la determinación de testosterona plasmática (T^o) basal en los casos 1 y 2, siendo su valor normal por RIE entre 3 y 12 ng por ml. Además se investigó en todos los casos, la reserva gonadotrófica, con la prueba de LHRH (100 ug, e.v.), con determinaciones basales de LH y FSH (V.N.: 5-15 mUI/ml) así como a los 30 y 60 minutos luego del estímulo específico.

Por último, se investigó el eje suprarrenal mediante la determinación de cortisol plasmático por RIE (V.N.: 5-25 ug/ml). A posteriori, se realizó la determinación de 17OH y KS en orina de 24 horas basal y post estímulo con ACTH sintética (0.25 mg, I.M., 3 días). V.N.: 3-12 mg/24 horas.

Resultados

El cuadro clínico de los pacientes estudiados, estuvo conformado por:

Caso 1: diabetes insípida (8 lts.), astenia y adinamia gravitativas e impotencia sexual con hipovirilización axilo-pubiana y neuropatía sensitiva perisférica (demostrada por EMG).

Caso 2: obesidad severa de 102 kg, 1.70 cm, con hiperfagia y diabetes insípida de 10 lts. Además presentaba ginecomastia grado II bilateral, impotencia sexual, hipotricosis corporal y un complejo cuadro neurológico constituido por cefaleas gravitativas parieto-occipitales, alucinaciones visuales esporádicas y un síndrome confusional.

Caso 3: presentaba diabetes insípida de 7 lts., obesidad moderada (80 kg, 1.55 cm), hipertensión arterial moderada (170/110 mm de Hg), bocio difuso a predominio derecho y trastornos visuales subjetivos.

Los estudios oftalmológicos fueron normales en el caso 1, encontrándose atrofia de papila en el caso 2, y cuadrantopsia bitemporal y papiledema en el caso 3.

Los estudios neurorradiológicos no mostraron alteraciones en ninguno de los casos, excepto la TAC de cráneo del caso 3 donde se visualizaba una imagen intra y supra selar post-contraste. En el caso 1, se detectó una imagen patológica en la 12a. costilla derecha por centelleograma óseo que permitió arribar al diagnóstico de sarcoidosis ósea con una biopsia ulterior. El caso 2, presentó un cuadro terminal de insuficiencia renal que se complicó con una sepsis, falla cardíaca y muerte. La necropsia exhibió sarcoidosis sistémica e infiltración granulomatosa hipotálamo-hipofisaria.

En el caso 3, se observaron múltiples formaciones nodulares en ambos pulmones, que condicionaron el abordaje por toracotomía diagnosticándose granuloma sarcoide pulmonar. Por otro lado, la biopsia de la muestra del tallo hipofisario, permitió el diagnóstico de granulomatosis hipofisaria.

Los casos 1 y 3, se encuentran bajo tratamiento con corticoides (prednisona 10 a 40 mg) y carbamazepina con estabilización del cuadro clínico hasta el presente.

Los hallazgos endocrinológicos se refieren en la Tabla 1.

Tabla 1

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
TRH/PRL (ng/ml)	66-80	42-47	30-36
TRH/TSH (mUI/ml)	1.9-2.7	3-10	1-1.6
T ₃ (ng/ml)	70	150	58
T ⁴ (ug/ml)	9	10	6
T ^o (ng/ml)	3.1	2	—
LHRH/LH (mUI/ml)	1.9-2.7-3.2	3-5-5	5-5-8
LHRH/FSH (mUI/ml)	2-2.6-3.5	2-2-2	9-12-13
ACTH/170H mg/24 h	4-10	1-2	6-13
cortisol ug/ml	12	4	10

Discusión

El diagnóstico de sarcoidosis sistémica con compromiso hipotálamo-hipofisario, ha sido usualmente referido por diversos autores luego de craneotomía exploratoria o post-mortem.

El compromiso endócrino de los mismos, ya sea mediante determinaciones hormonales basales o dinámicas ha sido raramente referido (4).

Sin embargo, no existen referencias en la literatura de pacientes portadores de granulomatosis de la región selar en donde se haya arribado al diagnóstico, luego de una minuciosa evaluación neuroendócrina.

Merece destacarse, que dentro de nuestra casuística, los casos 1 y 2 contaban con estudios neurorradiológicos normales y, luego de una correcta interpretación de los resultados endocrinológicos, se posibilitó el diagnóstico de hipopituitarismo parcial. En el caso 3, si bien la TAC cerebral, mostró una masa tumoral, la presencia de un concomitante deterioro neuroendócrino nos permite hasta el presente, el seguimiento clínico-endocrinológico evolutivo.

Merece destacarse, que los tres casos estudiados presentaban una discreta hiperprolactinemia basal, constituyendo este signo bioquímico, un

eficaz marcador biológico de la involucreción del tallo pituitario con disminución del PIF (factor inhibidor de la PRL). Asimismo la diabetes insípida constatada en todos los casos, puede atribuirse a la infiltración granulomatosa hipotalámica, con destrucción de los núcleos supraóptico y paraventricular, o bien de la neurohipófisis.

Diversos autores, refieren la presencia de cuadros clínicos con elementos endocrinológicos proteiformes en coincidencia con nuestros hallazgos (5, 6, 7).

Empero, en el presente trabajo, se pudo correlacionar la signosintomatología de hipopituitarismo con los estudios funcionales endocrinológicos (ver Tabla 1). De los mismos se desprende, la presencia de un hipogonadismo hipogonadotrófico en todos los casos, así como de hipotiroidismo secundario en los casos 1 y 3, e hipocortisolismo secundario en el caso 2.

La utilidad de estos hallazgos, no debe limitarse a su conocimiento como epifenómeno de la enfermedad de base, pues los mismos resultan fundamentales para el seguimiento de un paciente portador de sarcoidosis sistémica, en el cual se opte por un tratamiento conservador del compromiso intracraneano.

BIBLIOGRAFIA

1. Delaney P: Neurologic manifestations in Sarcoidosis. Review of the literature with a Report of 23 cases. *Annals of Int Medicine* 87:336-345, 1977.
2. Smith y col.: Sarcoidosis of the Nervous system. *Western J of Medicine* 113:61, 1970.
3. Urich H: Neurologic manifestations of sarcoidosis. *Practitioner* 202:632-636, 1969.
4. Vesely DL y col.: Partial Hypopituitarism and Possible Hypothalamic involvement in Sarcoidosis. *Amer J of Medicine* 62:425-431, 1977.
5. Moloczniak I y col.: Síndrome de amenorrea-galactorrea con diabetes insípida en la hipofisitis crónica granulomatosa. *La Semana Médica* 159 No. 20: 655-670, 1981.
6. Insausti y col.: Manifestaciones neuroendócrinas de la sarcoidosis. *Prens Med Ragent* 67:705, 1980.
7. Winnacker y col.: Endocrine aspects of Sarcoidosis. *N Eng J of Medicine* 278:427-434, 483-492, 1968.