

okul 13

010000055057

115

Dr. JUAN B. LASTRES

Algunos Estudios
Modernos sobre
Hipófisis

*Al Sr. Dr. Carlos
 Villarain, con
 torn imp. de
 J. B. Lastres*

Conferencia sustentada en
 la Asociación Médica Peruana,
 el 10 de Agosto de 1939.



Universidad Nacional LIMA - PERU
 Facultad de Medicina
 UBHCD

Algunos estudios modernos sobre hipófisis (1)

Por el Dr. Juan B. Lastres

Al lado de los profesores Guillaín, Marañón, Lhermitte y Richet, he observado variados enfermos afectos de lesiones hipofisarias. Son numerosos los estudios modernos sobre esta glándula, "cerebro endócrino" como se le llama. Así, tanto la fisiología, como la fisiopatología y clínica de la hipófisis, se han enriquecido grandemente en los últimos años.

En la evolución de los conceptos sobre la hipófisis, se han descrito por Roussy tres períodos. Uno inicial, en que recién se descubría el rol hormonal de la pequeña glándula. Un segundo, de crítica, en que se desposeyó a la hipófisis de toda función endócrina; y uno tercero, el actual, en que se le asigna el verdadero sitio entre las glándulas de secreción interna, al par que se une la patología hipofisaria, con aquella tan importante de los centros hipotalámicos. Esta relación de la glándula con el sistema nervioso subtalámico, es evidente y en la práctica marchan unidos, constituyendo los síndromes hipofiso-tuberianos.

Anatómicamente la hipófisis, consta de tres partes: el lóbulo anterior, glandular; el lóbulo medio, constituido por vesículas que con-

(1) Conferencia pronunciada en la Asociación Médica Peruana el 10 de Agosto de 1939

tienen material coloide; y el lóbulo posterior, estrictamente nervioso. Esta diferenciación anatómica está de acuerdo con la embriología, que asigna a la hipófisis un doble origen. Para el lóbulo anterior, aunque lo discuten mucho los embriologistas, procede de la faringe, que después se aislará de ella y quedará intracraneano. Su desarrollo anormal, dará origen a los quistes o craniofaringiomas de Rathke. El lóbulo nervioso tiene su origen en el suelo del cerebro intermediario. Su prolongación infundibular, da origen al infundíbulo.

En el lóbulo anterior se encuentran histológicamente tres clases de células: eosinófilas, basófilas y cromóforas. Tendría entre sus funciones la de regular el metabolismo de los hidratos de carbono, regular el crecimiento del cuerpo, regular el funcionamiento de las glándulas genitales y presidir el funcionamiento armónico de las otras glándulas de secreción interna, como son la tiroidea, suprarrenal, páncreas, paratiroides. En cuanto a las hormonas que presiden estas diversas y complejas funciones, solamente se han aislado algunas: la del crecimiento o somatotropa, gonadotropas. Además la hiperglucemiante, tireotropa, pancreotropa, corticotropa, galactógena.

El lóbulo medio está encargado de regular el metabolismo de las células melanóforas de la piel. Elaboraría para los fisiólogos la hormona melanotropa, cuya disfunción acarrearía alteraciones en el pigmento cutáneo. Este lóbulo está formado por vesículas y espacios irregulares. Marañón cree que esta hormona melanotropa, sea elaborada en la especie humana por el lóbulo anterior.

El lóbulo posterior, estrictamente nervioso, tiene por funciones la antidiurética, la ocitócica, y la vasomotora. Aún no se sabe si para cada una de estas funciones hay una hormona especial, o es una sola hormona.

Es discutible si existan tantas hormonas, como funciones se han descrito en la hipófisis. Habrá que suponer con Geiling, citado por Marañón, que la multiplicidad de acciones depende seguramente de los diversos centros vegetativos subtalámicos que impresionan estos productos químicos.

El estudio de la región subtalámica es imprescindible relacionarlo con el de la hipófisis. Los centros vegetativos que se hallan en ella son numerosos. Aún no se sabe cómo la secreción interna de la hipófisis, va a impresionar estos centros. Los trabajos de Remy Collin son útiles a este respecto. Las hormonas elaboradas por la hipófisis tendrían una acción por la vía sanguínea: es la hemocrinia; o por la vía nerviosa, la neurocristina. Y también se supone que las secreciones hipofisarias, reptan por los espacios linfáticos hasta el hipotálamo: hemoneurocristina; o ya también la secreción es llevada al ventrículo medio y vertida en el líquido céfalo raquídeo: hidroneurocristina.

nia. La hipófisis fisiológicamente funciona en íntima relación con los centros subtalámicos, teniendo también relaciones con el ganglio cervical superior. Sería pues, como dice Marañón: "la gran intermediaria entre el ambiente, es decir entre las impresiones que recoge el sistema sensitivo-sensorial y el psiquismo superior, y las grandes funciones vegetativas, cuya regulación le está encomendada".

Veamos ahora, algunos trabajos modernos sobre clínica de la hipófisis:

Recientemente Charles Richet, Marañón, Pergola y Gras, insisten en las distrofias musculares dependientes de lesiones hipofisarias. Este es a mi manera de ver un punto nuevo en la patogenia de las enfermedades de los músculos, que hasta este momento había permanecido ignorado.

Se sabe que en el curso de las diversas enfermedades de la hipófisis, existen perturbaciones netas en el desarrollo del sistema muscular, tanto en el sentido de la hipertrofia, como de la atrofia.

Las observaciones clínicas que presentan los autores arriba citados, son muy ilustrativas. En primer lugar encaran la hipertrofia muscular generalizada, que va acompañada de enorme desarrollo de la fuerza. Tal pasa en los acromegálicos, en los que la hipertrofia afecta todo el sistema muscular. Sin embargo, y con justeza hacen notar los autores, el acromegálico atravieza por dos estados. En el primero que evoluciona durante años, el acromegálico aumenta considerablemente su fuerza muscular. En el segundo período, o terminal de la enfermedad, sobrevienen atrofiaciones musculares considerables, acompañadas de gran astenia.

Tocante a la atrofia muscular, esta se puede observar ya en una forma sistematizada, o ya difusa. Las formas sistematizadas generalmente obedecen a lesiones secundarias de la médula, principalmente de los cuernos anteriores (poliomielitis). Así reseñan los autores un caso de síndrome de Aran-Duchenne en un acromegálico con diabetes insípida, e impotencia sexual. También se observan atrofiaciones sistematizadas en el curso del Síndrome de Cushing.

Las atrofiaciones musculares generalizadas se pueden observar en el curso del síndrome de Babinski-Fröhlich, así como en los síndromes hipofiso-tuberianos.

Se han llevado a cabo estudios anatomo-patológicos sobre el sistema muscular. La mayor parte de las biopsias han sido del músculo cuádriceps. Las lesiones halladas son lo suficientemente demostrativas de lo dicho anteriormente. En los casos de atrofia, se han

encontrado fascículos musculares desiguales, afectos de degeneración colágena, y disminución volumétrica de las fibras. La estriación longitudinal está conservada, pero la transversal es poco marcada. Existen además zonas de infiltración leucocitaria principalmente perivas- cular, proliferación nuclear intensa, con situación axial de los núcleos.

En cuanto al mecanismo de estas alteraciones, no pueden adel- tantarse sino hipótesis. Hay casos, en la literatura, como uno que citan los autores, en que hay coexistencia de acromegalia, con atro- fia de tipo Aran-Duchenne. Hay una coincidencia clínica muy sin- gular entre la hipertrofia muscular y los estados de acromegalia, hi- pergenitalismo e hiperpituitarismo. Y a la inversa, casos de atrofia que coinciden con la diabetes insípida, la pigmentación, el síndrome adiposo-genital, en suma el hipo-pituitarismo.

Sabemos que la hipófisis interviene directamente en el desa- rrollo corporal, tanto del sistema óseo, como del muscular, Basándo- se en este dato fisiológico, emiten los autores la hipótesis de que es probable exista una hormona miotropa, cuya producción sería exa- gerada en la acromegalia, y disminuída en los otros casos anotados. Un otro argumento podría exponerse para explicar la hipertrofia muscular en el curso de la enfermedad de Cushing, el aumento de la hormona hipofisaria que estimula la cortical. Existiría según los ca- sos un origen hipofisario o cortical.

De todo esto concluyen los autores que puede existir una hor- mona hipofisaria, miotropa, de acción directa o indirecta por interme- dio de la suprarrenal.

La coexistencia de trastornos musculares, con enfermedades hipofisarias es un hecho muy significativo. En un primer momento pudiera sospecharse una simple coincidencia, pero es el caso que en los diversos estados hipofisarios, encontramos lesiones del sistema muscular, ya sea en el sentido de la atrofia o de la hipertrofia.

Veamos algunos casos relatados por Marañón, Richet, Sourdel y Netter. Reuniendo algunos casos clínicos, presentan 8 observa- ciones. En cuatro se ven a sujetos acromegálicos, portadores de una atrofia muscular, o sea fenómeno inverso a lo fisiológico. El primer caso es muy ilustrativo. Se trata de un acromegálico, con grueso tu- mo hipofisario. Se presentan en su evolución crisis convulsivas epi- lépticas, amaurosis. Los síntomas motores evolucionan hacia una

atrofia de tipo Aran Duchenne. También se presentan alteraciones sensitivas de tipo de la disociación siringomiélica.

En otro caso reúnen la observación de acromegalia y siringomielia. Este último síndrome se manifiesta con síntomas de paraplejía espasmódica.

En la otra observación se trata de acromegalia, asociada a atrofia muscular progresiva.

Más allá vemos otra observación de síndrome de Fröhlich asociado a distrofia muscular. Marañón constata en el curso de varios síndromes de esta naturaleza, atrofia muscular intensa, que predominan en la raíz de los miembros, con arreflexia tendinosa.

El último caso es de una diabetes insípida, con alteraciones de la sensibilidad objetiva, hipoestesias, con hiperreflexia tendinosa, sin atrofia muscular.

Langeron ha visto en el curso de un síndrome de Cushing, una paraplejía flácida a tipo periférico, con síndrome de Aran Duchenne, de evolución rápida.

También han sido constatados casos de pseudo tabes.

Le Goff y Pergola, han estudiado las reacciones eléctricas y de la cronaxia en estos diferentes síndromes hipofisio musculares. En las biopsias del tejido muscular que se han hecho en estos enfermos, han podido constatar la degeneración constante del tejido muscular. Las alteraciones eléctricas marchan de acuerdo con estas alteraciones anatómicas. Del estudio eléctrico hecho sobre el sistema muscular demuestran el aumento de la cronaxia. Son fenómenos eléctricos muy semejantes a los observados en el curso de las miopatías.

Posteriormente los mismos autores, estudian la acción de los extractos hipofisarios sobre las reacciones eléctricas. Estos extractos producen acción notable pero fugaz sobre la excitabilidad y la cronaxia. Esta aumenta pero débilmente, sin estar en proporción con la dosis de extracto inyectado.

Los síndromes abdominales dolorosos en el curso de las enfermedades hipofisarias, han sido estudiados últimamente en detalle. Nos referiremos a un trabajo reciente de Marañón, Richet, Pergola y Lesueur.

De antiguo los clínicos habían notado esta concomitancia: las enfermedades de la hipófisis y los dolores abdominales, simulando diversos síndromes. Sin embargo, no se había dado mayor importancia a estos fenómenos.

Los enfermos que presentan dolores abdominales, son etiquetados como apendiculares o afectos de colecistitis y muchas veces de oclusión intestinal sometiendo a operaciones inútiles. Para apoyar sus deducciones patogénicas, presentan los autores citados, la historia de siete casos clínicos. En ellos se trata de casos de caquexia hipofisaria pura (Simmóns), o de diabetes insípida, síndromes de discromía, etc. En otros dos casos se trata de la acromegalia.

Los trastornos dolorosos abdominales, los clasifican los autores, conforme a su casuística, en dos órdenes de síndromes: los que tienen síntomas a predominio de la paresia intestinal, semejando al ileus paralítico; y aquellos en que predomina el espasmo. Tratándose de los primeros creen que sea por déficit de la hormona que elabora el lóbulo posterior, la que actúa sobre la fibra muscular lisa del intestino. La acción de esta hormona, sería muy análoga a la de la hormona vaso-motriz (vaso-presina). La disminución de la citada sustancia, daría lugar a una paresia intestinal, síndrome semejante al que Loeper y Baumann, han descrito con el nombre de leiastenia. Muchos ileus paralíticos, de causa desconocida en la clínica, podrían atribuirse a esta patogenia, como pasa con aquellos debidos a fenómenos dolorosos cólicos, o aquellos en que hay de por medio un traumatismo del testículo o del escroto. Además existe la prueba terapéutica, y es que la administración de extracto retro-hipofisario, mejora considerablemente esta alteración.

Existen síndromes abdominales en los que predomina el espasmo, y que simulan apendicitis, colecistitis, úlceras, acompañadas de los síntomas funcionales intestinales: vómitos, constipación, etc. Los enfermos han sido imprudentemente sometidos a la terapéutica quirúrgica, encontrando los órganos completamente normales. Como se comprende, para explicar este estado, habrá que pensar en un mecanismo opuesto al anterior. Zondek cree que se trate de un estado vagotónico. Los autores citados anteriormente piensan que estos espasmos dolorosos, puedan asimilarse a crisis de tetania visceral. En este caso se podría suponer una disminución de la hormona paratirotrópica y también de la suprarrenotropa. Ya sabemos también, cómo en el curso de la insuficiencia suprarrenal, como es el Adisson, se observan crisis abdominales sumamente dolorosas.

Resumiendo: hay para los autores citados dos órdenes de síndromes abdominales dependientes de las lesiones hipofisarias: paréticos y espásticos. Los paréticos, que dan lugar al ileus paralítico, serían debidos a ausencia de la hormona estimulante de la fibra lisa;

y los de orden espástico, a insuficiencias secundarias de la paratiroides o de la suprarrenal.

El problema de las discromías hipofisarias, ha sido revisado últimamente, procurando aclarar el rol de la hormona melanotropa.

Richet, Marañón y Pergola en varios artículos, han estudiado numerosos enfermos afectos de lesiones hipofisarias, y que presentaban alteraciones del pigmento cutáneo.

Se sabe por la patología comparada, que esta hormona melanotropa, es elaborada por el lóbulo intermediario de la hipófisis, que está bien individualizada en las especies inferiores, como en los peces, batracios y otros animales. En el hombre, las funciones del lóbulo intermediario, no están bien precisadas, y es probable que esta hormona de la pigmentación, que seguramente tiene relación con la producida por la suprarrenal, sea elaborada por el lóbulo anterior o por la glándula entera.

Se habían observado alteraciones pigmentarias en los diversos síndromes hipofisarios: la acromegalia, diabetes insípida.

En los casos historiadados por los citados autores, se trata con certeza de lesiones traumáticas de la región infundíbulo tuberiana: uno con diabetes insípida y epilepsia, otro con diabetes insípida, paresia intestinal e impotencia; otro con infantilismo sexual y amemorraea, otro de nanismo hipofisario y otro de caquexia de Simmonds.

Los elementos semiológicos de la discromía eran: manchas redondas, lenticulares, oscuras, semejando al lentigo. Otras más grandes, de color amarillo, parecidas a las manchas hepáticas. Otras zonas despigmentadas, semejando al vitiligo, diferenciándose sin embargo de él, por no poseer el reborde hiperpigmentado.

Todos estos elementos dérmicos, tienen la particularidad de ser muy cambiantes, tanto de sitio, como de coloración. Hay una similitud evidente entre estos elementos y aquellos clásicos del noevi y del vitiligo.

En el Beaujon observamos con los autores citados el caso de una enferma con diabetes insípida, hipertermia, regresión sexual, todo esto a consecuencia de una fractura del compartimiento medio del cráneo. Tenía además alteraciones subjetivas y objetivas de la sensibilidad, crisis dolorosas abdominales, sobre las que ya hemos insistido y lo que es más curioso, una hiperpigmentación cutánea característica en la piel del abdomen y de los lomos. Su metabolismo basal era de — 15%.

Para concluir que estas alteraciones del pigmento cutáneo son

de origen hipofisario, tendremos que remontarnos a su origen. Aparecen al mismo tiempo que la lesión hipofisaria. El tratamiento de la alteración hipofisaria, hace desaparecer la pigmentación cutánea, tal en el caso relatado por Marañón, de tratamiento quirúrgico por craneotomía que hizo desaparecer la diabetes insípida y la pigmentación. Además la opoterapia hipofisaria, tiene acción evidente contra la pigmentación.

Solamente hipótesis se pueden emitir sobre la manera de actuar la hipófisis en este trastorno, si es en una forma directa, o ya indirectamente por intermedio del sistema nervioso vegetativo localizado en el hipotálamo.

Los estudios histológicos de la piel a nivel del trastorno pigmentario, han permitido a los autores citados observar la acumulación del pigmento en las células de la capa basal del cuerpo de Malpighio, igual a lo que se encuentra en las melanodermias addisonianas.

El curioso síndrome descrito por Babinski-Fröhlich, merece algunas consideraciones.

Sabemos que está constituido por la adiposidad y la insuficiencia genital. La obesidad toma el carácter femenino, localizándose en la mitad inferior del cuerpo. Es enteramente lo contrario que en el síndrome de Cushing. La insuficiencia genital es marcadísima. Hay amenorrea en la mujer y pequeñez de los órganos genitales externos en el hombre.

Como generalmente afecta en la etapa infantil, se produce disminuciones de la talla, carácter tranquilo e infantilidad desde el punto de vista psíquico.

Hay algunos casos en que se observan síntomas tumorales de la hipófisis, con todo el cortejo de signos que los acompañan. Hay veces también en que estos síndromes son debidos a restos embrionarios, desarrollados posteriormente, tal pasa con los craneofaringiomas. Esta neoformación, comprime el lóbulo anterior de la hipófisis y también el posterior y el infundíbulo, dando lugar a síntomas glandulares y nerviosos. También se encuentra anatómicamente, adenomas de las células cromóforas. La progresión del adenoma, comprime a las células basófilas y a las eosinófilas. Así se explican los síntomas complejos que presentan los enfermos.

La obesidad es seguramente pluriglandular, como sostiene Marañón. La hipófisis juega rol discreto, pero son principalmente las

hormonas gonadales las que, determinan la adiposidad, de tipo enteramente femeninoide.

En la descripción del síndrome de Fröhlich, se pensó en un primer momento que la obesidad era de origen puramente hipofisario. Que esta glándula regía el metabolismo general en una forma aceleradora y que la supresión de esta hormona daba lugar al engrasamiento. Sin embargo se comprobó después, que la hipófisis estaba intacta en algunos casos de este síndrome. En cambio se observaba el síndrome en casos de lesiones infundíbulo tuberianas, es decir por alteraciones estrictamente localizadas en el lóbulo nervioso. Los hechos posteriores de orden experimental, así como la descripción de la caquexia de Simmonds, han venido a confirmar lo siguiente: que en este síndrome habría una insuficiencia relativa del lóbulo anterior de la hipófisis, mientras que cuando estuviera enteramente suprimida su secreción, se produciría el fenómeno inverso, o sea la caquexia.

De todas maneras la obesidad que se nota en este síndrome, más es dependiente de la insuficiencia genital, que de la hipofisaria. En efecto, puede observarse en la evolución de este síndrome, que hay una primera fase de insuficiencia genital, que precede a la obesidad. La obesidad tipo Fröhlich está ligada hablando en terminología sexual a la feminización, y el síndrome de Cushing, a la virilización.

En algunos casos, cuando existe adenoma de las células cromóforas, entonces se presentan alteraciones a la radiografía. Sin embargo, en la mayoría de las veces, como pasa también en el síndrome de Cushing, la silla turca está normal. Tal pasa con un enfermo que vimos con el profesor Lhermitte en el Hospicio Paul Brousse. Se trataba de un niño de 10 $\frac{1}{2}$ años, con obesidad monstruosa, senos desarrollados, vergentures a nivel de la cresta iliaca, verga poco desarrollada. Peso 53 kilos. El Wass es negativo y la radiografía de la silla turca es normal. Presentamos su fotografía. (Fig. 1).

También observamos con el profesor Lhermitte otro caso de adenoma cromóforo, con atrofia óptica, que ha mejorado bastante con la radioterapia.

El tratamiento específico en estos casos, puede ser el más indicado a pesar de la negatividad de las reacciones. Así pierzan Babonneix y Lhermitte, que han presentado casos a la Sociedad de Neurología de París en este sentido.

En los últimos años, se han llevado a cabo interesantes observaciones acerca del síndrome descrito en 1932 por Harvey Cushing.

Como lo hace notar muy justamente Netter, los casos de obesidad, plétora, hirsutismo, mujeres con barba, etc., han sido vistos desde muy antiguo por los observadores. Existía la creencia de que numerosas glándulas endócrinas, intervinieran en este complejo sintomático. Pero es sin duda Cushing, quien da una descripción magistral del síndrome, relacionándolo patogénicamente con el adenoma basófilo de la hipófisis. Si esto es verdad en gran número de casos, como en los relatados por el mismo Cushing, no lo es en otros, en los que no se descubre el menor rastro de adenoma, ni alteración de las células basófilas, y más bien alteraciones en otras glándulas de secreción interna, como las suprarrenales sobre todo, y en otros casos el timo.

Algunos casos observados por mí en el Hospital Beaujon, con los profesores Marañón y Richet, me permiten hacer algunas consideraciones clínicas. (Fig. 2)

Veamos ante todo el cuadro clínico del síndrome de Cushing clásico:

Está caracterizado ante todo por la obesidad localizada en las partes superiores del cuerpo: mejillas, cuello, parte superior del tórax, abdomen, respetando los miembros. La cara toma el aspecto de plena luna. A diferencia de la infiltración grasosa del síndrome de Fröhlich, que es fofa y localizada en las nalgas y miembros, ésta infiltración es dura y dolorosa tomando los tegumentos un aspecto rojizo.

Las vergetures que se presentan principalmente en el bajo vientre son características de la enfermedad. Toman el aspecto de flamas a cada lado del bajo vientre, a cuyo nivel la epidermis se pliega y es poco elástica.

La hipertensión arterial es otro síntoma constante. Esta oscila entre cifras de 18 y 25 para la máxima y de 10 y 15 para la mínima. Sin embargo hay que decir que esta hipertensión muchas veces es pasajera, no acompañándose por cierto de alteraciones en el funcionamiento renal.

Existe en estos sujetos una alteración del metabolismo hidrocarbonado, notándose pequeñas glucosurias.

Vemos en ellos el fenómeno llamado hirsutismo, principalmente en la mujer. Es en ellas donde es mucho más frecuente este síndrome de Cushing. El desarrollo del pelo es abundante, teniendo que usar constantemente de la navaja. Al contrario existe una calvicie notable; tal pasa en la enferma cuya fotografía presentamos, observada en el Servicio del profesor Richet.

Amenorrea y frigidéz son los síntomas constante del lado de la esfera sexual.

Hay alteraciones esqueléticas, como cifosis y rarefacciones de los

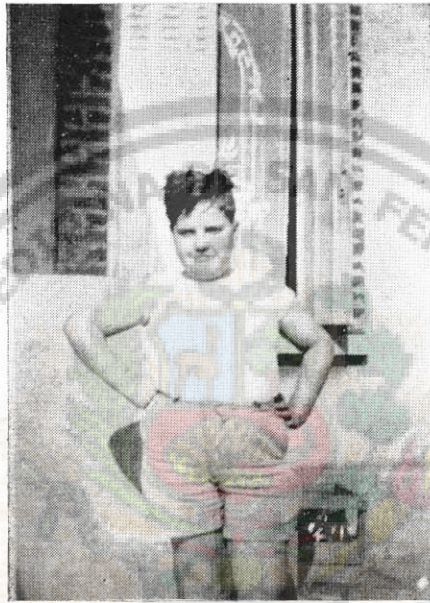


Fig. 1

Enfermo con Síndrome de Babinski-Frohlich observado en el servicio del profesor Lhermitte



Fig. 2

Síndromes de Frohlich y de Cushing, observados con los profesores Mara \tilde{n} on y Richet en el Hospital Beaujon

huesos. En la columna se observan acortamientos por el hecho del aplastamiento vertebral. Así lo observamos en el caso historiado en el Servicio del profesor Guy Laroche. Esta osteoporosis da lugar a fracturas espontáneas. Estas alteraciones del calcio han sido reputadas por los observadores como una perturbación secundaria de las glándulas paratiroides.

Se observan además otros pequeños síntomas que acompañan a los precedentes. Así: la fragilidad vascular que hace que se presenten en los enfermos sufusiones vasculares, púrpuras, etc., poliglobulia, ascendiendo la cifra de los glóbulos rojos a 6 o 7 millones, trastornos en la coagulación de la sangre, trastornos circulatorios como la acrocianosis, dolores subjetivos, neuralgias, etc.

Cuando el adenoma hipofisario tiene dimensiones regulares, entonces se pueden observar signos dependientes de su grandor. Sin embargo, la mayoría de las veces, estos son negativos, salvo una disminución de la agudeza visual.

La silla turca a la radiografía es pequeña y cerrada, salvo una decalcificación de sus contornos que obedece al mismo trastorno del calcio antes estudiado.

El problema patogénico del síndrome de Cushing, no está todavía resuelto. Son muchas las explicaciones que se dan respecto a sus síntomas. El mismo Cushing, deja entrever la duda, cuando expone didácticamente la descripción del cuadro clínico. Presenta ocho casos, de los cuales tres solamente han presentado típicamente el adenoma basófilo; dos un adenoma indiferenciado; 1 caso de esclerosis de la glándula y 2 en que el parénquima hipofisario estaba enteramente normal. Luego el basofilismo, según su mismo inventor, no era la causa única. Habrá que revisar las diversas teorías, que desde luego dan gran luz sobre este complicado problema endocrinológico.

Se sabe que las células que constituyen el parénquima hipofisario, son de tres clases: eosinófilas, basófilas y cromóforas. Las basófilas normalmente forman el menor número, 11 %. Es a expensas de estas células basófilas que se forma el adenoma glandular. En un primer momento, siguiendo a Cushing, las células basófilas, se hipertrofiaban tanto macroscópica, como microscópicamente. El adenoma podía ser uno, o múltiple, ya produciendo signos de compresión nerviosa o pasando desapercibido, y sólo demostrable a los cortes histológicos. Los estudios posteriores,, demostraron, después de cortes dete-

nidos sobre la hipófisis, que la existencia del adenoma, no era indispensable para justificar anatómicamente el síndrome, y que en muchos casos se hallaba solamente una hiperplasia difusa de las células basófilas. Numerando las células basófilas, se constataba que ellas predominaban, a pesar, como hemos dicho, de ser normalmente inferiores en número. Crooke, establece histológicamente el hecho singular de que estas mismas células, pierden sus granulaciones, se hialinizan y el núcleo se hincha.

Son pues tres los estados anatómicos que se encuentran en el curso de este síndrome: el adenoma, la hiperplasia de las células basófilas y la hialinización y pérdida de granulaciones de las mismas. (Crooke).

Sin duda que los trastornos hipofisarios, son los que priman en el síndrome, pero vamos a ver en seguida, que hay otros síntomas que no se pueden explicar exclusivamente por la hipófisis, porque hay otras glándulas que intervienen. Recordemos que la hipófisis elabora diversas hormonas. Las investigaciones de Jores, muestran que las células eosinófilas elaboran: la hormona somatotropa, la tiroo-estimulina, la hormona contra-insulínica; las células basófilas elaboran la hormona gonadotropa, la cortico-estimulina, la para-tiroo-estimulina, la hormona melanotropa y la hormona que regula los cambios grasosos. Las células cromóforas no elaborarían ninguna hormona. Esta forma así tan esquemática, no concuerda exactamente con la clínica. En efecto la tiroo-estimulina, que la atribuye Jores a las células eosinófilas, participa en buen grado en el síndrome de Cushing.

Por otro lado, se hace la objeción siguiente al basofilismo hipofisario. Hay autores como Costello, que han practicado 1.000 autopsias en diversos sujetos, y han encontrado el adenoma basófilo 72 veces, sin relacionarse absolutamente con la sintomatología clínica. Se sabe también que la hiperplasia de las células basófilas, es un hecho constatable en los sujetos de edad. Un hecho también muy singular, es el de haber hallado este adenoma, en autopsias de enfermos que han tenido la caquexia hipofisaria de Simmond (Schmidt) o sea precisamente el cuadro clínico opuesto al Cushing.

Anteriormente hemos dicho, que Crooke ha encontrado en las células basófilas, una vacuolización y una transformación hialina de su citoplasma. Estas alteraciones se hallarían con más frecuencia para algunos autores, que el mismo adenoma.

Algunos autores han encontrado adenomas cromóforos (Reichmann); formaciones quísticas, desarrolladas a expensas de los residuos embrionarios de Rathke. Netter y Charousset en un caso de compresión quiasmática, encuentran un grueso tumor suprasellar, con un

quiste, conteniendo formaciones pelúcidas. El tumor estaba constituido por células cromóforas.

Hay otro caso todavía más interesante. Es el descrito por Radovici y Papazian, de una mujer con alteraciones menstruales y compresión quiásmática. Se le practica una histerectomía y evoluciona rápidamente un síndrome de Cushing. Para los autores, se trataría de un adenoma cromóforo "cushingificado" después de la castración.

Por otro lado, clínicamente, los síntomas correspondientes al síndrome de Cushing, pueden hallarse a consecuencia de lesiones glandulares muy diversas. Así las lesiones de las glándulas genitales, de las suprarrenales, del timo. Antes de la descripción de Cushing, se observaban síndromes semejantes que eran relacionados con lesiones glandulares gonadales. Así las mujeres virilizadas, que entran en la menopausia, con hipertensión moderada y obesidad, realizan en pequeña escala el síndrome que estudiamos. Muchos de estos casos se deben a tumores desarrollados en sus genitales, a expensas de los residuos embrionarios, ya del ovario, ya del cuerpo amarillo.

El síndrome cortical, es exactamente igual al de Cushing, y como dicen los autores, no hay ningún signo clínico que los diferencie. Son generalmente tumores de la cápsula suprarrenal, cánceres, adenomas, hipernefomas, de diagnóstico difícil. Muchas veces podrán descubrirse por el simple examen clínico; pero en otros casos habrá que practicar la pielografía, que no está exenta de peligros. Sabemos que fisiológicamente, a consecuencia de la hipofisectomía, sobrevienen atrofas de las zonas fasciculadas y reticuladas de la corteza suprarrenal. Launois Pinard y Gallais, en un tumor maligno de la cortical, encuentran estasis papilar y ensanchamiento de la silla turca, sin lesiones histológicas de la hipófisis a la autopsia.

—Este hipercorticalismo, por activación de la hormona suprarrenal, sería en buena cuenta el responsable de muchos de los síntomas observados en el curso del síndrome. De esta opinión son muchos autores, especialmente Marañón. Así se explicaría la hipertensión arterial y la obesidad. Efectivamente, por más que se atribuya a la hipófisis un rol en la hipertensión arterial, es lo cierto, que la mayoría de los adenomas, por ejemplo los eosinófilos, no dan hipertensión. En cambio los tumores del cortex si los dan. La obesidad encuentra su explicación por alteración cortical; y también la virilización.

Los tumores del timo, pueden dar cuadros análogos al descrito por Cushing. Leyton describe cuatro casos en que el síndrome era exactamente igual al descrito por Cushing, y en los que se encontró un cáncer del timo. Había en todos ellos, hiperplasia de la corteza suprarrenal. En cambio faltaba enteramente la alteración basófila de la hipófisis. Este mismo autor considera que puede existir una sobreactivi-

dad de las células basófilas, aunque sin ninguna alteración histológica.

Es indudable, pues, que la patogenia del síndrome de Cushing, es múltiple. Que todos los casos no pueden explicarse estrictamente por las lesiones de las células basófilas de la hipófisis. Aun habría que considerar también la influencia de los centros hipotalámicos, que marchan en correlación con las funciones glandulares. El hecho de describirse síndrome de Cushing, traumático, es muy significativo, y lo hace correlacionar con otros síndromes traumáticos como el de la diabetes insípida de que hemos hablado anteriormente.

No todos los síndromes de Cushing son debidos al basofilismo; y hay muchos casos de basofilismo, sin la menor sintomatología del Cushing. Estamos pues desorientados respecto a su patogenia. El decantado basofilismo, puede muy bien no ser la lesión inicial y hay sin duda otro factor ya endócrino, ya nervioso vegetativo, subtalámico que se pone en juego. Entonces se podría decir con Krause, un basofilismo compensador. De todas maneras, en este síndrome, encontramos un ataque a numerosas glándulas, y por tanto su patogenia tiene que ser múltiple.

Veamos algunos casos clínicos, observados en los hospitales de París:

Hé aquí otro interesante caso, que hemos observado con el Dr. Hernán Torres, en el Servicio del profesor Guy Laroche:

Se trata de un sujeto de 45 años, que ingresa a la Sala Couverchel del Hospital Tenon, el 23 de mayo de 1938.

Su enfermedad comienza a mediados del año 1933. Nota alterada la visión en el ojo derecho: tiene la sensación de que las imágenes tiemblan, como si percibiera a todo momento, la vibración de una atmósfera caldeada. Sin dar mayor importancia a este síntoma, sale de París aprovechando de sus vacaciones. De regreso causa admiración a su familia por la rapidez con que ha engordado. Esta "gordura" está, como dice el enfermo, estrictamente limitada a la cabeza, cuello y parte superior del tronco. El resto del cuerpo y sobre todo los miembros, los nota igual que antes. Por razones de estética, se somete a régimen de adelgazamiento y recupera así su peso habitual (78 kilos). No obstante, su obesidad segmentaria permanece idéntica.

En marzo de 1934 consulta a un oftalmólogo, quejándose de fatiga en el ojo derecho. Nota además por esta época, un temblor ligero

generalizado, que se hace evidente al acercar las arcadas dentarias. El especialista no encuentra ninguna anormalidad en el ojo derecho y envía al enfermo a un colega, quien descubre en su examen, una hipertensión arterial: Mx 18, Mn 14, y somete al paciente a una cura hipotensiva.

A mediados del año 34, la enfermedad agrava rápidamente. Se presentan nuevos síntomas: fatiga general, taquicardia, los cabellos y la barba cesan de caer. Aparece una impotencia genital que en poco tiempo se hace completa. La marcha se hace difícil, algunos movimientos son imposibles a causa de la gran debilidad muscular, debilidad que marcha paralela a una disminución considerable de las masas musculares. En este deplorable estado es conducido al campo. Allí nota una evidente mejoría. La fatigabilidad disminuye y puede regresar a París en agosto de 1934, para someterse a un nuevo examen.

Es objeto de un minucioso examen por el Dr. A. Philibert, quien presenta el caso a la "Société Médico-Chirurgicale des Hopitaux libres". Damos un resumen de esta interesante comunicación:

Examinando al sujeto se constata que existe una considerable infiltración de la cabeza y de los hombros. No hay cianosis, pero en la cara muestra alternativas de enrojecimiento, con sensación de calor.

Contrasta la infiltración arriba descrita, con las extremidades inferiores, que parecen más bien delgadas. Se constata a la palpación una disminución del sistema muscular.

Los síntomas nerviosos están normales al examen.

En vista de los trastornos oculares, se hace practicar un examen detenido. Se constata en el ojo derecho, el fondo como si un edema acusara la disposición fibrilar de los fascículos retinianos en la expansión del nervio óptico. Hay pequeñas manchas blancas alrededor de las arterias retinianas. La agudeza visual está disminuída.

En la evolución de la enfermedad, que es larga y accidentada, se van presentando signos de atrofia muscular bastante marcada. Luego la tensión arterial se eleva más: Mx 24, Mn. 18.

Las radiografías en serie, muestran una decalcificación apreciable de todo el esqueleto,

Tiene un metabolismo basal disminuído: — 20.

Por este cuadro clínico se pensó desde luego en el diagnóstico de síndrome de Cushing, aunque en realidad tiene casi todos los signos típicos del Cushing y algunos que no le pertenecen. Por eso es que le pusieron por título a la comunicación: "Sobre un síndrome hipofisario vecino de la enfermedad de Cushing".

En la radiografía no se descubre aumento de la silla turca, lo que está de acuerdo con la enfermedad de Cushing. Sin embargo tiene síntomas que corresponden a otras glándulas: taquicardia, temblor,

que puede estar ligados a la tiroides. Algunos otros síntomas, como la hipertensión, pueden estar ligados a la cortical y la impotencia, a las glándulas sexuales.

El 7 de julio de 1937, este enfermo fué operado por el profesor Clovis Vincent, quien encontró una meningitis serosa enquistada del confluyente aracnoidiano anterior. No se dice nada sobre el estado de la hipófisis. Mejora visiblemente después de la operación, y se observa un aumento del campo visual.

Con alternativas de mejoría y empeoramiento, sobre todo en su sistema muscular, este enfermo sucumbió el 17 de junio de 1938, por un adeno flemón de la garganta, sin habersele podido hacer la autopsia.

Los tumores de la hipófisis, ocupan porcentaje importante dentro de los tumores cerebrales (el $\frac{1}{4}$) (adenomas 18 %, Craniofaringiomas 6%). Habrá que hacer notar desde luego, que estos tumores, cualquiera que sea su naturaleza, pueden o nó, dar lugar a síntomas glandulares. Muchas veces se observan grandes neoplasmas de la hipófisis, sin ningún síntoma glandular, y más bien con signos dependientes de la compresión de los elementos nerviosos vecinos.

Según sea el sitio donde se implanten, pueden dividirse en:

1.—Adenomas del lóbulo anterior. Estos adenomas, como lo hemos visto pueden afectar los tres grupos de células estudiadas: eosinófilas, basófilas y cromófolas. Estos adenomas, únicos o múltiples, dan según su dimensión origen a manifestaciones visuales y de la silla turca a la radiografía.

2.—Tumores desarrollados a expensas de residuos embrionarios. El más importante es el craniofaringioma, que evoluciona a expensas de la bolsa de Rathke. Generalmente son quísticos, de talla variable y con un contenido de materia coloide. La silla turca se encuentra completamente ensanchada, y se pueden observar sombras calcáreas a la radiografía.

3.—Tumores yuxta hipofisarios: como meningiomas, colesteatomas, tuberculomas, sifilomas, de la región interpeduncular, que comprimen la hipófisis, dando lugar a manifestaciones glandulares y nerviosas. La yodoverniculografía presta gran servicio en el diagnóstico de estos tumores, así como los conmemorativos y el cuadro clínico.

4.—Podemos considerar también las metastasis de otros tumores en la hipófisis: como de cánceres alejados.



Fig. 3

Síndrome de Cushing observado en el
servicio del Prof. Ricket de San Marcos
Facultad de Medicina
UBHCD

Las alteraciones oculares son sumamente importantes en el diagnóstico de los tumores hipofisarios. La compresión que ejerce el lóbulo anterior hipertrofiado sobre los órganos vecinos se deja sentir desde el primer momento. Avanzando progresivamente el tumor comprime el quiasma o lo rechaza dando lugar a los siguientes signos:

Alteraciones en el campo visual. Estas alteraciones son muy variables. Antes de establecerse la típica y casi patognomónica hemianopsia bitemporal, hay una disminución para la percepción cromática. La agudeza visual disminuye, viene la hemianopsia y después la ceguera, cuando ha avanzado la compresión hasta el límite máximo. Estas alteraciones son aún más características, que el edema papilar, que puede faltar. Además pueden haber parálisis oculares y exoftalmia.

La radiografía de la silla turca, iniciada por Oppenheim y estudiada con detalle por Bécélère, Cushing, y otros autores modernos, presta un evidente servicio en el diagnóstico de los tumores hipofisarios. Habrá que estudiar sus dimensiones: diámetro antero-posterior y vertical. El estado de la lámina cuadrilátera y de las apófisis clinoides o la presencia de irregularidades en el contorno de la misma silla.

Ultimamente se ha estudiado la tomografía de la silla turca, que presta útiles servicios en el diagnóstico de los tumores hipofisarios.

En los casos de adenomas cromóforos, la silla tiene las paredes atróficas, está agrandada en todos los diámetros, principalmente en el antero-posterior.

En los craneofaringiomas hay aplanamiento de arriba hacia abajo de la silla turca. Además hay calcificaciones por encima de ella. Hay destrucción de las apófisis clinoides posteriores.

Presentamos a continuación la historia de una enferma de mi Servicio en el Hospital Arzobispo Loayza (Pabellón No. 1, Sala I.), afecta de un probable craneofaringioma y en la que la radioterapia profunda le ha beneficiado notablemente.

La enferma C. R. de 38 años, ocupa el Pabellón 1, Sala 1 del Hospital Loayza. De raza negra. Soltera. Natural de Eten. Procede de Lima. Ingresó: el 4/9/38.

Enfermedad actual: Hace tres meses que la enferma presenta cefalalgia frontal que se acentúa sobre todo en las noches acompañada de insomnio, sensación vertiginosa y náuseas. Refiere además que su estreñimiento se ha acentuado en los últimos meses, presenta difi-



cultad para la marcha la que realiza lentamente. Se nota cierto déficit en la orientación, el cual se hace más evidente por la disminución de la agudeza visual y dificultad para apreciar los objetos.

Desde el inicio de su enfermedad presenta contracturas temporales en los músculos de la cara, ya de un lado, ya de otro, o simultáneamente en ambos; estos fenómenos al principio eran muy frecuentes, y últimamente se han presentado más distanciados. También presenta sensaciones disestésicas subjetivas de la cara. Es en estas condiciones que hace su ingreso a este servicio, con una bronquitis gripal febril.

Antecedentes familiares: padre, muerto de ataques cerebrales; madre, no la conoció; ha tenido 4 hermanos que gozan de buena salud.

Antecedentes personales: nacida en Elen; hace 30 años que vive en Lima.

Como antecedentes patológicos anotamos: varicela, paperas, tifoidea, dice haber sufrido hace 15 años de escrófulas en el lado izquierdo del cuello de las que fué operada. Además ha estado hospitalizada en dos oportunidades: una por congestión pulmonar y la otra en marzo de 1937 en el pabellón 2 con la siguiente sintomatología: escalofrío, dolores óseos y musculares, fiebre, sudores. En esta ocasión sus análisis arrojaban los siguientes resultados:

Sangre, R.W. positiva (+).

Líquido céfalo raquídeo, R.W. y R.K. positivas (+).

Antecedentes fisiológicos. Catamenia: menarquia a los 12 años de tipo 3/28, irregulares. Relaciones sexuales a los 17 años. Un aborto de 3 meses. Conviviente sano.

Examen clínico: Nos encontramos frente a una paciente de talla pequeña bien nutrida que presenta cierta dificultad para fijar la atención en nuestro interrogatorio. Ligera vaguedad en la mirada, no observamos en ella deformación cráneo-facial ni de las extremidades. Bradipsiquia.

Sistema nervioso: Marcha lenta, titubeante, ligero aumento de la base de sustentación sin apreciarse lateropulsión.

Estación de pié: no existe el signo de Romberg.

La motilidad y la sensibilidad no presentan alteraciones. Sus reflejos son normales.

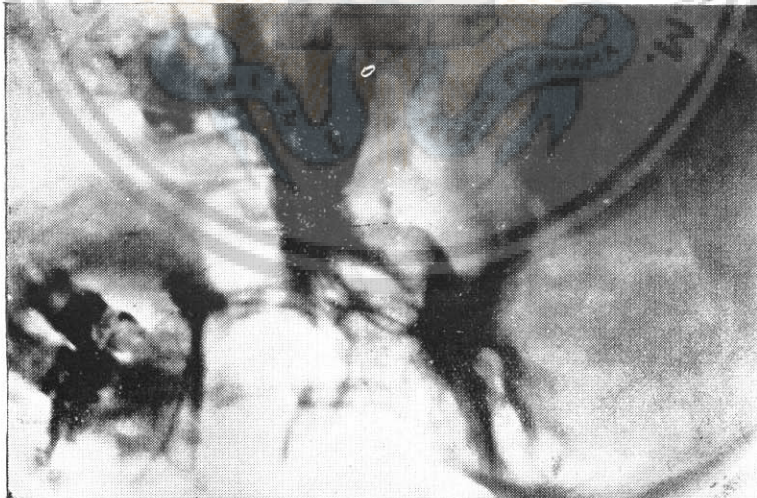
No existe signo de Argyll-Robertson, ni síntomas de síndrome cerebeloso.

Aparato de la visión: hay marcada exoftalmía. El examen clínico del campo visual indica una reducción del mismo en ambos campos tem-

Fig. 4



1a. Radiografía



2a. Radiografía, después de la radioterapia

porales lo cual fué corroborando por el especialista. Dicho examen arroja el siguiente resultado:

9—9—38. Agudeza visual central disminuída en el ojo izquierdo.

Campo visual: pérdida de las mitades temporales de ambos campos visuales (síndrome quiasmático), hemianopsia bilateral heterónima.

Fondo de ojo: edema de las papilas.

La motilidad ocular está conservada. Los otros pares craneales están indemnes.

Evolución: aparte de haberse presentado una parotiditis infecciosa intercurrente, la enferma ha mejorado de su síndrome moderado de hipertensión intracraneana mediante la terapéutica radioterápica que en dos oportunidades se ha hecho por series prolongadas.

Además se aprecia notable mejoría del estado bradipsíquico de la paciente. Actualmente la marcha ha mejorado conjuntamente con su estado general de manera notoria. Al mismo tiempo el examen del edema de la papila practicado aproximadamente cada mes por el especialista, ha revelado que el edema papilar ha disminuído, así como la amplitud del campo visual ha mejorado.

El **estudio radiológico** practicado en varias oportunidades revela:

9/4/38 Radiografía No. 38534. Cráneo para estudiar la silla turca.

~~Radiografía N° 38534. Cráneo para estudiar la silla turca.~~

Muestra: las alteraciones de morfología de la silla turca, con excavación en sentido vertical; disminución de densidad y anchura de las apófisis clinoides. Seno esfenoidal con dimensiones menores en su parte posterior.

24/5/39 Radiografías N° 39789 y 39790. Cráneo en posición de perfil.

Muestra: a la silla turca ensanchada especialmente en sentido longitudinal y hacia abajo, excavaciones hacia la región anterior, por debajo de las clinoides anteriores. El contorno del suelo de la silla turca describe doble arco. Respaldo de la silla disminuído de densidad.

Como se vé es un caso sumamente interesante en el que la radioterapia hipofisaria la ha beneficiado grandemente.

