

con un cuadro típico de VHL, fallecido a causa de sus complicaciones, y el estudio de sus cuatro hijos, dos de los cuales aparecen genéticamente heredando el defecto en el cromosoma 3.

A la fecha, los dos hijos afectados, se encuentran en control y sin evidencia de nuevos tumores asociados a esta enfermedad.

## Discusión

La enfermedad de von Hippel Lindau es un síndrome neoplásico transmitido por herencia autosómica dominante y caracterizado por el desarrollo de tumores benignos y malignos en una variedad de órganos (OMIM n° 193300). A los 65 años de edad tiene una penetrancia > 90%<sup>1</sup>.

Este síndrome resulta de una mutación del gen *VHL* en la línea germinal, el cual es un gen supresor de tumores localizado en el brazo corto del cromosoma 3 (3p25-26); está compuesto por 3 exones, codifica la proteína VHL y está ampliamente expresado en tejidos fetales y adultos. El aislamiento del gen *VHL* se realizó en 1993<sup>2-5</sup>. Según la hipótesis “two-hit” de Knudson, la formación de tumores surge cuando ambos alelos de *VHL* están inactivos, derivando en la pérdida de la capacidad supresora de tumores. La primera mutación inactivante es heredada, pero la segunda mutación es un evento somático<sup>6</sup>. Por otro lado, hay nuevos estudios que muestran otros posibles mecanismos para explicar esta enfermedad; así, se describe la proteína multifuncional vitronectina, que tiene actividad antiangiogénica y juega un importante rol en la regulación de la actividad de factores inducidos por hipoxia (HIF) tal como se expondrá más adelante. Mutaciones en la vitronectina, podrían afectar la represión de la angiogénesis y permitir así la aparición de hemangioblastomas. Además, la alteraciones de la vitronectina se correlacionan con formas más agresivas de VHL<sup>7,8</sup>. La proteína VHL influencia diversos procesos, incluyendo el control del ciclo celular, la estabilidad del mRNA y la regulación de la expresión de genes inducibles por hipoxia. La proteína VHL, en conjunto con otras proteínas, forma el complejo VCB-CUL2, el cual determina la proteólisis de diversas proteínas celulares. Cuando los niveles tisulares de oxígeno son normales, el complejo VCB-CUL2 se une a la subunidad  $\alpha$  de los HIF 1 y 2, y de esta manera produce proteólisis de los HIF. Bajo condiciones de hipoxia las subunidades  $\alpha$  no son degradables y así, tanto HIF1 como HIF2 activan la transcripción de un amplio repertorio de mRNA inducido por la hipoxia. Cuando el gen *VHL* está mutado, falla en su función de degradación de los HIF, lo que incrementa la expresión de factores angiogénicos, de crecimiento y mitogénicos, tales como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), polipéptido  $\beta$  del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF $\beta$ ), eritropoyetina y el factor de transformación y crecimiento  $\alpha$  (TGF $\alpha$ ). Así, los HIF pueden estimular la angiogénesis, proceso que es crítico

para la persistencia de los tumores asociados al síndrome de VHL<sup>3,4,9-11</sup>.

Aunque la mayor parte de los pacientes con VHL tienen una historia familiar positiva, sólo en el 20%<sup>8</sup> de los casos se han descrito mutaciones de novo del gen y/o mosaicismos<sup>9</sup>.

El síndrome de VHL se clasifica clínicamente en los tipos 1 y 2, dependiendo si no tiene feocromocitoma (tipo 1) o sí lo presenta (tipo 2). A su vez, el VHL tipo 2 es clasificado en 3 categorías, denominadas VHL tipo 2A (feocromocitoma, hemangioblastomas del sistema nervioso central (SNC), hemangioblastoma retinal y tumores saco endolinfático), VHL tipo 2B (feocromocitoma, carcinoma renal, tumores pancreáticos, hemangioblastomas del SNC y retinal y tumores del saco endolinfático) y VHL tipo 2C (sólo feocromocitoma)<sup>10,12-14</sup>.

Otra enfermedad causada por inactivación del gen *VHL* es la policitemia de Chuvash, de carácter benigno y sin aparición de tumores<sup>10</sup>.

El diagnóstico de VHL se puede fundamentar con los criterios clínicos y/o en la positividad del test genético. En el caso de pacientes con historia familiar de VHL, hemangioblastomas de SNC, cáncer renal, feocromocitoma, quistes pancreáticos o tumores del saco endolinfático se sustentan los criterios para el diagnóstico de VHL. En ausencia de historia familiar (20%) se reúnen los criterios, de modo que el diagnóstico de vHL es sustentable si existen dos o más hemangioblastomas del SNC, o un hemangioblastoma y un tumor visceral asociado a VHL (con excepción de quistes renales y epididimarios)<sup>7</sup>.

Las manifestaciones clínicas y características del VHL son las siguientes:

1. Hemangioblastomas del SNC: son los tumores más comunes del síndrome, afectando al 60-80% de los pacientes. El promedio de edad de presentación es 33 años. Si bien son tumores benignos, constituyen la mayor causa de morbilidad. Se localizan a lo largo del eje craneoespinal, especialmente en la médula espinal y cerebelo, seguido por el tronco cerebral, raíces de nervios lumbosacros y región supratentorial. Los síntomas estarán relacionados con la localización del tumor, su tamaño, y la presencia de edema o quistes. Síntomas precoces son lumbalgia, cefalea, mareos y debilidad, entumecimiento o dolor en extremidades. La mejor evaluación de los hemangioblastomas extraretinales se consiguen con RM con contraste en fase T1<sup>10</sup>.

2. Hemangioblastomas de retina: también llamados angiomas retinales, angiomatosis retinal o hemangiomas capilares xustapapilares; son de los tumores más comunes en el VHL (60%). Aparecen en la periferia retinal o cerca del nervio óptico, siendo a menudo multifocales y bilaterales (> 50%). La edad promedio de presentación es a los 25 años, aunque en un 5% pueden estar presentes antes de los 10 años de edad. Los angiomas retinales son asintomáticos en los estadios iniciales, pero pueden conducir precozmente a pérdida parcial o total de la visión. La oftalmoscopia con dilatación del iris permite la identificación de la mayoría de los tumores retinales, y ante dudas se puede completar el estudio

## Casos Clínicos

con angiografía retinal con fluoroceína. Histológicamente son idénticos a los hemangioblastomas del SNC<sup>15,16</sup>.

3. Tumores del saco endolinfático: son tumores de rara presentación en la población general, pero frecuentemente asociados a VHL (11%). Dependiendo de la localización, los pacientes pueden presentar pérdida parcial o total de la audición, tinnitus, sensación de inestabilidad y paresia facial. Estos tumores son muy vascularizados y a menudo erosionan o se expanden hacia el hueso subyacente. Pueden recurrir, pero no dan metástasis. El diagnóstico y localización se realiza con RM o TAC con contraste<sup>15,16</sup>.

4. Quistes y carcinoma de células renales: es la principal neoplasia maligna en VHL, y es la primera causa de cáncer renal genético (24-45%). Los quistes renales hacen subir el porcentaje de lesiones renales a 60%. La edad promedio de presentación es 39 años (25 años más temprano que el carcinoma renal esporádico), y tienden a crecer más lento. Las lesiones renales son a menudo múltiples y bilaterales. El tipo histológico de cáncer renal asociado a VHL es siempre de células claras. En el diagnóstico y seguimiento de estas lesiones se recomienda el uso de RM sobre el TAC<sup>15-17</sup>.

5. Feocromocitoma: se presentan en un 10-20% de los pacientes con VHL. La edad de aparición es después de los 30 años (más temprano que en los casos esporádicos); pueden ser múltiples y bilaterales, y en algunos individuos son la única manifestación del síndrome (VHL tipo 2C). También se han descrito paragangliomas extra-adrenales (10%). Funcionalmente los feocromocitomas del VHL sólo producen noradrenalina lo que implica medir las normetanefrinas dentro del proceso diagnóstico. La localización se puede conseguir con RM o TAC de abdomen con contraste; no obstante, para tumores cromafines extra-adrenales pueden necesitarse técnicas adicionales (MIBG, 18F-DOPA PET). Aunque a menudo el feocromocitoma en el VHL es asintomático, su comportamiento es impredecible: lesiones inactivas pueden bruscamente tornarse agresivas, o lesiones benignas pueden malignizarse; con todo, sólo el 5% de estos feocromocitomas son malignos<sup>11,15,16,18</sup>.

6. Quistes y tumores pancreáticos neuroendocrinos: estos tumores sólidos se presentan en 8-17% de los pacientes con VHL, mientras que los quistes y cistoadenomas serosos se evidencian en el 17-56%. La edad promedio de presentación de los tumores neuroendocrinos sólidos es 35 años, y la de los quistes pancreáticos, 37 años. En general son asintomáticos. Algunos de los tumores son múltiples y malignos, y la mayor parte no son funcionantes. El diagnóstico puede ser sospechado en un TAC con contraste y puede confirmarse con RM<sup>15,16,19</sup>.

7. Cistoadenomas epididimarios: son vistos en el 25-60% de los varones con VHL y pueden ser múltiples y bilaterales. Son benignos, asintomáticos y típicamente aparecen en la adolescencia. El diagnóstico puede ser hecho por palpación y confirmado por criterios ultrasonográficos<sup>15</sup>.

8. Cistoadenomas del ligamento ancho: estos son raramente comunicados y muchas veces no reconocidos en muchas mujeres con VHL. La edad de presentación y la real frecuencia de estos cistoadenomas es desconocida.

Son generalmente asintomáticos y pueden ser ubicados con TAC y ultrasonografía<sup>15</sup>.

En el caso específico de nuestra familia el síndrome de VHL heredado del padre comprometió al 50% de sus hijos. La localizaciones detectadas fueron en el padre hemangioblastoma de SNC y retina y feocromocitoma, en la hija mayor hemangioblastoma de SNC y retina y en el hijo menor feocromocitoma.

El tratamiento del VHL va a depender del o de los órganos comprometidos y el tipo de lesiones (benignas o malignas) y se resume de la siguiente manera: a) la mayor parte de los hemangioblastomas pueden ser completamente resecaos quirúrgicamente en forma exitosa y segura, y el momento de hacerlo corresponde al inicio de la sintomatología. En algunos centros se ha utilizado la embolización preoperatorio; b) Los hemangioblastomas retinales responden la mayoría de las veces a fotocoagulación con láser o crioterapia; c) los tumores del saco endolinfático se operan y ello es curativo cuando la lesión se reseca completamente, y usualmente se preserva la capacidad auditiva; d) El cáncer de células renales es de resorte quirúrgico aunque está limitado por el tamaño del tumor; en casos de tumores muy pequeños se han utilizado tratamientos con radiofrecuencia percutánea o crioblación y drogas; e) el tratamiento del feocromocitoma es quirúrgico (preferentemente laparoscópico) requiriendo control y manejo preoperatorio farmacológico adecuado; f) los tumores pancreáticos deben operarse con las limitaciones propias de la localización y el tamaño; a este respecto, Libutti y colegas recomiendan los siguientes criterios para indicar la resección: 1) sin evidencia metastásica, 2) tamaño tumoral > 3 cm en el cuerpo o cola del páncreas, o > 2 cm en la cabeza del páncreas; 3) paciente que debe ser sometido a laparotomía por otra patología. También se ha extendido la indicación quirúrgica a pacientes con tumores pancreáticos, incluso si existen metástasis a linfonodos regionales; g) el tratamiento de los cistoadenomas epididimarios es conservador y su extirpación se reserva en el raro caso de ser sintomático; lo mismo ocurre con los cistoadenomas del ligamento ancho<sup>10,16</sup>.

Se ha estudiado la terapia anti-angiogénica para diversos tumores relacionados con la enfermedad de VHL. Recientemente se publicó un caso clínico donde se utilizó el inhibidor de la tirosina-kinasa Sunitinib en un paciente con VHL, que presentaba un feocromocitoma maligno metastásico; fue tratado por 6 meses, con notable mejoría respecto de la hipertensión, baja de peso, dolor y con reducción de las metanefrinas. Este fármaco fue aprobado por la Food and Drug Administration de EE.UU. el año 2006 para el tratamiento del cáncer renal y los GIST. Este fármaco está en pleno proceso de estudio y validación para este tipo de pacientes<sup>20</sup>.

Finalmente, ante una enfermedad tan compleja y con tantas posibilidades de complicaciones debe enfatizarse la necesidad de mantener un alto nivel de sospecha por parte de los médicos generales que recibirán inicialmente al

paciente. La búsqueda del componente hereditario, cuando positivo, debe acentuar esta sospecha. El reconocimiento precoz del síndrome puede ayudar al paciente y favorecer la identificación de otros miembros comprometidos de la familia. Así es plenamente aconsejable efectuar examen de fondo de ojo en pacientes con hipertensión arterial y también en los hipertensos buscar otras localizaciones tumorales cuando se diagnostica una de ellas.

## Referencias

1. Maher ER, Yates JR, Harries R, Benjamin C, Harris R, Moore AT. 1990. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease QJM; 77: 1151-1163.
2. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh F, Orcutt M, et al. 1993. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 260; n° 5112, 1317-1320.
3. Kim WY, Kaelin WG. 2004. Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol* 22: 4991-5004.
4. Iliopoulos O, Kibel A, Gray S, Kaelin Jr WG 1995. Tumour suppression by the human von Hippel-Lindau gene product. *Nat Med* 1: 822-826.
5. Clark PE, Cookson MS. 2008. The von Hippel Lindau gene. *Cancer*; 113 (7 suppl): 1768-1778.
6. Knudson AG Jr. 1971. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Nat Acad Sci USA*: vol 68, n° 4, 820-823.
7. Turturro F. 2009. Beyond the Knudson's hypothesis in von Hippel-Lindau (VHL) disease-proposing vitronectin as a "gene modifier". *J Mol Med*; 87: 591-593.
8. Huang JH, Lin CM, Cheng YC, Hung KL, Chien CC, Chen SK. 2009. A vitronectin M381T Polymorphism increases risk of hemangioblastoma in patients with VHL gene defect. *J Mol Med* 87: 613-622.
9. Kaelin WG Jr. 2007. von Hippel-Lindau disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2: 145-173.
10. Shuin T, Yamazaki I, Tamura K, Kamada M, Ashida S. 2004. Recent advances in ideas on the molecular pathology and clinical aspects of von Hippel-Lindau disease. *Int J Clin Oncol* 9: 283-287.
11. Woodward ER, Maher ER. 2006. von Hippel-Lindau disease endocrine tumour susceptibility. *Endocrine-Related Cancer* 13: 415-425.
12. Neumann HPH, Wiestler OD. 1991. Clustering of features of von Hippel-Lindau disease: evidence of a complex genetic locus. *Lancet* 337: 1052-1054.
13. Brauch H, Kishida T, Glavac D, Chen F, Pausch F, Höfler H, et al. 1995. von Hippel-Lindau (VHL) disease with pheochromocytoma in the Black Forest region in Germany: evidence for a founder effect. *Hum Genet* 95: 551-556.
14. Chen F, Kishida T, Masahiro Y, Hustad T, Glavac D, Dean D, et al. 1995. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlation with phenotype. *Hum Mutat* 5:66-75.
15. Sano T, Horiguchi H. 2003. von Hippel-Lindau disease. *Microsc Res Tech* 60: 159-164.
16. Lonsler RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti ST, Linehan WM, et al. 2003. von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 361: 2059-2067.
17. Opocher G, Conton P, Schiavi F, Macino B, Mantero F. 2005. Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and neurofibromatosis type 1. *Familial Cancer* 4: 13-16.
18. Meister M, Choyke P, Anderson C, Patel U. 2009. Radiological evaluation, management, and surveillance of renal masses in von Hippel-Lindau disease. *Clinical Radiology* 64: 589-600.
19. Ros LH, García AI, Torres GM, Ros PR. 1997. Magnetic resonance imaging evaluation of a case of von Hippel-Lindau disease. *Eur Radiol* 7: 1282-1284.
20. Jiménez C, Canabillas M, Santarpia L, Jonasch E, Kyle K, Lano E, et al. 2009. Use of the tyrosine kinase inhibitor Sunitinib in a patient with von Hippel-Lindau disease: targeting angiogenic factors in pheochromocytoma and other von Hippel-Lindau disease disease-related tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 386-391.

## Casos Clínicos

# Hiponatremia grave como manifestación inicial de Síndrome de Sheehan de diagnóstico tardío. Caso clínico

René Díaz T.<sup>1</sup> y Nelson Wohlk G.<sup>2</sup>

## *Hyponatremia secondary to panhypopituitarism. Report of one case*

<sup>1</sup>Residente Becario de Medicina Interna. Escuela de Medicina, Universidad de Chile División Oriente.  
<sup>2</sup>Sección Endocrinología Hospital del Salvador, Facultad de Medicina Universidad de Chile División Oriente.

Correspondencia a:  
René Díaz T.  
Escuela de Medicina,  
Universidad de Chile División Oriente. Avda Salvador  
364, Providencia, Santiago, Chile.  
E-mail: diaztorres77@gmail.com

Recibido: 20 de Noviembre de 2009  
Aceptado: 11 de Diciembre de 2009

*Hyponatremia is common among older people and its possible causes are not thoroughly investigated in this age group. We report a 69 years old female with a history of hypothyroidism in treatment that consulted for malaise, anorexia and a severe hyponatremia that required hospital admission. A new interrogation, revealed that the patient suffered an uterine hemorrhage in 1977, remaining with agalactia. She also referred asthenia since 1990. Her serum cortisol was below normal limits and a sella turcica magnetic resonance imaging revealed a pituitary atrophy. The patient was treated with cortisol and discharged in good conditions.*

**Key words:** Hypopituitarism, hyponatremia, Sheehan syndrome.

### Introducción

La hiponatremia es un trastorno relativamente frecuente en los pacientes hospitalizados, a diferencia de aquellos ambulatorios en los cuales ella generalmente se asocia a trastornos crónicos<sup>1</sup>. La hiponatremia obedece a diversas causas, pero esporádicamente puede ser la primera manifestación de un trastorno endocrinológico; puede ser una expresión frecuente de insuficiencia suprarrenal primaria, aunque también se ha comunicado como manifestación inicial de insuficiencia suprarrenal secundaria<sup>2</sup>.

En adultos mayores, la hiponatremia, astenia y fatigabilidad suelen ser interpretadas como consecuencias propias del envejecimiento, otorgándoles escasa importancia y ameritando generalmente un estudio mínimo que rara vez incluye pruebas de función hormonal<sup>3</sup>.

Comunicamos el caso de una paciente de 69 años de edad que se presentó con astenia, adinamia, anorexia e hiponatremia grave secundaria a hipopituitarismo, en el contexto de un síndrome de Sheehan.

### Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 69 años de edad. Aportaba como únicos antecedentes una colecistectomía abierta 20 años antes del ingreso e hipotiroidismo primario en tratamiento con 25 µg/d de levotiroxina desde el año previo a la consulta, desconociéndose mayores detalles de esta patología.

El cuadro clínico se inicia 3 semanas antes de su ingreso, con astenia, adinamia, anorexia y vómitos alimentarios escasos (3-4 episodios), motivo por el cual consulta a gastroenterólogo quién realiza endoscopia digestiva alta que revela gastropatía congestiva antral, indicándose tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori*; evolucionó con dolor urente epigástrico leve, algunos episodios de vómitos y deposiciones diarreicas (2-3 episodios al día). Por acentuación del compromiso del estado general consulta en urgencia, encontrándose hemodinámicamente estable, afebril, sin diarrea ni vómitos. Los exámenes practicados en esa ocasión se describen en la Tabla 1; de ellos, destaca la natremia de 102 mEq/L, por lo que se indica hospitalización en el Hospital del Salvador.

## Casos Clínicos

Al ingreso se constata una paciente bradipsíquica, asténica, con palidez de piel y disminución del vello pubiano y axilar; semiológicamente el volumen extracelular aparecía normal (Figura 1). Se plantea el diagnóstico de hipotiroidismo insuficientemente tratado como probable etiología de la hiponatremia, aumentando empíricamente la dosis de levotiroxina a 50 µg/d. Conjuntamente se administró solución salina al 0,9 % con lo cual la natremia sube en 72 h a 123 mEq/L, sin presentar mayor mejoría en los días posteriores, a pesar de restringir el agua libre. Los electrolitos urinarios de muestra aislada eran: Na 130 mEq/L, K 3,3 mEq/L, Cl 127 mEq/L. Se rescatan exámenes efectuados el año 2007: TSH 2,26 mUI/L (VN: 0,5- 4,5), T4L 0,4 ng/dL (VN: 0,8-1,8); este era el momento en que se debería haber planteado el diagnóstico de hipotiroidismo central y haber profundizado en la búsqueda de antecedentes anamnésticos remotos, lo que más adelante se detalla.

**Tabla 1. Exámenes de laboratorio al ingresar al hospital**

Examen	Resultado	Unidades
Hcto/Hb	34/12,0	%/g/dL
Recuento G blancos	5.090	x mm <sup>3</sup>
Plaquetas	197.000	x mm <sup>3</sup>
BUN/creatinina	10/0,9	mg/dL
Glicemia	111	mg/dL
CK total/ CKMB	196/21	U/L
Na/K/Cl	102/3,6/79	mEq/L
Calcio iónico	3,6	mg/dL
Protrombina	84,2	%



**Figura 1.** Fotografías facial y axilar, destacando la facies hipogonádica y la ausencia de vello axilar.

Al sexto día de su ingreso y sin mediar traumatismo, estando sólo con tratamiento profiláctico con heparina, presenta hematoma de la pared abdominal que evoluciona en menos de 12 h a la obnubilación, hipotensión (55/30 mm/Hg), sin taquicardia, cuadro que revierte con aporte de volumen, con caída del hematocrito a 17% y disminución del Na plasmático a 111 mEq/L. La tomografía axial computada abdominal evidencia un importante hematoma de la pared abdominal a nivel de flanco y fosa iliaca derecha. Se transfunden 2 unidades de glóbulos rojos más 4 unidades P.F.C.; se realiza exploración quirúrgica que constata un gran hematoma que abarcaba desde la fosa iliaca derecha hasta el área subcostal y la fosa renal derecha, sin penetrar a la cavidad abdominal. Se efectúa evacuación, aseo y drenaje aspirativo, procedimiento en que a pesar que no se indicó terapia corticoesteroidal, no presentó complicaciones.

La evolución postoperatoria fue buena, sin signos de sangrado y con mejoría del hematocrito a 32% y de la natremia a 127 mEq/L.

Evoluciona con infección de la herida operatoria (*streptococo viridans*) que se trata exitosamente por 12 días con cefazolina, y luego vancomicina.

En la sala persiste con hiponatremia, a pesar de la restricción de agua libre, llegando a valores de 107 mEq/L; presentaba sólo bradipsiquia como síntoma atribuible al trastorno electrolítico, por lo cual se decide realizar estudio hormonal (Tabla 2). Con estos resultados y las claves clínicas de ausencia de pigmentación, de vello axilar y pubiano y de hiperkalemia y con buena tolerancia al estrés quirúrgico, se plantea la existencia de insuficiencia suprarrenal secundaria e hipopituitarismo.

Se inicia tratamiento con cortisol oral (20 mg/d), evolucionando con mejoría de la astenia y adinamia; al 7º día de tratamiento la natremia era 134 mEq/L.

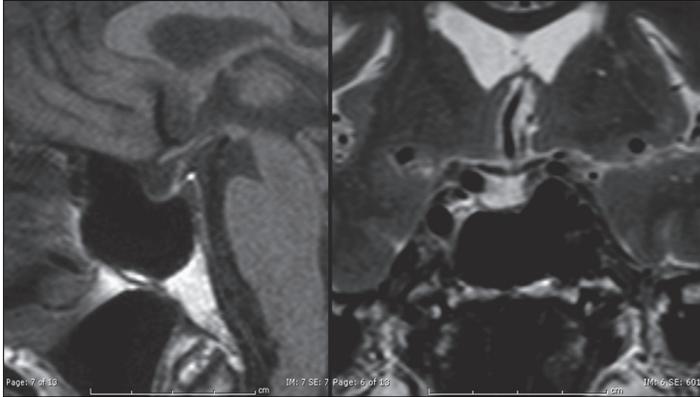
El TAC de cerebro y silla turca mostró una silla turca pequeña, con contenido hipodenso, lo cual podría corresponder a silla turca parcialmente vacía. RM: silla

**Tabla 2. Exámenes hormonales**

Examen	Resultado	Valor normal
Cortisol basal	3,2 ug/dL	7-22 ug/dL
Cortisol + 30' post ACTH	11,9 ug/dL	> 18 ug/dL
TSH	3,57 mUI/L	0,4 - 4,5 mUI/L
T4 libre	0,78 ng/dL	0,8 - 1,8 ng/dL
IGF-1	< 25 ng/mL	55 - 512 ng/mL
FSH	3,6 mIU/mL	41 - 124 mIU/mL
Prolactina	5,8 ng/mL	< 25 ng/mL

Nota: valores de T4 libre fueron medidos recibiendo levotiroxina 50 µg/d.

## Casos Clínicos



**Figura 2.** Resonancia Magnética de silla turca. RM que muestra ausencia de adenohipófisis en T1 (izquierda) y aracnoidocele en T2 (derecha).

turca de tamaño reducido, tejido hipofisiario reducido al piso de la cavidad selar, aracnoidocele secundario (Figura 2).

Al interrogatorio dirigido la paciente refirió el antecedente de hemorragia uterina en su último parto (1977) que requirió histerectomía de urgencia, quedando en agalactia; desde mediados de 1990 inicia astenia, adinamia, intolerancia al frío, fatigabilidad y episodios autolimitados de diarreas, manifestaciones todas progresivas en el tiempo.

Considerando los antecedentes señalados se concluye que se trata de un síndrome de Sheehan, manteniéndose actualmente en tratamiento con cortisol y levotiroxina, con natremia normal y mejoría de la sintomatología descrita y de su calidad de vida.

### Discusión

La hiponatremia es la alteración hidroelectrolítica más común asociada con síndrome de Sheehan, ocurriendo en un 33 a 69% de los casos, generalmente de instalación paulatina, y pudiendo ser precipitada por cirugía, infecciones, medicamentos o sobrecarga de agua libre<sup>4</sup>. Raramente se presenta como un fenómeno de inicio brusco, ocurriendo en períodos variables de tiempo, desde meses a años, existiendo casos comunicados de hasta 33 años después del accidente obstétrico<sup>5</sup>. La fisiopatología de este trastorno generalmente obedece a más de una causa, siendo las principales la deficiencia corticoesteroidal, el hipotiroidismo y el síndrome de secreción inapropiada de ADH. Existen publicaciones que señalan que la hiponatremia es causada principalmente por la falta de la inhibición tónica que ejerce el cortisol sobre la ADH, otorgándosele un rol etiopatogénico más bien secundario al hipotiroidismo central; esto debe ser considerado al momento de comenzar el tratamiento con glucocorticoides, ya que se podría desencadenar una diabetes insípida<sup>6</sup>. En relación a este punto, es importante señalar que las dosis de glucocorticoides en la insuficiencia suprarrenal secundaria a hipopituitarismo son menores debido a que

la deficiencia de GH e IGF-1 aumentan la actividad de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1) lo que redundaría en una mayor conversión de cortisona en cortisol<sup>7</sup>. Estas consideraciones son importantes, más aún si se plantea iniciar terapia de sustitución con GH (niños y adolescentes) lo cual revertiría este efecto con la consiguiente disminución de cortisol y acentuación del hipocortisolismo. En nuestro caso la insuficiencia suprarrenal asociada a hipotiroidismo y el cuadro digestivo llevaron al desarrollo de hiponatremia grave. Las claves para realizar el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal de origen central fueron la ausencia de hiperpigmentación, la hiperkalemia, escasez de vello corporal y buena tolerancia al estrés quirúrgico en ausencia de terapia corticoesteroidal. Respecto al hipotiroidismo, hay que destacar que la concomitancia de T4 libre muy baja y TSH inapropiadamente normal, requiere descartar el diagnóstico de hipotiroidismo por un tumor hipofisiario u otra patología de la hipófisis; además, deben estudiarse los otros ejes hipofisarios, lo cual en nuestro caso se hizo un año después del diagnóstico inicial. Cabe destacar que no se puso atención en los antecedentes anamnésicos de hemorragia uterina y agalactia, que eran claramente orientadores de patología hipofisiaria, ni tampoco en los hallazgos del examen físico como la ausencia de vello, claves clínicas que en conjunto habrían permitido realizar un diagnóstico y tratamiento certero y no se habría expuesto a la paciente al riesgo del estrés quirúrgico sin resguardo corticoesteroidal.

El estudio hormonal que se muestra en la Tabla 2 confirma el hipopituitarismo con FSH inapropiadamente baja para una mujer postmenopáusica, IGF-1 no detectable, TSH y T4L ya comentada y cortisol bajo, tanto en su nivel basal como estimulado con ACTH.

En resumen, presentamos un caso de síndrome de Sheehan de presentación tardía, con más de 30 años de evolución, cuyo diagnóstico se hizo por la presencia de hiponatremia grave, como manifestación inicial de hipopituitarismo, hecho que no es inusual en pacientes adultos mayores, pero que no suele investigarse debidamente.

Se pone especial énfasis en la necesidad de plantear el diagnóstico de hipopituitarismo en pacientes con las alteraciones hidro-electrolíticas descritas y con antecedente de accidente obstétrico; el tratamiento de reemplazo hormonal produce drásticos y positivos cambios tanto en la calidad de vida como en la sobrevida de estos pacientes.

## Referencias

1. Linares PT, Bonilla GH, Molina RV, Casal VE. 1999. Hiponatremia severa como manifestación de panhipopituitarismo secundario a síndrome de Sheehan. *Emergencias* 11: 251-252.
2. Diederich S, Franzen N, Bähr V and Oelkers W. 2003. Severe hyponatremia due to hypopituitarism with adrenal insufficiency: report on 28 cases. *European Journal of Endocrinology* 148: 609-617.
3. Chanson P. 2003. Severe hyponatremia as a frequent revealing sign of hypopituitarism after 60 years of age. *European Journal of Endocrinology* 149: 177-178.
4. Loh J, Verbalis J. 2008. Disorders of Water and Salt Metabolism Associated with Pituitary Disease. *Endocrinol Metab Clin N Am* 37: 213-234.
5. Phuong-Chi T, Phuong-Anh T, Phuong-Thu T. 2001. Sodium and Water Disturbances in Patients With Sheehan's Syndrome. *American Journal of Kidney Diseases* 38: 1-5
6. Erkut ZA, Pool C, Swaab DF. 1998. Glucocorticoids suppress corticotropin-releasing hormone and vasopressin expression in human hypothalamic neurons. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83: 2066-2073.
7. Moore JS, Monson JP, Kaltsas G, Putignano P, Wood PJ, Sheppard MC, et al. 1999. Modulation of 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Isozymes by Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor: In Vivo and In Vitro Studies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84: 4172-4417.