

Notas clínicas

PANHYPOPITUITARISM DUE TO CRANIOPHARYNGIOMA ASSOCIATED WITH HYPERTHYROIDISM CAUSED BY GRAVES' DISEASE

Craniopharyngiomas are unusual tumors that are mainly located in the sella turcica or parasellar structures. These tumors can produce multiple neurological and visual symptoms or manifestations due to involvement of the hypothalamic-pituitary axis. Pituitary manifestations can be produced by involvement of the anterior or posterior pituitary and contribute to the substantial morbidity and mortality associated with these tumors, despite their benign histology.

We present the case of a woman with a craniopharyngioma that produced panhypopituitarism and diabetes insipidus, in whom diagnosis was hampered by the development of primary hyperthyroidism due to Graves' disease during the diagnostic process.

Key words: Craniopharyngioma. Panhypopituitarism. Central hypothyroidism. Graves' disease.

Panhipopituitarismo por craneofaringioma asociado a hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow

MARÍA PERALTA WATT Y DAVID PEÑALVER TALAVERA

Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia. Cáceres. España.

Los craneofaringiomas son tumores infrecuentes que se localizan fundamentalmente en la silla turca o en el área paraselar. Pueden producir múltiples síntomas neurológicos, visuales o derivados de la afectación del eje hipotálamo-hipofisario. Estas alteraciones de la función hipofisaria se pueden producir tanto en la hipófisis anterior como en la neurohipófisis, y contribuyen a la importante morbilidad y mortalidad, a pesar de su histología benigna.

Presentamos el caso de una mujer con un craneofaringioma que producía panhipopituitarismo y diabetes insípida, en la que el diagnóstico se vio dificultado debido a la aparición de hipertiroidismo primario por enfermedad de Graves-Basedow durante el proceso diagnóstico.

Palabras clave: Craneofaringioma. Panhipopituitarismo. Hipotiroidismo central. Enfermedad de Graves.

INTRODUCCIÓN

Los craneofaringiomas son tumores benignos poco frecuentes que se sitúan, en la mayoría de los casos, en la silla turca o en el área paraselar y que pueden causar múltiples trastornos de la función hipofisaria^{1,2}. Representan del 2 al 5% de los tumores intracraneales primarios³ y se suele diagnosticarlos en la infancia o en la edad adulta con 2 picos de incidencia, a los 5-14 años y a los 50-74 años⁴. Se originan en los restos embrionarios de la bolsa de Rathke. A pesar de su apariencia histológica benigna⁵, pueden infiltrar estructuras en el interior de la silla turca o paraselares y tener un comportamiento agresivo⁶. En un 95% de los casos tienen un componente supraselar, mientras que los que se sitúan exclusivamente en el interior de la silla turca son más infrecuentes. Ocasionalmente, pueden extenderse a la fosa anterior, media o posterior. Es esta proximidad a estructuras vitales del cerebro (tracto óptico, parénquima cerebral, sistema ventricular, vasos y sistema hipotálamo-hipofisario) lo que hace que los craneofaringiomas puedan producir múltiples manifestaciones clínicas, que en ocasiones pueden ser graves⁷.

Las alteraciones de la función hipofisaria son frecuentes, y se pueden producir tanto en la hipófisis anterior como en la neurohipófisis⁸. En función de los distintos estudios se observa un déficit

Correspondencia: Dra. M. Peralta Watt.
Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen del Puerto.
Paraje de Valcorchero, s/n. 10600 Plasencia. Cáceres. España.
Correo electrónico: mariapwatt@hotmail.com

Manuscrito recibido el 11-9-2007 y aceptado para su publicación el 21-4-2008.

TABLA 1. Determinación basal de hormonas hipofisarias

Folotropina	0,7 mU/ml	Posmenopausia, 25,8-134,8
Lutropina	0,1 mU/ml	Posmenopausia, 7,7-58,5
17 betaestradiol	11 pg/ml	Posmenopausia, 0-54,7
Somatotropina	0,8 ng/ml	< 5
IGF-I	23 ng/ml	49-250
Cortisol total	4,3 mg/dl	6,2-20
Corticotropina	12 pg/ml	9-52
Prolactina	174 ng/ml	4,79-23,3

IGF-I: factor de crecimiento semejante a la insulina I.

de somatotropina (GH) en el 35-95% de los casos, de gonadotropinas en el 21-82%, de corticotropina (ACTH) en el 21-62%, de tirotropina (TSH) en el 21-42% y diabetes insípida en un 6-38% de los casos¹.

La presentación clínica es muy variable. En los niños son más frecuentes los síntomas derivados de un aumento de la presión intracraneal⁹; en adolescentes, el retraso puberal, y en adultos, los defectos del campo visual u otros síntomas derivados del hipopituitarismo¹⁰.

No hemos encontrado casos descritos en la literatura en los que los craneofaringiomas se asocian a hiperfunción tiroidea primaria cuando ya hay hipotiroidismo central debido al tumor.

Presentamos el caso de una paciente a quien se diagnosticó craneofaringioma a raíz de la clínica derivada de panhipopituitarismo, y que durante el proceso diagnóstico desarrolló hipertiroidismo primario clínico por enfermedad de Graves-Basedow.

CASO CLÍNICO

Mujer de 88 años remitida a la consulta de endocrinología por presentar, en una analítica, TSH, 0,15 µU/ml (0,27-4,2 µU/ml); T4L, 0,68 ng/dl (0,8-1,71 ng/dl), y T3L, 2,35 pg/ml (2,35-4,43 pg/ml). Dichas alteraciones analíticas habían sido confirmadas en 2 ocasiones. Clínicamente refería astenia intensa, hiporexia, pérdida de unos 5 kg de peso y vómitos ocasionales, sin otros síntomas digestivos acompañantes, de 2 meses de evolución. Como antecedentes personales, la paciente era hipertensa y tenía hipercolesterolemia, osteoporosis y artrosis. En la exploración física presentaba: presión arterial (PA), 130/80 mmHg; destacaban palidez y sequedad cutánea, junto con edema palpebral sin otros hallazgos de interés. En la analítica general, destacaban: creatinina de 1,7 mg/dl, anemia normocítica normocrómica e hipercolesterolemia leve. La glucemia y los iones eran normales.

Ante la analítica compatible con hipotiroidismo central, se realizó una nueva determinación con hormonas hipofisarias,

TABLA 2. Evolución de la función tiroidea durante el diagnóstico

					Valores normales
Tirotropina (mU/ml)	0,15	0,02	0,01	< 0,01	0,27-4,2
T4L (ng/dl)	0,68	1,24	1,71	2,96	0,8-1,71
T3L (pg/ml)	2,35	4,07	6,82	10,35	2,35-4,43

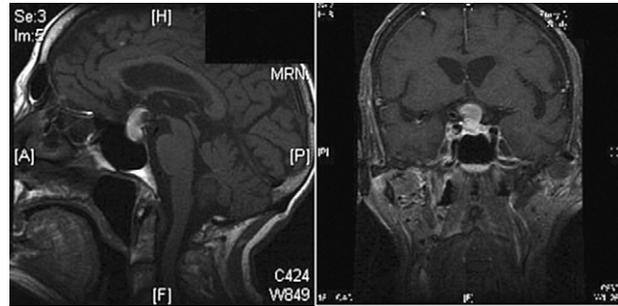


Fig. 1. Resonancia magnética (cortes sagital y coronal) en la que se observa el craneofaringioma con extensión hacia la silla turca y supraselar.

que resultó en unos valores compatibles con panhipopituitarismo e hiperprolactinemia (tabla 1).

Sin embargo, al repetir la determinación de hormonas tiroideas, se objetivó TSH, 0,02 µU/ml; T4L, 1,24 ng/dl, y T3L, 4,07 pg/ml, indicativo de hipertiroidismo primario subclínico (tabla 2).

Se realizó una prueba con 250 µg de ACTH para cortisol con el fin de diagnosticar un déficit de ACTH, con un incremento máximo de cortisol de 15 µg/dl. Se comenzó tratamiento con hidroaltesona 30 mg/día por vía oral. En ese momento, y previo al comienzo del tratamiento sustitutivo con glucocorticoides, se realizó una nueva determinación de hormonas tiroideas, con el siguiente resultado: TSH, 0,01 µU/ml; T4L, 1,71 ng/dl, y T3L, 6,82 pg/ml, compatible con hipertiroidismo primario clínico. En la bioquímica general la creatinina era de 1,8 mg/dl y se encontró una alteración de la natremia de nueva aparición con Na de 157 mEq/l (132-146 mEq/l).

Con los diagnósticos realizados hasta el momento de hipotiroidismo central que evoluciona a un hipertiroidismo primario, insuficiencia suprarrenal secundaria, déficit de gonadotropinas y probable de GH e hiperprolactinemia moderada, se solicitó una resonancia magnética (RM) hipofisaria y nuevos análisis con hormonas tiroideas con anticuerpos contra el receptor de TSH (TSI). Debido a la hipernatremia se solicitó también osmolalidad en sangre y orina.

En la RM hipofisaria se objetivó un proceso expansivo de localización selar y supraselar de morfología polilobulada de 2 × 1,4 × 1,2 cm que remodelaba el suelo de la silla turca y causaba un efecto de masa sobre estructuras supraselares con deformidad del quiasma óptico. Las áreas de baja intensidad de señal en las distintas secuencias indicaban áreas de calcificación sospechosas de craneofaringioma (fig. 1). Con este hallazgo, se solicitaron una tomografía computarizada (TC) craneal para confirmar las áreas de calcificación (fig. 2) y campimetría visual en la que se observó un importante defecto campimétrico con hemianopsia bitemporal en ambos ojos (fig. 3).

Los análisis realizados mostraron persistencia del hipertiroidismo primario con anticuerpos TSI positivos. Aunque para el diagnóstico de confirmación de una enfermedad de Graves-Basedow hubiese sido deseable realizar una gammagrafía tiroidea, no fue posible debido a las dificultades de desplazamiento de la paciente. Dada la alta especificidad de los anticuerpos TSI y a que en una ecografía tiroidea realizada la paciente no presentaba nódulos tiroideos, se realizó el diagnóstico de enfermedad

de Graves-Basedow, y se comenzó el tratamiento con anti-tiroideos.

Se observó también una osmolalidad en sangre (307 mOsm/kg) superior a la osmolalidad en orina (118 mOsm/kg), que orientó el diagnóstico de diabetes insípida y se inició tratamiento con desmopresina.

Con el diagnóstico de panhipopituitarismo y diabetes insípida por craneofaringioma con afectación visual campimétrica grave, se recomendó cirugía que la paciente rechazó.

Tras iniciar el tratamiento sustitutivo, la paciente presentó una importante mejoría clínica. A los 3 meses de tratamiento con anti-tiroideos se comenzó tratamiento concomitante con levotiroxina; a los 9 meses se suspendieron los anti-tiroideos y permaneció con tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea. La ausencia de recidiva precoz del hipertiroidismo tras la retirada del tratamiento con anti-tiroideos apoyó también el diagnóstico de enfermedad de Graves-Basedow.

En la analítica se aprecia la corrección de la hipernatremia y la anemia presentes durante el diagnóstico. La paciente se encuentra asintomática, excepto por el defecto campimétrico que persiste y permanece estable.

DISCUSIÓN

Los craneofaringiomas son tumores poco frecuentes⁴ que, en el caso de que se produzcan en la silla turca, pueden diagnosticarse por las alteraciones hormonales que producen. A pesar de que en esta paciente se observó un importante defecto campimétrico, la clínica por la que se comenzó el estudio fue la derivada de las alteraciones hormonales que presentaba.

Los síntomas inespecíficos, que muchas veces originan estos déficit, hacen que en numerosas ocasiones se retrase el diagnóstico. En este caso, la primera altera-



Fig. 2. Tomografía computarizada con densidad cálcica en el interior del craneofaringioma.

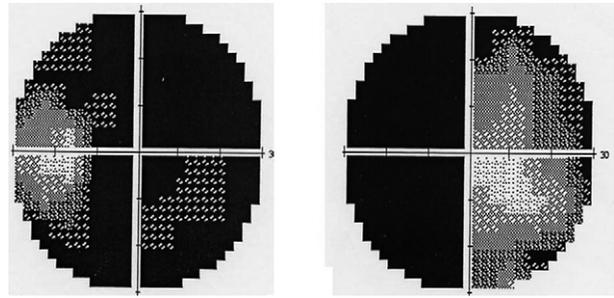


Fig. 3. Campimetría visual.

ción hormonal que se objetivó fue hipotiroidismo central en una analítica de hormonas tiroideas, que se solicitó por la sospecha más bien de hipertiroidismo por la pérdida de peso que había experimentado la paciente.

En cuanto a la evolución de la natremia, es interesante señalar que al comienzo del estudio se objetivaron en la analítica unas cifras de natremia normales, probablemente por la coexistencia de insuficiencia suprarrenal que produciría hiponatremia con diabetes insípida que causaría hipernatremia. Posteriormente, las cifras de sodio en sangre se elevaron, haciendo sospechar la diabetes insípida que, de otra manera, tenía poca expresividad clínica en la anamnesis de la paciente.

En este caso, el diagnóstico del panhipopituitarismo se vio dificultado por la aparición, durante el mismo proceso diagnóstico, de hipertiroidismo primario por enfermedad de Graves-Basedow. Dado a que previamente al desarrollo del episodio de hipertiroidismo se pudo confirmar en 2 ocasiones la presencia de hipotiroidismo central, fue posible la sospecha de enfermedad en el eje hipotálamo-hipofisario. Posteriormente a la resolución del hipertiroidismo, persistió el hipotiroidismo secundario. No hemos encontrado en la literatura casos descritos de coexistencia de hipertiroidismo primario con craneofaringiomas, ni se encuentra una causa etiológica común a ambas enfermedades.

El tratamiento de primera línea de estos tumores es la resección quirúrgica cuando se están produciendo síntomas compresivos⁷. En los casos en que la lesión sea predominantemente quística, se podría realizar previamente un aspirado del contenido del craneofaringioma. Si la resección quirúrgica no es completa, se recomienda el tratamiento con radioterapia postoperatoria^{11,12}. Dado que nuestra paciente rechazó las alternativas de tratamiento planteadas, únicamente se realizó el tratamiento sustitutivo de las alteraciones hormonales presentes, con una importante mejoría clínica, pero persistiendo las alteraciones visuales previas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Karavitaki N, Cudlip S, Adams C, Wass JA. Craniopharyngiomas. *Endocr Rev.* 2006;27:371-97.

2. Jane JA, Laws ER. Craniopharyngioma. *Pituitary*. 2006;9:323-6.
3. Parisi JE, Mena H. Nonglial tumors. *Principles and practice of neuropathology*. St Louis: Mosby; 1993. p. 203-66.
4. Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis S, Bruner JM. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *J Neurosurg*. 1998;89:547-51.
5. Kleihnes P, Burger P, Scheithauer B. Histological typing of tumours of the central nervous system. *World Health Organization International Histological Classification of Tumours*; 1993.
6. Kristopaitis T, Thomas C, Petruzzelli GL, Lee JM. Malignant craniopharyngioma. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:1356-60.
7. Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, Adams CB, Richards P, Ansorge O. Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:397-409.
8. Paja M, Lucas T, Garcia-Uria F, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction in patients with craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;42:467-73.
9. Banna M, Hoare RD, Stanley P, et al. Craniopharyngioma in children. *J Pediatr*. 1973;83:781-5.
10. Hoff JT, Patterson RH. Craniopharyngiomas in children and adults. *J Neurosurg*. 1972;36:299-302.
11. Tarbell NJ, Barnes P, Scott RM, et al. Advances in radiation therapy for craniopharyngiomas. *Pediatr Neurosurg*. 1994;21:101-7.
12. Kabayasi T. Treatment strategy and pathological background of radiosurgery for craniopharyngiomas. *Prog Neurol Surg*. 2007;20:180-91.