

# Enfermedad de Behçet asociada a déficit de corticotropina

PAULA SÁNCHEZ SOBRINO<sup>a</sup>, CONCEPCIÓN PÁRAMO FERNÁNDEZ<sup>a</sup>, JOSÉ LUIS LAMAS FERREIRO<sup>b</sup>, BEATRIZ MANTINÁN GIL<sup>a</sup>, REGINA PALMEIRO CARBALLEIRA<sup>a</sup> Y RICARDO VÍCTOR GARCÍA-MAYOR<sup>a</sup>

## BEHÇET DISEASE WITH ISOLATED ACTH DEFICIENCY

We report a case of a patient with longstanding Behçet disease, with neurological symptoms predominantly, who became hospitalized for adrenal insufficiency, caused by isolated deficiency of corticotropin (DAACTH). DAACTH is a typical characteristic of hypophysitis, reported in association with many autoimmune diseases. Nevertheless, hypothalamic-pituitary injury in Behçet disease is exceptional. We review the literature and possible mechanisms of this association until now not reported.

*Key words:* Behçet disease. Neuro-Behçet. Isolated ACTH deficiency. Hypophysitis.

<sup>a</sup>*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Xeral. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI). Vigo. Pontevedra. España.*

<sup>b</sup>*Servicio de Medicina Interna. Hospital Xeral. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra. España.*

Presentamos un paciente con enfermedad de Behçet de larga evolución, con predominio de manifestaciones neurológicas, que ingresó por insuficiencia suprarrenal, en el que se demostró déficit aislado de corticotropina (DAACTH). El DAACTH es una característica típica de las hipofisitis y se ha descrito en asociación con múltiples enfermedades autoinmunitarias; sin embargo, la afección hipotálamo-hipofisaria en la enfermedad de Behçet es excepcional. Revisamos los casos publicados y los posibles mecanismos patogénicos de esta asociación hasta ahora no descrita.

*Palabras clave:* Enfermedad de Behçet. Neuro-Behçet. Déficit aislado de ACTH. Hipofisitis.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Behçet (EB) es un proceso inflamatorio crónico sistémico de tipo vasculítico y probable origen autoinmunitario, con baja prevalencia en la población general. Las manifestaciones neurológicas ocurren en un 10-20% de los casos; se han descrito varios mecanismos patogénicos que incluyen infiltración focal parenquimatosa, trombosis venosas y, más raramente, meningitis aséptica y vasculitis arterial<sup>1,2</sup>.

La asociación con endocrinopatías y otras enfermedades autoinmunitarias es infrecuente y generalmente casual; no forma parte de síndromes poliendocrinos<sup>3-5</sup>. La afección hipotálamo-hipofisaria es excepcional.

Comentamos a continuación el caso de un paciente con enfermedad de Behçet y déficit aislado de corticotropina (ACTH), una asociación hasta ahora no descrita.

## CASO CLÍNICO

Varón de 68 años diagnosticado de enfermedad de Behçet en 1978 (a los 38 años), con historia de úlceras orales, genitales y predominio de manifestaciones neurológicas y oculares en forma de ictus isquémicos de repe-

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Correspondencia: Dra. P. Sánchez Sobrino.  
Hospital Xeral-Cies.

Pizarro, 22. 36202 Vigo. Pontevedra. España.

Correo electrónico: paula.sanchez.sobrino.82@gmail.com; paula\_ss\_82@hotmail.com

Manuscrito recibido el 13-8-2009 y aceptado para su publicación el 19-10-2009.

ción y neuritis óptica recurrente. Fue tratado con corticoides a dosis altas, y desarrolló diabetes esteroidea. En 1999 ingresó por pancreatitis litiasica y un cuadro clínico de hipotensión mantenida e hipoglucemias, con alteraciones hidroelectrolíticas (hiponatremia e hiperpotasemia) indicativas de hipoadrenalismo, por lo que fue remitido a nuestro servicio donde se objetivó insuficiencia suprarrenal secundaria a déficit aislado de ACTH (tabla 1), con resonancia magnética (RM) hipofisaria normal. Se instauró inicialmente tratamiento con hidrocortisona intravenosa a dosis de 300 mg diarios con resolución del hipoadrenalismo agudo y, luego, tratamiento sustitutivo con hidrocortisona oral, a dosis de 30 mg diarios (20 mg al desayuno y 10 mg a las 20.00), con buena respuesta clínica; 2 años después el paciente abandonó el seguimiento en consultas externas.

En enero de 2008 fue remitido nuevamente a nuestro servicio por presentar cuadro constitucional y concentraciones séricas de cortisol basal indetectables, estudio solicitado por su médico de cabecera a raíz del antecedente de insuficiencia suprarrenal descrito. El paciente había abandonado el tratamiento sustitutivo esteroideo 5 años antes por temor a las hiperglucemias y, paulatinamente, dejó de precisar antidiabéticos. Su familia relataba deterioro físico y psíquico progresivo muy marcado en los últimos 3 meses, con astenia, anorexia y pérdida de 3 kg de peso, sensación perenne de frío, somnolencia y bradipsiquia. No presentaba poliuria ni polidipsia. Días antes del ingreso había sufrido un episodio de desorientación y alteración en la marcha y el habla. En la exploración física destacaba deterioro psicomotor ligero (Minimental test de 18/30), disminución de agudeza visual bilateral y lenguaje disártrico. En la bioquímica realizada en urgencias se obtuvieron los siguientes valores: glucemia de 73 mg/dl, sodio de 134 mEq/l y potasio 5,60 mEq/l, aunque el suero estaba ligeramente hemolizado. El paciente fue tratado con hidrocortisona intravenosa a dosis de 300 mg diarios. Ya en planta, en la analítica sistemática no se detectaron alteraciones electrolíticas, con natremia de 140 mEq/l, potasemia de 3,65 mEq/l y glucemia basal de 93

mg/dl. No se evidenciaron alteraciones en la osmolaridad plasmática ni urinaria que indicaran diabetes insípida. El estudio hormonal confirmó el hipoadrenalismo secundario, así como valores bajos de somatotropina (GH) y factor insulinoide similar a la insulina (IGF)-I (tabla 1). Se realizó RM cerebral, sin evidenciarse proceso patológico estructural hipotálamo-hipofisario (figs. 1 y 2). El estudio de autoinmunidad (anticuerpos antitiroglobulina y tiroperoxidasa, anti-GAD, anti-IA2 y anticélulas parietales) fue negativo.

Los potenciales evocados visuales fueron compatibles con neuritis/neuropatía óptica bilateral. Se reinició tratamiento esteroideo con gran mejoría clínica, tanto física como cognitiva, normalización de GH e IGF-I y ligera descompensación glucémica (glucemia basal de 140 mg/dl) que se controló con insulino terapia subcutánea en pauta estándar.

## DISCUSIÓN

El déficit aislado de ACTH es una entidad infrecuente, caracterizada por hipocortisolismo secundario, ausencia de defectos estructurales hipofisarios (excepto los característicos de hipofisitis) y secreción normal del resto de las hormonas hipofisarias<sup>6,7</sup>. Hay que tener en cuenta que el cortisol está implicado en la regulación de múltiples ejes, por lo que un déficit mantenido puede acompañarse de disminución reversible de GH, hiperprolactinemia y ligero aumento de tirotropina (TSH), que se resuelven con tratamiento esteroideo sustitutivo<sup>6,8,9</sup>, como ocurrió con nuestro paciente.

Clínicamente puede pasar inadvertido mucho tiempo hasta que un evento estresante desencadene una crisis suprarrenal con síntomas inespecíficos, como astenia, anorexia, adelgazamiento, hipotensión y ortostatismo, asociados a otros hallazgos característicos del hipoadrenalismo, como tendencia a la hipoglucemia, hi-

**TABLA 1. Estudio hormonal**

Parámetro (intervalo de referencia)	1999	2000	2001	Enero 2008	Mayo 2008
Cortisol basal (µg/100 ml)	< 0,5	< 1	2,45	< 1	< 1
ACTH basal (4-52 pg/ml)	24,1	55,9	55,05	16,34	20,24
GH (0-5 ng/ml)	0,42	0,06		0,72	0,32
IGF-I (80,2-161,4 ng/ml)	88,64	135,8		32,5	189
IGFBP-3 (3,41-5,46 mg/l)	3,9	3,69		1,5	4,56
T4L (0,7-2 ng/100 ml)	1,66			1,5	1,56
TSH basal (0-3-4,5 µU/ml)	2,21	2,02	1,49	1,83	1,06
FSH basal (1,6-17,5 mU/ml)	4,96	8,21	3,25	4,18	9,93
LH basal (1,5-11 mU/ml)	4,7	4,29	3,37	4,73	2,88
Prolactina (3-14,7 ng/ml)	27,5	11,6	11,6	8,5	8,82
Testosterona basal (3-10 ng/ml)	7,38	7,59	4,49	5,03	3,4
Sodio (135-145 mEq/l)	133	139		134	143
Potasio (3,5-5,1 mEq/l)	4,8	3,50		5,6	4,03

ACTH: corticotropina; FSH: folitropina; GH: somatotropina; IGF-1: factor insulinoide similar a la insulina-1; IGFBP-3: proteína de transporte de IGF-3; LH: lutropina; T4L: tiroxina no unida a proteínas; TSH: tirotropina.

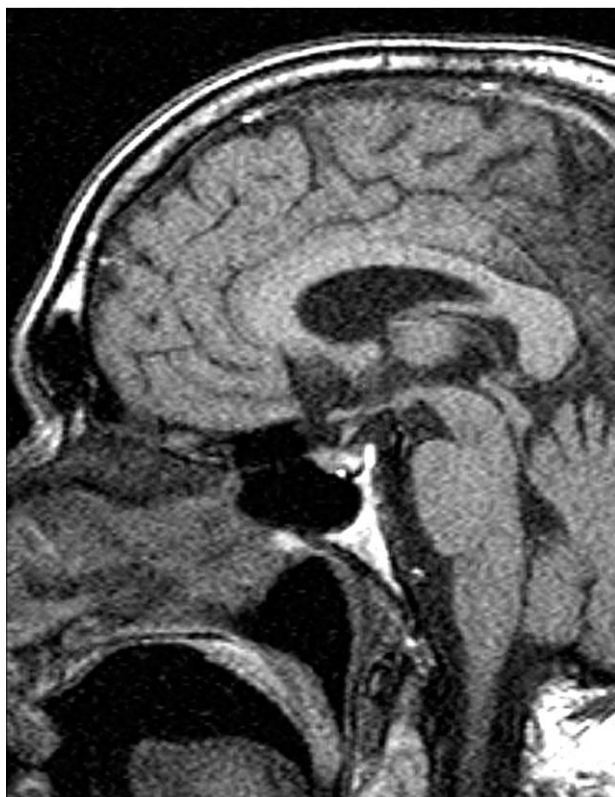


Fig. 1. Corte sagital de resonancia magnética que muestra una glándula hipofisaria de tamaño y localización normales, con discreto engrosamiento del tallo.



Fig. 2. Corte coronal de resonancia magnética donde se aprecia hipófisis de características normales con su tallo centrado.

ponatremia con potasio normal o ligeramente elevado, linfocitosis con eosinofilia y anemia.

La causa más frecuente de déficit aislado de ACTH (DAACTH) es el tratamiento crónico con glucocorticoides. En la infancia suele deberse a alteraciones genéticas. En el adulto, descartando una causa iatrogénica, se relaciona con traumatismos, síndrome de Sheehan, secuela tras radiación y tras cirugía selar; es más frecuente el déficit combinado de varias hormonas hipofisarias<sup>6</sup>. El DAACTH se describe clásicamente en relación con hipofisitis. Las hipofisitis se deben a un proceso inflamatorio heterogéneo. Se dividen en primarias (linfocítica, granulomatosa, xantomatosa) y secundarias, que son causadas por lesiones de vecindad como tumores o formando parte de enfermedades sistémicas (autoinmunitarias e infecciosas principalmente)<sup>10-15</sup>. La hipofisitis linfocitaria suele verse en mujeres en el período posparto y se asocia con otras enfermedades autoinmunitarias en un 20-50% de los casos; la más frecuente es la tiroiditis de Hashimoto<sup>16-20</sup>. La adenohipofisitis se manifiesta por síntomas compresivos o clínica de hipofunción hormonal que, además, es desproporcionada con los hallazgos radiológicos<sup>19</sup>. Característicamente, el déficit de ACTH es el más frecuente y a veces el único, suele seguirse de disminución de TSH y evoluciona en pocos meses a hipopituitarismo<sup>17,19,20</sup>.

Se cree que una destrucción autoinmunitaria de las células corticotropas podría ser la causa del déficit de ACTH en algunos pacientes<sup>21</sup>. Es conocida su asociación con múltiples enfermedades autoinmunitarias (organoespecíficas y sistémicas)<sup>6,10-15</sup> y se han detectado anticuerpos antihipofisarios en casi el 70% de los casos comprobados por biopsia<sup>19,22</sup>.

Las imágenes típicas de la adenohipofisitis son aumento homogéneo de tamaño hipofisario, a veces con extensión supraselar en forma de lengua hacia el hipotálamo. Un dato menos frecuente, pero más específico, es el realce en forma de pico triangular en el diafragma selar<sup>16-20</sup>. Se ha visto que en estudios dinámicos de RM hay retraso en la captación del contraste en el lóbulo anterior, lo que orienta a vasculopatía hipofisaria<sup>17,19,23</sup>, y que analíticamente se asocia a déficit hormonales progresivos (GH y TSH), generalmente coexistiendo diabetes insípida central<sup>24</sup>. Asimismo, pueden presentar engrosamiento del tallo o silla turca vacía<sup>19,23,25</sup>. Otras veces los estudios de imagen no muestran alteraciones, como en el caso de nuestro paciente.

La afección hipotálamo-hipofisaria asociada a la enfermedad de Behçet es excepcional. Tras una revisión de la literatura, hemos encontrado únicamente 6 casos de diabetes insípida central en pacientes con esta entidad<sup>26-31</sup>. Se han propuesto varios posibles mecanismos patogénicos, como infiltración linfocítica infundibular con hipofisitis secundaria, infiltración meníngea y afección vascular hipofisaria. La presencia de hipopi-

tuitarismo es todavía más infrecuente, con dos publicaciones hasta la fecha: un paciente con hipotiroidismo terciario y masa hipotalámica<sup>32</sup> y otro con déficit hormonales múltiples en relación con atrofia hipofisaria y vasculitis con oclusión arterial<sup>31</sup>. No hemos hallado más casos en la búsqueda bibliográfica realizada.

En nuestro paciente, consideramos que el déficit de ACTH estaría relacionado con la afección sistémica por enfermedad de Behçet y, por lo tanto, con un origen autoinmunitario. Proponemos como mecanismo patogénico más probable una hipofisitis linfocitaria, aunque con presentación atípica, ya que es infrecuente que no esté afectado el eje tirotrópico, así como la lenta evolución que tuvo desde el inicio con hipoadrenalismo. Esto podría explicarse, en parte, por los esteroides administrados, que constituyen el tratamiento de elección en esta enfermedad, junto con otros inmunosupresores<sup>7,17-20</sup>. De hecho, se han comunicado casos de recuperación tras tratamiento corticoideo<sup>33</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Siva A, Altintas A, Saip S. Behçet syndrome and the nervous system. *Curr Opin Neurol*. 2004;17:347-57.
2. Ben Taarit C, Turki S, Ben Maïz H. Neurological manifestations in Behçet disease. Forty observation in a cohort of 300 patients. *J Mal Vasc*. 2002;27:77-81.
3. Muir A, Maclaren NK. Autoimmune disease of the adrenal glands, parathyroid glands, gonads, and hypothalamic-pituitary axis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1991;20:619-44.
4. Riley WJ. Autoimmune polyglandular syndromes. *Horm Res*. 1992;38 Suppl 2:9-15.
5. Schatz DA, Winter WE. Autoimmune polyglandular syndrome II: clinical syndrome and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002;31:339-52.
6. Andrioli M, Giraldi FP, Cavagnini F. Isolated corticotrophin deficiency. *Pituitary*. 2006;9:289-95.
7. Cooper MS, Stewart PM. Diagnosis and treatment of ACTH deficiency. *Rev Endocr Metab Disord*. 2005;6:47-54.
8. Hochberg Z, Hardoff D, Atias D, Spindel A. Isolated ACTH deficiency with transitory GH deficiency. *J Endocrinol Invest*. 1985;8:67-70.
9. Gürlek A, Nar A, Gedik O. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency, thyroid autoimmunity and transient hyperprolactinemia. *Endocr Pract*. 2001;7:102-5.
10. Miyauchi S, Yamashita Y, Matsuura B, Onji M. Isolated ACTH deficiency with Graves' disease: a case report. *Endocr J*. 2004;51:115-9.
11. Kalambokis G, Vassiliou V, Vergos T, Chistou L, Tsatsouli A, Tsianos EV. Isolated ACTH deficiency associated with Crohn's disease. *J Endocrinol Invest*. 2004;27:961-4.
12. Hayashi H, Yamada K, Kuroki T, Katayama M, Shigemori M, Kuramoto S, et al. Lymphocytic hypophysitis and pulmonary sarcoidosis. Report of a case. *Am J Clin Pathol*. 1991;95:506-11.
13. Hashimoto K, Asaba K, Tamura K, Takao T, Nakamura T. A case of lymphocytic infundibuloneurohypophysitis associated with systemic lupus erythematosus. *Endocr J*. 2002;49:605-10.
14. Tóth M, Szabó P, Rácz K, Szende B, Balogh I, Czirják S, et al. Granulomatous hypophysitis associated with Takayasu's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;45:499-503.
15. Goyal M, Kucharczyk W, Keystone E. Granulomatous hypophysitis due to Wegener's granulomatosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21:1466-9.
16. Laws ER, Vance ML, Jane Jr JA. Hypophysitis. *Pituitary*. 2006;9:331-3.
17. Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de las hipofisitis. *Endocrinol Nutr*. 2008;55:44-53.
18. Torrejón S, Ballestar E, Bague S, Webb SM. Hipofisitis primaria. *Endocrinol Nutr*. 2007;54:525-9.
19. Rivera JA. Lymphocytic hypophysitis: disease spectrum and approach to diagnosis and therapy. *Pituitary*. 2006;9:35-45.
20. Molitch ME, Gillam MP. Lymphocytic hypophysitis. *Horm Res*. 2007;68 Suppl 5:145-50.
21. Bensing S, Kasperlik-Zaluska AA, Czarnecka B, Crock PA, Hulting A. Autoantibodies against pituitary proteins in patients with adrenocorticotrophin-deficiency. *Eur J Clin Invest*. 2005;35:126-32.
22. Crock PA. Cytosolic autoantigens in lymphocytic hypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:609-18.
23. Maghnie M, Genovese E, Aricò M, Villa A, Beluffi G, Campani R, et al. Evolving pituitary hormone deficiency is associated with pituitary vasculopathy: dynamic MR study in children with hypopituitarism, diabetes insipidus and langerhans cell histiocytosis. *Radiology*. 1994;193:493-9.
24. Maghnie M, Altobelli M, Iorgi N, Genovese E, Meloni G, Mancia-Bitti, et al. Idiopathic central diabetes insipidus is associated with abnormal blood supply to the posterior pituitary gland caused by vascular impairment of the inferior hypophyseal artery system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1891-6.
25. Gulcan E, Gulcan A, Taser F, Korkmaz U, Erbilin E. May primary empty sella turcica be a cause of isolated ACTH deficiency? A case report and the review of related literature. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007;28:745-8.
26. Hamza M, Chamaki S, Boukris R. Diabetes insipidus in a case of Behçet's disease with neurological manifestations. *Presse Med*. 1989;18:1755.
27. Otsuka F, Amano T, Ogura T, Ota Z. Diabetes insipidus with Behçet's disease. *Lancet*. 1995;346:1494-5.
28. Jin-No M, Fujii T, Jin-No Y, Kamiya Y, Okada M, Kawaguchi M. Central diabetes insipidus with Behçet's disease. *Intern Med*. 1999;38:995-9.
29. Szymajda A, Eledrisi MS, Patel R, Chaljub G, Cepeda E, Kauschik P. Diabetes insipidus as a consequence of neurologic involvement in Behçet's syndrome. *Endocr Practice*. 2003;9:33-5.
30. Khiari K, Cherif L, Hadj Ali, Turki S, Lakhous Y, Ben Abdallah N, et al. Central diabetes insipidus with Behçet's disease. A case report. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2003;64:426-7.
31. Labib M, Haddon A, Delamere J. Behçet's disease and hypopituitarism: a possible link. *Ann Clin Biochem*. 1994;31:506-7.
32. Massot Punyet R, Baiges Octavio J, Camacho Cuartero M, Rosich Estragó M, Almajano Martínez J, Saura Salvadó J. Síndrome de Behçet. Presentación como proceso expansivo hipotalámico e hipotiroidismo terciario. *Med Clin (Barc)*. 1987;89:19-21.
33. Noto H, Tsukamoto K, Hayashi S, Takano K, Fujita T, Kimura S. Spontaneous recovery from hypopituitarism in a man with lymphocytic hypophysitis: a case report. *Endocr J*. 2001;48:483-6.