

EL LABORATORIO EN EL DIAGNOSTICO DE LOS
PADECIMIENTOS ENDOCRINOS

HIPOFISIS Y PARATIROIDES

DR. ROBERTO LLAMAS

HIPOFISIS

EN EL LÓBULO anterior de la hipófisis se producen las siguientes hormonas, cuya individualidad química y fisiológica ha sido plenamente demostrada: adrenocorticotrófica, tirotrófica, mamotrófica o lactogénica, somatotrófica o del crecimiento y gonadotróficas, una de ellas la estimulante del folículo y otra la luteinizante. Probablemente la llamada hormona diabética de la pituitaria sea la misma somatotrófica y la conocida con el nombre de luteotrófica sea, a su vez, la lactogénica o prolactina.

Los procedimientos de laboratorio tendientes a demostrar la presencia de estas hormonas en la sangre o en la orina, no son aplicables aún al diagnóstico de los padecimientos de la hipófisis. Existen técnicas utilizables estrictamente en la investigación en lo que se refiere a la adrenocorticotrófica y a la tirotrófica y es de esperarse que en el futuro su determinación tenga aplicaciones clínicas, lo que aclararía grandemente aspectos etiopatogénicos aún oscuros en padecimientos como el síndrome de Cushing y la enfermedad de Graves-Basedow.

Por lo pronto, la insuficiencia o exceso de producción de estas trofinas se estima de modo indirecto, es decir, midiendo la respuesta de las glándulas rectoras: cuantificación de los ceto-17-esteroides y de los hidrox-

esteroides en el caso de las suprarrenales, lo que puede hacerse, bien sea en la orina o directamente en la sangre y cuantificación del yodo proteico del plasma o la captación del radioyodo en el caso de la glándula tiroidea.

La única determinación hormonal directa que en la actualidad se practica en el laboratorio clínico, es la de la hormona estimulante del foliculo en extractos de orina.

Si bien en los casos de hipopituitarismo existe, por lo común, deficiencia de todas las hormonas secretadas por el lóbulo anterior y se producen cuadros complejos con manifestaciones de hipofunción suprarrenal, tiroidea y gonadal, es dable observar otros en los que la deficiencia se limita prácticamente a una de ellas, lo que da lugar a entidades clínicas como el mixedema hipofisario, la insuficiencia suprarrenal del mismo origen o las insuficiencias gonadales, entidades que si bien no son estrictamente puras, si comprometen muy poco la función de las glándulas no afectadas.

Debe señalarse, sin embargo, que la insuficiencia gonadal aparece muy frecuentemente en los padecimientos hipofisarios por hipofunción; se la encuentra en el síndrome de Simmonds, en la necrosis post-partum de la pituitaria, en los tumores como el craneofaringioma, en el enanismo hipofisario y en el síndrome de Fröelich, cuyo origen hipotalámico es manifiesto. En todos estos casos la determinación de la hormona estimulante del foliculo da cifras muy bajas o bien no se puede demostrar su existencia. El valor diagnóstico del procedimiento es, por lo tanto, grande.

Esquemáticamente las amenorreas pueden dividirse en tres grupos: las causadas por insuficiencia hipofisaria, es decir, por hiposecreción de gonadotrofinas; las de origen ovárico primitivo por hipofunción primaria de esta glándula y las de origen hipotalámico, de origen psíquico, producidas por falta de hormona luteinizante. El diagnóstico diferencial entre estos tipos de amenorrea se facilita mediante la determinación de la hormona estimulante del foliculo, que se encontrará disminuída o ausente en el primer caso, elevada en el segundo y normal en el tercero. Las indicaciones terapéuticas se establecerán así en forma lógica: gonadotrofinas coriónicas en las de origen hipofisario, hormonas ováricas en las de origen ovárico primario, e intervención psiquiátrica, hormona luteinizante y estrógenos en moderada cantidad en las de origen hipotalámico.

En el varón los cuadros de euniquismo y de eunucoidismo se dividen, a su vez, en primarios y secundarios; en los primeros la causa es primitivamente testicular y se encontrarán cifras elevadas de hormona estimulante del foliculo, es decir, son hipergonadotróficos; en los segundos exis-

te hipofunción hipofisaria y habrá disminución o ausencia de la hormona estimulante del folículo, es decir, son hipogonadotróficos. Las indicaciones terapéuticas lógicas, derivadas de este diagnóstico, son: en el primer caso, testosterona y en el segundo gonadotrofinas coriónicas o testosterona.

El diagnóstico diferencial entre hipocorticoidismo primario (enfermedad de Addison) y secundario, de origen hipofisario, por deficiente producción de hormona adrenocorticotrófica, se facilita grandemente mediante la prueba llamada de Thorn y que consiste, como es bien sabido, en inyectar por vía intramuscular o endovenosa, hormona adrenocorticotrófica y observar su efecto sobre los eosinófilos circulantes; en los casos de hipofunción suprarrenal de origen hipofisario, los eosinófilos descienden por lo menos 80% y aún llegan a desaparecer casi completamente; en el hipocorticoidismo primario el descenso es menor del 30% o no se produce. Además, la aplicación de hormona adrenocorticotrófica provoca aumento sensible en la eliminación urinaria de ceto-17-esteroides y de hidroxí-esteroides en la insuficiencia suprarrenal de origen hipofisario y no modifica la habitualmente muy baja en la insuficiencia primaria.

Los padecimientos hipofisarios por hipofunción o por hiperfunción de lóbulo anterior originan diversas perturbaciones metabólicas, cuyo estudio, por medio del laboratorio, es de evidente utilidad para el diagnóstico del paciente.

Una de estas perturbaciones es la que se refiere a los hidratos de carbono. Según Price, Cori y Colowick (1945) y Price, Slein, Colowick y Cori (1946), los extractos del lóbulo anterior de hipófisis inhiben a la glucoquinasa, enzima que cataliza la reacción entre el trifosfato de adenosina y la glucosa y que conduce a la formación de glucosa-6-fosfato. La inhibición aumenta si se añaden extractos corticales, los que, por otra parte, son incapaces de actuar solos.

Esta inhibición produce hiperglucemia, frecuente en el adenoma eosinófilo de la hipófisis que se caracteriza por elevada producción de somatotrofina. La hormona de crecimiento, en efecto, es diabetogénica, (Young, Reid) el hecho se explica por la anormal estimulación sobre los islotes de Langerhans que llega a agotar su capacidad funcional y a impedir que se secreten cantidades normales de insulina. Al parecer existen diversos mecanismos que explican el efecto de las hormonas hipofisarias sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, como los siguientes señalados en la hipoglucemia observada en la insuficiencia hipofisaria:

- 1° Aumento de la utilización periférica de la glucosa.
Greeley P. O. 1936-1940
Russell J. A. 1943
- 2° Inhibición de la gluconogénesis por falta de glucocorticoides. Los animales hipofisectomizados, en ayunas, eliminan menor cantidad de nitrógeno urinario.
Braier B. 1931
- 3° Por efecto posible de la somatotrofina sobre la producción de glucagon.

En la hipofunción hipofisaria, en efecto, es muy frecuente la hipoglucemia y las curvas de tolerancia a la glucosa de tipo "plano", lo que revela una gran tolerancia al hidrato de carbono.

En cuatro casos de insuficiencia hipofisaria estudiados por nosotros en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición y que corresponden uno a enanismo hipofisario, uno a craneofaringioma y dos a necrosis post-partum de la pituitaria, se encontró hipoglucemia y curva de tolerancia a la glucosa de tipo "plano" en todos, eliminación muy baja de ceto-17-esteroides y ausencia de hormona estimulante del foliculo.

Glucemia	<i>Enanismo hipofisario</i> Ceto-17-esteroides	Hormona estimulante del foliculo
77 mg.	1.7 mg.	0 Unidades ratón
	<i>Craneofaringioma</i>	
75	1.5	0 Unidades ratón
	<i>Necrosis post-partum de la pituitaria</i>	
64	1.2	No demostrable
77	2.0	No demostrable

La hiperglucemia es frecuente en la acromegalia. Hemos estudiado 20 casos de este padecimiento, 12 en mujeres y 8 en hombres. Se encontró hiperglucemia en ayunas en 12 con curva de tolerancia a la glucosa de tipo diabético; en los otros 8 casos, a pesar de que la glucemia fué normal, la curva de tolerancia a la glucosa se encontró de tipo "elevado" en cuatro, o sea que existieron alteraciones metabólicas en 16 casos y normalidad solamente en 4. Estas alteraciones representan, por lo tanto, el 80% de los casos estudiados.

ACROMEGALIA

<i>Hombres</i>		
<i>Glucemia</i>	<i>Ceto-17-esteroides</i>	<i>Fosfatemia</i>
162	9.5	4.6
416	14.2	4.64
276	3.0	3.0
134	12.0	4.3
564	7.7	4.2
<i>Mujeres</i>		
247	7.8	4.0
116	5.0	3.7
140	14.5	4.6
120	9.6	4.4
119	2.9	5.5
123	7.2	4.3
120	9.5	4.4

El cuadro anterior sirve para señalar otros datos importantes: el primero de ellos es el de que la eliminación de ceto-17-esteroides se encuentra dentro de límites normales en todos los casos, lo que significa que no existe aumento en la producción de corticotrofina; el segundo se refiere a las determinaciones de fósforo en el plasma. Se ha dicho (Grollman, 1947) que en la acromegalia se produce con frecuencia elevación del fósforo inorgánico del plasma y que esta elevación indica la actividad del padecimiento. En los casos señalados en esta comunicación, puede verse que se encontraron cifras normales, pero cercanas a la máxima de 4.5 miligramos, en la mayor parte de ellos y cifras superiores en cuatro. Tenemos la impresión, derivada de la correlación entre las características clínicas y las determinaciones de fósforo, que las elevaciones de este elemento son habituales en los casos en plena actividad, pero que cifras normales pueden encontrarse, tanto en estos, como en los casos cuya actividad ha cesado.

En lo que se refiere al lóbulo posterior de la hipófisis, nos habremos de referir tan sólo a la diabetes insípida, o sea a la principal manifestación clínica producida por la insuficiente secreción de hormona antidiurética.

Parece demostrado que las hormonas pitresina y pitocina, del lóbulo posterior de la hipófisis, no se elaboran en este sitio sino en el hipotálamo y que descienden a través de los tractos supraóptico-hipofisario y paraventriculo-hipofisario, hasta el lóbulo posterior, en donde se almacenan. La hormona antidiurética favorece la reabsorción del agua a nivel de la

porción distal de los tubos contorneados del riñón y mantiene así la normalidad en el volumen de la orina.

El problema fundamental que el clínico debe resolver es el de aclarar si la poliuria es primaria o secundaria; en el primer caso se tratará de diabetes insípida, en el segundo será la consecuencia de ingestión exagerada de agua, es decir, de polidipsia como la que puede observarse en estados psicopáticos de diverso origen. Debe establecerse también el diagnóstico diferencial con la poliuria de la diabetes mellitus (ausencia de glucosa en la orina) y con la poliuria de algunos padecimientos renales crónicos (albuminuria, cilindruria, retención en la sangre de urea, ácido úrico y creatinina, hipertensión arterial, etc.).

Las características físicoquímicas de la orina tienen poca importancia, por que tanto en la diabetes insípida como en la poliuria por ingestión excesiva de agua, el volumen es grande y la densidad baja; de 1002 a 1006, su color es claro y la concentración de las sustancias que normalmente se eliminan por ella, como los cloruros y la urea es también muy baja.

La no ingestión de agua durante 12 ó 14 horas carece de efectos apreciables sobre la poliuria de la diabetes insípida, y no modifica sensiblemente la baja densidad de la orina; además esta restricción de líquidos es muy mal tolerada por los pacientes. Por lo contrario, el volumen de la orina disminuye notablemente en la poliuria por polidipsia y se eleva la densidad de la orina.

La prueba de Carter y Robbins es de mayor valor diagnóstico y se basa en el hecho de que la administración, por vía endovenosa, de solución hipertónica de cloruro de sodio al 2.5%, inhibe la diuresis en la poliuria no debida a diabetes insípida, porque en este caso la solución hipertónica es capaz de estimular la secreción de mayor cantidad de hormona antidiurética, mientras que no ejerce efecto alguno sobre la poliuria de la diabetes insípida.

Debe señalarse, finalmente, que la inyección intramuscular de pitresina o de pituitrina, reduce la diuresis en la casi totalidad de los casos de diabetes insípida.

PARATIROIDES

La hormona paratiroidea regula el metabolismo del calcio y del fósforo y por lo tanto los estados de hipo y de hiperparatiroidismo se manifestarán, en sus perturbaciones bioquímicas demostrables por el laboratorio,

por modificaciones anormales de las cifras de estos elementos en la sangre y por cambios en la actividad de la fosfatasa alcalina, reveladores, estos últimos, de la actividad osteoblástica.

El calcio desempeña diversas e importantes funciones entre las que destacan el ser uno de los elementos formadores del tejido óseo, el de intervenir en la coagulación de la sangre, el de normalizar la permeabilidad celular y el de regular la excitabilidad neuromuscular. En los estados de hipocalcemia, particularmente en el hipoparatiroidismo, la manifestación clínica más ostensible es la tetania, originada por la falta de calcio circulante, cuya consecuencia es el aumento de la excitabilidad neuromuscular. El calcio plasmático se encuentra en dos formas: el ionizable o fisiológicamente activo, que representa del 45 al 60% del calcio total y el no difusible, unido a las proteínas plasmáticas.

Las cifras normales del calcio total en la sangre oscilan entre 9 y 11 miligramos por 100 c.c., o sea que los límites mínimo y máximo que señalan la normalidad, se encuentran muy cercanos; esta circunstancia obliga a que las determinaciones de dicho elemento se practiquen con todo el rigor y cuidado necesarios, por personas entrenadas y utilizando las técnicas más adecuadas, ya que errores al parecer insignificantes, de uno o dos miligramos en cualquiera de los dos sentidos, pueden hacer pensar al clínico en perturbaciones funcionales que en realidad no existen.

Como una fracción importante del calcio total es la unida a las proteínas plasmáticas, es lógico pensar que en los estados de hipoproteinemia sea baja la cifra total de calcio circulante que puede llegar a cifras como las encontradas en el hipoparatiroidismo, pero el descenso se hace a expensas de la fracción no ionizable o inactiva y no se originarán, por lo tanto, las manifestaciones clínicas características de este padecimiento. En los casos de hiperproteinemia, por lo contrario, ascenderá la cifra total de calcio plasmático a expensas de la misma fracción y por este motivo es indispensable estimar la calcemia en relación con la proteinemia, para hacerlo puede recurrirse a la conocida tabla de corrección de Mc. Lean y Hastings.

Cuando la calcemia se encuentra entre 7 y 8 miligramos por 100 c.c., la capacidad de eliminación renal no permite que este elemento se pierda por la orina y su ausencia puede evidenciarse por medio del reactivo de Sulkowicht.

El fósforo circulante se encuentra casi exclusivamente en el plasma y sus cifras normales oscilan entre 3 y 4.5 miligramos por 100 c.c. Las modificaciones del fósforo plasmático son de gran importancia en el diag-

nóstico de los padecimientos de la glándula paratiroides: efectivamente, a medida que disminuye el calcio asciende el fósforo y se establece también la relación opuesta por el equilibrio bien conocido entre ambos elementos.

Sin entrar en consideraciones acerca del mecanismo de acción de la hormona paratiroidea, lo que llevaría mucho tiempo y espacio, queremos puntualizar los hallazgos de laboratorio en el hipoparatiroidismo: la hipocalcemia principia a ser importante cuando alcanza la cifra de 8 miligramos, siempre y cuando sea normal la cifra de proteínas plasmáticas; cifras inferiores a 8 miligramos darán manifestaciones claras de tetania y se acompañarán de hiperfosfatemia, que puede alcanzar cifras hasta de 12 miligramos por 100 c.c. Además, no se elimina calcio por la orina y existe hipoposfaturia. La hipocalcemia no significa siempre hipoparatiroidismo, existe hipocalcemia en el raquitismo y en la osteomalacia, pero la confusión no es fácil, porque en estos padecimientos no se encuentra hiperfosfatemia y porque sus características radiológicas y clínicas son distintas. Por otra parte, la actividad de la fosfatasa alcalina es elevada, mientras que es normal o baja en el hipoparatiroidismo.

En la insuficiencia renal aparece, juntamente con la elevación de productos nitrogenados en la sangre, elevación del fósforo plasmático, esta elevación, condicionada por alteraciones de la permeabilidad renal y no por perturbaciones metabólicas primarias, trae como consecuencia descensos importantes en la calcemia que habitualmente no provoca tetania por la acidosis característica de la insuficiencia renal.

La hipocalcemia del sprue y de la esteatorrea no se acompaña de modificaciones en el fósforo plasmático.

Es conveniente recordar que otra de las causas capaces de provocar tetania, además de la hipercalcemia, es la alcalosis.

El hiperparatiroidismo se caracteriza por hipercalcemia que puede llegar a cifras tan elevadas como las de 20 miligramos o más por 100 c.c. Es habitual la hiper calciuria que puede provocar, secundariamente, poliuria lo suficientemente importante para pensar en la existencia de diabetes insípida. La eliminación de calcio por el riñón favorece sus depósitos en forma de cálculos o de calcinosis. En todos los casos de nefrolitiasis existe la obligación de estudiar el funcionamiento paratiroideo.

En el hiperparatiroidismo existe hipofosfatemia e hiperfosfaturia, explicable, desde el punto de vista de Albright, por aumento en la permeabilidad renal para este elemento, provocado por el exceso de hormona paratiroidea. Es frecuente encontrar cifras elevadas de fosfatasa alcalina.

Se señalan otros padecimientos que cursan con hipercalcemia, uno de ellos es la osteoporosis del niño, sin embargo, la fosfatemia es normal o ligeramente elevada. En el mieloma múltiple existe hipercalcemia, pero el fósforo es normal o bajo. Además, en este padecimiento, se encuentra hiperproteinemia a expensas de las globulinas, lo que explica la hipercalcemia. Otros hechos que establecen fácilmente el diagnóstico diferencial son la presencia de la proteína de Bence Jones y la normalidad de la fosfatasa alcalina.

En la sarcoidosis existe hipercalcemia y moderada hipercalciuria, pero es normal la fosfatemia; en este padecimiento es frecuente la hiperproteinemia que al parecer no explica la elevación del calcio plasmático.