

Implante de hipófisis en pacientes hipofisectomizados

Prof. Heberto Alcázar-Montenegro

Dra. Susana Alcázar-Leyva

Instituto de Investigaciones científicas "Hans Selye"*

Inscripción 88/256 CONACYT, México

Se describen dos casos de heterotrasplante de hipófisis en pacientes previamente hipofisectomizados por neoplasias de hipófisis.

Asimismo se describe una nueva técnica que produce inhibición de la respuesta inmunitaria a los tejidos trasplantados.

En ambos pacientes, no sólo inhibió la respuesta inmunitaria al trasplante, sino que la glándula trasplantada demostró encontrarse funcionalmente activa, produciendo las hormonas de las cuales el paciente con anterioridad carecía.

Introducción

El problema fundamental con el que se enfrenta el médico al tratar de realizar un aloinjerto o xenoinjerto es el rechazo inmunitario.

Aunque los tratamientos inmunosupresores aplacen la aparición del rechazo, tienen obviamente efectos colaterales graves. En teoría, la solución al problema sería lograr una interceptación de la respuesta inmunitaria al trasplante sin inhibir posteriormente la respuesta normal a otros antígenos. Este fenómeno (llamado tolerancia inmunitaria) se puede estudiar fácilmente en los experimentos de Medawar, que consistieron en inyectar en un embrión antígenos de un futuro donador, aprovechando la inmadurez del aparato inmunitario. El receptor, después de nacer y desarrollarse, pudo tolerar el trasplante de piel del mismo donador del cual recibió el antígeno cuando todavía no había madurado su sistema inmunitario.

En el Instituto "Hans Selye", durante los

últimos 20 años se ha desarrollado una técnica que permite producir un estado de tolerancia inmunitaria. Esta consiste en inyectar, antes y después del trasplante, un RNA de transferencia (RNAt), modificado, sin función en cuanto a síntesis de proteínas se refiere. El RNAt, por su capacidad de inducir la producción de interferón, inhibe los mecanismos normales de presentación del antígeno a linfocitos por parte de macrófagos.

Utilizando la técnica descrita se llevó a cabo más de 10 mil implantes de hipófisis de cerdo lactante en tejido subcutáneo del brazo de humanos, sin rechazo inmunitario aparente.¹

La demostración de que no hay rechazo y de que la glándula implantada es funcional se deduce por la producción hormonal normal de los pacientes hipofisectomizados.

Presentación de dos casos

1. *Craneofaringeoma.* Se trata de una paciente de 15 años de edad (tabla I), que desarrolló craneofaringeoma. Se le practicó hipofisectomía, se le reseccó la tumoración y se le aplicó radioterapia. Se le empezó a administrar hormona antidiurética, predniso-

* San Bernabé 416-100 D
San Jerónimo Lidice
10200 México, D.F.
Tel. 595-70 03

TABLA 1
Caso 2

	8-IV-80	27-V-80	12-VIII-82 PM	12-VIII-82 AM	11-III-83	9-IV-85
Hormona de crecimiento		11.9(1-10)			3.9(1-10)	4.9(1-10)
HEP					4.9(3-7)	150(60-750)
HL					6(3.25)	150(60-575)
Estrógenos						
Estradiol						
Pregesterona					10.6(>1.5)	3.1(1.98-6.23)
Testosterona						
Prolactina					11.8(0-28)	1(0-27)
17-hidroxicorticosteroides					~12.9(60-260)	~28(60-260)
17-cetosteroides					~15.2(30-250)	211(30-250)
Cortisol		19(50-250)			~5(50-250)	~10.1(50-250)
Yodo proteico	nl					
T3	~32(75-220)	10(75-220)	-1.2(4-8)	-2.6(4-8)	7(4-8)	7.3(4-8)
T4	nl	12(4.2-11.4)	~27.4(35-45)	~27.4(35-45)	35(35-45)	168(90-190)
T4I		11.3(2.7-7.5)	-1.9(5.5-11.5)	-1.9(5.5-11.5)	10(5.5-11.5)	10.9(5.5-11.5)
T4N		10.27(4.4-1.5)	~0.3(1.9-5.2)	10.5(1.9-5.2)	3.8(1.9-5.2)	6.2(4.5-1.5)
TSH		130(2.1-9.5)				3.8(2.1-9.5)
Glucosa		1129	60	67		78
Urea		142	34			27
Colesterol		162		160		130
Hb		110.1	111.8			
Hto		133	135			
Tx						
Vasopresin		media ampollita cada 48 h	se suspende			
Dexametasona		60 mg cada tercer día	se suspende			
Extracto tiroideo		65 mg	se suspende			
Estrogenos 1.5 mg/día		1 por día	se suspende			
Cloropropamida		1 por día	se suspende			

na, T3, T4 y estrógenos naturales conjugados. Presentaba las siguientes alteraciones: enanismo hipofisiario, hipogonadismo, hipotiroidismo, diabetes insípida controlada y síndrome de Cushing secundario. La paciente presentaba epistaxis, astenia, adinamia, anorexia, disnea de medianos esfuerzos, irritabilidad y estreñimiento, síntomas que persistían a pesar de los tratamientos referidos.

En tales condiciones, un año después de haber sido diagnosticado el craneofaringeoma se inició tratamiento con pirofosfato de tiamina estable en solución, disminuyendo el tratamiento hormonal sustitutivo hasta eliminarlo por completo, exceptuando la hormona antidiurética. A los tres meses de iniciado este tratamiento se le realizó un implante de hipófisis de cerdo lactante en tejido subcutáneo del brazo, previo tratamiento con RNA_t modificado; al día siguiente se le suspendió la hormona antidiurética. Un año después se le practicó nuevo implante de hipófisis. No se observaron fenómenos de rechazo en ninguna de las dos ocasiones. Desde el primer implante hasta la fecha (seis años), la paciente ha permanecido asintomática y nunca ha presentado síndrome de supresión por habersele retirado el tratamiento hormonal sustitutivo. En consecuencia, el perfil hormonal se ha mantenido dentro de límites normales.

2. *Acromegalia*. Paciente femenina de 27 años de edad (tabla 2) que inició su padecimiento en 1976 con cefalea y disminución de campos visuales, exoftalmos acompañados de engrosamiento de rasgos faciales, con crecimiento maxilar, de manos, pies y genitales externos, así como xifosis importante; la paciente presentaba también caída del cabello, sequedad de piel, galactorrea y amenorrea. Se diagnosticó tumoración hipofisiaria, practicándose resección subtotal de hipófisis en 1981 y recibiendo posteriormente 30 sesiones de radioterapia. En 1982, al continuar con los mismos signos y síntomas fue reintervenida quirúrgicamente, realizándose una hipofisectomía total después de la cual se presentó recidiva de los signos y síntomas aunque en menor grado; desde entonces se le aplicó tratamiento hormonal sustitutivo.

Al ser examinada en el Instituto, en 1983, se observó una paciente obesa con acrome-

galia; presentaba cefalea intensa, artralgias, mialgias, vértigo con pérdida de equilibrio, acúfenos, hiperacusia, excitabilidad, inestabilidad emocional, fotofobia izquierda, alteraciones del gusto, astenia y adinamia. La paciente cursaba una diabetes sacarina controlada con insulina y síndrome de Cushing secundario a tratamiento con corticoides; estaba recibiendo extracto tiroideo, corticoides, estrógenos, analgésicos e insulina.

Se inició un tratamiento con cocarboxilasa y nucleasas, disminuyendo los signos y síntomas y astenia; a las dos semanas se le fueron disminuyendo de manera paulatina las dosis de cortisona, insulina y proloid, hasta suspenderseles totalmente a los dos meses de tratamiento.

Antes del inicio del tratamiento, el perfil hormonal hipofisiario, ginecológico y tiroideo de la paciente se encontró alterado, sobre todo HG, prolactina y TSH.

Ocho meses después se le realizó un implante de hipófisis, continuando asintomática después de este procedimiento; se presentó disminución del volumen de huesos de la cabeza, cara y extremidades. En 1985 se le realizó un segundo implante de hipófisis. La paciente, después de este procedimiento, continuó asintomática y en buen estado general. Hasta la fecha, ésta ha continuado asintomática con un perfil hormonal normal.

Comentario

Aunque en los miles de implantes efectuados, por diversas razones nunca se ha demostrado macroscópicamente fenómeno de rechazo, éste podría existir microscópicamente y no ser obvio en la zona de implantación.

Sin embargo, de manera previa se ha demostrado desde el punto de vista radiográfico y termográfico, que el tejido trasplantado, aunque sufre regresión en los primeros días, persiste, quizá en forma difusa lo que está demostrado por una actividad termográfica aumentada, aún durante 224 días después del implante.¹

Sin embargo, la demostración definitiva de que el rechazo no se ha efectuado se podría hacer desde el punto de vista histológico.

También en forma clínica puede llegarse a

esta conclusión demostrando la producción de hormonas hipofisarias por el implante. En los dos casos presentados es muy clara la restitución *ad integrum* de la capacidad de los pacientes de producir hormonas hipofisarias después de la hipofisectomía total, ya que dejaron de recibir hormonas exógenas sin mostrar alteraciones clínicas o de laboratorio que indicaran una producción hormonal deficiente.

Los mecanismos íntimos del funciona-

miento del tejido implantado están por aclararse.

REFERENCIAS

1. **Alcázar-Montenegro H.** Hacia la medicina del futuro. Ed. B. Costa-Amic, p. 46, México, D.F., 1974.
2. **Alcázar-Leyva S., Loewe P., Lechuga C., Ortiz Guerrero E.** Evolución de un trasplante hipofisario heterotópico: Resultado imagenológico. *Bioquímica* 40:145-147, 1985.

SUMMARY

Two cases of pituitary heterotransplant in patients previously hypophysectomized because of pituitary neoplasms are described.

A novel technique causing inhibition of the immune response to the transplanted tissue is also described.

In both patients not only the immune response to the transplant was inhibited, but the implanted gland was shown to be functionally active producing the hormones the patients lack previously.