

Diabetes insípida, panhipofisitis y silla turca vacía. Presentación de un caso

Diabetes insipidus, panhypophysitis, and empty sella turcica.
Presentation of a case

Rubén González-Tabares^{1*}  <https://orcid.org/0000-0002-4076-8650>

Frank Abel Acosta-González¹  <https://orcid.org/0000-0003-0607-6658>

¹ Hospital Militar Docente Dr. Mario Muñoz Monroy. Matanzas, Cuba.

* Autor para la correspondencia: rubengtabares@gmail.com

RESUMEN

La diabetes insípida central se produce por déficit de síntesis o secreción de hormona antidiurética. Es una entidad de muy baja prevalencia que se puede ver asociada a hipofisitis linfocítica y silla turca vacía. Sin embargo, el diagnóstico histopatológico solo se realiza cuando es necesaria la cirugía debido a un compromiso neurológico. Se presentó el caso de un paciente masculino de 41 años que acudió a consulta porque orinaba frecuentemente y bebía mucha agua. Se le realizó prueba de supresión de líquidos, seguida de prueba de la vasopresina, que fueron consistente con el diagnóstico de diabetes insípida central. La resonancia magnética de la hipófisis reveló silla turca vacía parcial y signos de infundíbulo-neurohipofisitis, coincidencia que ha sido escasamente reportada. En el seguimiento se evidenció hipogonadismo hipogonadotrópico y baja reserva adrenal. Se indicó tratamiento de reemplazo hormonal con desmopresina y testosterona, con lo cual el paciente ha mantenido buena calidad de vida. Se concluye que la diabetes insípida puede ser la primera manifestación de una panhipofisitis. La asociación de estas enfermedades con el síndrome de silla turca vacía es infrecuente, pero puede ser el curso natural de la enfermedad.



Palabras clave: diabetes insípida; hipofisitis; síndrome de silla turca vacía; hipopituitarismo.

ABSTRACT

Central diabetes insipidus is caused by a deficiency in the synthesis or secretion of antidiuretic hormone. It is a very low prevalence entity that can be seen associated with lymphocytic hypophysitis and empty sella turcica. However, histopathological diagnosis is only made when surgery is necessary due to neurological compromise. The case of a 41-year-old male patient who came to the clinic because he urinated frequently and drank a lot of water was presented. A fluid suppression test was performed, followed by a vasopressin test, the results of which were consistent with a diagnosis of central diabetes insipidus. Magnetic resonance imaging of the pituitary gland revealed partial empty sella turcica and signs of infundibulo-neurohypophysitis, a coincidence that has been rarely reported. In the follow-up, hypogonadotropic hypogonadism and low adrenal reserve were revealed. Hormone replacement treatment with desmopressin and testosterone was indicated, with which the patient has maintained a good quality of life. It is concluded that diabetes insipidus may be the first manifestation of panhypophysitis. The association of these diseases with the empty sella syndrome is rare, but it may be the natural course of the disease.

Key words: diabetes insipidus; hypophysitis; empty sella syndrome; hypopituitarism.

Recibido: 12/04/2021.

Aceptado: 07/10/2022.

INTRODUCCIÓN

La diabetes insípida (DI) es un síndrome clínico caracterizado por poliuria mayor de 50 ml/Kg/24 h, o más de 3 000 mL/24 h, con osmolaridad de la orina inferior a 300 mOsm/L. Esta incapacidad para concentrar la orina se debe a cuatro defectos básicos: central o hipotálamo-hipofisaria, nefrogénica, polidipsia primaria y la diabetes insípida gestacional.⁽¹⁾

La DI central se produce por déficit de síntesis o secreción de la hormona antidiurética, también conocida como arginina vasopresina (AVP). En el adulto es una entidad de muy baja prevalencia y el tipo más frecuente es secundario a traumatismo, tumores, cirugía, radiaciones terapéuticas, enfermedades infecciosas, vasculares e inflamatorias.⁽²⁾ En el último caso, según la extensión de la inflamación, se pueden manifestar como neurohipofisitis, infundíbulo-neurohipofisitis o panhipofisitis. Habitualmente la hipofisitis se presenta como un aumento de volumen de la hipófisis, que requiere hacer el diagnóstico diferencial con un adenoma hipofisario.



En los pacientes con DI sin causa evidente por los hallazgos clínicos, lograr el diagnóstico de certeza es un desafío, ya que la evaluación histopatológica de la glándula solo se realiza cuando es necesaria la intervención quirúrgica debido a compromiso neurológico. En décadas anteriores estos casos engrosaban la lista de las causas idiopáticas.

Por otra parte, el término “silla turca vacía” hace referencia a un prolapso o herniación del espacio subaracnoideo dentro de la silla, a través del diafragma selar. Su reconocimiento ha aumentado con el desarrollo de las técnicas de imagen, sobretodo la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), estudios en los que alcanza frecuencia de 10 %. Puede ser total o parcial, en dependencia de la cuantía de los restos hipofisarios en el dorso selar.

El objetivo de este trabajo es, a partir de un caso clínico, presentar el curso natural de una DI por presunta panhipofisitis en un paciente con silla turca vacía.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un paciente masculino, mestizo, de 41 años de edad, que acudió a consulta de endocrinología en febrero de 2019, en el Hospital Militar Docente Dr. Mario Muñoz Monroy, de Matanzas. Su motivo de consulta era que orinaba frecuentemente y bebía mucha agua. Tenía antecedentes patológicos personales de obesidad, que se había instaurado en los últimos cinco años. No refería traumatismo cráneo-encefálico o intervención quirúrgica.

Dos meses previos al ingreso comenzó, de forma brusca, con aumento de la frecuencia y volumen de la micción, sobretodo nocturno. Se levantaba de cuatro a cinco veces en la noche a orinar un volumen de seis a siete litros. Asociado a esto sentía sed intensa, que le obligaba a beber líquidos continuamente, con preferencia por el agua fría. En esos momentos no refería síntomas relativos a otra disfunción hormonal.

Al examen físico las mucosas eran húmedas y coloreadas, tejido celular subcutáneo no infiltrado, peso de 102 Kg, talla de 171 cm para un índice de masa corporal de 34,88 Kg/m². Se encontró tensión arterial de 160/100 mmHg, aunque el paciente no tenía antecedentes de hipertensión arterial. El resto del examen físico era normal.

Estudios complementarios realizados:

Hemoquímica: hemoglobina 15,2 g/L; hematocrito 0,48 %; velocidad de sedimentación globular 3 mm/h; leucocitos 5,8 x 10⁹/L; glucemia 4,7 mmol/L; colesterol total 4,6 mmol/L; triglicéridos 0,8 mmol/L; creatinina 105 µmol/L; ácido úrico 390 µmol/L; urea 6,0 µmol/L; alanina amino transferasa 27 U/L; aspartato amino transferasa 21 U/L; fosfatasa alcalina 149 U/L; deshidrogenasa láctica 186 U/L; proteínas totales 62 g/L; albúmina 42 g/L; Na 135 mmol/L; Cl 99,9 mmol/L; K 4,61 mmol/L.



Los estudios hormonales basales, durante el período de diagnóstico y seguimiento, se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Estudios hormonales al momento del diagnóstico y seis meses después

Hormona	Diagnóstico	6 meses	Valores de referencia
FSH (mUI/mL)	1,76	0,60	1,0-10,5
LH (mUI/mL)	1,25	0,77	1,9-9,4
PRL (mUI/mL)	183	335	80-500
Testosterona total (nmol/L)	16,9	5,10	9,0-38,0
TSH (mUI/mL)	0,97	2,14	0,27-3,75
T4 _L (pmol/L)	17,0	11,5	10,0-22,0

FSH: hormona folículoestimulante; LH: hormona luteinizante; PRL: prolactina; TSH: tirotrópina; T4_L: tiroxina libre.

Conteo de Addis modificado (2 horas): volumen 2 940 mL; densidad 1,002; diuresis 6,125 mL/minuto; no contenía proteínas, hematíes, leucocitos ni cilindros.

Diuresis de 24 horas 9 210 mL, con densidad de 1,002.

Electrocardiograma con bradicardia, 56 latidos x minuto.

No se encontró daño estructural de los órganos intraabdominales a través del examen ecográfico.

Prueba de supresión de líquidos midiendo diuresis y densidad urinaria: fue muy mal tolerada, después de 10 horas el ritmo diurético se hizo constante (1 mL/Kg/h o 100 mL/h), la densidad urinaria no aumentó (estable en 1,008) disminuyó 5 kg de peso (equivalente al 5 % del peso corporal) y el hematocrito aumentó a 0,51 % con signos de deshidratación.

Prueba de la vasopresina: después de la administración de 20 µg de 1-desamino-8-D-arginina vasopresina (DDAVP) por vía nasal, se redujo la diuresis de 24 horas a solo 3 000 mL, y la densidad urinaria aumentó a 1,020.



Rayos X lateral de cráneo: no se encontraron alteraciones óseas; la silla turca era de dimensiones y contornos normales.

Rayos X de tórax: mostraba área cardíaca normal, sin alteraciones pleurales o pulmonares.

Imagen por resonancia magnética de región hipotálamo hipofisaria: signos de aracnoidocele (silla turca vacía parcial), ausencia de aumento de la intensidad de señal (punto brillante) de la neurohipófisis, engrosamiento de más de 4 mm del tallo hipofisario e infundíbulo, asociado con engrosamiento de la duramadre sobre la superficie dorsal del clivus, sin otras alteraciones de señal. Donde A: vista coronal que muestra engrosamiento de infundíbulo y tallo hipofisario (flecha); B: vista sagital con ausencia del punto brillante de la neurohipófisis (flecha) así como engrosamiento de la duramadre sobre la superficie dorsal del clivus. (Fig. 1)



Fig. 1. Resonancia magnética nuclear ponderada en T1 de región hipotálamo hipofisaria, sin contraste, realizada al diagnóstico en febrero de 2019.

Con estos elementos se diagnosticó diabetes insípida central por hipofisitis primaria y silla turca vacía parcial. Se indicó tratamiento con desmopresina en *spray* nasal (ADIURETIN®), dos aplicaciones al día, y suspender el tratamiento en la mañana de un día del fin de semana, a fin de prevenir la intoxicación hídrica e hiponatremia propias del sobretratamiento. Esta dosis normalizó la diuresis a menos de 1 500 mL diarios y

eliminó la nicturia. Además, el día que suspendía la medicación la diuresis sobrepasaba los 3 500 mL.

Se mantuvo seguimiento clínico del paciente en consulta externa. Seis meses después, refirió pérdida de la libido y disminución de la potencia sexual. Los exámenes hormonales indicaban hipogonadismo hipogonadotrópico, con integridad del eje tiroideo (tabla 1). Fue indicado tratamiento con enantato de testosterona 100 mg cada 15 días, con lo que hubo mejoría de la libido y erección.

Se realizó nueva RM (figura 2) de hipófisis que mostró mayor engrosamiento del infundíbulo y tercio superior del tallo hipofisario, disminución del tejido hipofisario en el dorso de la silla turca, más marcados que en el estudio anterior. Persistía el engrosamiento de la duramadre sobre la superficie dorsal del clivus, así como la ausencia del punto brillante de la neurohipófisis en T1. Donde A: vista coronal, muestra mayor engrosamiento del infundíbulo y tercio superior del tallo hipofisario (flecha). B: vista sagital, muestra engrosamiento de la duramadre sobre la superficie dorsal del clivus y ausencia del punto brillante de la neurohipófisis (flecha). En ambas vistas se aprecia aumento del aracnoideocele.

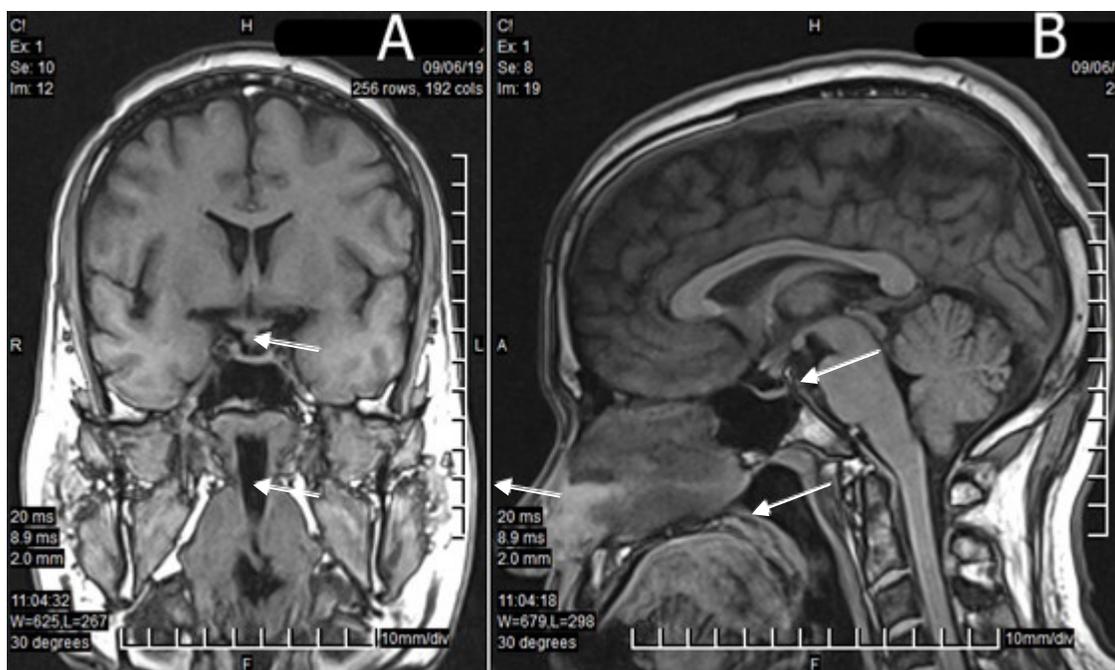


Fig. 2. Resonancia magnética nuclear ponderada en T1 de región hipotálamo hipofisaria, sin contraste, realizada en noviembre de 2019.

En enero de 2021, dos años después del inicio de los síntomas, se realizó estudios hormonales basales y prueba de hipoglucemia inducida por insulina, para explorar el eje hipotálamo-hipófisis-adrenales. Mantenía eje tiroideo intacto (TSH 1,3 mUI/L; T4 total 88,3 nmol/L), PRL dentro de lo normal (191 mUI/L) e hipogonadismo

hipogonadotrópico (testosterona 3,95 nmol/L; LH 2,14 mUI/L). Se encontró baja reserva adrenal, los valores de cortisol se encontraron entre 250 y 550 nmol/L durante la hipoglucemia. (Tabla 2)

Tabla 1. Valores de glucemia y cortisol durante la prueba de hipoglucemia inducida por insulina

Tiempo (minutos)	Analito	
	Glucemia (mmol/L)	Cortisol (nmol/L)
0"	3,1	237
20"	1,8	401
30"	1,1	250
60"	2,1	458
90"	2,1	269
120"	2,5	351

DISCUSIÓN

La hipofisitis es una rara enfermedad inflamatoria cuya frecuencia no se conoce con certeza, pero se estima que afecte desde 1 de cada 9 millones de personas hasta el 0,8 % de la población, en dependencia de los criterios que se usen para el diagnóstico. Se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino con una relación de 2,5:1.⁽³⁾ Se clasifica en primaria o secundaria según su etiología. La hipofisitis primaria es un proceso circunscrito a la glándula pituitaria sin un agente etiológico claramente identificable. Desde el punto de vista anatomopatológico se han descrito las variantes linfocíticas, granulomatosa, xantomatosa, relacionada con IgG4 y necrotizante.⁽⁴⁾

La hipofisitis secundaria (HS) se debe a trastornos inflamatorios bien definidos desencadenados por enfermedades infecciosas, sistémicas o medicamentos. Las meningoencefalitis bacterianas o virales pueden originar una HS.⁽⁵⁾ También la sarcoidosis y la histiocitosis de células de Langerhans son causas reconocidas de esta entidad.^(6,7) Mención especial requiere el incremento de casos de HS asociados a la terapia inmunológica del cáncer, con bloqueadores de puntos de control.⁽⁸⁾ Este fenómeno está llamado a incrementarse en el futuro inmediato, debido al uso más extendido y precoz de agentes anti-CTLA4.

En este paciente no se obtuvo el diagnóstico histológico debido a que no tenía compromiso neurológico, por ese motivo no fue tributario de cirugía. El mayor reto en el manejo de la hipofisitis en la actualidad es establecer el diagnóstico oportuno sin emplear métodos invasivos.



Las manifestaciones clínicas dependen del déficit hormonal y del efecto de masa. La neuroinfundibulitis produce DI. Cuando el proceso compromete la hipófisis anterior (adenohipofisitis), se producen síntomas de los déficits hormonales correspondientes. Una combinación de estos síntomas se observa cuando toda la glándula está comprometida (panhipofisitis). Debe tenerse en cuenta que el déficit de glucocorticoides puede enmascarar una DI, cuyos síntomas solo aparecen asociados al reemplazo esteroideo.⁽⁹⁾ El crecimiento de la hipófisis puede producir trastornos del campo visual por compresión del quiasma óptico o parálisis de los pares craneales oculomotor, troclear y abductor. El espectro clínico varía desde cuadros asintomáticos hasta fatales, debidos estos últimos a trastornos hidroelectrolíticos por déficit de glucocorticoides en el curso de una crisis adrenal secundaria.⁽³⁾

Las pruebas de imagen juegan un papel primordial en el diagnóstico de la DI central, sobre todo la RM.⁽³⁾ El reto diagnóstico en este paciente fue la ausencia de una lesión estructural groseramente evidente. Los signos imagenológicos de engrosamiento del tallo hipofisario e infundíbulo, y la ausencia del punto brillante de la neurohipófisis, han sido correlacionados con la hipofisitis.⁽⁴⁾ Sin embargo, la silla turca vacía es un hallazgo infrecuente en la hipofisitis. De hecho, generalmente se observa un aumento de volumen de la hipófisis, que en no pocas ocasiones es confundido con un macroadenoma.⁽¹⁰⁾ La evolución en dos años de seguimiento, con progresión de la disfunción hipotálamo-hipofisaria a la adenohipófisis y acentuación de los signos imagenológicos descritos han confirmado la hipofisitis.

El síndrome de silla turca vacía se reporta tanto en adultos como en niños.⁽¹¹⁾ Puede verse hasta en el 10 % de personas sin disfunción hipotálamo-hipofisaria, pero también se asocia con defectos del campo visual, DI, hipopituitarismo selectivo o panhipopituitarismo.⁽¹²⁾

Se pudiera especular que la hipofisitis se insertó en un paciente que previamente tenía silla turca vacía y que el proceso inflamatorio conllevó a atrofia de la glándula pituitaria; o que la atrofia hipofisaria que se ha observado en la evolución es el curso natural de la hipofisitis en una glándula previamente normal. Esta última idea se sustenta en que la DI puede ser la primera manifestación de una hipofisitis en desarrollo.⁽¹³⁾ Además, el estudio anatomopatológico del primer caso descrito de hipofisitis linfocítica, en 1962, reveló una reducción del 50 % del tamaño de la adenohipófisis con extensiva infiltración linfocítica.⁽¹⁴⁾

El tratamiento se basa en corregir los déficits hormonales presentes en las formas ligeras. En caso de efecto de masa con compromiso del quiasma óptico o pares craneales, está indicada la terapia con glucocorticoides, inmunosupresores o abordaje quirúrgico.⁽¹⁵⁾ Como en este caso no había lesión neurológica, el tratamiento se limitó a corregir el déficit de AVP y terapia de reemplazo hormonal con enantato de testosterona 100 mg cada 15 días. La evolución del paciente ha sido satisfactoria con buena calidad de vida.

El seguimiento de este paciente debe continuar por varios años, debido a la posibilidad latente de otra lesión maligna como el germinoma, que puede evidenciarse varios años después del inicio del panhipopituitarismo.



En conclusión, la diabetes insípida puede ser la primera manifestación de una panhipofisitis. La asociación de estas enfermedades con un síndrome de silla turca vacía es infrecuente, pero puede ser el curso natural de la enfermedad. Si no hay evidencia de causa secundaria o compromiso neurológico, la conducta expectante en pacientes con hipofisitis puede ser adecuada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Christ-Crain M. Diabetes Insipidus: New Concepts for Diagnosis. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2020 [citado 12/04/2021];110:859-67. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/505548>
2. Weiner A, Vuguin P. Diabetes Insipidus. *Pediatr Rev* [Internet]. 2020 [citado 12/04/2021];41(2):96-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7426034/pdf/nihms-1615259.pdf>
3. Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Verbalis JG, et al. Hypophysitis: An update on the novel forms, diagnosis and management of disorders of pituitary inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 [citado 12/04/2021];33(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7078033/pdf/nihms-1546507.pdf>
4. Caranci F, Leone G, Ponsiglione A, et al. Imaging findings in hypophysitis: a review. *La radiología médica* [Internet]. 2020 [citado 12/04/2021];125(3):319-28. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11547-019-01120-x>
5. Schwab S, Lissmann S, Schäfer N, et al. When polyuria does not stop: a case report on an unusual complication of hantavirus infection. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2020 [citado 12/04/2021];20:713. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7526136/pdf/12879_2020_Article_5429.pdf
6. Kakehi E, Adachi S, Fukuyasu Y, et al. Magnetic resonance imaging and symptoms in patients with neurosarcoidosis and central diabetes insipidus. *Endokrynologia Polska* [Internet]. 2019 [citado 12/04/2021];70(5):430-7. Disponible en: https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/download/EP.a2019.0035/49424
7. Quirino Nascimento D, Jacobsen Teixeira M, Gadelha Figueiredo E. Langerhans Cell Histiocytosis as Cause of Central Diabetes Insipidus: Case Report. *Arq bras neurocir* [Internet]. 2018 [citado 12/04/2021];37(01):76-9. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0038-1639499.pdf>



8. Chang L-S, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, et al. Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints. *Endocrine Reviews* [Internet]. 2018 [citado 12/04/2021]; 40(1): 17-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00006>
9. Yang L-Y, Lin S, Xie Q-B, et al. Central diabetes insipidus unveiled by glucocorticoid therapy in a patient with an empty sella: A case report and literature review. *Medicine* [Internet]. 2020 [citado 12/04/2021]; 99(43). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7581106/pdf/medi-99-e22939.pdf>
10. Sharifi G, Mohajeri-Tehrani MR, Navabakhsh B, et al. Idiopathic granulomatous hypophysitis presenting with galactorrhea, headache, and nausea in a woman: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports* [Internet]. 2019 [citado 12/04/2021]; 13: 334. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6858767/pdf/13256_2019_Article_2276.pdf
11. Chiloiro S, Giampietro A, Bianchi A, et al. Diagnosis of endocrine disease: Primary empty sella: a comprehensive review. *European Journal of Endocrinology* [Internet]. 2017 [citado 12/04/2021]; 177(6): 275-85. Disponible en: <https://eje.bioscientifica.com/downloadpdf/journals/eje/177/6/EJE-17-0505.pdf>
12. Ekhzaimy AA, Mujammami M, Tharkar S, et al. Clinical presentation, evaluation and case management of primary empty sella syndrome: a retrospective analysis of 10-year single-center patient data. *BMC Endocrine Disorders* [Internet]. 2020 [citado 12/04/2021]; 20: 142. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7495892/pdf/12902_2020_Article_621.pdf
13. Gilis-Januszewska A, Kluczyński Ł, Rogoziński D, et al. Radiological and hormonal improvements in a 22-year-old patient with lymphocytic hypophysitis - the watchful waiting approach. *Endokrynologia Polska* [Internet]. 2020 [citado 12/04/2021]; 71(1): 104-5. Disponible en: https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/65875
14. Goudie RB, Pinkerton PH. Anterior hypophysitis and hashimoto's disease in a young woman. *J PATH BACT* [Internet]. 1962 [citado 12/04/2021]; 83(2): 584-5. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/path.1700830241>
15. Mamta NJ, Benjamin CW, Paul VC. Mechanisms in endocrinology: Hypophysitis: diagnosis and treatment. *European Journal of Endocrinology* [Internet]. 2018 [citado 12/04/2021]; 179(3): 151-63. Disponible en: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/179/3/EJE-17-0009.xml>



Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

González-Tabares R, Acosta-González FA. Diabetes insípida, panhipofisitis y silla turca vacía. Presentación de un caso. Rev Méd Electrón [Internet]. 2022 Sep.-Oct. [citado: fecha de acceso];44(5). Disponible en:
<http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/4510/5522>

