

HETEROTRANSPLANTE HETEROTOPICO DE HIPOFISIS DE CERDO LACTANTE, A PACIENTE HIPOFISECTOMIZADO POR CRANEOFARINGEOMA * *

Susana Alcázar Leyva*
María Leticia Quintanilla Chong*
Rubén Gayosso Velázquez*

Introducción

El craneofaringeoma es el más común de los tumores suprahipofisarios; puede ser difícil diferenciarlo del adenoma hipofisario, cuyas sintomatologías se asemejan; no obstante, el craneofaringeoma es un tumor congénito y suele producir síntomas antes de los quince años de edad. Tiende a causar diabetes insípida, a veces transitoria o intermitente, y a mostrar calcificación en la radiografía, datos excepcionales en el adenoma hipofisario.

Por lo menos ocho hormonas bien definidas son producidas por la hipófisis y afectan, directa o indirectamente casi a cualquier órgano del cuerpo. La producción de la mayoría de estas hormonas está regulada, en parte, por una relación recíproca con los órganos "blanco" y el eslabón o interacción con el hipotálamo que actualmente se conoce como neuroendócrina.

Hasta la fecha la extirpación de la hipófisis "Hipofisectomía", ha sido precedida en ocasiones de procedimientos quirúrgicos tendientes al alivio de la compresión ocasionada por el tumor, la radioterapia y la administración de hormonas, dirigida hacia aquellos sistemas más afectados, sin embargo, una vez extirpada ésta, el tratamiento se convierte en una terapéutica de reemplazamiento casi completa con corticosteroides, preparados de tiroides, esteroides sexuales y vasopresina, que deberán continuarse por toda la vida. Los inconvenientes de la administración continua y prolongada, así como su control y dosificación de este tipo de medicamentos son por todos conocidos.

Gran parte del progreso en medicina, dependerá como se está ya observando, de substituciones de ór-

ganos y tejidos tomados de otro individuo de la misma especie o de una diferente. Los principales obstáculos para el uso clínico de injertos homólogos o heterólogos son de índole biológica más que técnica. El tejido injertado es reconocido como extraño por el huésped normal, y rechazado en un plazo determinado, por lo que hasta ahora se reconoce como un mecanismo inmunológico. Los esfuerzos para inducir la aceptación del injerto se han dirigido a eliminar las propiedades antigénicas del tejido trasplantado, o bien a detener el mecanismo inmunológico del huésped, para impedirle reaccionar contra el tejido u órgano injertado.

Las técnicas actuales para disminuir el rechazo son siempre perjudiciales para el huésped y a veces sin lograr resultados. Se ha investigado a fondo la inactivación de la respuesta inmunológica del huésped y se ha ensayado clínicamente sobre todo en trasplante renal y cardíaco con el éxito limitado que todos conocemos. Inicialmente se usó la irradiación ionizante de todo el cuerpo; para abolir o mitigar la respuesta de rechazo del huésped. No fueron comunes los éxitos. La irradiación era excesiva causando agranulocitosis y muerte del huésped, o inadecuada, permitiendo que prosiguiera la reacción expulsiva. Posteriormente se han valorado algunas drogas, desde las citotóxicas hasta la azatioprina, la ciclofosfamida; la prednisona o metilprednisona y los preparados de antisuero de equino o conejo, conocidos como suero antilinfocítico (ALS) o su fracción globulínica llamada (ALG); con el propósito de bloquear el proceso de rechazo propio del organismo conocido con el nombre de Sistema HLA.

En el pasado y actualmente, se ha intentado la supresión inmunológica con un solo agente, o combinando

* Instituto de Investigaciones Científicas Hans Selye, A.C. México.

** Publicado en: "Semana Médica de México" Año XXXII Vol. CII Núm. (4) 1343, pp. 118-122 Abril 12 de 1985.

la administración de drogas concomitantemente con ti-mectomía, esplenectomía y radiación. La desventaja principal de estos métodos, es que también se suprime la capacidad del huésped para reaccionar a diversas influencias lesivas. El mecanismo inmunológico de rechazo es un proceso de intensidad y perseverancia, normalmente importante para la supervivencia del organismo en un medio hostil. (1), (2).

Para hacer una evaluación objetiva de los resultados obtenidos en el caso que estamos presentando, cabe mencionar, que al acudir a nuestra institución, la paciente había agotado todos los recursos terapéuticos tradicionalmente aplicados, ya que incluso previamente a ser intervenida quirúrgicamente para efectuarle una hipofisectomía con resección total de craneofaringeoma, había sido sometida a la aplicación de una Válvula de Pudens, la extirpación subtotal de la tumoración y a la exposición de veintidós sesiones de radioterapia con cobalto 60, utilizando de 5000 a 6000 rats., sin haber obtenido una significativa mejoría en su estado general y aún más, teniendo que ser sometida a una intensa terapia hormonal, con los correspondientes efectos colaterales.

El éxito que a nuestro criterio pensamos haber obtenido en este caso, no es el resultado de una experimentación no racionalizada y fundamentada, sino por el contrario, es producto de la aplicación de una metodología profundamente investigada y publicada (3), (4).

El siglo XX ha sido caracterizado por el desarrollo de la tecnología en las diversas ramas de la ciencia; en lo que respecta a la medicina, frecuentemente se utilizan como parámetros la disminución de la mortalidad infantil y el aumento en el promedio de vida, pero no debemos dejar a un lado que también frecuentemente las estadísticas no evalúan la calidad de vida y que éstas por lo general son basadas en información tomada de los países llamados desarrollados.

La medicina clasificada ahora como una ciencia aplicada, no puede olvidar sus orígenes humanísticos, en tanto su función primordial ha sido y es el alivio del dolor y el sufrimiento. Muchos son los esfuerzos y recursos gastados para lograr estos objetivos; sin embargo, en este siglo también se han caracterizado por no tener un origen puramente filantrópico.

Como en todo, y no podría ser de otra manera, la aplicación de conocimientos aprendidos ha sido privilegio de muchos; el descubrimiento y la investigación, de muy pocos. El reconocimiento a estos últimos, la más de las veces meritorio, resulta también en ocasiones fortuito y por desgracia también olvidado o desconocido por no contar con la infraestructura necesaria para su divulgación, o por no tener su origen en alguno de los países antes mencionados.

Durante las últimas décadas mucho se ha escrito y debatido sobre los trasplantes o injertos de órganos y tejidos, homólogos y heterólogos, los aspectos morales, religiosos y legales de ellos, así como en la tecnología han determinado su progreso en diferentes lugares. Pero no cabe duda y es incluso del dominio público, los experimentos que recientemente se han efectuado principalmente en corazón.

Nuestra contribución en este caso aunque para al-

gunos pareciera innovativa, es un procedimiento practicado en México desde hace varios años en diversos padecimientos y cuyos resultados, arrojan un balance positivo altamente significativo.

Material y Método

Para los propósitos del presente reporte, se evalúa una paciente de quince años de edad, con antecedentes de craneofaringeoma diagnosticada un año antes y tratada con radioterapia e hipofisectomía, acompañada de resección total de la tumoración, después de lo cual le prescribieron la terapia hormonal substitutiva indicada.

Diez meses después de la intervención anterior, es examinada por primera vez en nuestra institución reportándose los siguientes hallazgos:

Diagnósticos:

—Enanismo hipofisario, acompañado de hipogonadismo e hipotiroidismo.

—Diabetes insípida, controlada.

—Síndrome de Cushing, secundario a terapia con corticosteroides.

Es conveniente resaltar, que al interrogatorio la paciente manifiesta epistaxis, astenia, adinamia, anorexia, cefalea, disnea de medianos esfuerzos, irritabilidad y estreñimiento; misma sintomatología que presentaba previamente a la hipofisectomía.

Terapéutica Previa:

—Hormona antidiurética.

—Prednisona.

—T3 y T4.

—Estrógenos naturales conjugados.

Una vez estudiada, se programa para recibir un heterotransplante heterotópico de hipófisis intacta de cerdo lactante (en el tejido celular subendodérmico del brazo).

Se le prescribe la administración de Pirofosfato de Tiamina (cocarboxideshidrogenasa pirúvica), 90 mg cada 24 horas por vía intramuscular durante la primera semana y cada 48 horas durante las siguientes; en la semana doce se practicó el implante y se continuó el tratamiento por ocho semanas más.*

Una vez iniciada la administración de cocarboxideshidrogenasa pirúvica, se suspende la hormonoterapia previa, con excepción de la hormona antidiurética; la cual se mantiene administrando hasta un día después del primer implante, exclusivamente.

Un año después y siguiendo el mismo procedimiento, la paciente recibe un segundo implante de hipófisis.

En los estudios de laboratorio anteriores al primer implante, podemos observar en la determinación de hormona del crecimiento con estimulación de hipoglicemia: una disminución en los niveles de cortisol (9.0 ng/mL) y la HC en sus límites mínimos normales (1.9 ng/mL).

El estudio radiológico simple y con infusión de contraste, reportó una lesión ocupativa en la cisterna supraselar, correspondiente a una posible lesión tumoral residual o bien a un pequeño hematoma.

* Se le aplicó 1 hora antes del implante, el equivalente a 100 mgrs del polinucleótido Alcázar para evitar el rechazo.

Resultados

Para la evaluación de los resultados del presente reporte, consideramos básicamente los siguientes parámetros:

- a) la aceptación del heterotransplante heterotópico (implante de hipófisis intacta de cerdo lactante).
- b) la evolución de la sintomatología.
- c) la respuesta a la supresión de la terapia hormonal, previa al heterotransplante.
- d) las determinaciones de laboratorio.

a) En lo concerniente a la aceptación del implante, podemos considerar los resultados comparados a la literatura, como excelentes, en tanto no se encontraron signos de rechazo alguno. Diez días después al retirarse los puntos de sutura, no se observó ninguna reacción local, ni el paciente reportó intolerancia.

b) En cuanto a la evolución de la sintomatología presentada después de la hipofisectomía y antes del primer implante (1981), ésta fue completamente satisfactoria, en tanto antes de llevar a cabo el segundo implante (1982), la paciente se encontraba asintomática, incluso los signos del Síndrome de Cushing que presentaba como consecuencia de la corticoterapia habían desaparecido. Situación que permanece controlada hasta la fecha. (Enero 1985).

c) En lo referente a la suspensión de la medicación previa al implante, nos encontramos con que no se presentaron signos de supresión y la paciente ha mantenido su condición estable sin medicación alguna.

d) El reporte de laboratorio, nueve meses después de haber efectuado el segundo implante, nos muestra un aumento (3.9 ng/mL) en la HC, comparada a la cifra encontrada antes del primer implante; las pruebas del perfil tiroideo, HEF, HL, prolactina, 17 cetosteroides y 17 hidroxicorticosteroides se encuentran dentro de los límites normales, el cortisol (5 ng/mL) se mantiene disminuido.

El estudio radiográfico de control, efectuado dos años después del segundo implante nos reporta: que no se observan signos que sugieran crecimiento tumoral o tejidos de neoformación y que no hay cambios en la patología intracraneal específica.

Discusión

El análisis del caso clínico descrito, exhibe diferencias substanciales, entre la hormonoterapia y la celulo-terapia integrativa, nombre que resulta adecuado si se toma en consideración la incorporación de la hipófisis implantada a la homeostasis del receptor.

Desgraciadamente, la dosificación de hormonas exógenas es incalculable, debido a las variaciones de momento a momento de los exactos requerimientos del organismo deficitario. Resultaría materialmente imposible estar haciendo determinaciones de laboratorio de los fluidos orgánicos, casi ininterrumpidamente para ajustar las dosis administradas.

En la némesis médica en que se comenta el problema

de la dosificación hormonal, se simplifica, ya que se trata de la extirpación total de la pituitaria con la consecuente ausencia de hormonas de su origen; por lo que el tratamiento debe ser de carácter sustitutivo por completo, ya que la función hipotalámica no es suplente de la actividad hipofisaria.

El tratamiento inicial con la coenzima (pirofosfato de tiamina) se explica por su mecanismo bioquímico, tanto por el bloqueo del Efecto Crabtree como por su consecuente desbloqueo del efecto Pasteur, que permite la reactivación del ciclo de Krebs, y por ende el aumento del ritmo en la síntesis de ATP por la vía de la cadena respiratoria y a nivel de sustrato, probablemente en el citosol, por donación de fosfato al ADP en virtud de razones termodinámicas, desde luego con el uso de la cocarboxideshidrogenasa pirúvica no degradable en solución.

La debilidad generalizada y por tanto la falta de resistencia al stress (secundario a la hipofisectomía) justifica el tratamiento coenzimático transitorio, mientras se disminuye la terapia hormonal y se prepara al paciente a recibir el implante de hipófisis que en todo caso será el tratamiento etiológico adecuado.

El éxito del implante se debe a dos razones fundamentales: la primera, porque la aplicación previa del polinucleótido intercepta el mensaje inmunogénico entre el macrófago y el linfocito, cuya actividad productora de interferón, estimulada por la presencia del polinucleótido extraño, permite el contacto directo entre antígeno y linfocito cuyo resultado es la parálisis inmunológica de Felton que conlleva a una tolerancia inmunogénica permisiva de la sobrevivencia de la hipófisis implantada.

La segunda razón estriba, en que la producción hormonal de la glándula supranumeraria se automatiza por integrarse al mecanismo de feed-back positivo y negativo del huésped o sea a su propia homeostasis.

En virtud de que en el lecho del implante, no existen células de origen pituitario ni fenómenos de rechazo, estamos elaborando los protocolos de investigación correspondientes, para rastrear radiológicamente con medio de contraste (fósforo radioactivo), el destino final del tejido implantado.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Davis L.: Christopher's Textbook of Surgery; W.B. Saunders and Company, Philadelphia and London, 1980.
- 2.—Berkow, R.: The Merk Manual; MSDRL, Rahway N.J. 1983.
- 3.—Alcázar, M.H.: Hacia la Medicina del Futuro, Aldape Ed., México, 1974.
- 4.—Alcázar, L.S., Manuell, B.S.: Una Nueva técnica Geriátrica. Semana Médica de México, Vol. XCIX, Núm. (6) 1289. pp 175 a la 183. Marzo, 1982.
- 5.—Cantarow, A.: Bioquímica: Ed. Interamericana, México, 1967.
- 6.—Griffin, E.J.: Manual Clínico de Endocrinología y Metabolismo; McGraw-Hill, México, 1983.
- 7.—West, S.E.: Bioquímica Médica, Ed. Interamericana, México. 1969.