

Hipertrofia congénita del epitelio pigmentado de la retina en un paciente con tumor hipofisario

Los pacientes con tumores en la hipófisis presentan una variedad de síntomas y signos que pueden dividirse en las siguientes categorías:

- Signos y síntomas causados por la excesiva cantidad de hormonas producidas por el tumor.
- Signos y síntomas relacionados con los efectos mecánicos causados por la expansión del tumor dentro de la silla turca.
- Signos y síntomas de una función hipofisaria deteriorada [1].

La hipertrofia congénita del epitelio pigmentado (HCEP) es una alteración congénita particular del epitelio pigmentario de la retina (EPR) diagnosticada por su apariencia oftalmoscópica característica [2]. La HCEP se caracteriza por poseer una coriocapilar normal, una membrana basal del EPR engrosada y un EPR hipertrofiado con múltiples gránulos redondos de melanina. Más allá de los límites de las lesiones de la HCEP, los cambios histológicos evolucionan de manera repentina a la normalidad [3].

La HCEP consiste en lesiones hiperpigmentadas raras del fondo del ojo, cuya definición hace referencia a que se encuentran desde el nacimiento. De acuerdo con los datos oftalmoscópicos, se dividen en tres formas diferentes: lesiones únicas, agrupadas y múltiples. La HCEP bilateral o múltiple se encuentra diseminada en todo el fondo en ambos ojos y puede asociarse con la poliposis adenomatosa familiar (PAF), que en libre evolución progresa a un cáncer colorrectal alrededor de los 35 o 40 años de edad [4-6]. Sin embargo, las lesiones únicas y agrupadas usualmente se presentan de forma unilateral y parece que representan entidades distintas a la PAF [4].

Mujer de 37 años de edad que acudió a nuestro hospital por una disminución lenta y progresiva de la agudeza visual de cinco años de evolución; asimismo refirió haber acudido dos años antes a otro hospital de oftalmología, donde le diagnosticaron probable distrofia de retina, debido a los cambios pigmentarios que presentaba en la retina y a los cambios atróficos en el nervio óptico. Entre sus antecedentes de importancia refirió estar bajo tratamiento endocrinológico con el diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos.

Se realizó una exploración oftalmológica en la que se analizó: la agudeza visual del ojo derecho (OD): contaba dedos a 4 metros; del ojo izquierdo (OI): percepción de luz; la capacidad visual del OD era de 1/10, mientras que la del OI no mejoraba. También se objetivó que la presión intraocular era de 16 mmHg en ambos ojos; los movimientos oculares eran normales; la conjuntiva, la córnea y la cámara

anterior eran normales; el iris del OD era normal y el del OI con un defecto pupilar aferente; el cristalino era transparente en ambos ojos; en el polo posterior del OD se encontró una papila con excavación de 8/10, pálida, con cambios en el EPR, mientras que en el OI, una papila con excavación de 9/10, pálida, con cambios en el EPR (Figura).

La paciente se valoró por los servicios de retina y neurooftalmología de nuestro hospital, que encontraron cambios pigmentarios en la retina y la atrofia del nervio óptico bilateral. Se le solicitaron campos visuales automatizados con estímulo blanco/blanco 24-2, lo que se pudo realizar únicamente en el OD y se describió con daño grave con desviación media de $-23,60$ DB. Se realizaron pruebas electrofisiológicas de la retina –electrorretinograma (ERG) y electrooculografía (EOG)–, que se encontraron dentro de los límites normales. Se realizó una fluorangiografía donde se evidenciaron múltiples zonas de bloqueo de la fluoresceína por las lesiones pigmentadas sin evidenciarse fenómenos de fuga en ambos ojos. Debido a la atrofia óptica bilate-

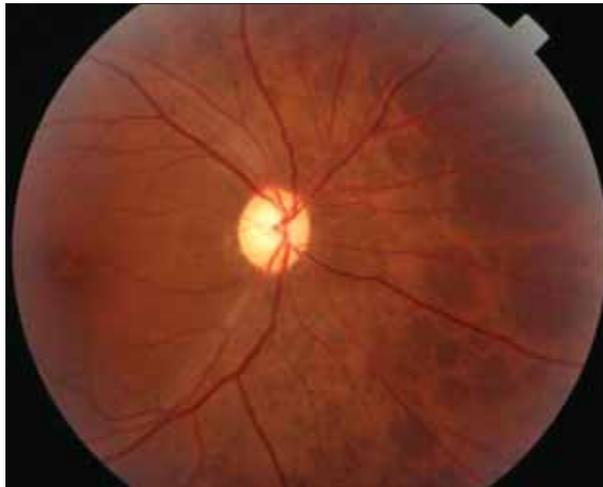


Figura. Fotografía clínica del fondo de ojo. Se aprecia la papila con excavación de 8/10, pálida, y la periferia de la retina con lesiones hiperpigmentadas correspondientes a una hipertrofia del epitelio pigmentado.

ral y los antecedentes de alteraciones hormonales que manifestaba la paciente, se solicitó una tomografía axial computarizada (TAC), donde se detectó un macroadenoma hipofisario que erosionaba el piso de la silla turca, por lo que se solicitó una valoración de neurooftalmología.

Se intervino quirúrgicamente a la paciente para extraer la masa tumoral. El examen histopatológico demostró ser compatible con un adenoma cromóforo papilar no secretor. Se le administró tratamiento hormonal sustitutivo y radioterapia. Se solicitó una interconsulta al servicio de gastroenterología, donde se le diagnosticaron pólipos en el colon sin ninguna evidencia de malignidad en las biopsias realizadas.

El tratamiento de los tumores hipofisarios en general comprende:

- El control clínico y bioquímico de los signos causados por la excesiva producción de hormonas.

- Preservar la función normal de la hipófisis lo más que se pueda.
- Revertir o tratar el deterioro de la función hipofisaria.
- El control del crecimiento tumoral, así como de sus efectos mecánicos sobre las estructuras adyacentes [1].

Nuestra paciente tenía alteraciones propias ocasionadas por el efecto mecánico del crecimiento del tumor como atrofia del nervio óptico, así como por manifestar alteraciones hormonales, por lo que fue vista por un servicio de endocrinología fuera de nuestro hospital dos años antes de su ingreso, donde se le diagnosticó el síndrome de ovarios poliquísticos debido a que la paciente cursaba con amenorrea y fenotipo de esta enfermedad. Se diagnosticó al principio a la paciente con distrofia de retina como probable retinitis pigmentaria, debido a que informaba de una baja visual y en la exploración se encontraron cambios pigmentarios en la retina y la atrofia del nervio óptico, que suele encontrarse en las distrofias de retina de larga evolución como la

retinosis pigmentaria; sin embargo, clínicamente, la paciente no cumplía con los signos oftalmológicos propios de la enfermedad, como son el pigmento en el vítreo, la atenuación arteriolar, la pigmentación retiniana en espículas óseas y la palidez cerea de la papila [7].

Los estudios sobre la electrofisiología de retina realizados en nuestro hospital descartaron la retinitis pigmentaria al resultar normales, al contrario de lo que sucede en la retinitis pigmentaria, en la que se produce una reducción de las respuestas escotópicas de los bastones en las fases iniciales y fotópicas y mesópicas en las fases tardías, con una EOG inferior a lo normal [7].

El criterio diagnóstico de la HCEP incluye la detección clínica de al menos dos o más lesiones pigmentadas, con un tamaño aproximado del 25% de la superficie de la papila [5]. En el caso de nuestra paciente,

cursaba con la forma diseminada y tenía numerosas lesiones. Así pues, la presencia de múltiples lesiones pigmentadas del fondo puede usarse como un marcador específico y fiable de la PAF con manifestaciones extracolónicas, por lo que la detección de estas lesiones en la retina podría ser importante para referir a pacientes para estudios gastroenterológicos especializados [8].

Cabe destacar que estas lesiones correspondientes a la HCEP pueden ser redondas u ovaladas, con áreas de pigmentación oscuras, con medidas de 0,1 a 1 talla de diámetro de disco, y se detectan en la retina por oftalmoscopia indirecta. Sin embargo, la detección de estas lesiones también puede apoyarse por la fluorangiografía, como fue en el caso de nuestra paciente, que a su vez podría demostrarnos la presencia de lesiones de pigmento no vistas por la oftalmoscopia indirecta [9-11].

Ésta es la primera comunicación en la bibliografía de la presentación de la HCEP con

tumor de hipófisis, por lo que consideramos que este caso representa una relación casual entre la HCEP y el macroadenoma hipofisario.

**J.L. Díaz-Rubio, C.P. González-Carrillo,
M.P. Hernández-Abrego, H. Quiroz-Mercado**

Aceptado tras revisión externa: 01.10.07.

Servicio de Retina. Hospital Dr. Luis Sánchez Bultes. IAP. México DF, México.

Correspondencia: Dr. José Luis Díaz Rubio. Vicente García Torres, 46. Col. San Lucas. Coyoacán CP 04300, México DF. Fax: 10-84-14-04. E-mail: joseluisdiazrubio@yahoo.com.mx

BIBLIOGRAFÍA

1. Arafah BM, Nasrallah MP. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr Relat Cancer* 2001; 8: 287-305.
2. Parsons MA, Rennie IG, Rundle PA, Dhingra S, Mudhar H, Singh AD. Congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium: a clinico-pathological case report. *J Ophthalmol* 2005; 89: 920-1.
3. Arroyo JG, Bula D. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium inhibits Drusen formation. *Journal of Retinal and Vitreous Diseases* 2005; 25: 669-971.
4. Meyer CH, Rodríguez EB, Mennel S, Schmidt JC, Kroll P. Grouped congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium follows developmental patterns of pigmentary mosaicism. *Ophthalmology* 2005; 5: 841-5.
5. Chen CS, Philips KD, Grist S, Bennet G, Craig JE, Muecke JS, et al. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in familial colorectal cancer. *Journal of Familial Cancer* 2006; 5: 397-404.
6. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 385-98.
7. Kanski J. *Oftalmología clínica*. Madrid: Elsevier; 2004.
8. Traboulsi EL. Ocular manifestations of familial adenomatous polyposis (Gardner syndrome). *Ophthalmol Clin N Am* 2005; 18: 163-6.
9. Cruz-Correa M, Giardiello FM. Familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 885-94.
10. Touriño-Rodríguez R, Ares MT, López-Valdadares MJ, Gómez-Ulla F, Gómez-Torreiro M, Capeans C. Fluorescein angiographic features of the congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in the familial adenomatous polyposis. *Int Ophthalmol* 2005; 26: 59-65.
11. Trichopolous N, Augsburg JJ, Schneider S. Adenocarcinoma arising from congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 125-8.

Hipoventilación central de inicio tardío

El síndrome de hipoventilación central congénita (HCC), conocido previamente como sín-

drome de Ondine, es un trastorno que afecta al control autonómico de la ventilación. Mellins et al [1] lo describieron por primera vez en 1970. El cuadro clínico se caracteriza por una hipoventilación, que lleva a una hipoxia y una hipercapnia progresivas durante el sueño. Los pacientes afectados desarrollan una respiración superficial a pesar de los niveles elevados de CO₂. Este trastorno se exagera durante el sueño no REM (*rapid eyes movement*), etapa en la cual existe un predominio del control autonómico sobre la respiración. La incidencia de la HCC se estima en uno de cada 200.000 nacidos vivos [2].

Como enfermedad congénita, la HCC se presenta durante el período neonatal o el comienzo de la infancia. Cuando aparece después de la infancia se denomina síndrome de hipoventilación central de comienzo tardío (HCCT). Del Carmen-Sánchez et al [3] publicaron en 1996 los primeros dos casos de HCCT descritos en dos niñas de 3 y 5 años de edad. Otras publicaciones posteriores incluyeron pacientes de 4 a 35 años [4-7]. Las evidencias disponibles indican que la HCCT es menos frecuente que la HCC, aunque todavía se discute sobre si es o no una entidad separada.

Primera hija nacida de padres sanos no consanguíneos, con un historial negativo de trastornos neurológicos y de sueño, desarrollo motor con retraso en la adquisición de la marcha (con 20 meses de edad) y desarrollo del lenguaje normal. Por su dificultad de aprendizaje se transfirió a una escuela especial. Diversas infecciones broncopulmonares motivaron su ingreso en tres oportunidades durante el segundo año de vida. A los 7 años de edad ingresó en urgencias por tos. La paciente, que respiraba normalmente, presentaba estertores y sibilancias en el examen físico y una alteración de la vigilia caracterizada por episodios de somnolencia. Se diagnosticó como neumonía y fue internada. En la admisión se comprobó que la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) era de 59,4 mmHg, la presión arterial de oxígeno (PaO₂) era normal, el pH era de 7,26, y la concentración de bicarbonato (HCO₃⁻), de 26,1 mEq/L. Después de tres días con antibióticos, la paciente aún presentaba afectación de la vigilia y evolucionó con una parada cardiorrespiratoria, que se revirtió rápidamente. En la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) se constató una PaCO₂ de 133,9 mmHg, una PaO₂ normal, un pH de 7,09 y una concentración de HCO₃⁻ de 40,2 mEq/L. La paciente permaneció en ventilación mecánica durante dos días y se recuperó completamente.

En los meses siguientes, la madre informó que la paciente comenzaba a presentar frecuentes despertares durante el sueño. Con 8 años de edad consultó nuevamente con quejas de cefalea, somnolencia excesiva, vómitos y un edema periférico. Además de estos síntomas, la paciente presentaba taquicardia y estertores bilaterales, por lo que ingresó en la UCI. Se observó una PaCO₂ de 52,0 mmHg, una PaO₂ normal, un pH de 7,42 y una concentración de HCO₃⁻ de 33,0 mEq/L. Se la intubó y entró en coma al día siguiente, con una PaCO₂ de 100,3 mmHg, una PaO₂ normal, un pH de 7,27 y una concentración de HCO₃⁻ de

45,9 mEq/L. Posteriormente y mientras se mantuvo la intubación, permaneció consciente, con valores normales de los gases sanguíneos. En todas las ocasiones en que se trató de obviar el soporte respiratorio fue necesaria una reintubación debido a los episodios de hipercapnia. En una de las tentativas se observó hipoxemia y una crisis generalizada. El examen de polisomnografía con monitorización de CO₂ mostró una hipercapnia progresiva con esfuerzo respiratorio, que se diagnosticó como HCC. El electroencefalograma fue normal y la resonancia magnética mostró una atrofia cerebral difusa. El test de Raven reveló un déficit cognitivo. Los exámenes de sangre, que incluían recuento globular, electrolitos, glucosa, ácido láctico, amoníaco y las funciones hepática, renal e inmunológica, fueron normales. Para la función endocrina se determinaron los niveles de la hormona tiroestimulante, T4, T3, hormona del crecimiento, hormona foliculostimulante, hormona luteinizante, hormona paratiroidea, prolactina, cortisol y vitamina D, con resultados normales. El ecocardiograma mostró la dilatación de la aurícula y el ventrículo derechos con signos de hipertensión pulmonar. El electrocardiograma, el Holter de 24 horas, la evaluación oftalmológica, los niveles de excreción de catecolaminas urinarias y los exámenes de imagen (que incluían un estudio radiológico de deglución, un enema, una ecografía abdominal, una radiografía de tórax y una tomografía computarizada) también fueron normales. No hubo ninguna historia de polifagia, anomalías de la transpiración, regulación de la temperatura corporal, presión arterial ni del ritmo cardíaco durante la monitorización. Se realizó una traqueostomía, se mantuvo la ventilación asistida durante el período nocturno, y desde ese momento permaneció asintomática.

Para llegar al diagnóstico del síndrome de HCC es necesario excluir otras alteraciones que puedan justificar el cuadro clínico. La HCC se debe a una herencia autosómica dominante causada por la mutación del *locus* 4p12 del gen *PHOX2b* [8]. Este gen, considerado responsable de la HCC por Amiel et al [8], es esencial para el desarrollo de los reflejos autonómicos en el ratón. Durante la embriogénesis en humanos, está involucrado en el proceso de diferenciación neuronal [9] tanto del sistema nervioso autónomo como de la cresta neural [8]. Amiel et al [8] confirmaron la presencia de mutaciones en el gen *PHOX2b* en pacientes con HCC y encontraron que la mutación predominante es la expansión de polialanina. Se ha comprobado que el tamaño de la expansión de polialanina se relaciona positivamente con la gravedad de los síntomas respiratorios y de los síntomas asociados [10], y que los otros tipos de mutación en el gen *PHOX2b* generalmente se manifiestan como un fenotipo clínico grave con porcentajes elevados de neurocres-topatías asociadas con tumores de la cresta neural y la enfermedad de Hirschsprung [10]. La HCCT también se asocia con una mutación en este mismo gen [6,10].

Los neonatos con HCC manifiestan cianosis durante el sueño sin signos de angustia respiratoria, lo que puede progresar hacia una pa-