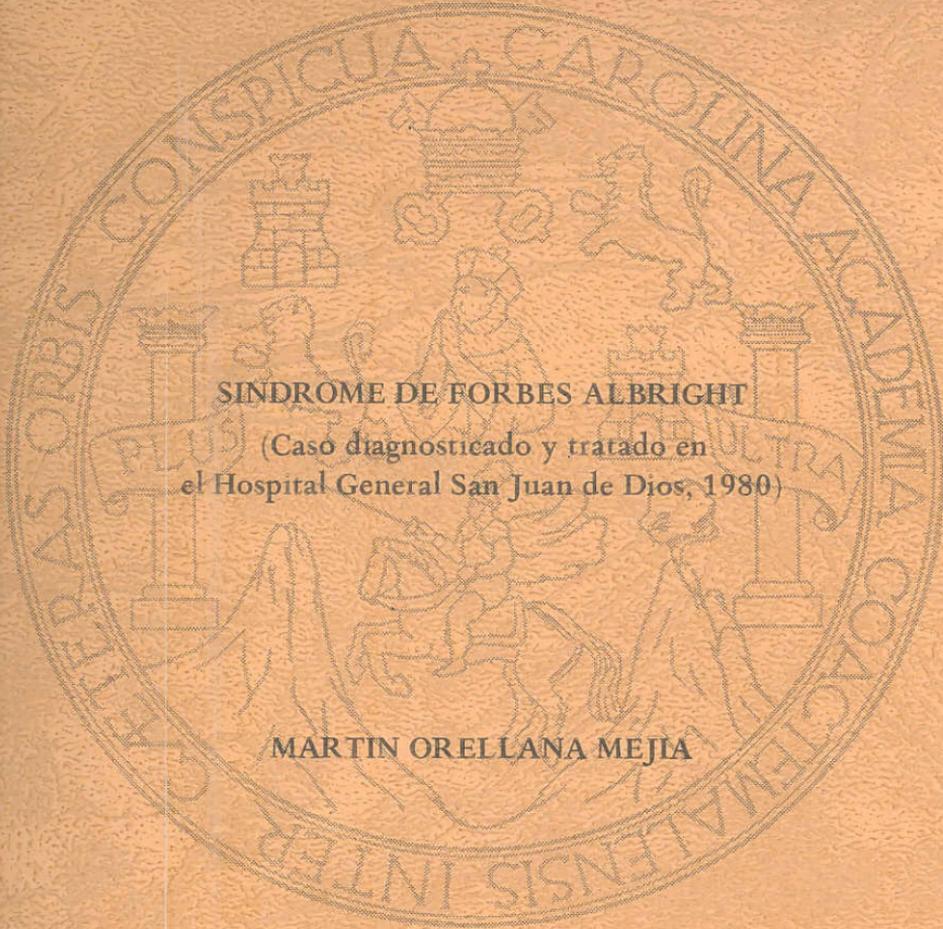


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem embossed on the book cover. It features a central figure, likely a saint or historical figure, seated on a throne and holding a book. The figure is surrounded by various symbols, including a castle, a lion, and architectural columns. The Latin text 'UNIVERSITAS SAN CAROLINIENSIS' is inscribed around the perimeter of the seal.

SINDROME DE FORBES ALBRIGHT

(Caso diagnosticado y tratado en
el Hospital General San Juan de Dios, 1980)

MARTIN ORELLANA MEJIA

GUATEMALA, JULIO DE 1981

INDICE

INTRODUCCION

OBJETIVOS

MATERIAL Y METODOS

CONSIDERACIONES GENERALES

Definición

Clasificación de Amenorrea y Galactorrea

Hipófisis

Prolactina

Prolactinomas

CUADRO CLINICO DEL SINDROME DE
FORBES ALBRIGHT

Etiología

Fisiopatología

Signos y Síntomas

Diagnóstico

Tratamiento

PRESENTACION DEL CASO

CONCLUSIONES

VIII RECOMENDACIONES

IX BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

En 1954 Forbes, Albright y colaboradores describieron la asociación de amenorrea y galactorrea con adenomas pituitarios y sugirieron que estas anomalías eran secundarias a hipersecreción de prolactina.

Por ser un cuadro de presentación poco frecuente, la difusión en nuestro medio de sus características diagnósticas y terapéuticas es escasa, lo que puede dificultar su encaramiento por el médico que se enfrenta a esta entidad y hacer menos favorable el pronóstico de los pacientes que lo sufren.

En el presente trabajo hago la revisión de un caso único de Síndrome de Forbes Albright, diagnosticado y tratado en el departamento de Medicina en el Hospital General San Juan de Dios, investigando la literatura disponible y efectuándose un juicio crítico sobre su diagnóstico y tratamiento, haciendo énfasis en el uso de Bromocriptina como tratamiento óptimo del problema.

OBJETIVOS

1. Realizar un estudio amplio sobre el Síndrome de Forbes Albright para contribuir como documento de revisión y estudio a generaciones médicas actuales y futuras.
2. Establecer parámetros de diagnóstico y tratamiento para el mejor manejo de este Síndrome en nuestro medio.
3. Determinar la utilidad de la Tomografía Axial Computarizada en el diagnóstico de tumores pituitarios.
4. Conocer el efecto de la Bromocriptina en la supresión de la sintomatología y disminución del tumor en el Síndrome de Forbes Albright.
5. Presentar el único caso diagnosticado de Síndrome de Forbes Albright en el Hospital General San Juan de Dios.

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL

Se presenta un caso de Síndrome de Forbes Albright diagnosticado y tratado en el Hospital San Juan de Dios y haciendo énfasis especial en su respuesta al tratamiento con Bromocriptina.

METODO

Se trata durante 5 meses a una paciente diagnosticada de sufrir de adenoma pituitario, con 6 mgs. diarios de Bromocriptina administrados oralmente, para observar la evolución clínica de la enferma y los cambios en:

- a) Prolactina sérica
- b) F. S. H. sérica
- c) L. H. sérica
- d) 17 Ketos - 17 hidroxí esteroides urinarios.
- e) Tomografía Axial Computarizada Cerebral
- g) Campimetría Óptica

El método a utilizar es inductivo, tratando de obtener conclusiones aplicables en el manejo del cuadro - basadas en nuestra experiencia con el caso en estudio.

CONSIDERACIONES GENERALES

DEFINICION

Los adenomas cromóforos productores de prolactina se acompañan del Síndrome de Forbes Albright, caracterizado por galactorrea, amenorrea, atrofia extrema del útero y de la mucosa vaginal y ovarios pequeños. (2)

Forbes, Albright y colaboradores describieron la asociación de galactorrea y amenorrea con adenomas pituitarios y sugirieron que estas anormalidades eran secundarias a hipersecreción de prolactina.

CLASIFICACION DE AMENORREA Y GALACTORREA:

Existe una clasificación de los síndromes de amenorrea y galactorrea la cual en nuestro tiempo no conserva toda la validez que se le adjudicó en el pasado y es la siguiente:

1. Síndrome de Argonz - Del Castillo: Cuando coexisten galactorrea y amenorrea en ausencia de embarazo y sin tumor hipofisiario demostrable.
2. Síndrome de Chiari-Frommel: Se observa después de un embarazo. Teóricamente representa una amenorrea de lactancia prolongada por persistir inhibición del factor hipotalámico inhibitor —a su vez— de la prolactina.
3. Síndrome de Forbes Albright: Es la asociación de amenorrea y galactorrea producidas por la hipersecreción de prolactina derivada de un tumor hipofisiario (prolactinoma).

4. Farmacológicas: Reserpina, Fonotiacinas, Espironolactonas, Digital, Anticonceptivos. Las fenotiacinas bloquean al neurotransmisor, teóricamente — la dopamina, que estimula la liberación de PIF y — por lo tanto permite a la hipófisis producir mucha prolactina. Los estrógenos hipofisiarios que contienen los anticonceptivos, estimulan los lactótrópos hipofisiarios para que secreten prolactina. Es curioso que, con frecuencia al suspender la administración de anticonceptivos la glándula mamaria produce leche. Los niveles altos de prolactina casi siempre se presentan con niveles bajos de LH y FSH. (2-5-11)

HIPOFISIS

La hipófisis normal es una pequeña estructura que pesa aproximadamente medio gramo, de forma casi esférica y de aproximadamente medio centímetro de diámetro. — Se encuentra situada en la silla turca, en la base del cerebro, y unida al hipotálamo por el tallo hipofisiario. Fisiológicamente puede dividirse en dos porciones diferentes: La adenohipófisis, conocida también con el nombre de hipófisis anterior y la neurohipófisis conocida también con el nombre de hipófisis posterior. Entre estas — dos hay una zona relativamente avascular denominada — parte intermedia que casi no tiene importancia en el hombre pero es mucho mayor y tiene importancia funcional — en algunos animales inferiores.

Embriológicamente las dos porciones de la hipófisis tienen orígenes diferentes. La adenohipófisis, de la bolsa de Rathke, invaginación embrionaria del epitelio faríngeo. La neurohipófisis de un crecimiento del hipotálamo. El origen de la adeno hipófisis en el epitelio faríngeo explica el carácter epitelioide de sus células, mientras que el origen de la neurohipófisis en el tejido nervioso —

explica la presencia de gran número de células de tipo glial en esta glándula.

Anatómicamente la hipófisis se encuentra situada en la silla turca, por debajo de la cual se encuentra el seno esfenoidal. Por delante del tallo hipofisiario está el quiasma óptico. Por fuera de la glándula y de su tallo está el seno cavernoso, con la porción intracraneal de las arterias carótidas internas. Por arriba, el tallo hipofisiario se une al hipotálamo. La hipófisis recibe su riego sanguíneo de dos orígenes. La sangre arterial llega por ramas de la arteria hipofisiaria superior, rama de la carótida interna. La sangre venosa penetra en la hipófisis por su sistema porta fisiológicamente importante, que se origina en estructuras vasculares especializadas de la eminencia media y de otros componentes del hipotálamo.

Fisiología:

La hipófisis anterior se ha llamado muchas veces la "glándula maestra" del sistema endócrino. Regula la actividad de múltiples órganos endócrinos subsidiarios, secretando hormonas trópicas. Estas hormonas trópicas específicas pueden provocar hipertrofia e hiperplasia de la glándula blanco; su ausencia puede causar atrofia de las células de la misma. Las hormonas secretadas por la glándula blanco suelen servir para lograr la homeostasia por un mecanismo de retroalimentación negativa que controla la secreción de las hormonas trópicas hipofisarias.

La Adenohipófisis secreta seis hormonas importantes y otras de menor importancia; la neurohipófisis secreta dos hormonas importantes. Las hormonas secretadas por la adenohipófisis son:

1. La Somatotropina, que estimula el crecimiento, modificando en el organismo muchos procesos metabó-

licos, especialmente el de las proteínas.

2. La Corticotropina controla la secreción de algunas hormonas corticosuprarenales que, a su vez, afectan el metabolismo de glucosa, proteínas y grasas.
3. Tirotropina, controla la intensidad de secreción de tiroxina por el tiroides y la tiroxina, a su vez, controla la intensidad de la mayor parte de reacciones químicas de la economía.

Hay tres hormonas gonadotropicas diferentes:

4. Hormona Estimulante de los folículos (F.S.H.)
5. Hormona Luteinizante (L.H.)
6. Prolactina

F.S.H. y L.H. controlan el crecimiento de las gónadas, así como sus actividades reproductoras.

Las dos hormonas secretadas por la neurohipófisis desempeñan otros papeles:

1. La hormona Antidiurética controla la intensidad de eliminación de agua por la orina, y en esta forma ayuda a modificar la concentración de agua en todos los líquidos de la economía.
2. La Oxitocina, ayuda al transporte de leche desde las glándulas de la mama hasta los pezones durante la succión; probablemente ayude a estimular la fertilización del huevo después que el esperma quedó depositado en la vagina y también ayuda al nacimiento normal del niño al término de la gestación estimulando la contractilidad uterina. (8-11)

PROLACTINA

La prolactina es un polipeptido segregado por células de la hipófisis anterior llamadas galactótropas o lactótropas. La función primaria de esta hormona estriba en estimular la lactancia. También se ha confirmado efecto antigonadotrófico de la prolactina. El principal control para la producción se lleva a cabo por medio de una hormona inhibidora hipotalámica: el factor inhibidor de prolactina, PIF. (14)

Los estrógenos producen hipertrofia de los centros lactotrófos hipofisarios y por lo tanto aumento de prolactina. La dopamina es el neurotransmisor que estimula la liberación del PIF, por lo tanto disminuye la prolactina - hipofisaria. En el hombre el centro hipotalámico productor del PIF puede resultar dañado con los derivados de la fenotiacina, que se emplean generalmente como tranquilizantes; esto aumenta la producción de prolactina porque se bloquea el efecto de la dopamina, y, disminuye así el PIF. Bajo estas circunstancias puede observarse el Síndrome clínico de amenorrea, hipoplasia uterina y secreción mamaria. Los niveles de prolactina son los mismos en mujeres y hombres adultos normales, por lo regular - menos de 15 ng./ml. con un límite superior de 25 ng./ml. (14)

Se ha demostrado que la hiperprolactinemia está - está presente el 40% o más de las mujeres con amenorrea secundaria y en una proporción aún mayor en aquellas que tienen amenorrea y galactorrea. (6)

PROLACTINOMAS

Estos tumores son adenomas hipofisarios productores de prolactina. En muchos pacientes con hiperprolactinemia se encuentra evidencia del adenoma pituitario -

por estudios radiográficos y politomografía de la silla turca.

Niveles séricos de prolactina arriba de 100ng./ml. casi siempre indican la presencia de un adenoma hipofisario. Niveles menores de 100ng./ml. pueden ser secundarios a un microadenoma o a drogas y a otros desórdenes que interfieren con la inhibición hipotalámica normal de la secreción de prolactina. (7)

Recientemente ha aumentado la frecuencia aparente de estos tumores, lo cual puede ser debido al mejoramiento de procedimientos diagnósticos. Otros factores, como el uso de anticonceptivos orales puede que jueguen a algún papel. Se sugiere que los estrógenos pueden inducir el crecimiento de neoformaciones pituitarias latentes. (6)

CUADRO CLINICO DEL SINDROME DE FORBES ALBRIGHT

El cuadro clínico de este síndrome se manifiesta - principalmente con galactorrea y amenorrea. Se puede - presentar en mujeres y hombres, aunque su incidencia en estos últimos es menor. Algunas veces se acompaña de visión doble y cefalea. También de atrofia uterina y de la mucosa vaginal y ovarios pequeños en las mujeres. - En hombres puede presentarse impotencia, hipogonadismo e infertilidad que son consideradas como manifestaciones importantes de secreción elevada de prolactina. También la ausencia del vello axilar y púbico son signos importantes, así como la disminución de la libido. (1)

ETIOLOGIA

El común denominador bioquímico observado en lactación fisiológica y patológica y amenorrea es un alto nivel de prolactina en plasma. Esto causa lactación crónica y en alguna forma detienen los eventos clínicos que permiten la menstruación ovulatoria. Un adenoma hipofisario puede elevar los niveles de prolactina y ésta, a su vez, por su efecto antigonadotrófico, producir amenorrea. Algunos estudios han sugerido que en aquellas situaciones donde los niveles de prolactina son elevados, los ovarios son incapaces de responder a las gonadotropinas. Algunos sostienen el concepto de que la hiperprolactinemia causa amenorrea por inhibición de las gonadotropinas. (5)

DIAGNOSTICO

Se sospecha el Síndrome de Forbes Albright cuando coexisten amenorrea y galactorrea; si además hay hi-

perprolactinemia es imprescindible la búsqueda de tumor hipofisario.

Los datos radiológicos anormales, incluyendo la tomografía axial computarizada, además de hiperprolactinemia de más de 100ng./ml. y cuadro clínico sugestivo, hacen el diagnóstico de tumor. (7)

Una consideración relevante es que la tomografía axial computarizada es capaz de detectar tumores hasta de 5 mm. de diámetro, los cuales no se aprecian con las técnicas radiológicas ordinarias. (7)

Se ha encontrado hiperprolactinemia hasta en 70% de pacientes con anomalías radiográficas de la silla turca sin evidencia clínica, tales como cese de la menstruación, galactorrea o manifestaciones oculares. (6)

Las hormonas gonadotróficas, -Luteinizante y hormona estimulante de los folículos- han sido encontradas en niveles bajos en el suero de pacientes con adenomas pituitarios. (6) También se han reportado anomalías visuales en pacientes con este Síndrome, como en la casi totalidad de tumores pituitarios, tales como hemianopsia bitemporal y visión doble, producidas por la compresión del quiasma óptico por el tumor hipofisario.

TRATAMIENTO

Hasta el advenimiento de la Bromocriptina, la cirugía y la irradiación habían sido usadas como tratamiento primario para tumores hipofisarios secretores de prolactina. (3)

La bromocriptina, un derivado del cornezuelo del centeno, es un agonista dopaminérgico, potente inhibidor de la secreción de prolactina, por medio de dos me-

canismos diferentes:

1. Acción directa sobre las células lactótropas de la hipófisis inhibiendo en primer lugar la liberación de su contenido hormonal y secundariamente la síntesis de la hormona prolactina. Se trata de una acción específica, puesto que a la dosis requerida para esta inhibición no se observa ninguna interferencia con las otras hormonas adenohipofisarias, salvo la hormona del crecimiento cuando esta elevada. La inhibición de la hormona es reversible, puesto que no se produce destrucción ni alteración general de las células lactótropas.
2. Favorece la liberación del PIF al estimular las neuronas hipotalámicas que controlan la secreción de dicho factor (acción indirecta).

Se ha observado que la bromocriptina reduce la proporción mitótica y el tamaño de los tumores pituitarios. (3)

El mejoramiento del campo visual después del tratamiento con bromocriptina ha sido reportado. La bromocriptina ofrece la posibilidad de además de reducir secreción hormonal, también frenar el tamaño del tumor y aún reducirlo.

La dosis habitual es de 1 comprimido de 2.5 mgs. 2 ó 3 veces al día, que debe ser continuada hasta que la secreción lactea haya desaparecido y el ciclo menstrual se haya normalizado. De ser necesario el tratamiento puede continuarse por varios ciclos para evitar una recaída.

En pacientes tratados con bromocriptina por galactorrea y amenorrea, hay que tener en cuenta que la esterilidad puede ser reversible, y si la causa es un adeno-

ma hipofisario debería evitarse un embarazo, porque este volvería a aumentar el tamaño del tumor.

Los efectos secundarios del tratamiento con bromocriptina puede ser en los primeros días de tratamiento ligeras náuseas y, en raras ocasiones, vómitos o vértigo.

Una intoxicación por sobredosificación provocaría vómitos y un descenso en la presión arterial que podría conducir al colapso. El tratamiento consiste en suspender el fármaco, eliminarlo por medio de lavado gástrico y mantener vigilancia cardiocirculatoria.

PRESENTACION DEL CASO

Paciente de sexo femenino, de 38 años de edad, casada, ama de casa. Consultó por debilidad general de 15 días de evolución. Entre sus antecedentes de importancia tenemos: Menarquia: 14 años; Gestas: 4; Abortos: 0; Fecha de última regla: hace 12 años. Galactorrea de 6 años de evolución.

Al examen físico se encontró a la paciente en regulares condiciones generales y como datos positivos solamente se encontró secreción lactea de ambas mamas y disminución del vello axilar y púbico.

Resto del examen físico aparentemente normal.

Dentro de los estudios que se le realizaron en el Hospital pensando en un probable Síndrome de Forbes Albright, están: Radiografía de cráneo: Destrucción de la silla turca.

Tomografía Axial Computarizada Cerebral: Masa sólida vascular, intraselar y extendiéndose hacia los lados de la misma. El diagnóstico más probable: Adenoma Cromóforo.

Prolactina Sérica: 24 ng./ml.

Hormona Luteinizante sérica: 18 milli U.I./ml.

Hormona Estimulante de los folículos sérica: 15 milli U.I/ml.

17 ketos esteroides urinarios:

17 cetos esteroides urinarios:

Campimetria óptica: Hemianopsia bitemporal.

Con estos resultados se hizo el diagnóstico de un Síndrome de Forbes Albright y se inició tratamiento con bromocriptina a dosis de 6 mgs. PO diarios por 5 meses.

La paciente evolucionó satisfactoriamente en el Hospital y los síntomas de amenorrea y galactorrea cesaron con el tratamiento. La menstruación apareció en 6 semanas y la galactorrea cesó en 3 semanas.

La campimetria óptica se normalizó.

Estudios de Tomografía axial computarizada y Hormonas hipofisarias séricas no se le realizaron posteriormente al tratamiento porque la paciente solicitó su egreso del Hospital antes que estudios hubieran sido efectuados.

CONCLUSIONES

1. En todo paciente con asociación de amenorrea y galactorrea se debe sospechar tumor hipofisario - productor de prolactina.
2. Los estudios radiográficos, en especial la tomografía axial computarizada cerebral son indispensables para el diagnóstico de los tumores hipofisarios.
3. La medición de prolactina sérica en pacientes sospechosos de Síndrome de Forbes Albright es sumamente importante en el diagnóstico del mismo.
4. La hiperprolactinemia de más de 100ng./ml. se considera altamente sospechosa de tumor hipofisario.
5. Las gonadotrofinas hipofisarias — L. H. y F.S.H. se encuentran frecuentemente disminuidas en pacientes con galactorrea y amenorrea.
6. Pacientes que han empleado anticonceptivos orales y presentan amenorrea y galactorrea deben ser estudiados para descartar la presencia de un prolactinoma.
7. En pacientes con galactorrea y amenorrea deben de ser realizados estudios de campimetría óptica.
8. La bromocriptina como tratamiento de los adenomas hipofisarios es una excelente posibilidad para reinitaurar la función ovarica y la cesación de la galactorrea.

9. La acción reductora de la bromocriptina sobre tumores hipofisarios, comprobable por mejoría apreciables en examen oftalmológico y radiológicos, es vista con gran optimismo porque plantea una posibilidad incruenta, conservadora, en el tratamiento de estas neoplasias.

RECOMENDACIONES

1. Se debe sospechar tumor hipofisiario productor de prolactina en todo paciente con asociación de amenorrea y galactorrea.
2. La tomografía axial computarizada cerebral es un método diagnóstico importante cuando se piensa en un prolactinoma hipofisiario.
3. La medición de prolactina sérica debería constituir un estudio de rutina en pacientes con trastornos menstruales, galactorrea o ambas.
4. Estudios de campimetría óptica se deben realizar en pacientes con amenorrea y galactorrea.
5. La medición de gonadotrofinas hipofisarias - L.H. y F.S.H. deben efectuarse en pacientes en quienes se sospeche Síndrome de Forbes Albright.
6. La bromocriptina como tratamiento de prolactinomas hipofisarios constituye una excelente alternativa ante la cirugía o la radiación.

BIBLIOGRAFIA

1. HARRISON
Principios de Medicina Interna
9a. Edición
McGraw-Hill Company, pag. 1680.
2. NOVAK
Ginecología, 9a. Edición
Interamericana, pág. 21-22
3. McGregor Alan M., Scanlon Maurice F. et al
Reduction in size of a pituitary Tumor by Bromocriptine Therapy.
The New England Journal of Medicine
Volumen 300, February 9, 1979, pág. 292.
4. Kleimberg David L. et al
Galactorrhea: a Study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors.
The New England Journal of Medicine
Vol. 296 No.11 pág. 589-593
5. Spark, Richard F. et al
Galactorrhea-Amenorrhea Syndromes: Etiology and Treatment Annals of Internal Medicine
Vol. 84, May 1976, pág. 532-536
6. Sherman, B. M. et al.
Pathogenesis of Prolactin - Secreting Pituitary tumores
The Lancet
Vol. II 1978, pág. 1019.

9. Horrobin D.F.
Prolactin: Physiology and clinical significance
Medical and Technical Publishing Col. Ltd.
Lancaster, 1973.

10. Gold M. Ernest
Hypothalamic-pituitary function tests
Postgraduate Medicine
Vol. 62, No.15 November 77, pág. 105.

11. GUYTON
Tratado de Fisiología Médica
Cuarta Edición
Interamericana pág. 622

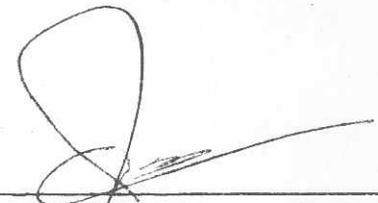
12. Argonz J. Del Castillo
A. Síndrome characterized by estrogenic
insufficiency, galactorrhea and decreased
urinary gonadotrophins
Journal Clinic Endocrinology 4:15-26, -975.

13. Tyson J.E.
Inhibition of cyclic gonadotrophin secretion
by endogenous human prolactin
American Journal Obstetric Gynecology
121:375-379, 1974.

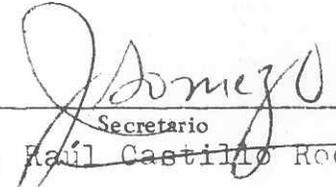
14. Cecil - Loeb
Tratado de Medicina Interna
Décimo Cuarta Edición
Interamericana, Tomo II, pág. 1976.

Br. 
~~Martin Orellana Medina.~~

Dr. 
Aseor.
Dr. Rómulo López Gutierrez.

Dr. 
Revisor.
Dr. Julio Paz Carranza.

Dr. 
Director de Fase III
Dr. Carlos Waldheim.

Dr. 
Secretario
Dr. Raúl Castillo Rodas.

Dr. 
Decano.

Dr. Rolando Castillo Montalvo.