

# INFORME PRELIMINAR DE LA PATOLOGIA DE LA HIPOFISIS DE NIÑOS QUE PADECEN DE MALNUTRICION<sup>1</sup>

CARLOS TEJADA<sup>2</sup>

*Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP), Guatemala, C. A.*

AGNES BURT RUSSFIELD<sup>3</sup>

*Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, E. U. A.*

La patología general de la malnutrición, en especial la del Síndrome Pluricarenal de la Infancia (Kwashiorkor), ha sido tema de diversas publicaciones que han incluido estudios cuidadosos de las glándulas exócrinas (1-3). Sin embargo, la patología de las glándulas endócrinas, en esta condición, es poco conocida. Estudios clínicos llevados a cabo en personas adultas malnutridas indican que éstas pueden padecer de pigmentación de la piel, metabolismo reducido, ginecomastia, astenia y trastornos sexuales (4-7). Además, existe una disminución severa de varias enzimas (8, 9). En base a lo expuesto, ciertos autores han postulado que una hipofunción pituitaria, comparable al "pantohipopituitarismo", es característica de la malnutrición en su grado extremo (6, 7, 10, 11). Sin embargo, son raros los estudios patológicos de la glándula pituitaria propiamente dicha, y éstos más bien consisten de observaciones llevadas a cabo en personas adultas con malnutrición general (6, 11) o que padecen de anorexia nervosa (12-14). El objetivo del presente artículo es el de dar a conocer la patología de las hipofisis en niños malnutridos.

## MATERIAL

Se estudiaron 19 niños fallecidos en el Hospital General de Guatemala, cuyos datos

<sup>1</sup> Publicado originalmente en *Archives of Disease in Childhood*, 32:343-346, 1957, bajo el título "A Preliminary Report on the Pathology of the Pituitary Gland in Children with Malnutrition", No. INCAP I-80.

<sup>2</sup> Jefe de la División de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá.

<sup>3</sup> Patóloga Asistente del Massachusetts General Hospital. Publicación INCAP E-165.

clínicos aparecen resumidos en el Cuadro 1. Los niños se clasificaron en tres grupos, según las características nutricionales previamente descritas (15, 16).

1. *Kwashiorkor (9 casos)*. Este es un síndrome de malnutrición severa, caracterizado por retardo de crecimiento, apatía, anorexia, edema, dermatosis pelagroide, alteraciones en la textura y coloración del cabello y desgaste muscular. Autret y Béhar (17) han hecho una revisión de este síndrome en la América Central, donde se conoce con el nombre de Síndrome Pluricarenal de la Infancia (SPI) y han demostrado que es idéntico en sus aspectos principales al kwashiorkor, según se ha descrito en otras regiones.

2. *Pre-Kwashiorkor (Síndrome de Pluricarenia Incipiente) (4 casos)*. Este es un estado de malnutrición crónica que puede fácilmente convertirse en SPI franco, si se presenta un factor agravante tal como una diarrea infecciosa. El niño muestra retardo de crecimiento y de maduración ósea. El cabello pierde su brillo y se torna quebradizo. Por lo general la piel se reseca y presenta descamaciones finas. Además, son corrientes los cambios psíquicos tales como la anorexia moderada, la apatía o la irritabilidad. En algunos casos también se observa un ligero edema.

3. *Marasmo (6 casos)*. El marasmo es un estado de inanición infantil que se caracteriza por una marcada disminución del peso corporal y por atrofia, tanto de los músculos como de la grasa subcutánea. La cara del niño se semeja a la del mono debido a la ausencia de grasa en las mejillas. No es corriente observar alteraciones del cabello ni de la piel, así como tampoco edema.

CUADRO No. 1.—*Datos clínicos correspondientes a 19 niños malnutridos.*

Necropsia No.	Sexo	Edad	Peso kg	Estatura cm	Días de hospitalización	Causa de defunción
Marasmo						
258	M	13 meses	4,99	65	2	Bronconeumonía
249	M	2 años	4,99	65	3	Bronconeumonía
273	M	3 años	6,98	85	19 horas	Bronconeumonía
350	M	4 años	6,08	80	8	Colitis infecciosa aguda Bronconeumonía
268	M	8 años	9,02	93	3	Colitis infecciosa aguda Bronconeumonía
253	M	1 año	5,90	67	6	Colitis infecciosa aguda Neumonía lobular
SPI Incipiente						
244	M	16 meses	9,07	70	1	Bronconeumonía
293	M	18 meses	5,31	68	13	Bronconeumonía
295	M	4 años	9,07	88	4	Bronconeumonía
251	F	9 meses	6,35	55	4	Colitis infecciosa aguda Bronconeumonía
SPI						
282	M	15 meses	5,40	70	6	Bronconeumonía
331	M	18 meses	6,48	70	16	Bronconeumonía
325	M	3 años	7,66	84	15	Bronconeumonía con formación de abscesos
298	M	5 años	8,89	90	12	Bronconeumonía
281	F	15 meses	6,71	74	12	Bronconeumonía
307	F	2 años	6,12	70	2	Bronconeumonía
322	F	3½ años	5,90	77	4	Pielonefritis
278	F	4 años	6,71	74	4	Desconocida
292	F	5 años	12,70	85	2	Bronconeumonía

El kwashiorkor en su forma más pura, conocida en Jamaica como "Sugar Baby", se debe primordialmente a la falta de proteínas en la dieta, pudiendo la ingesta calórica ser adecuada o un tanto aumentada. El marasmo, por otra parte, se debe principalmente a una ingesta calórica bastante inadecuada. Ya que puede existir una combinación de estas dos condiciones, es difícil hacer una división exacta de los casos. En efecto, el elemento marasmático es casi constante en la forma en que esta enfermedad se presenta en la América Central, por lo que el SPI correspondería al cuadro que ha sido descrito como marasmo-kwashiorkor.

#### MÉTODOS

En cada caso se practicó la necropsia completa y en el Cuadro 1 se detalla la causa inmediata de defunción. El estudio de las glándulas endócrinas fue objeto de especial atención. Las suprarrenales, tiroides y páncreas fueron disecados cuidadosamente y luego pesados en una balanza de laboratorio. Se hicieron secciones histológicas de estos órganos así como de las gónadas y se colorearon con hematoxilina-eosina.

Las hipófisis se pesaron en una balanza de torsión después de haber sido fijadas en formol sublimado y fueron seccionadas seriamente siguiendo el plano horizontal de la

glándula. Se hicieron recuentos celulares diferenciales en tres secciones de cada glándula, coloreadas con ácido peryódico-Schiff-Orange G. Las secciones correspondían, una al centro de la glándula, otra a la parte superior de ésta y la última a la parte inferior. Se examinaron todas las células en cada tercer campo de inmersión en aceite.

Se clasificaron los siguientes tipos celulares:

1. *Basófilas normales*. Células densamente

CUADRO No. 2.—Recuentos diferenciales de la hipófisis de niños malnutridos.

Necropsia No.	Peso de la hipófisis (mg)	Células contadas Total	BN %	Ac %	Cr %	Anf %	AH %
<i>Marasmo</i>							
258	60	6.123	3,7	26,0	63,6	5,1	1,6
249	80	4.883	5,1	5,2	86,7	2,6	0,4
273	160	7.077	11,3	2,4	69,4	14,6	2,3
350	70	7.145	14,3	17,8	57,5	9,2	1,2
268	150	5.650	9,9	5,5	73,9	9,8	0,9
253	125	4.093	4,8	26,2	63,8	3,9	1,3
Promedio	108		8,2	13,9	69,1	7,5	1,3
<i>SPI Incipiente</i>							
244	110	4.342	12,2	14,6	64,5	7,8	0,9
293	150	5.560	8,2	10,1	76,1	5,1	0,5
295	180	7.545	8,3	16,8	71,8	2,2	0,9
251	110	5.581	4,8	23,4	67,0	4,2	0,6
Promedio	138		8,4	16,2	69,9	4,8	0,7
<i>SPI</i>							
282	150	5.676	9,3	10,6	68,3	10,3	1,5
331	80	8.484	11,8	3,0	72,5	10,8	1,9
325	130	7.644	11,1	1,7	68,6	15,6*	3,0
298	180	7.327	9,1	15,9	63,9	9,9	1,2
281	100	5.951	9,5	18,8	64,5	4,4	2,8
307	200	7.335	11,2	10,1	74,5	2,3	1,9
322	150	5.645	7,8	10,2	70,1	10,8	1,1
278	210	7.560	10,6	17,3	64,8	6,1	1,2
292	190	6.819	16,8	33,8	40,7	7,5	1,2
Promedio	154		10,8	13,5	65,4	8,6	1,7

\* Figuras mitóticas.

BN = Basófilas normales; Ac = Acidófilas; Cr = Cromófolas; Anf = Anfófilas; AH = Anfófilas hipertróficas.

granuladas, redondas u ovaladas, intensamente Schiff positivas que, en una hipófisis normal, se presentan principalmente alrededor de la periferia del lóbulo anterior.

2. *Anfófilas*. Células redondas o poligonales, que a menudo son más grandes que las basófilas normales y tienden a presentar límites celulares poco definidos. Contienen gránulos más espaciados y a la vez son menos Schiff positivas; están distribuidas irregularmente y su tamaño puede variar.

3. *Anfófilas hipertróficas*. Estas células se caracterizan por núcleos gigantes que pueden ser de forma irregular y a menudo contienen un nucleolo prominente. Se derivan de las células anfófilas, mediante el aumento de tamaño del núcleo y desgranulación del citoplasma.

4. *Acidófilas*. Células redondas, densamente granuladas, que abundan más en las partes postero-laterales del lóbulo anterior. Los gránulos son Schiff negativos, pero se colorean con Orange G.

5. *Cromófolas*. Células aparentemente agranulares, por lo general de menor tamaño que los tipos de células previamente descritos. Difieren de las anfófilas hipertróficas agranulares por el tamaño del núcleo.

#### RESULTADOS

En el Cuadro 2 se presentan los hallazgos observados en la glándula pituitaria. En niños con marasmo, el peso promedio de esta glándula fue de 108 mg, en 5 casos de SPI incipiente, de 138 mg y en niños con SPI franco, de 154 mg. El peso fluctuó de 60 mg en un niño de 13 meses con marasmo a 210 mg en una niña de 45 meses que padecía de SPI. No se encontró lesión macroscópica en ninguno de los pacientes.

El promedio de basófilas normales fue aproximadamente de 8% en niños con marasmo o SPI incipiente, y de 11% en aquellos con SPI, oscilando entre el 3,7 y 16,8% del recuento diferencial total. El promedio de células acidófilas fue aproximadamente de 14% en niños con marasmo o SPI y de 16% en los casos con SPI incipiente. Los porcentajes fueron sumamente

variables, oscilando de 1,7 a 33,8% del recuento total. Las cromóforas constituyeron la mayor parte de la población celular, con un promedio de 65 a 70% del recuento.

Las anfófilas, que estudios previos han sugerido son las células funcionalmente activas de la hipófisis (18), se presentaron en todos los casos, promediando 8% en niños con marasmo o SPI, y 5% en niños con SPI incipiente. Estas células tienden a ser más numerosas en niños cuyos porcentajes de acidófilas bien granuladas son bastante inferiores. En la glándula de un paciente con SPI (Caso No. 325) en la que sólo se encontró 1,7% de acidófilas, las anfófilas fueron lo suficientemente numerosas como para sugerir hiperplasia adenomatosa, observándose también figuras mitóticas. En todos los casos también se encontraron anfófilas hipertróficas, características de toda pituitaria activa (18, 19), con un promedio de 1,3% en pacientes con marasmo, de 0,7% en casos de SPI incipiente y de 1,7% en el SPI. La fluctuación fue de 0,4 a 3,0%.

Debido a la variabilidad inherente del material investigado y a los pocos casos disponibles, se estima que las pequeñas diferencias observadas entre los varios grupos no son significativas.

En todos los casos, el tiroides contenía folículos de diversos tamaños. Siete glándulas contenían coloide mientras que 12 no contenían esta sustancia. El epitelio era generalmente de forma cuboidal, aun cuando en dos pacientes éste apareció como columnar. Los testículos mostraron sólo signos mínimos de maduración, como es de esperar en casos de niños normales comprendidos en este grupo de edad. Sin embargo, en tres ovarios, se observaron folículos en desarrollo. Por otra parte, las glándulas suprarrenales tendían a ser pequeñas. En ocho casos la corteza suprarrenal presentó un patrón lineal, los núcleos eran picnóticos y había material lipoideo abundante en gotas gruesas. En 11 casos los núcleos eran grandes y vesiculosos, había grados variables de disminución de sustancia lipoidea, existiendo una pérdida de la linealidad cortical, aunque

no se observó ninguna nodularidad. El timo era tan pequeño que a menudo se hizo difícil localizarlo a simple vista. Al examen microscópico, presentó atrofia en todos los casos. Los Islotes de Langerhans en todos los pacientes eran abundantes, siendo hiperplásticos en nueve de ellos.

Aun cuando durante la encuesta preliminar no hubo correlación exacta entre los recuentos diferenciales de la hipófisis y la histología de los otros órganos endócrinos, nuevos estudios a este particular se están realizando.

#### DISCUSION

Desafortunadamente, no se practicaron necropsias de niños guatemaltecos bien nutridos, por lo que no se pudo hacer comparaciones. El número promedio de basófilas en las hipófisis aquí descritas, estuvo dentro de los límites normales que Rasmussen (20) ha encontrado en niños bien nutridos de los Estados Unidos de América. Las acidófilas por lo general se presentaron disminuidas, aun cuando esto no se observó en todos los casos. Según el criterio de Mellgren (19), quien estudió las hipófisis de niños lactantes escandinavos, las anfófilas así como las anfófilas hipertróficas muy a menudo se presentaron significativamente aumentadas.

Descripciones previas de la hipófisis de personas adultas malnutridas, han variado extensamente. En pacientes que han fallecido a causa de anorexia nervosa, se ha encontrado una abundancia de basófilas y de acidófilas normalmente granuladas (13), así como una disminución de acidófilas desgranuladas (12, 14). En una mujer adulta en la que se encontró una marcada disminución de acidófilas, se observó hiperplasia de células poco granuladas, que se coloreaban con Orange G (14). Zubirán y Gómez Mont (6) han estudiado las hipófisis de 101 personas adultas fallecidas a causa de malnutrición crónica, e indican que encontraron "evidencia de atrofia" o "lesiones degenerativas" en una proporción elevada de los mismos. Sin embargo, no se practicaron recuentos diferenciales. Por otra parte,

Paullada (11) no encontró alteraciones morfológicas en las hipófisis de 30 adultos desnutridos. Es difícil comparar estos informes con nuestros hallazgos, debido a las diferencias de técnicas histológicas y clasificaciones celulares empleadas.

En hipófisis de adultos, coloreadas con PAS-Orange G, se ha encontrado que una hiperplasia de anfófilas y una disminución variable de acidófilas bien granuladas, son características de una deficiencia primaria de las glándulas suprarrenales, de la tiroides y de las gónadas, motivo por el cual se ha sugerido que las anfófilas constituyen la fuente de las hormonas tróficas del hombre (18). También se ha encontrado que un aumento del número de células poco granuladas Schiff positivas ("células mucoides intermedias" o anfófilas) en relación con el número de células bien granuladas Schiff positivas ("células mucoides maximales" o basófilas normales) es una respuesta característica de la hipófisis humana en casos de "stress" (21).

La presencia de abundantes anfófilas en niños malnutridos sugeriría, por lo tanto, la producción de hormonas tróficas como respuesta a ese estado de "stress", aun cuando no es posible afirmar esta hipótesis, sin antes realizar una evaluación funcional. La depauperación lipóide vista en muchas de las glándulas suprarrenales, así como la sensible atrofia del timo en todos los pacientes estudiados por nosotros, bien podrían

constituir evidencia indirecta de la producción de A.C.T.H. Hasta cierto grado estos hallazgos se parecen a los encontrados por Siebenman (13) en casos de anorexia nervosa, y a los de Uehlinger (22) en individuos malnutridos recluidos en campos de concentración. En consideración a lo expuesto, estamos de acuerdo con aquellos investigadores que previamente han estimado que, en los casos de malnutrición, no existe una deficiencia hipofisaria primaria y que en realidad puede haber cierta evidencia de una superproducción de las hormonas adrenocorticotróficas.

Se están llevando a cabo nuevos estudios para determinar la función que la hipófisis desempeña en relación con los otros órganos endócrinos.

#### RESUMEN

Se estudiaron histopatológicamente las hipófisis de 19 niños guatemaltecos con malnutrición (SPI, SPI incipiente y marasmo), y se practicaron recuentos celulares diferenciales. Los porcentajes relativos de células basófilas por lo general estuvieron dentro de los límites normales establecidos por otros investigadores. Las acidófilas estaban disminuidas aunque no en forma constante. Las células anfófilas, que se consideran son la fuente de las hormonas tróficas, a menudo estaban aumentadas. Se llegó a la conclusión de que no existe ninguna evidencia morfológica de panhipopituitarismo.

#### REFERENCIAS

- (1) Davies, J. N. P.: The essential pathology of kwashiorkor, *Lancet*, 1:317-320, 1948.
- (2) Jelliffe, D. B.; Bras, G., y Stuart, K. L.: Kwashiorkor and marasmus in Jamaican infants, *West Indies Medical Jour.*, 3:43-55, 1954.
- (3) Tejada, C.: Informe preliminar sobre hallazgos patológicos en el Síndrome Pluricarenal de la Infancia en Guatemala, *Revista del Colegio Médico de Guatemala*, 6:1-10, 1955.
- (4) Jacobs, E. C.: Effects of starvation on sex hormones in the male, *Jour. Clin. Endocrinol.*, 8:227-232, 1948.
- (5) Klatzkin, G.; Salter, W. T., y Humm, F. D.: Gynecomastia due to malnutrition. 1. Clinical studies. 2. Endocrine studies, *Amer. Jour. Med. Sci.*, 213:19-36, 1947.
- (6) Zubirán, S., y Gómez Mont, F.: Endocrine disturbances in chronic human malnutrition, En "Vitamins and Hormones", 11:97, 1953.
- (7) Zubirán, S.; Gómez Mont, F., y Laguna, J.: Endocrine disturbances and their dietetic background in undernourished in Mexico, *Ann. Intern. Med.*, 42:1259-1269, 1955.
- (8) Scrimshaw, N. S.; Béhar, M.; Pérez, C., y Viteri, F.: Nutritional problems of children in Central America and Panama, *Jour. Pediatrics*, 16:378-397, 1955. Problemas nutricionales en los niños de Centro Amé-

- rica y Panamá. *Bol. Of. San. Pan.*, 42:244-264, 1957.
- (9) Véghelyi, P. V.: Pancreatic function in different clinical conditions, *Acta Paediatrica*, 36:483-490, 1948.
- (10) González Valero, E.; García Reyes, J., y Gómez Mont, F.: Excreción de hormonas en la desnutrición. Comunicación preliminar, *Rev. Invest. Clin. México*, 2:179-192, 1950.
- (11) Paullada, J. J.: Alteraciones endócrinas en la desnutrición. I. Cuadro clínico. *Rev. Invest. Clin. México*, 7:29-53, 1955.
- (12) Richardson, H. B.: *Arch. Intern. Med.*, 68:1, 1939.
- (13) Siebenman, R. E.: Zur pathologischen Anatomie der Anorexia nervosa, *Schweiz. med. Wschr.*, 85: 530-537, 1955.
- (14) Wilson, R. R.: A case of anorexia nervosa with necropsy findings and a discussion of secondary hypopituitarism, *Jour. Clin. Path.*, 7:131-136, 1954.
- (15) Jelliffe, D. B.: *Infant Nutrition in the Subtropics and Tropics*, World Health Organization Monogr. Ser. No. 29, Geneva, 1955.
- (16) Scrimshaw, N. S.; Béhar, M.; Arroyave, G.; Viteri, F., y Tejada, C.: Characteristics of kwashiorkor (Síndrome Pluricarenal de la Infancia), *Federation Proc.*, 15:977-985, 1956. Características del Síndrome Pluricarenal de la Infancia (kwashiorkor), *Bol. Of. San. Pan.*, 41:274-286, 1956.
- (17) Autret, M., y Béhar, M.: Síndrome Policarenal Infantil (kwashiorkor) y su prevención en la América Central. FAO Estudios sobre Nutrición No. 13, Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, Roma, Italia, marzo, 1955.
- (18) Russfield, A. B.: The Endocrine System: The Adenohypophysis. En "Analytical Pathology", págs. 293-360, 1957. Ed. R. C. Mellors, Nueva York.
- (19) Mellgren, J.: Anterior pituitary in hyperfunction of adrenal cortex; anatomical study with special reference to syndroma Morgagni and notes on prostatic hypertrophy, *Acta path. et microbiol. Scandinav.*, (Suppl. 60), págs. 1-177, 1945.
- (20) Rasmussen, A. T.: Changes in the proportion of cell types in the anterior lobe of the human hypophysis during the first 19 years of life, *Amer. Jour. Anat.*, 86:75-89, 1950.
- (21) Currie, A. R., y Symington, T.: An attempt to correlate the histological changes in the anterior hypophysis and adrenal glands in various diseases in man. En "The Human Adrenal Cortex", Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, 8:396, 1955.
- (22) Uehlinger, E.: The adrenal and famine. En "The Human Adrenal Cortex", Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, 8:92, 1955.