

La distrofia adiposo genital o Síndrome de Frohlich: su contribución al establecimiento de la neuroendocrinología

Arturo Zárate* y Renata Saucedo

Unidad de Investigación de Endocrinología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 13 de junio de 2007

Aceptado: 14 de junio de 2007

RESUMEN

Hace casi un siglo Harvey Cushing llamó la atención médica mundial con motivo de un informe clínico consistente en el caso de obesidad e infantilismo sexual ocasionado por un tumor en la base del cráneo al cual se le dio el nombre de distrofia adiposo-genital o síndrome de Frohlich por haber sido quien lo describió por primera vez. El estudio de este síndrome permitió establecer la conexión entre la hipófisis y el hipotálamo que eran estructuras con funciones poco conocidas hasta ese momento. Así se fue gestando la neuroendocrinología clínica.

Palabras clave:
Distrofia adiposo-genital, Cushing, Frohlich, hipófisis

SUMMARY

A century has passed since Harvey Cushing presented a syndrome characterized by obesity and sexual infantilism, caused by a tumour located in the base of the brain, and named it as Adiposogenital dystrophy or Frohlich's syndrome, on the name of its discoverer. Further study of this syndrome contributed to establish the hormonal connection between the brain and the anterior pituitary, and then the concept of neuroendocrinology.

Key words:

Adiposogenital dystrophy, Cushing, Frohlich, pituitary

El año pasado se cumplieron 100 años desde que Harvey Cushing se presentó en el Congreso Anual de la American Neurological Association para impartir una conferencia en la que describió un nuevo síndrome clínico caracterizado por obesidad, infantilismo sexual, atrofia óptica con ceguera parcial que era ocasionado por un tumor en la base del cerebro que se extendía hasta la hipófisis.¹ Cuatro años antes, Cushing había operado a una persona por un tumor de la pituitaria que presentaba alteraciones en la visión y obesidad. Decidió entonces llevar a cabo una revisión de la literatura médica y encontró el informe de un caso de tumor hipofisario que se extendía hasta el tercer ventrículo cerebral en un paciente con obesidad y con escaso desarrollo sexual, descrito por un médico alemán de nombre Alfred Frohlich o "Froehlich". Este mismo cirujano había mencionado que algunos adenomas hipofisarios se podían manifestar con hipogonadismo y obesidad en lugar de la tradicional acromegalía. Con su característica honestidad, Cushing propuso llamar a este síndrome adiposo-genital con el epónimo de Frohlich.² Sin embargo, en la actualidad existen varios sinónimos del síndrome como son "síndrome de Babinski-Froehlich", "obesidad hipotalámica con hipogonadismo" y "síndrome de Launois-Cleret".

De esa manera se inició una prolongada relación profesional y personal entre Cushing y Frohlich. Poco tiempo antes de que se iniciara la Segunda Guerra Mundial a finales de los años 30 y bajo la persecución nazi a los judíos en Alemania, Cushing pidió a su consuegro el presidente Franklin D. Roosevelt su intervención para que Frohlich pudiera emigrar a los Estados Unidos de Norteamérica en 1940 y falleció poco después.

Dicha referencia, en 1906, al síndrome, reavivó en Cushing su interés por aclarar la función de la hipófisis que, hasta entonces, sólo se consideraba un "apéndice cerebral" (hypophysis cerebri). En ese tiempo la pituitaria era prácticamente inaccesible quirúrgicamente por lo que su estudio sólo se realizaba en cadáveres; en otras palabras era una estructura misteriosa. Las operaciones de la hipófisis eran peligrosas y difíciles por lo cual sólo se realizaban para extirpar tumores o quistes que aliviaban la cefalea y mejoraban la visión. En la mayor parte de las veces, la extirpación del tumor era parcial y no se contaba con técnicas anestésicas eficaces; el acceso a la silla turca sólo se conseguía a través del cráneo o por la nariz (transesfenoidal), pero con una alta mortalidad. Para continuar el estudio funcional de la hipófisis, Cushing designó

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Arturo Zárate. Unidad de Investigación de Endocrinología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, 06725 México, D.F., México. Tel. y fax: + 52 (55) 5588-7521. Correo electrónico: zaratre@att.net.mx

como responsable del proyecto a su colaborador Lewis Redford quien buscó mejorar la técnica quirúrgica para extirpar la hipófisis, utilizando experimentalmente perros.³ Llamó la atención que los animales que lograba sobrevivir a esta operación desarrollaban obesidad y pereza e indiferencia al sexo, lo que se podría considerar como el equivalente experimental del síndrome de Frohlich. Se encontró que en el laboratorio del fisiólogo Nicolae Paulescu (1869-1931) en Rumania se había desarrollado una exitosa técnica para la extirpación de la hipófisis en perros, por lo que se decidió buscar una colaboración destinada a mejorar la técnica quirúrgica. Como resultado de los estudios se demostró que la parte esencial de la hipófisis se encontraba en el lóbulo anterior y que la aparición de un tumor en este sitio se acompañaba de acromegalía; por otra parte una destrucción de esa región producía hipogonadismo.

En 1909, en la reunión de la American Medical Association en Atlantic City, New Jersey, USA, Harvey Cushing demostró que una producción excesiva de hormona de crecimiento por un adenoma hipofisario era la responsable de la aparición de acromegalía y acuñó el calificativo de hiperfuncionamiento del lóbulo anterior de la hipófisis; así mismo el síndrome de Frohlich fue considerado como un hipofuncionamiento hipofisario. Estos conceptos endocrinológicos aparecieron publicados en su monografía: "The Hypophysis cerebri: Clinical Aspects of Hyper and Hypopituitarism"; sin embargo, la teoría de Cushing tenía un error teórico ya que implicaba que la secreción hipofisaria regulaba al sistema nervioso autónomo mediante un flujo circulatorio dirigido al tercer ventrículo del cerebro; posteriormente se demostró que ocurre en sentido contrario. Es interesante recordar que en esta época su colaborador rumano Paulescu había informado que la inyección de extractos pancreáticos a perros previamente pancreatectomizados lograba reducir los niveles elevados de glucosa que se habían originado; es decir que Paulescu precedió a Frederick Banting en proponer que una hormona, a la que llamó secretina, era la responsable de controlar la concentración de glucosa.⁴

En 1912, Cushing publicó su libro "The Pituitary Body and its Disorders" y en esa época realizó implantes de tejido

pituitario en el lóbulo temporal de pacientes que habían sido sometidos a la extirpación de un adenoma de la hipófisis; sin embargo dichos implantes no restituían la deficiencia hipofisaria ni cuando se administraban por vía oral. En 1948, Geoffrey W. Harris demostró contundentemente que el lóbulo anterior de la hipófisis sólo se mantenía activo cuando existía una comunicación circulatoria directa con el hipotálamo y que este proveía los péptidos responsables para la función. En otras palabras, el hipotálamo regulaba y controlaba la hipófisis, lo cual es contrario a la propuesta de Cushing.⁵

Aunque el síndrome de Frohlich ha quedado como un recuerdo histórico que fue el único destello aportado por dicho investigador al mundo científico, tal observación indudablemente detonó los estudios posteriores que finalmente establecieron la interacción del cerebro con la pituitaria.^{6,7} En la actualidad este síndrome se define como un trastorno caracterizado esencialmente por obesidad e hipogonadismo hipogonadotrópico en adolescentes en la mayor parte hombres; aunque también se acepta que existe diabetes insípida, ceguera parcial y enanismo. La causa común del trastorno es un tumor que se localiza en el hipotálamo y/o la hipófisis; por ello se produce tanto el trastorno en el apetito como en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Es inquestionable que uno de los múltiples méritos de Cushing en el avance de la medicina fue divulgar la existencia del síndrome de Frohlich que acaba de celebrar su primer centenario.

Referencias

1. Fulton JF. Biography of Harvey Cushing. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1946.
2. Burgei B. The pioneer of clinical endocrinology: Alfred Frohlich. Orv Hetil 1971;34:2044-2047.
3. Bliss M. Harvey Cushing: A life in surgery. New York, Oxford, University Press 2005
4. Pavel I. The priority of NC Paulescu in the discovery of insulin. Academy of the Socialist Republic of Rumania. Bucharest, 1976.
5. Harris GW. Neural control of the pituitary gland. Physiol Rev 1948; 28:139-175.
6. Zárate A, Saucedo R, Hernández M. Cómo los estudios del proceso de la reproducción contribuyeron a la aparición de la neuroendocrinología. Ginec Obstet Mex 2006;74:383-338.
7. Zárate A Hernández M. Harvey Cushing y su faceta literaria. Acta Medica 2006;4:255-258.