

Adenoma corticotropo silente: reporte de caso

Silent corticotroph adenoma: case report

Gómez C¹, Taboada L².

¹Médica Internista-Endocrinóloga, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

²Médica Internista, Fellow en Endocrinología, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Autor de correspondencia: Lucía Beatriz Taboada Barrios

Correo electrónico: lb_taboada@javeriana.edu.co

Fecha de recepción: 10/10/2019

Fecha de aceptación: 22/10/2019

Resumen

Los adenoma corticotropos silentes son tumores hipofisarios de linaje corticotropo, que no se asocian con hallazgos bioquímicos o clínicos de hipercortisolismo. Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino de 35 años con antecedente de macroadenoma de hipófisis no funcional, quien fue diagnosticado en el 2007 y cuenta con una última patología de 2018, que confirma el adenoma corticotropo, más probablemente del subtipo densamente granulado. El paciente se sometió a cuatro procedimientos quirúrgicos y recibió radioterapia. Hay un resultado positivo para la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en inmunohistoquímica y se evidencia la elevación de esta en plasma; sin embargo, ante la ausencia de signos clínicos o bioquímicos de hipercortisolismo, se considera el diagnóstico de adenoma corticotropo silente. El tumor ha presentado un comportamiento agresivo, es invasor a estructuras vecinas y en la última patología se evidencia una alta proliferación. Se realiza una revisión de las características de esta variante histológica y las opciones terapéuticas disponibles.

Palabras clave: neoplasias hipofisarias, adenoma hipofisario secretor de ACTH, enfermedades de la hipófisis, radioterapia, temozolomida.

Abstract

Silent corticotroph adenomas are pituitary tumors of corticotroph lineage that are not associated with biochemical or clinical findings of hypercortisolism. We present the case of a 35-year-old male patient with a history of a non-functional pituitary macroadenoma initially diagnosed in 2007 and with the

last pathology of 2018 confirming a corticotroph adenoma most likely of the densely granulated subtype. The patient has undergone 4 surgical procedures and received radiotherapy. There is positivity for ACTH in immunohistochemistry and elevation of ACTH in plasma, however, in the absence of clinical or biochemical signs of hypercortisolism, a diagnosis of a silent corticotroph adenoma was considered. The tumor has exhibited an aggressive behavior during follow-up, with invasion to surrounding structures and in the last pathology there is evidence of high proliferation. A review of the characteristics of this histological variant and the available therapeutic options is done.

Keywords: Pituitary neoplasms, ACTH-secreting pituitary adenoma, Pituitary Diseases, radiotherapy, temozolomide.

Introducción

Se denominan *adenomas hipofisarios clínicamente no funcionales* a aquellos que no se asocian con un síndrome de hipersecreción hormonal y que se manifiestan usualmente por síntomas compresivos o hipopituitarismo(1). Aunque estos tumores pueden ser positivos para hormonas o factores de transcripción en la inmunohistoquímica, no producen los síntomas clínicos esperados(2). Todos los tipos de tumores hormonalmente activos pueden tener su contraparte silente y el estado funcional puede cambiar durante el curso de la enfermedad(3).

Los adenoma corticotropos silentes son tumores hipofisarios de linaje corticotropo, que no se asocian con hallazgos bioquímicos o clínicos de hipercortisolismo(4, 5). Se ha estimado una prevalencia de 3 % del total de los adenomas hipofisarios(4) y hasta de 16 % del total de tumores no funcionales si se realiza una marcación hormonal y de factores de transcripción completa en la inmunohistoquímica(3). Estos tumores se asocian frecuentemente con una invasión de senos cavernosos y altas tasas de recurrencia(5, 6).

Se presenta el caso de un paciente con adenoma corticotropo clínicamente silente, con una marcación para ACTH en inmunohistoquímica y una elevación de esta en plasma, el cual ha presentado un comportamiento agresivo. Se realiza una revisión de las características de esta variante histológica y las opciones terapéuticas disponibles.

Presentación del caso

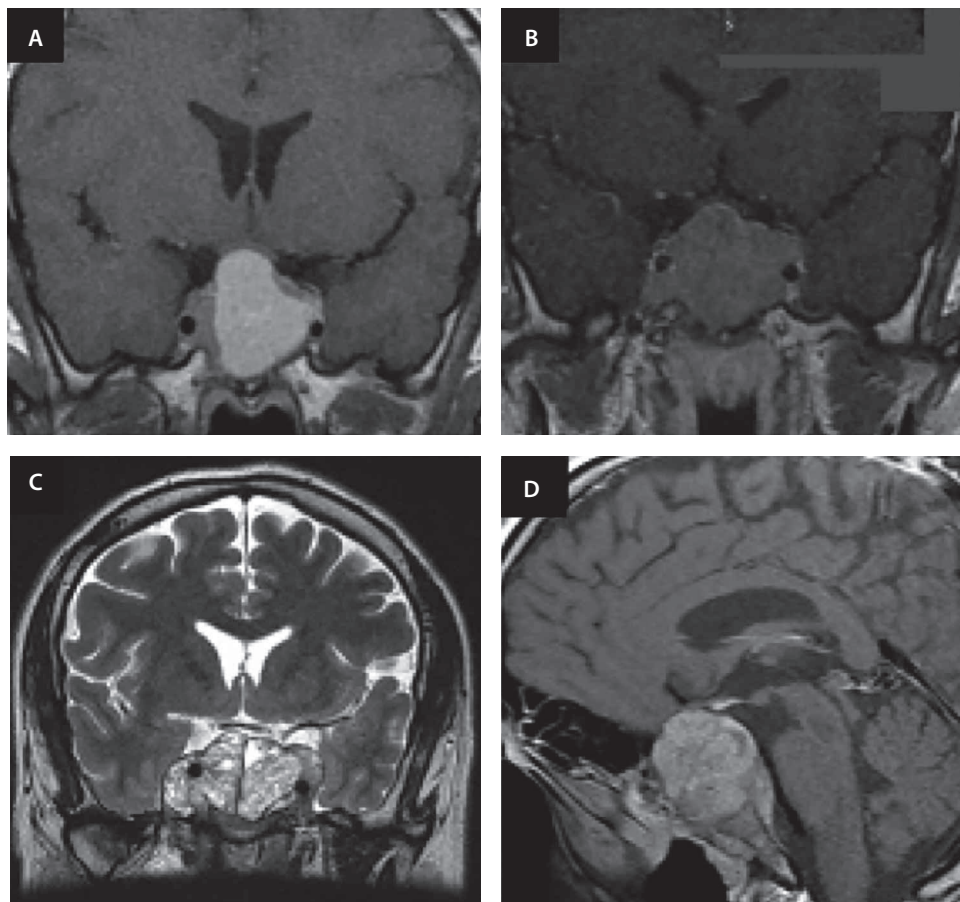
Paciente de sexo masculino de 35 años, quien fue remitido a endocrinología en febrero de 2019 por el área de neurocirugía para una consulta sobre ACTH elevada y estudio de posible hipercortisolismo asociado con un tumor hipofisario. El cuadro clínico inició en 2007, con cefalea persistente y diplopía. Se documentó un macroadenoma hipofisario de 35 mm con componente quístico, compromiso del seno cavernoso derecho y en contacto con el quiasma (**Figura 1A**).

El paciente fue llevado a resección transesfenoidal y la patología fue compatible con un adenoma hipofisario no funcional, con inmunohistoquímica negativa para ACTH, hormona del crecimiento (GH), hormona estimulante de la tiroides (TSH) y prolactina. En 2008 reapareció la cefalea y

se evidenció crecimiento tumoral con compromiso de ambos senos cavernosos (**Figura 1B**). Luego, fue llevado a una segunda resección transesfenoidal, con patología compatible con adenoma cromóforo de hipófisis, inmunohistoquímica con ACTH focalmente reactiva y negativa para el resto de las hormonas (Ki67: 1 %). Hasta este momento no se documenta hiperproducción hormonal y no tiene requerimiento de terapia de suplencia hormonal.

En 2011 se documentó nuevo crecimiento tumoral, con ocupación de la cisterna supraselar, infiltración del tallo hipofisario y del hipotálamo, compresión del quiasma, infiltración de los senos cavernosos y senos esfenoidales que alcanza la nasofaringe y se evidenció ocupación de la cisterna prepontina (**Figuras 1C y 1D**).

Figura 1. A. Resonancia magnética (RM) inicial (2007), corte coronal secuencia T1: macroadenoma hipofisario de 35 mm, componente quístico con alto contenido proteínico y restos hemáticos en su interior, compromiso del seno cavernoso derecho y efecto compresivo sobre el seno cavernoso izquierdo, contacta con el quiasma y rechaza los nervios ópticos en sentido superior. B. RM (2008), corte coronal secuencia T1 contrastado: masa selar y supraselar lobulada, heterogénea, con un compromiso de ambos senos cavernosos. C y D. RM (2011), corte coronal secuencia T2 y corte sagital secuencia T1 contrastado: macroadenoma hipofisario que ocupa la cisterna supraselar, infiltra el tallo hipofisario y el hipotálamo, comprime el quiasma, infiltra los senos cavernosos, invade los senos esfenoidales e incluso alcanza la nasofaringe y ocupa la cisterna prepontina.



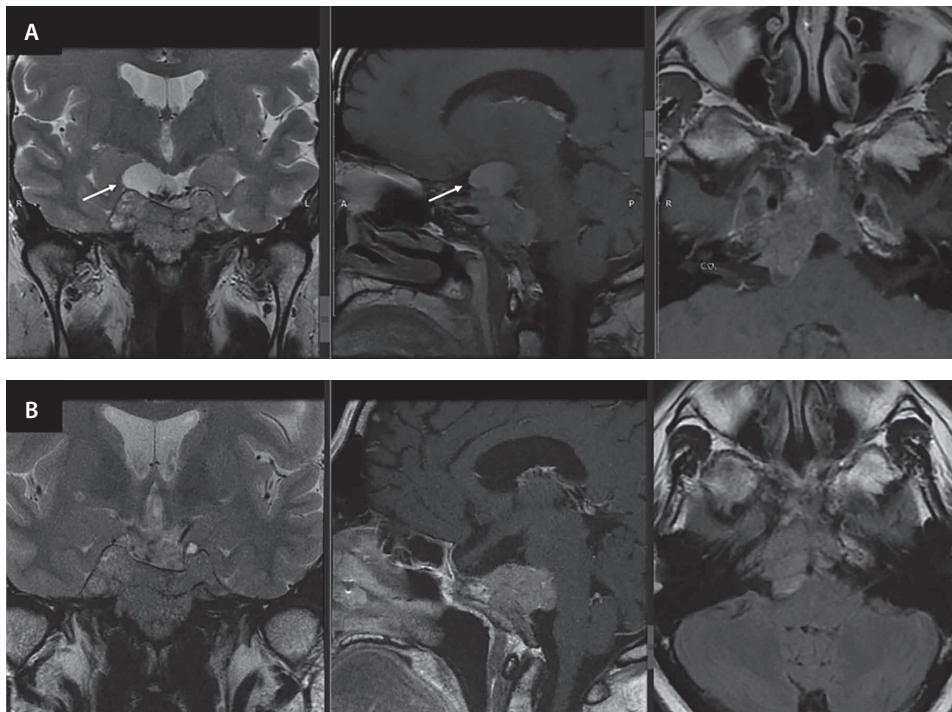
En 2011 el paciente tuvo el siguiente perfil hormonal (sin suplencia): cortisol a. m. de 19,3 $\mu\text{g/dL}$, GH menor de 0,05 ng/mL, prolactina de 13,7 ng/mL, TSH de 0,55 uUI/mL y T4 total de 6,72 $\mu\text{g/dL}$ (4-12,5). Fue llevado a una tercera resección, y la patología mostró adenoma hipofisario con atipia nuclear leve a moderada, necrosis ausente, actividad mitótica: 1 en 10 campos de alto poder, sin datos de inmunohistoquímica. En el período posoperatorio presentó hipopituitarismo con hipocortisolismo, hipotiroidismo e hipogonadismo; en ese momento se inició suplencia hormonal. El perfil hormonal fue el siguiente: cortisol a. m. de 4,2 $\mu\text{g/dL}$ (antes de iniciar la suplencia) y una primera ACTH en 128,7 pg/mL (0-60). En el 2011 recibió radioterapia fraccionada en silla turca (48,6 Gy).

Hasta 2016 la lesión permaneció estable. En 2017 el paciente refirió nuevamente diplopía; y las imágenes evidenciaron un quiste dependiente de la masa con un alto contenido proteico o hemorrágico (nuevo hallazgo), compromiso de los senos cavernosos y un marcado crecimiento hacia el área pos-

terior (cisterna, ángulo pontocerebeloso y efecto compresivo sobre el puente en el lado derecho) (**Figura 2A**).

En 2018 el paciente se sometió a una cuarta cirugía, en la que se le realizó la resección del quiste dependiente de la masa, con lo que mejoró la diplopía (imagen postoperatoria) (**Figura 2B**). El resultado de la patología fue compatible con un tumor neuroendocrino hipofisario - adenoma hipofisario productor (ACTH), de subtipo no definido, con alta actividad proliferativa y recidivante. La inmunohistoquímica evidenció reactividad citoplasmática intensa para la ACTH en un patrón difuso citoplasmático; no hubo reactividad para prolactina, LH, FSH, TSH y GH (Ki67: 6 %); reactividad intensa para la citoqueratina CAM 5,2 tuvo un patrón difuso. Con base en estos hallazgos, se favoreció un subtipo densamente granulado. En 2018, bajo suplencia con prednisolona, tuvo los siguientes paracrínicos: ACTH de 173 pg/mL, cortisol orina 24 h de 113,56 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (quimioluminiscencia [QML]: 4,3-176) y somatomedina C de 117,2 ng/mL (83-241). En el 2019, la ACTH fue de 143,7 pg/mL y 171,3 pg/mL.

Figura 2. A. RM (2017), corte coronal secuencia T2, corte sagital secuencia T1 contrastado, corte axial secuencia T1 contrastado: quiste dependiente de la masa, con alto contenido proteico o hemorrágico (flecha), compromiso de los senos cavernosos; crecimiento marcado hacia el área posterior (cisterna, ángulo pontocerebeloso y efecto compresivo sobre el puente en el lado derecho). B. RM (2018), corte coronal secuencia T2, corte sagital secuencia T1 contrastado, corte axial secuencia FLAIR: Sin evidencia del quiste en el corte coronal (mejoría de los síntomas oculares), mayor compromiso del puente (corte sagital) y mayor compromiso hacia la fosa posterior (corte axial).



Tras la cuarta intervención y ante la presencia de ACTH elevada en plasma –la cual fue documentada en múltiples ocasiones–, así como la marcación tumoral positiva para ACTH, el paciente fue remitido a nuestro servicio para evaluar la presencia o no de hipercortisolismo asociado. Al momento de la valoración, refería únicamente vértigo intermitente. Venía recibiendo 5 mg prednisolona por día, levotiroxina y testosterona.

Durante la evaluación no se encontró clínica sugestiva de hipercortisolismo o acromegalia, sin hiperpigmentación; signos vitales y peso normales. Se presentó en junta médica y se consideró el diagnóstico de adenoma corticotropo silente dada la ausencia de signos clínicos o bioquímicos de hipercortisolismo a pesar de la elevación de la ACTH en plasma. Además, teniendo en cuenta el comportamiento agresivo del tumor durante el seguimiento, la invasión documentada en RM y la evidencia de alta proliferación en la última patología (Ki67 del 6 %), se consideró que el paciente se beneficiaba de un manejo integral multidisciplinario, que incluya la valoración por oncología para definir el inicio del tratamiento con temozolamida, valoración por radioterapia para evaluar la pertinencia de una nueva irradiación y el seguimiento conjunto con neurocirugía.

Discusión

En 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una nueva clasificación para los tumores hipofisarios. En esta, los tumores que se venían clasificando de acuerdo con la inmunohistoquímica hormonal y denominados clásicamente como “tumores productores de...”, pasaron a clasificarse con base en el linaje celular, teniendo en cuenta la inmunohistoquímica, tanto para hormonas como para factores de transcripción. En esta clasificación se identifican variantes morfológicas de comportamiento agresivo, se pueden incluir biomarcadores predictivos de respuesta a terapia y, aunque persiste el uso de marcadores de proliferación, no se recomienda el término *atípico* (7, 8). Tanto el índice de proliferación del tumor y la invasión documentada en la RM se han identificado como factores de mal pronóstico para recurrencia (9, 10).

Los adenomas corticotropos son tumores hipofisarios que presentan una marcación positiva para ACTH o Tpit en la inmunohistoquímica que confirman el linaje corticotropo. Estos pueden ser densamente granulados (tipo 1), escasamente granulados (tipo 2) o adenomas de células de Crooke. Independientemente de la morfología, el adenoma corticotropo silente ha sido reconocido como un subtipo histológico con comportamiento clínico agresivo, dada su tendencia al crecimiento invasivo, apoplejías y recurrencias (11).

Teniendo en cuenta los hallazgos de la última patología del paciente, se confirmó el linaje corticotropo del tumor, clínicamente silente por la ausencia de hipercortisolismo clínico. Hay presencia de una alta proliferación por el Ki67,

lo que en conjunto con la invasión documentada en RM confieren un mayor riesgo de recurrencias, tal como lo ha venido presentado el paciente.

Histológicamente, el adenoma corticotropo silente se caracteriza por la ausencia de cambios hialinos de Crooke en los corticotropos normales, lo que usualmente ocurre en presencia de exceso de cortisol; puede presentarse como totalmente silente (ausencia de elevación de ACTH en sangre) o clínicamente silente (presencia de ACTH elevada sin los síntomas típicos); y puede corresponder hasta el 20 % de todos los corticotropos (3, 4, 6). Este se asocia frecuentemente con la invasión de los senos cavernosos, presencia de componentes quísticos o hemorrágicos en RM, altas tasa de recurrencia y de hipopituitarismo pre y posoperatorio (4).

Estos hallazgos se asemejan a lo encontrado en nuestro paciente, como es el caso de la presencia de ACTH elevada en ausencia de signos clínicos de hipercortisolismo, la invasión local a estructuras circundantes, la presencia de componentes quísticos y hemorrágicos y múltiples recurrencias durante el seguimiento.

Existen diversas teorías para explicar la ausencia de las manifestaciones clínicas. Se ha propuesto que estos tumores pueden originarse de células de la *pars* intermedia de la hipófisis productoras de proopiomelanocortina (POMC) y con baja capacidad de secreción de ACTH. Incluso, en pacientes que cursan con niveles de ACTH elevados, la ausencia de síntomas se podría explicar por una secreción de ACTH anómala (de alto peso molecular) que compite con la ACTH normal a nivel del receptor; por un procesamiento postraslacional disminuido de POMC en ACTH madura y biológicamente activa; e incluso por la detección simultánea de POMC por algunos inmunoensayos para ACTH (3, 4).

Teniendo en cuenta la baja frecuencia de los tumores no funcionales clínicamente agresivos, los datos de estudios controlados son escasos. Se recomienda el manejo por un equipo multidisciplinario experto y la disponibilidad de un análisis histopatológico completo, que incluya marcadores de proliferación para una correcta clasificación (12). El tratamiento primario recomendado es la cirugía y, en caso de recurrencias/crecimiento, se debe considerar la radioterapia o la reintervención quirúrgica, especialmente en casos de síntomas compresivos; no obstante, dependiendo del caso, las preferencias del paciente, la morbilidad y los beneficios esperados, se debe individualizar la terapia (13, 14).

Dado el comportamiento agresivo de la lesión y los múltiples manejos brindados previamente, se planteó la posibilidad de valoración por oncología para iniciar terapia con temozolomida.

La monoterapia con temozolomida (TMZ) se recomienda para el manejo de tumores agresivos que no han respondido a las terapias estándar (12). El medicamento es un agente alquilante oral que produce daño al ADN al adicionar un grupo

metilo a la base guanina. La enzima O⁶-metilguanina-DNA-metiltransferasa (MGMT) remueve el grupo metilo de la base y repara el daño potencial causado por la TMZ, por lo que se ha descrito, en glioblastomas, una correlación entre la baja expresión de la MGMT y una mejor respuesta a la TMZ. Sin embargo, se debe anotar que hay múltiples mecanismos involucrados en la reparación de los daños por TMZ⁽¹⁵⁾.

La experiencia con el uso de TMZ en tumores hipofisarios es escasa y se limita a series de casos en las que se informan respuestas variables, pero alcanzando un curso estable de la enfermedad o una respuesta parcial o completa en más de la mitad de los casos reportados⁽¹⁶⁾. Aún no hay claridad sobre la expresión de la MGMT y la respuesta al tratamiento en estos tumores; incluso, estudios pequeños no han mostrado correlación alguna entre la metilación del promotor del gen, expresi

ón de MGMT y la respuesta al tratamiento con TMZ⁽¹⁷⁾; sin embargo, la evidencia es limitada.

Conclusión

Casos como el de nuestro paciente deben ser manejados por un equipo multidisciplinario en el que se involucren neurocirugía, endocrinología, neuroradiología, patología, radioterapia y oncología de manera conjunta⁽¹²⁾.

Financiación

No se recibió financiación externa para esta publicación.

Conflictos de interés

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

- Mercado M, Melgar V, Salame L, Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64(7):384-95.
- Mayson SE, Snyder PJ. Silent (clinically nonfunctioning) pituitary adenomas. *J Neurooncol*. 2014;117(3):429-36.
- Drummond J, Roncaroli F, Grossman AB, Korbonits M. Clinical and Pathological Aspects of Silent Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2473-89.
- Ben-Shlomo A, Cooper O. Silent corticotroph adenomas. *Pituitary*. 2018;21(2):183-93.
- Cooper O. Silent corticotroph adenomas. *Pituitary*. 2015;18(2):225-31.
- Langlois F, Lim DST, Yedinak CG, Cetas I, McCartney S, Cetas J, et al. Predictors of silent corticotroph adenoma recurrence; a large retrospective single center study and systematic literature review. *Pituitary*. 2018;21(1):32-40.
- Osamura R. Pathology of Pituitary Tumors Update: World Health Organization New Classification 2017. *AJSP: Reviews & Reports*. 2017;22(4):189-95.
- Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2017;28(3):228-43.
- Lelotte J, Mourin A, Fomekong E, Michotte A, Raftopoulos C, Maiter D. Both invasiveness and proliferation criteria predict recurrence of non-functioning pituitary macroadenomas after surgery: a retrospective analysis of a monocentric cohort of 120 patients. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(3):237-46.
- Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Viennet G, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2013;126(1):123-35.
- Manojlovic-Gacic E, Engström BE, Casar-Borota O. Histopathological classification of non-functioning pituitary neuroendocrine tumors. *Pituitary*. 2018;21(2):119-29.
- Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(1):G1-24.
- Chatzellis E, Alexandraki KI, Androulakis II, Kaltsas G. Aggressive pituitary tumors. *Neuroendocrinology*. 2015;101(2):87-104.
- Delgado-López PD, Pi-Barrio J, Dueñas-Polo MT, Pascual-Llorente M, Gordón-Bolaños MC. Recurrent non-functioning pituitary adenomas: a review on the new pathological classification, management guidelines and treatment options. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2018;20(10):1233-45.
- Syro LV, Rotondo F, Camargo M, Ortiz LD, Serna CA, Kovacs K. Temozolomide and Pituitary Tumors: Current Understanding, Unresolved Issues, and Future Directions. *Front Endocrinol*. 2018;9:318.
- Halevy C, Whitelaw BC. How effective is temozolomide for treating pituitary tumours and when should it be used? *Pituitary*. 2017;20(2):261-6.
- Bush ZM, Longtine JA, Cunningham T, Schiff D, Jane JA, Vance ML, et al. Temozolomide Treatment for Aggressive Pituitary Tumors: Correlation of Clinical Outcome with O⁶-Methylguanine Methyltransferase (MGMT) Promoter Methylation and Expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):E280-90.