

CARTA CIENTÍFICA

Enfermedad de Cushing debida a un oncocitoma hipofisario: reporte de un caso y revisión de la literatura



Cushing's disease due to pituitary oncocytoma: A case study and a review of the literature

El oncocitoma de células fusiformes (*spindle cell oncocytoma* [SCO]) es una neoplasia de bajo grado de la región sellar descrita originalmente por Roncaroli et al.¹ en 2002. Se trata de un tumor raro con una incidencia del 0,1 al 0,4% de los tumores sellares, con una media de edad al diagnóstico en torno a 60 años, sin diferencias en cuanto al sexo²⁻⁴. En la cuarta edición de la clasificación de tumores endocrinológicos de la Organización Mundial de la Salud (EN-WHO2017)² se incluye como tumor no neuroendocrinológico de la glándula pituitaria, dentro de un raro grupo de tumores definidos por la positividad a la tinción inmunohistoquímica para *thyroid transcription factor-1* (TTF-1), en el que se incluye también el pituitocoma, el tumor de células glandulares y el ependimoma sellar. Actualmente se cuestiona la relevancia de distinguir entre estos subtipos tumorales, ya que se presentan con heterogeneidad histológica y características que frecuentemente se superponen². La expresión constitutiva de TTF-1 en estos tumores apunta hacia un origen pituitario común, descartando la hipótesis inicial de que el SCO se originaba a partir de células foliculoteladas, que son negativas para TTF-1^{2,3}. Actualmente se considera que se origina a partir de la proliferación de oncopituitocitos de la adenohipófisis², a pesar de que se ha planteado el origen en células pluripotenciales^{4,5}. Hasta la fecha se han reportado menos de 40 casos de SCO hipofisarios en la literatura³. A pesar de su condición como tumores no endocrinológicos, se han descrito al menos 3 casos de SCO que se presentaron con clínica de sobreproducción hormonal por el tumor⁶⁻⁸. Presentamos el caso de una enfermedad de Cushing producida por un oncocitoma adenohipofisario.

Se trata de una mujer de 69 años, sin hábitos tóxicos y con antecedentes patológicos de hipertensión arterial con cardiopatía hipertensiva leve tratada con 3 fármacos antihipertensivos, y osteoporosis sin fracturas patológicas previas. En agosto de 2017 la paciente fue remitida al servicio de Endocrinología y Nutrición para el cribado de síndrome de Cushing ante el aumento significativo de peso, con

empeoramiento del control de la presión arterial y empeoramiento de la osteoporosis. Se descartó el uso de corticoides exógenos. En la exploración física destacaba redistribución de la grasa corporal con obesidad central y pérdida de masa muscular en extremidades, debilidad de la musculatura proximal, cara de luna llena y giba, e hirsutismo. El índice de masa corporal era de 30,9 kg/m². Presentaba piel fina pero sin estrias violáceas. En la bioquímica básica se detectó hipernatremia moderada (Na 148-151 mmol/l) con hipokaliemia (K 3,25 mmol/l) y alcalosis metabólica (pH 7,48; HCO₃⁻ 31 mmol/l) como hallazgos destacables. La evaluación hormonal reveló una cortisoluria en orina de 24 h elevada a 253 μg/24 h (rango normal de 12,8 a 82,5 μg/24 h), elevación del cortisol basal a las 8 h a 25,8 μg/dl (rango normal de 4,3 a 22,4 μg/dl), y dos determinaciones de cortisol salival nocturno (a las 23 h) que resultaron elevadas: 7,87 y 13,93 ng/ml, respectivamente (rango normal < 1,00 ng/ml). En este contexto de hipercortisolismo se halló un valor de ACTH de 31 pg/ml (valor normal de 5 a 46 pg/ml), confirmando el diagnóstico de hipercortisolismo ACTH dependiente. En la resonancia magnética se detectó una imagen nodular de 5 mm en la zona posterior derecha de la adenohipófisis. El cateterismo de senos petrosos inferiores con estimulación con CRH mostró una lateralización a la derecha de la secreción de ACTH, confirmando el origen pituitario del síndrome de Cushing (ACTH en vena periférica: 7 pg/ml a los 0 min, 22 pg/ml a los 3 min, 27 pg/ml a los 5 min, 24 pg/ml a los 10 min; ACTH en seno petroso derecho: 23 pg/ml a los 0 min, 509 pg/ml a los 3 min, 529 pg/ml a los 5 min, 285 pg/ml a los 10 min; ACTH en seno petroso izquierdo: 9 pg/ml a los 0 min, 458 pg/ml a los 3 min, 295 pg/ml a los 5 min, 128 pg/ml a los 10 min). El tumor hipofisario se resecó por vía transesfenoidal, sin incidencias. El estudio anatomopatológico (fig. 1) describió cambios oncocíticos, que fueron confirmados mediante microscopía electrónica. Las tinciones inmunohistoquímicas fueron positivas para ACTH y GH, pero no para FSH, LH, TSH ni prolactina. Un año tras la resección quirúrgica del tumor la paciente presentaba insuficiencia adrenal central (ACTH 6 pg/ml, cortisol 0,9 μg/dl) tratada con hidrocortisona a dosis sustitutivas, sin déficits en el resto de hormonas hipofisarias. La paciente presentó una correcta evolución clínica, con pérdida de peso de 68,7 kg a 64 kg, y mejoría del control de la presión arterial, pudiéndose retirar uno de los 3 fármacos antihipertensivos. En la resonancia magnética al año de la intervención no se identificaron evidencias de lesiones hipofisarias, describiéndose

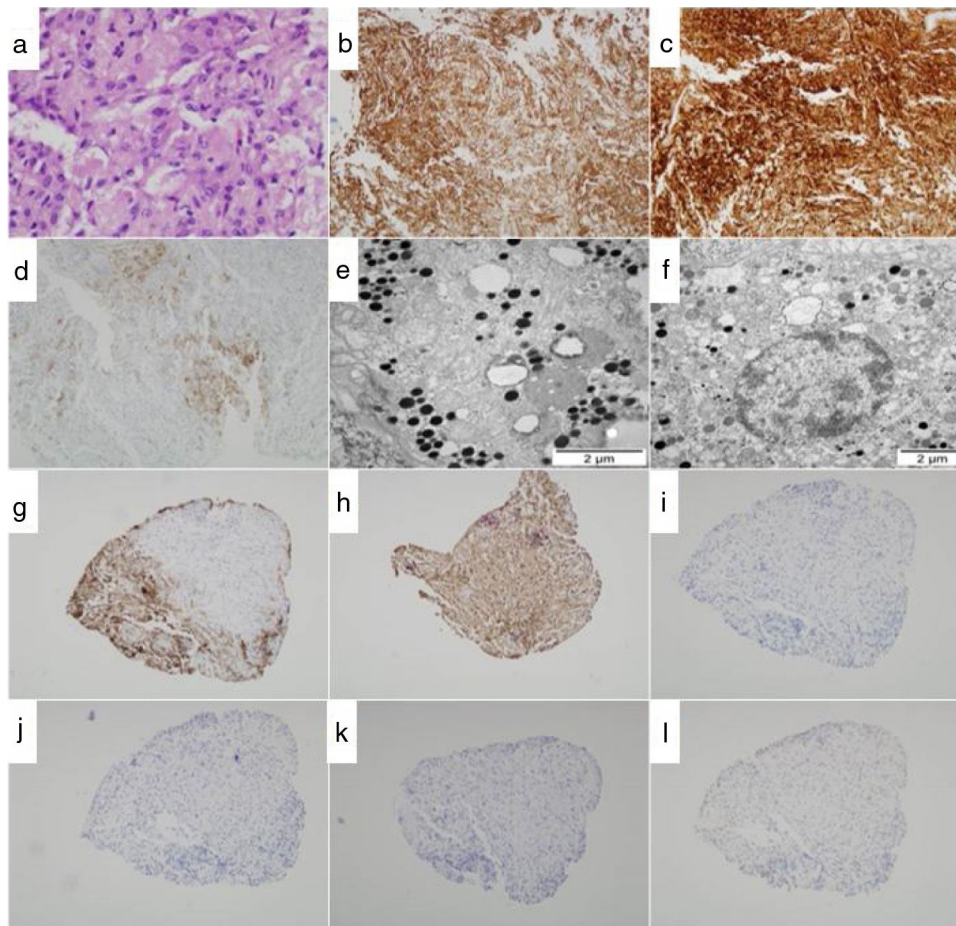


Figura 1 Estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico del tumor hipofisario (cortes consecutivos). a) Microestructura del SCO basada en células con cambios oncocíticos con abundante citoplasma eosinofílico (HE, $\times 29$). b-d) Tinciones inmunohistoquímicas: b, vimentina; c, proteína S-100; d, EMA ($\times 10$). La inmunohistoquímica fue negativa para CD34, proteína glial, desmina y C-kit (no se muestra). e-f) Estudio ultraestructural mediante microscopía electrónica. Se observan células oncocíticas con abundantes gránulos secretorios y mitocondrias. Magnificación: $\times 10.500$ (f), $\times 13.500$ (e). g-l) Inmunoperfil: g, ACTH; h, GH; i, FSH; j, LH; k, TSH; l, prolactina ($\times 2,5$).

solamente la existencia de cambios posquirúrgicos en el seno esfenoidal.

A pesar de su definición como tumores no-neuroendocrinológicos, se han descrito al menos 3 casos más en la literatura de SCO presentados con sobreproducción hormonal. Un caso reportó un SCO, diagnosticado mediante microscopía electrónica, en una mujer de 19 años con hiperprolactinemia, déficit de GH y clínica de hipotiroidismo, y que recidivó tras la cirugía en forma de enfermedad de Cushing⁶. No se dispone de estudio inmunohistoquímico hormonal de la pieza quirúrgica en este caso. Posteriormente se reportó el caso de un SCO en una mujer de 24 años con clínica de amenorrea y galactorrea atribuida a la secreción de prolactina por el tumor, con tinción positiva para prolactina en el estudio anatomopatológico⁷. Más recientemente se publicó el caso de una mujer de 19 años con enfermedad de Cushing debida a la sobreproducción de ACTH por un SCO, comprobada también mediante estudio inmunohistoquímico⁸. Cabe destacar que los dos primeros casos citados fueron publicados en 1978 y 1980, respectivamente, por lo que el abordaje diagnóstico y terapéutico, así como las técnicas de evaluación anatomopatológica, no son comparables con las técnicas actuales. Así mismo, en

nuestro caso tampoco fue posible la realización de la tinción inmunohistoquímica para TTF-1 por falta de tejido tumoral almacenado. Además, no se puede descartar en ninguno de los casos la posible coexistencia de un microtumor hipofisario productor de ACTH que no hubiera llegado a ser diagnosticado en el análisis anatomopatológico.

Dicha sobreproducción hormonal en algunos de los casos de SCO adenohipofisarios apoya la hipótesis que sugiere su origen en células pluripotenciales capaces de adquirir un fenotipo mesenquimal o neurosecretor durante el proceso de diferenciación⁵, siendo posible que los oncocitos adquieran la capacidad de sintetizar hormonas. Así pues, se pone de manifiesto la importancia de reportar todos los casos de SCO con sobreproducción hormonal y la necesidad de estudios dirigidos sobre el origen celular de los SCO, a día de hoy aún desconocido.

Bibliografía

1. Roncaroli F, Scheithauer BW, Cenacchi G, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, et al. 'Spindle cell oncocytoma' of the adenohypophysis: A tumor of folliculostellate cells? *Am J Surg Pathol*. 2002;26:1048–55.

2. Shibuya M. Welcoming the new WHO classification of pituitary tumors 2017: Revolution in TTF-1-positive posterior pituitary tumors. *Brain Tumor Pathol.* 2018;35:62–70.
3. Sali A, Epari S, Tampi C, Goel A. Spindle cell oncocyoma of adenohypophysis: Review of literature and report of another recurrent case. *Neuropathology.* 2017;37:535–43.
4. Sosa S, Danilowicz K, Abbati SG, Sevlever G. Oncocitoma fusocelular hipofisario. *Medicina (Buenos Aires).* 2018;78:33–6.
5. Vajtai I, Sahli R, Kappeler A. Spindle cell oncocyoma of the adenohypophysis: Report of a case with a 16-year follow-up. *Pathol Res Pract.* 2006;202:745–50.
6. Gjerris A, Lindholm J, Riishede J. Pituitary oncocytic tumor with Cushing's disease. *Cancer.* 1978;42:1818–22.
7. Kalyanaman UP, Halmi NS, Elwood PW. Prolactin-secreting pituitary oncocyoma with galactorrhea-amenorrhea syndrome. *Cancer.* 1980;46:1584–9.
8. Garg M, Bharwaj R, Pathak H, Kharb S, Gundgurthi A, Pandit A, et al. Pituitary oncocyoma presenting as Cushing's disease. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17:759.

Sílvia Ballesta^{a,*}, Juan José Chillarón^a,
Francisco Alameda^b, Jesús Lafuente^c y María José Carrera^a

^a *Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Barcelona, España*

^b *Departamento de Anatomía Patológica, Hospital del Mar, Barcelona, España*

^c *Departamento de Neurocirugía, Hospital del Mar, Barcelona, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: silvia.ballesta@gmail.com (S. Ballesta).