

4. Dynkevich Y, Rother KI, Whitford I, Qureshi S, Galiveeti S, Szulc AL, et al. Tumors IGF-2, and hypoglycemia: insights from the clinic, the laboratory, and the historical archive. *Endocr Rev*. 2013;34:798–826.
5. Fukuda I, Asai A, Nagamine T, Harada T, Tanimura-Inagaki K, Hizuka N, et al. Levels of glucose-regulatory hormones in patients with non-islet cell tumor hypoglycemia: including a review of the literature. *Endocr J*. 2017;64:719–26.
6. Baldi GG, Stacchiotti S, Mauro V, Dei Tos AP, Gronchi A, Pastorino U, et al. Solitary fibrous tumor of all sites: outcome of late recurrences in 14 patients. *Clin Sarcoma Res*. 2013;3:4.
7. Thway K, Ng W, Noujaim J, Jones RL, Fisher C. The current status of solitary fibrous tumor: diagnostic features, variants, and genetics. *Int J Surg Pathol*. 2016;24:281–92.
8. Vogels RJC, Vlenterie M, Versleijen-Jonkers YMH, Ruijter E, Bekers EM, Verdijk MAJ, et al. Solitary fibrous tumor – clinicopathologic, immunohistochemical and molecular analysis of 28 cases. *Diagn Pathol*. 2014;9:224.
9. Robinson DR, Wu Y-M, Kalyana-Sundaram S, Cao X, Lonigro RJ, Sung Y-S, et al. Identification of recurrent NAB2-STAT6 gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing. *Nat Genet*. 2013;45:180–5.
10. Kawai S, Ariyasu H, Uraki S, Takeshima K, Morita S, Inaba H, et al. Imbalanced expression of IGF2 and PCSK4 is associated with overproduction of big IGF2 in SFT with NICTH: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:2728–34.

Roberto Sierra-Poyatos*, Jersey Cárdenas-Salas, Maite Ortega-Juaristi, Clotilde Vázquez-Martínez

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain

*Corresponding author.

E-mail address: roberto.sierra@quironsalud.es (R. Sierra-Poyatos).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.07.008>
2530-0164/

© 2020 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Doble tumor hipofisario corticotropo-tumor de células granulares: una asociación muy infrecuente



Concurrent corticotroph pituitary tumor and granular cell tumor: A very uncommon association

Sr. Editor:

El tumor de células granulares (TCG) pertenece al grupo de tumores de la hipófisis posterior (clasificación de la WHO de 2017)¹. Son tumores poco frecuentes, con la característica común de tener inmunohistoquímica positiva para el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1), proteína S-100 y vimentina. La coexistencia con adenomas hipofisarios funcionantes es excepcional, con muy pocos casos descritos hasta la fecha². Describimos el caso clínico de una mujer con un TCG de hipófisis posterior asociado a una enfermedad de Cushing.

Mujer nacida en 1954 con historia de hipertensión arterial esencial, diabetes mellitus tipo 2 y meningioma frontal derecho. En 2014 se diagnosticó de síndrome de Cushing a raíz de cambios en el fenotipo facial, hipotrofia muscular, aumento del perímetro abdominal, hematomas espontáneos y fracturas costales. No presentaba estrías. Su perímetro abdominal era de 101 cm, peso 60,9 kg, talla 154 cm y presión arterial 165/88 mmHg. El estudio funcional bioquímico sugirió un hipercortisolismo endógeno de origen hipofisario [cortisol libre urinario (CLU) 318 µg/g creatinina (Cr) (normal 10-100 µg/g Cr)]. Sin embargo, la resonancia hipofisaria fue normal. Un cateterismo de senos petrosos confirmó el origen hipofisario del hipercortisolismo. Se decidió realizar una hemihipofisectomía endoscópica endonasal en mayo de 2016. Durante el acto quirúrgico se observó una hipófisis nor-

mal, pero con una zona posterolateral fibrosa sospechosa, que se resecó. El estudio anatomopatológico informó de la presencia de glándula hipofisaria normal en uno de los bloques. En el otro, se observó la presencia de un tumor fibrilar compuesto de células fusiformes, epiteloideas y granulares, positivas para proteína S-100 y TTF-1, compatible con TCG. Se observaron en su interior nidos de células positivas para sinaptofisina y ACTH, concordantes con un corticotropinoma (fig. 1).

La cirugía no fue curativa (CLU 311,6 µg/g Cr a los 2 meses de la intervención), por lo que se decidió tratamiento con radioterapia estereotáxica fraccionada (dosis acumulada de 51 Gy en 28 sesiones) y se inició ketoconazol adyuvante (800 mg cada 24 h) en julio de 2016. Pese a las dosis altas de ketoconazol no se consiguió normalizar las concentraciones de cortisol libre en orina, por lo que se sustituyó ketoconazol por pasireótida 20 mg cada 28 días. El tratamiento con pasireótida normalizó las concentraciones de CLU (87 µg/g Cr) y redujo significativamente las concentraciones circulantes de ACTH y de cortisol sérico, pero deterioró el control metabólico de la diabetes previa que presentaba la paciente. Tras 3 años de tratamiento con pasireótida y 4 años tras la radioterapia, la paciente presenta criterios bioquímicos de enfermedad controlada, con gran mejoría clínica. La dosis actual de pasireótida es de 20 mg cada 6 semanas. La diabetes se controla adecuadamente con sitagliptina 100 mg/día y dapagliflocina 10 mg/día.

La coexistencia de adenomas hipofisarios funcionantes y de tumores de hipófisis posterior es excepcional. En una revisión publicada recientemente², se describen 10 casos de tumores de hipófisis posterior asociados a hipercortisolismo, 7 de ellos con histología de pituitomas y 3 con un TCG. Actualizando los datos reportados por dicha revisión, en el momento de la escritura de este caso clínico, existen 9 pituitomas asociados a síndrome de Cushing y tan solo 2 TCG, el reportado por Zhang et al.³ y el actual caso

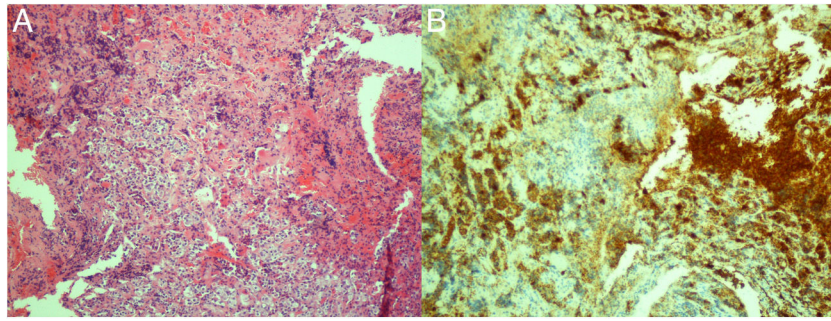


Figura 1 Estudio histológico. A) Tinción de hematoxilina y eosina. B) Inmunohistoquímica para ACTH.

clínico, ya mencionado previamente⁴. La discrepancia en la revisión de 2019 con los datos mencionados se encuentra en los 3 casos clínicos reportados por Feng et al.⁵, siendo en realidad 2 pituitomas (uno asociado a hipercortisolismo y otro a acromegalia) y solo un TCG, asociado a acromegalia. El noveno caso de pituitoma asociado a enfermedad de Cushing se ha publicado recientemente⁶. Hasta la fecha, hay descritos 5 casos de tumores de hipófisis posterior asociados a acromegalia, 2 de ellos con histología de TCG². Guerrero et al.² teorizan que la existencia de un tumor de hipófisis posterior podría producir sustancias (citoquinas, factores de crecimiento) que estimulasen la proliferación de las células de la adenohipófisis, favoreciendo la aparición de tumores adenohipofisarios funcionantes.

Los hallazgos clínicos de los tumores neurohipofisarios son indistinguibles de los macroadenomas hipofisarios no funcionantes, siendo más frecuente su presentación como alteraciones visuales (64%) o cefalea (33%)¹. Habitualmente, se observa una lesión ocupante de espacio en las pruebas de imagen, y el diagnóstico definitivo se obtiene con el resultado de la anatomía patológica. Los hallazgos histológicos son superponibles a los descritos en el caso clínico, pero como característica diferencial frente a los pituitomas y oncocitomas fusocelulares, los TCG son positivos en la tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS)¹.

Existe un acuerdo de que el tratamiento de este tipo de tumores debe ser quirúrgico, a ser posible por vía transesfenoidal. El pronóstico es dependiente de la resección completa⁴. Por su localización anatómica y su mayor tendencia al sangrado (son estructuras más vascularizadas), la cirugía es más compleja que la realizada en adenomas hipofisarios^{4,7}.

El presente caso describe un TCG con una infiltración de células corticotropas, responsable de la hiperproducción de ACTH, sin evidencia de masa sellar. Casualmente, el otro caso descrito de síndrome de Cushing y TCG³ tampoco visualizaba masa tumoral en la resonancia magnética, sin embargo, se logró el control bioquímico tras la intervención. En el presente caso, fue necesario el uso de radioterapia como tratamiento adyuvante para el control del hipercortisolismo a largo plazo. Como tratamiento médico, se utilizó ketoconazol, sin respuesta, por lo que se decidió cambiar por pasireótida.

La pasireótida es el primer agente con efecto directo sobre la secreción hormonal hipofisaria aprobado en ficha técnica para el tratamiento de la enfermedad de Cushing.

Presenta una alta afinidad por el receptor de somatostatina tipo 5 (SSTR5), el cual se expresa fuertemente en los corticotropomas, habiendo demostrado normalización y reducción del hipercortisolismo en sus estudios pivotales⁸. En «vida real»⁹ se describe un 68% de normalización bioquímica del hipercortisolismo en enfermedad de Cushing resistente o recurrente (tratada previamente con cirugía, radioterapia o tratamiento médico). Esto sugiere que deben existir una o varias características diferenciales en el subgrupo de tumores respondedores a pasireótida, quizá una mayor expresión de SSTR5. Es posible que la patogenia sugerida para la asociación de 2 tumores de glándulas contiguas pero diferentes pueda explicar la excelente respuesta de la hipersecreción de ACTH al tratamiento con pasireótida vista en el caso descrito. Obviamente sería necesario disponer de una serie mucho más grande para llegar a una conclusión. Desafortunadamente, no disponemos de datos moleculares de la expresión de receptores de somatostatina en este tumor, por lo que no es posible establecer su relación con la respuesta a pasireótida.

Se presenta el caso de una paciente con un TCG con nichos de células corticotropas en su interior responsables de una enfermedad de Cushing con excelente respuesta al tratamiento con pasireótida.

Aspectos éticos

El consentimiento informado es obtenido de todos los pacientes intervenidos de patología hipofisaria en nuestro centro, donde aceptan la inclusión de sus muestras en el biobanco y el uso de sus datos clínicos anonimizados en la divulgación científica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. 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, <http://dx.doi.org/10.1007/s10014-018-0311-6>.
2. Guerrero-Pérez F, Marengo AP, Vidal N, Iglesias P, Villabona C. Primary tumors of the posterior pituitary: A

- systematic review. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019;20:219–38, <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-019-09484-1>.
3. Zhang Y, Teng Y, Zhu H, Lu L, Deng K, Pan H, et al. Granular cell tumor of the neurohypophysis: 3 cases and a systematic literature review of 98 cases. *World Neurosurg.* 2018;118:e621–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2018.07.004>.
 4. Guerrero-Pérez F, Vidal N, Marengo AP, Pozo CD, Blanco C, Rivero-Celada D, et al. Posterior pituitary tumours: the spectrum of a unique entity. A clinical and histological study of a large case series. *Endocrine.* 2019;63:36–43, <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-018-1774-2>.
 5. Feng Z, Mao Z, Wang Z, Liao B, Zhu Y, Wang H. Non-adenomatous pituitary tumours mimicking functioning pituitary adenomas. *Br J Neurosurg.* 2018;1–5, <http://dx.doi.org/10.1080/02688697.2018.1464121>.
 6. Li X, Liu Y, Miao Y, Wang J, Wang L, Wang E-H. A rare case of pituitaryoma presenting with severe Cushing disease. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e17772, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000017772>.
 7. Lamas Oliveira C, Estrada García J. Tratamiento de la enfermedad de Cushing. Cirugía transesfenoidal y radioterapia hipofisaria. *Endocrinol Nutr.* 2009;56:123–31, [http://dx.doi.org/10.1016/S1575-0922\(09\)70842-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1575-0922(09)70842-3).
 8. McKeage K. Pasireotide: a review of its use in Cushing's disease. *Drugs.* 2013;73:563–74, <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-013-0052-0>.
 9. Pivonello R, Arnaldi G, Scaroni C, Giordano C, Cannavò S, Iacuniello D, et al. The medical treatment with pasireotide in Cushing's disease: an Italian multicentre experience based on "real-world evidence". *Endocrine.* 2019;64:657–72, <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-018-1818-7>.

Beatriz López-Muñoz^{a,*}, Sandra Silva Ortega^b, Ruth Sánchez Ortiga^a, Ignacio Aranda López^b y Antonio Picó Alfonso^a

^a Sección Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Alicante-ISABIAL, Alicante, España

^b Sección de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario de Alicante-ISABIAL, Alicante, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bealopezmz@gmail.com

(B. López-Muñoz).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.06.005>
2530-0164/

© 2020 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

No toda la culpa fue de la COVID



COVID was not to blame

Se presenta un caso de hiponatremia grave en un paciente varón de 67 años de edad, con ingreso en un hospital de tercer nivel con diagnóstico de infección respiratoria por coronavirus SARS-CoV-2 confirmada por PCR. Como antecedentes médico-quirúrgicos presentaba cardiopatía isquémica con IAM revascularizado en 2009, hemiparesia derecha congénita, ligera oligofrenia, hidrocefalia y epilepsia bien controlada farmacológicamente.

Tras 20 días de ingreso desarrolló clínica compatible con mioclonias faciales, desconexión temporal del medio y disartria de cuatro minutos de duración, con recuperación completa. A la exploración estaba consciente y orientado, con tensión arterial de 169/89 mmHg, afebril, con glucemia capilar de 180 mg/dL y una taquicardia arritmica a 130 latidos por minuto, confirmándose electrocardiográficamente una fibrilación auricular conocida durante el ingreso.

Previamente el paciente no portaba fluidoterapia. Se inició entonces tratamiento con 300 mg de amiodarona y se solicitó analítica sanguínea urgente destacando hiponatremia de 108 mEq/L (resultados en [tabla 1](#), 2ª columna, con analítica previa en 1ª columna). Fue reevaluado, seguía sin ninguna alteración neurológica, por lo que se descartó ingreso en la UCI y se inició infusión de 250 mL de suero salino hipertónico al 3% en cuatro horas. En ese momento también se descartaron disfunción tiroidea (TSH: 1,62 mU/L) e insuficiencia suprarrenal (ACTH: 24,2 pg/mL y cortisol basal: 15 mcg/dL). Los resultados analíticos transcurridas las cuatro horas se reflejan en la [tabla 1](#) (3ª columna).

Se decidió dejar una perfusión de 500 mL suero salino hipertónico al 3% a administrar en ocho horas. Tras ella se extrajo nuevamente analítica incluyendo ntproBNP: 5.350

pg/mL (previo 6.830 pg/mL) (resto de parámetros en la [tabla 1](#), 4ª columna). A la exploración presentaba hipertensión arterial (172/100 mmHg), frecuencia cardiaca controlada, estaba afebril y mantenía una saturación basal de oxígeno del 98%. No había datos de insuficiencia cardiaca descompensada. Interrogado de forma dirigida refería ingesta diaria de más de cuatro litros de agua, con diuresis conservada (portador de pañal en ese momento), aumento de hasta cinco deposiciones hacia 24 horas, presentaba buen nivel de consciencia y en el resto de la exploración únicamente destacaba palpación de masa infraumbilical no dolorosa que, aunque como primera opción se valoró que pudiera ser globo vesical, se descartó por tener buena diuresis diaria. En ese momento se solicitó TC abdominal para descartar neoplasia subyacente. Al paciente se le había practicado una TC pulmonar cinco días antes que descartaba presencia de tromboembolismo pulmonar, así como de patología neoplásica, informando de la presencia de lesiones acordes con el proceso infeccioso de base.

Se le suspendió el tratamiento con omeprazol, así como el comprimido diario de furosemida (el diurético se había ido disminuyendo previamente, con cifras de ntproBNP en descenso) y se le indicó restricción hídrica de un litro de agua, iniciándose perfusión de un litro de suero salino isotónico con dos ampollas de 10 mL de suero hipertónico al 20% tras calcularse el déficit de sodio, con un objetivo de corrección máxima en 24 horas de 8 mEq/L.

En la analítica de control transcurridas ocho horas la función renal permanecía estable respecto a previas y el sodio estaba en 121 mEq/L. A las 24 horas, el paciente seguía asintomático, sin déficit neurológico, con exploración física sin cambios y misma sensación de palpación de masa infraumbilical. Los resultados analíticos de ese día se ven en la [tabla 1](#) (6ª columna). Se mantuvo restricción hídrica a un litro diario y perfusión en 24 horas de 1.000 mL de suero salino isotónico con tres ampollas de 10 mL de suero hipertónico