

ADENOMA ACIDÓFILO DE CÉLULAS MADRE: REPORTE DE UN CASO ATÍPICO

Juan P. Casasco¹⁻², Diego F. Martínez¹⁻², Cristian De Bonnis², Silvia I. Berner¹⁻²

¹Servicio de Neurocirugía Hospital Santa Lucia, ²Clínica Santa Isabel, Buenos Aires, República Argentina

ABSTRACT

Objective. We developed a bibliographic research of this rarely and highly aggressive entity, showing our experience and taking into account the special case of one patient, who developed an extremely aggressive disease.

Description. Patient of 71 years that consults our department for left cavernous syndrome associated with moderate headache and bilateral visual accuracy diminish. Pituitary IRM was performed showing a homogeneous sellar tumor that causes slight mass effect towards optic chiasm. Both cavernous sinuses were compromised.

Intervention. Transfenoidal surgery was performed, reaching the diagnosis of acidophil stem cell adenoma. The patient is dismissed. One week later and because of the development of sudden visual loss she was admitted once again. Pituitary IRM was performed showing a massive growth of the known lesion, requiring transcranial approach. Important mass reduction was achieved but our patient evolution was erratic. Three weeks after surgery we decided to repeat the IRM where we discovered the great mass reduction achieved in the second surgery did not reflect the voluminous lesion shown. One week later the patient died.

Conclusion. Acidophil stem cell adenomas of the pituitary gland are mixed PRL / GH lesions, but because its immaturity nonfunctional secreting hormones are produced; this is why these patients do not express physiognomic changes. We should think of this pathology in any pituitary tumor with low PRL-GH expression and few physiognomic changes, and aggressive natural evolution

Key words: pituitary adenomas, prolactinoma, Gh secreting tumors, aggressive adenomas.

INTRODUCCIÓN

Los adenomas acidófilos de células madre fueron reportados por primera vez en el año 1976 por Horvath, Kovac et al, presentando al día de la fecha la mayor casuística de la literatura mundial (15 casos). Son, estadísticamente hablando, tumores de baja prevalencia, menos del 1% de todos los adenomas hipofisarios¹.

Estos tumores hipofisarios fueron descritos como una neoplasia pobremente diferenciada originada de una sola línea celular, derivada del común progenitor de las células somatotropas (GH) y lactotropas (PRL). Aunque suelen debutar clínicamente como adenomas no funcionantes, también es frecuente su presentación con varios grados de hiperprolactinemia. Se ha descrito, en algunos casos, la presencia de rasgos acromegálicos, aunque no siempre asociados con elevación de los valores de GH, por lo que se ha sugerido la posibilidad de una secreción cíclica o subclínica de GH. Es por este motivo que suelen debutar con clínica de panhipopituitarismo y compromiso neurooftalmológico como los adenomas hipofisarios no funcionantes².

Desde el punto de vista anatomopatológico, corresponde a un adenoma tintorialmente cromóforo o levemente acidófilo, con arquitectura difusa. La inmunohistoquímica demuestra positividad para PRL, aunque no con el característico patrón de los prolactinomas, siendo posible la demostración en una proporción variable de células positivas para GH. Con frecuencia acumula mitocondrias que pueden presentar gran tamaño (me-

gamitocondrias), pudiendo esto ser la causa de la acidófila que presentan en ocasiones.

Se describen como células oncocíticas a las que poseen inmunotinción granular densa, de aspecto "empaquetado". Para que un adenoma se defina como oncocítico debe tener más del 50% de estas células. El tumor acidófilo de células madre hipofisario es considerado un tumor oncocítico en el 100% de los casos, esto puede ser indicativo de mayor agresividad.

Estos tumores ocasionalmente contienen cuerpos fibrosos, lo que puede ser demostrado mediante tinción para citoqueratinas. Las alteraciones mitocondriales observadas en el estudio ultraestructural suelen ayudar al diagnóstico³⁻⁷. Su identificación tiene importancia ya que son adenomas con mayor agresividad local y tendencia a la recidiva. Presentan, además, pobre respuesta al tratamiento con cabergolina y bromocriptina.

Las mutaciones en la familia de los protooncogenes RAS, que comprende H-RAS, N-RAS y K-RAS, son muy frecuentes, encontrándose entre el 20 y el 30 % de todos los cánceres humanos. Las proteínas RAS, junto con el gen del mismo nombre, son un conjunto de interruptores-reguladores moleculares de importancia en una gran variedad de rutas de transmisión de señales celulares que controlan diferentes fenómenos: integridad del citoesqueleto; proliferación, diferenciación, adhesión, migración celular y la apoptosis. Tanto el gen como las proteínas RAS a menudo están alterados en los tumores malignos, provocando un aumento en la capacidad de invasión, metástasis, y disminución de la apoptosis^{8,9}.

Los estudios moleculares realizados en los tumores acidófilos de células madres hipofisarios no aportan información definitiva, aunque según diversos autores las

mutaciones en el codón 12 del gen H-ras podrían ser de gran importancia al momento de evaluar su agresividad.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de esta infrecuente y altamente agresiva patología, presentando nuestra casuística y haciendo particular énfasis en una de nuestras pacientes; la cual presentó una evolución más agresiva de lo reportado en la literatura mundial.

DESCRIPCIÓN

De 784 adenomas hipofisarios operados el Hospital Santa Lucía y la Clínica Santa Isabel en el periodo 2000-2010, encontramos 3 adenomas acidófilos de células madre (0,38%).

Los datos de los pacientes fueron obtenidos de los registros en historias clínicas y consultorios externos.

Paciente de 71 años de edad con antecedente de *anexohisterectomía* en 1984 por cáncer uterino; que consulta en junio de 2000 por oftalmoplejía izquierda, ptosis palpebral homolateral, disminución bilateral de

acidófilo de células madre; focalmente positivo para PRL y en menor medida para GH (Fig. 2) La paciente se recuperó en forma satisfactoria durante el seguimiento postquirúrgico, egresando a su domicilio la semana siguiente.

Un mes después de la cirugía, la paciente concurre por guardia externa presentando en forma súbita amaurosis bilateral, requiriendo de su internación urgente. Se solicita nueva IRM de cerebro en la que encontramos desproporcionado crecimiento supraselar de la lesión ya conocida, sin evidencia de tumor en la región intraselar. Se concluye en ese entonces que el crecimiento tumoral se desarrolló de restos supraselares a los cuales no se pudo llegar por la vía TSE (Fig. 3)

En esta oportunidad, se decide realizar un abordaje transcraneano por vía frontotemporal convencional obteniendo una extensa muestra tumoral y significativa citorreducción. El resultado diferido de AP informó adenoma hipofisario acidófilo difuso con signos de desdiferenciación con respecto a la comparación de la muestra previa.

Presentó una evolución postquirúrgica tórpida, sin recuperación de la visión y agregando una hemiparesia braquiocrural izquierda moderada (proporcionada 3/

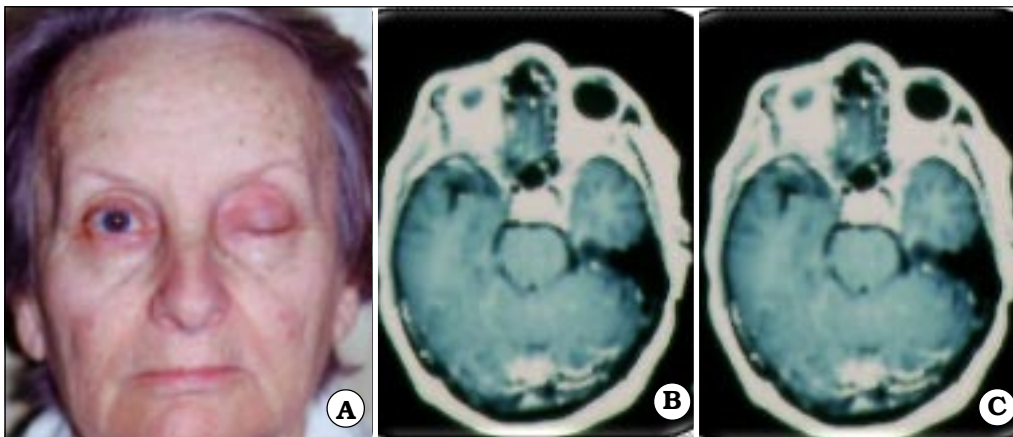


Fig. 1. A. Foto de ingreso de la paciente. B y C. IRM de cerebro con gadolinio.

la agudeza visual, y cefalea de inicio súbito. (Fig. 1A)

Se solicitó IRM con y sin contraste paramagnético que evidenció lesión selar y supraselar con compromiso de la vía optoquiasmática y signos de sangrado intratumoral en su porción selar lateral derecha. Infiltración del seno cavernoso en forma bilateral a predominio izquierdo (Figs. 1B y C)

En el dosaje plasmático hormonal, solo encontramos en valor patológico a la PRL (45,7 ng/ml) y al cortisol (<1 ug/dl). Se interpreta el cuadro de la paciente como una apoplejía pituitaria, que generó el síndrome del seno cavernoso súbito.

INTERVENCIÓN

Se decide operarla con urgencia para descomprimir la vía óptica y obtener diagnóstico. Se realizó un abordaje por vía transeptoefenoidal. El estudio anatómopatológico diferido de la muestra informa adenoma

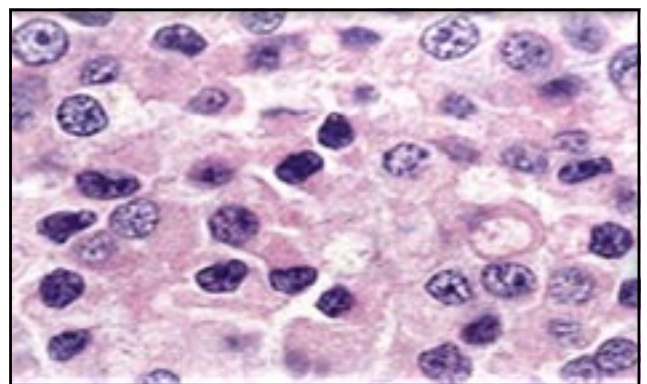


Fig. 2. Proliferación neoplásica adenomatosa difusa con células que poseen marcado pleomorfismo tanto celular como nuclear, células binucleadas, nucléolos prominentes y citoplasma acidófilo. La mayoría de los fragmentos corresponden a adenohipofisis infiltrada por la lesión.

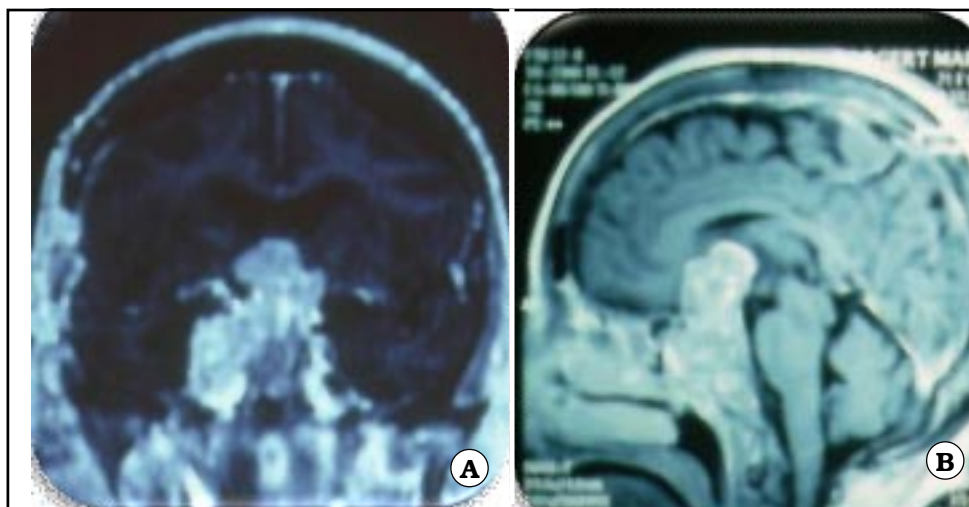


Fig. 3. Segunda IRM de cerebro con gadolinio.

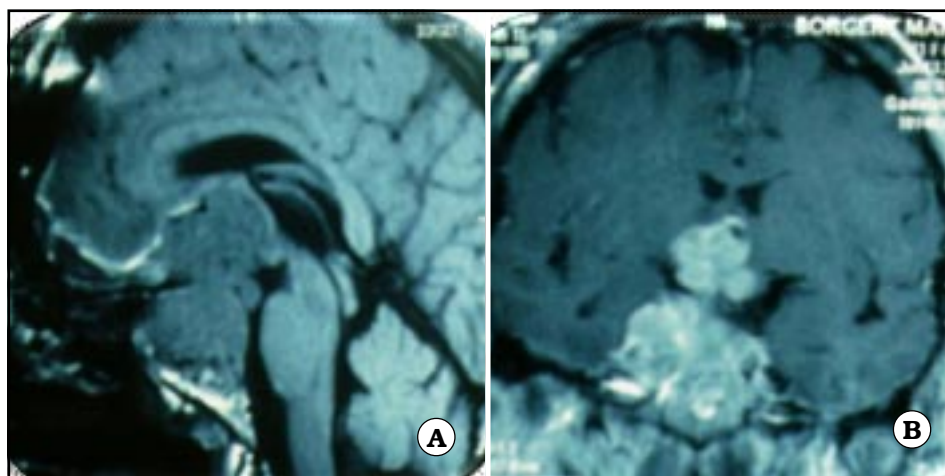


Fig. 4. Última IRM de cerebro con gadolinio (posterior a la segunda cirugía).

5). Al analizar el cuadro evolutivo de la paciente, en el contexto de la extensa recidiva tumoral en un lapso de 30 días, se decide realizar una nueva IRM de región selar 25 días después de la segunda intervención (Fig. 4). En ese entonces se visualizó un tumor gigante, selar y supraselar de similares características a los de la lesión que motivo la recirugía.

Se decidió adoptar una conducta conservadora conociendo el comportamiento natural del tumor de la paciente. Una semana más tarde la paciente falleció.

DISCUSIÓN

Estos tumores, como ya se mencionó en apartados anteriores, se generan de células inmaduras progenitoras de la estirpe somatotrofa y lactotrofa. Resulta llamativo, aunque concordante con su grado de inmadurez, la baja expresión de signos y síntomas asociados a la secreción de PRL y/o GH. Es decir, es frecuente encontrar tumores acidófilos de células madre de gran volumen, con bajo dosaje plasmático de PRL y/o GH que debutan con síntomas asociados a compresión o infiltración de estructuras de la región selar y periselar;

se comportan en lo que respecta a signosintomatología como los adenomas no funcionantes. Esto se debe a que independientemente que tienen la capacidad potencial de secretar PRL o GH, son tumores originados de células inmaduras que no se desarrollaron y por ende no secretan hormonas estructuralmente efectivas para su función.

Comparando nuestro caso con los reportados en la literatura, concordamos en que son tumores con mayor expresión para PRL que de GH.

Es de resaltar que no encontramos, en ninguno de los trabajos publicados al día de la fecha, reportes que detallen evolución similar a la expuesta en nuestra paciente. Presentando este tumor, un crecimiento y poder de replicación desproporcionadamente agresivo.

No contamos, por el año en que se presentó este caso, estudios de biología molecular que aporten características propias del tumor en cuanto a agresividad. En nuestra paciente hubiese sido de gran utilidad, teniendo en cuenta el antecedente previo de cáncer uterino, la evaluación de la delección o mutación del gen RAS.

Según consta en la literatura mundial, estos tumores

presentan un comportamiento biológico agresivo, siendo de muy difícil resolución y manejo. El principal factor pronóstico parecería ser la exéresis total en el primer acto quirúrgico; aunque si tenemos en cuenta que estas lesiones poseen un índice de replicación elevado y que el grado de adherencia a estructuras vecinas es importante, resulta de gran dificultad lograr este objetivo.

CONCLUSIÓN

Los tumores acidófilos de células madre de la glándula hipofisaria son lesiones mixtas para la secreción de PRL y GH, pero por su grado de inmadurez la proteinogénesis hormonal no posee gran poder funcional, pudiendo expresar valores plasmáticos ligeramente elevados de PRL y GH, sin tener expresión clínica significativa de ambas.

Son lesiones originadas de células inmaduras precursoras de la estirpe lactotrofa y somatotrofa. Se sospecha que su grado de agresividad esta ligado al alto poder de replicación que esta estirpe celular posee. La asociación con mutaciones del protooncogen RAS da noción de la agresividad propia del tumor.

Debe sospecharse esta patología en toda lesión selar con leve expresión plasmática de PRL y/o GH, que no expresen clínica secundaria a estas hormonas y que en el estudio evolutivo natural presentan un comportamiento más agresivo en cuanto a crecimiento local e infiltración de estructuras vecinas.

Quedará pendiente para próximos trabajos contar con estudios de biología molecular o técnicas de inmunohistoquímica para poder definir en forma objetiva el comportamiento natural de esta enfermedad.

Bibliografía

1. Horvath E, Kovacs K, Singer W, Smyth HS, Killinger DW, Erzsin C, Weiss M. Acidophil Stem Cell Adenoma of the Human Pituitary: Clinicopathologic Analysis of 15 Cases. **Cancer** 1981; 47: 761-71.
2. Tanja Škorić, Mirko Korsić, Kamelija Z'arković, Vesna Plavs'ić, Nada Bes'enski, Ljiljana Breskovac, Zlatko Giljević and Josip Paladino. Clinical and morphological features of undifferentiated monomorphous GH/PRL-secreting pituitary adenoma. **European Journal of Endocrinology** 1999; 140: 528-37.
3. Hiralal G. Maheshwari, Toni R. Prezant, Vivien Herman-Bonert, Hrayr Shahinian, Kalman Kovacs and Shlomo Melmed Long-Acting Peptidomimetic Control of Gigantism Caused by Pituitary Acidophilic Stem Cell Adenoma **J Clin Endocrinol Metab.** 2000; 85: 3409-16.
4. Horvath E, Kovacs K. Mitochondrial derivation of centrioles in some endocrine adenomas. **Erprietirio** 1976; 32: 742-4.
5. Horvath E, Kovacs K. Centriolar abnormalities in human neoplasms. **Oncology** 1977; 34: 239-44
6. Horvath E, Kovacs K. Morphogenesis and significance of fibrous bodies in human pituitary adenomas. **Virchovs Arch (Cell Pthol)** 1978; 27: 69-78.
7. Horvath E, Kovacs K. Ultrastructural classification of pituitary adenomas. **Con J Neural Sci** 1976; 3: 9-21.
8. Kovacs K, Horvath E, Vidal S: Classification of pituitary adenomas. **J Neurooncol** 2001; 54: 121-7.
9. WHO: Tumours of the pituitary gland. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Edited by DeLellis RA LR, Heitz PU, Eng Ch., 2004, pp 9-47.
10. Antunes JL, Housepian EM, Frantz. Prolactin-secreting pituitary tumors. **Anti Naturo** 1977; 2: 148-53.
11. Bailey P, Cushing H. Studies in acromegaly. VII. The microscopical structure of the adenomas in acromegalic dyspituitarism (fugitive acromegaly). **Amer J Pothol** 1928; 4: 545-64.
12. Heaney AP, Melmed S: Molecular targets in pituitary tumours. **Nat Rev Cancer** 2004; 4: 285-95.
13. Ilona Fazekas, Balázs Hegedűs, Ernő Bácsy, Edit Kerekes, Felicia Slowik, Katalin Bálint and Emil Pásztor Characterization of human pituitary adenomas in cell cultures by light and electron microscopic morphology and immunolabeling. **Folia Histochemica et Cytobiologica** 2005; 43(2): 81-90.