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

Sílvia Ballesta¹, Juan José Chillarón¹, Francisco Alameda², Jesús Lafuente³, María José Carrera¹.

1. Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Barcelona. España.
2. Departamento de Anatomía Patológica, Hospital del Mar, Barcelona. España.
3. Departamento de Neurocirugía, Hospital del Mar, Barcelona. España.

Autor de correspondencia:

Sílvia Ballesta Purroy

Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar

Passeig Marítim, 25-29. 08003 Barcelona.

e-mail: silvia.ballesta@gmail.com

El oncocitoma de células fusiformes (SCO, *spindle cell oncocytoma*) es una neoplasia de bajo grado de la región sellar descrita originalmente por Roncaroli et al. en el 2002 ¹. 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 el sexo ^{2,34}. En la cuarta edición de la clasificación de tumores endocrinológicos de la World Health Organization (EN-WHO2017)² se incluye como tumor no neuro-endocrinológico 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 pituicitoma, el tumor de células glandulares y el endimoma sellar. Actualmente se cuestiona la relevancia de distinguir entre éstos subtipos tumorales, ya que se presentan con heterogeneidad histológica y características que frecuentemente se superponen ². 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 foliculosteladas, que son negativas para TTF-1 ^{2,3}. Actualmente se considera que se origina a partir de la proliferación de oncopituicitos de la adenohipófisis ², a pesar 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 literatura ³ 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 tumor ^{6,7,8}. 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 a destacar 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 despistaje de síndrome de Cushing ante el aumento significativo de peso, con empeoramiento del

26 control de la tensión arterial y empeoramiento de la osteoporosis. Se descartó el uso de
27 corticoides exógenos. En la exploración física destacaba redistribución de la grasa corporal
28 con obesidad central y pérdida de masa muscular en extremidades, debilidad de la
29 musculatura proximal, cara de luna llena y giba, e hirsutismo. El índice de masa corporal
30 era de 30,9 kg/m². Presentaba piel fina pero sin estrías violáceas. En la bioquímica básica
31 se detectó hipernatremia moderada (Na 148-151 mmol/l) con hipokaliemia (K 3,25
32 mmol/l) y alcalosis metabólica (pH 7,48, HCO₃⁻ 31 mmol/l) como hallazgos descabales. La
33 evaluación hormonal reveló una cortisoloria en orina de 24 horas elevada a 253 mcg/24h
34 (rango normal de 12,8 a 82,5 mcg/24h), elevación del cortisol basal a las 8 horas a 25,8
35 mcg/dl (rango normal de 4,3 a 22,4 mcg/dl), y dos determinaciones de cortisol salival
36 nocturno (a las 23 horas) que resultaron elevadas a 7,87 ng/ml y 13,93 ng/ml,
37 respectivamente (rango normal < 1,00 ng/ml). En éste contexto de hipercortisolismo, se
38 halló un valor anormalmente normal de ACTH a 31 pg/ml (valor normal de 5 a 46 pg/ml),
39 confirmandose el diagnóstico de hipercortisolismo ACTH dependiente. En la resonancia
40 magnética se detectó una imagen nodular de 5 mm en la zona posterior derecha de la
41 adenohipófisis. El cateterismo de senos petrosos inferiores con estimulación con CRH
42 mostró una lateralización a la derecha de la secreción de ACTH, confirmando el origen
43 pituitario del síndrome de Cushing (ACTH en vena periférica: 7 pg/ml a los 0 minutos, 22
44 pg/ml a los 3 minutos, 27 pg/ml a los 5 minutos, 24 pg/ml a los 10 minutos; ACTH en seno
45 petroso derecho: 23 pg/ml a los 0 minutos, 509 pg/ml a los 3 minutos, 529 pg/ml a los 5
46 minutos, 285 pg/ml a los 10 minutos; ACTH en seno petroso izquierdo: 9 pg/ml a los 0
47 minutos, 458 pg/ml a los 3 minutos, 295 pg/ml a los 5 minutos, 128 pg/ml a los 10
48 minutos). El tumor hipofisario se resecó por vía transesfenoidal, sin incidencias. El
49 estudio anatomopatológico (figura 1) describió cambios oncocíticos, que fueron
50 confirmados mediante microscopía electrónica. Las tinciones inmunohistoquímicas fueron

51 positivas para ACTH y GH, pero no para FSH, LH, TSH ni prolactina. Un año tras la resección
52 quirúrgica del tumor, la paciente presentaba insuficiencia adrenal central (ACTH 6 pg/ml,
53 cortisol 0,9 mcg/dl) tratada con hidrocortisona a dosis sustitutivas, sin déficits en el resto
54 de hormonas hipofisarias. La paciente presentó una correcta evolución clínica, con pérdida
55 de peso de 68,7 kg a 64kg, mejoría del control de la presión arterial pudiéndose retirar uno
56 de los 3 fármacos antihipertensivos. En la resonancia magnética al año de la intervención
57 no se identificaron evidencias de lesiones hipofisarias, describiéndose solamente la
58 existencia de cambios postquirúrgicos en el seno esfenoidal.

59 A pesar de su definición como tumores no-neuroendocrinológicos, se han descrito
60 al menos 3 casos más en la literatura inglesa de SCO presentados con sobreproducción
61 hormonal. Un caso reportó un SCO, diagnosticado mediante microscopia electrónica, en
62 una mujer de 19 años con hiperprolactinemia, déficit de GH y clínica de hipotiroidismo, y
63 que recidivó tras la cirugía en forma de enfermedad de Cushing ⁶. No se dispone de estudio
64 inmunohistoquímico hormonal de la pieza quirúrgica en este caso. Posteriormente se
65 reportó el caso de un SCO en una mujer de 24 años con clínica de amenorrea y galactorrea
66 atribuida a la secreción de prolactina por el tumor, con tinción positiva para prolactina en
67 el estudio anatomopatológico ⁷. Más recientemente se publicó el caso de una mujer de 19
68 años con un enfermedad de Cushing debida a la sobreproducción de ACTH por un SCO,
69 comprobada también mediante estudio inmunohistoquímico ⁸. Cabe destacar que los dos
70 primeros casos citados fueron publicados en el 1978 y 1980, respectivamente, por lo que el
71 abordaje diagnóstico y terapéutico, así como las técnicas de evaluación anatomopatológica,
72 no son comparables con las técnicas actuales. Así mismo, en nuestro caso tampoco fue
73 posible la realización de la tinción inmunohistoquímica para TTF-1 por falta de tejido
74 tumoral almacenado. Además, no se puede descartar en ninguno de los casos la posible

75 coexistencia de un microtumor hipofisario productor de ACTH que no hubiera llegado a ser
76 diagnosticado en el análisis anatomopatológico.

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

84 **Referencias**

- 85 1. Roncaroli F, Scheithauer BW, Cenacchi G, Horvath E, Kovacs K, Lloyd R V., et al.
86 “Spindle cell oncocytoma” of the adenohypophysis: A tumor of folliculostellate cells?
87 Am J Surg Pathol. 2002;26(8):1048–55.
- 88 2. Shibuya M. Welcoming the new WHO classification of pituitary tumors 2017:
89 revolution in TTF-1-positive posterior pituitary tumors. Brain Tumor Pathol.
90 2018;0(0):1–9.
- 91 3. Sali A, Epari S, Tampi C, Goel A. Spindle cell oncocytoma of adenohypophysis: Review
92 of literature and report of another recurrent case. Neuropathology. 2017;37(6):535–
93 43.
- 94 4. Sosa S, Danilowicz K, Abbati SG, Sevlever G. Oncocytoma fusocelular hipofisario. Med
95 (Buenos Aires). 2018;78:33–6.
- 96 5. Vajtai I, Sahli R, Kappeler A. Spindle cell oncocytoma of the adenohypophysis: Report
97 of a case with a 16-year follow-up. Pathol Res Pract. 2006;202(10):745–50.
- 98 6. Gjerris A, Lindholm J, Riishede J. Pituitary oncocytic tumor with Cushing’s disease.
99 Cancer. 1978;42(4):1818–22.
- 100 7. Kalyanaman UP, Halmi NS, Elwood PW. Prolactin-Secreting Pituitary Oncocytoma
101 with Galactorrhea -Amenorrhea Syndrome. Cancer. 1980;46:1584–9.
- 102 8. Garg M, Bharwaj R, Pathak H, Kharb S, Gundgurthi A, Pandit A, et al. Pituitary
103 oncocytoma presenting as Cushing’s disease. Indian J Endocrinol Metab.
104 2013;17(4):759.

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 x 29).

b-d) Tinciones inmunohistoquímicas: b) Vimentina; c) Proteína S-100; d) EMA. (x10). La inmunohistoquímica fue negativa para CD34, proteína glial, desmina y C-kit (no se muestra).

e-f) Estudio ultraestructural mediante microscopia electrónica. Se observan células oncocíticas con abundantes gránulos secretores y mitocondrias. Magnificación: X10500 (f), X13,500 (e).

g-l) Inmunoperfil: g) ATCH; h) GH; i) FSH; j) LH; k) TSH; l) Prolactina. (x 2.5).