

Adenoma Corticotrópos Silente de la Glándula Pituitaria

George Chater Cure*, Enrique Jiménez Hakim**, Rocío del Pilar López P.***, Tonny Chater Cure****, Rafael Andrade Perez *****

*Residente de Neurocirugía, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Universidad el Bosque. Bogotá, Colombia.

**Neurocirujano, Jefe de la Sección de Neurocirugía, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

***Patóloga, Departamento de Patología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Profesora de Cátedra Facultad de Medicina Universidad de Los Andes. Bogotá, Colombia.

****Anestesiólogo, Fellow de Neuroanestesia. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Universidad el Bosque. Bogotá, Colombia.

*****Jefe Departamento de Laboratorios y Patología Fundación Santa Fe de Bogotá. Profesor Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia y Universidad de Los Andes. Bogotá, Colombia.

Rev. Chil. Neurocirugía 33: 11-16, 2009

Resumen

Objetivos: En el presente trabajo se revisará nuestra serie de casos de adenomas corticotropos silentes y revisar la literatura acerca de esta patología fascinante. **Material y Método:** Se revisaron las historias clínicas de 5 pacientes del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá en el periodo de enero de 1990 a enero de 2008, que se le realizó tratamiento para una masa sellar y se le realizó diagnóstico patológico de Adenoma Corticotrópos Silente. **Discusión:** Los adenomas de hipófisis corresponden entre el 17% de los tumores intracraneales. El 60% de estas lesiones se asocian a hipersecreción hormonal. Los adenomas corticotropos silentes son tumores hipofisarios que histológicamente muestran diferenciación corticotrópica con algún grado de secreción de ACTH pero sin la evidencia clínica de síndrome de Cushing. **Conclusión:** Aunque estos tumores sean clínicamente significativos y su histopatología fascinante, hay poca literatura y estudios clínicos con enfoque especial sobre estas lesiones. Estos tumores son muy importantes tenerlos en cuenta en la patología sellar ya que su tratamiento requiere mayor dedicación y seguimiento a estos pacientes.

Palabras Claves: Adenomas Corticotropicos Silentes, Enfermedad de Cushing, Adenoma de Hipófisis, ACTH, Neurocirugía

Summary

Objectives: In the present paper we want to review our series of silent corticotrophic adenomas and review the literature concerning this fascinating pathology. **Material and Methods:** we review the clinical history of 5 patients treated and diagnosed with Silent corticotrophic adenomas in University Hospital Fundacion Santa Fe de Bogota in the period of January 1990 till January 2008. **Discussion:** Pituitary adenomas count for 10 to 15% of intracranial tumors. In 60% of the cases there is a hormonal hypersecretory syndrome associated with these mass. Silent Corticotrophic adenomas are pituitary tumors which histologically show a corticotrophic differentiation with secretion of ACTH but do not present with clinical evidence of Cushing disease. Although silent corticotrophic adenomas are clinically significant and histologically fascinating there are only few clinical studies and medical literature with regard to these tumors. **Conclusion:** Although silent corticotrophic adenomas are clinically significant and histologically fascinating there are only few clinical studies and medical literature with regard to these tumors. It is very important to take in regard this tumor in the pathology of the sellar region since these patients demand a major dedication and a strict follow up.

Key words: Silent Corticotrophic Adenoma, Cushing's disease, Pituitary Adenoma, ACTH, Neurosurgery.

Introducción

Los adenomas de hipófisis son tumores de la región sellar que corresponden al 17% de los tumores intracraneales. Del conjunto de adenomas de hipófisis tratados quirúrgicamente, aproximadamente el 30% no están asociados a

hallazgos clínicos o de laboratorio de hiperproducción hormonal. Gracias al importante desarrollo de la inmunohistoquímica se ha detectado un subgrupo, dentro del conjunto de adenomas aparentemente no productores, que muestra positividad para determinados productos hormonales. Este subgrupo

de tumores se le denominó adenomas de hipófisis silentes.^{1,2} Los adenomas corticotropos silentes constituyen entre el 2 al 7% de los adenomas hipofisarios resecados quirúrgicamente.^{10,15} Desde la descripción original realizada por Horvath y col en 1980, se ha despertado un interés creciente en estas

lesiones.^{3,4} Aunque estos tumores sean clínicamente significativos y su histopatología fascinante, hay poca literatura y estudios clínicos con enfoque especial sobre estas lesiones.

Material y Método

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá en el periodo de enero de 1990 a enero de 2008, a las que se le realizó tratamiento para una masa sellar y se diagnosticó Adenoma Corticotrópos Silente. Se revisaron las historias clínicas de estos pacientes y se evaluaron las siguientes variables; edad, sexo, manifestación clínica, invasión al seno cavernoso o seno esfenoidal y recurrencia o persistencia de la lesión.

Resultados

De la revisión de las historias clínicas se encuentran 5 pacientes que fueron tratados en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá en el período de enero de 1990 hasta enero de 2008 a quienes les realizó el diagnóstico de adenoma hipofisario corticotrópico silente. Se encontraron tres pacientes femeninas y 2 pacientes masculinos. La edad promedio fue de 49.4 años. Las características de los pacientes están resumidas en la (Tabla 1).

Casos Clínicos Ilustrativos

Caso 1: paciente masculino de 66 años quien consulta al servicio de urgencia de la institución por presentar una cefalea frontal intensa. El paciente además presenta un dolor facial en el territorio de V1 y V2 y comentó que desde hacía varios meses presentaba episodios de visión borrosa que se exacerban al estar viendo televisión.

El paciente se le realizó un TAC de cráneo simple donde se observa una lesión sellar isodensa (Figura 1) y por los hallazgos se le solicitó una resonancia magnética cerebral que muestra una lesión hipofisaria con extensión supraselar y con invasión al seno cavernoso izquierdo (Figura 2). El perfil hormonal

mostro una leve elevación del ACTH la cual se encuentra en 76pg. El nivel del resto de hormonas estaban entre lo normal. El paciente se llevó a cirugía donde se le realizó una resección transesfenoidal de la lesión.

En estudios histopatológicos con tinción H&E con aumento 10x se observó una proliferación de células tumorales dispuestas en acinos, alrededor de espacios vasculares, sin actividad mitótica. En el estudio de inmunohistoquímica es positivo para ACTH de forma intensa y difusa con reactividad citoplasmática. El estudio del CK AE1/AE3 mostro un patrón de "dot". El Ki67 es del 3%. El la microscopía electrónica se identificaron los gránulos neurosecretorios, redondos, con tamaños entre 200 y 400 Nm. (Figura 4,5)

En el postoperatorio inmediato el paciente presenta un III par y un IV par izquierdo. Se le realizó una AngioTAC para descartar lesión del seno cavernoso y este no muestra alteración. El paciente presentó una mejoría gradual de las alteraciones de los movimientos visuales y a los 6 meses ya estaba asintomático y la resonancia magnética de control no mostro tumor residual. (Figura 3)

Caso 2: Se trata de una paciente femenina de 70 años quien consulta por una cefalea occipital intensa. La paciente tiene antecedente de una resección de un adenoma hipofisario a los 61 años en otra institución que fue identificado como no funcionante. En esa institución no se le realizó estudios de inmunohistoquímica. La paciente abandono los controles por su neurocirujano.

Se le realizó una resonancia magnética cerebral donde se encuentra una lesión sellar con extensión supraselar y al seno esfenoidal, también se observó infiltración del seno cavernoso derecho.

Sabemos que la sintomatología de la paciente no es explicada por la lesión pero por la recurrencia y el tamaño de la lesión es llevada a cirugía donde se le realizó un abordaje transesfenoidal para la resección de la lesión sellar. La patología de esta paciente reporta que se trata de un adenoma cromóforo no productor con hallazgos de inmunohistoquímica sugestivos de presencia de ACTH.

En la resonancia de control al año de cirugía se observó un fragmento tumoral rodeando la carótida interna en el seno cavernoso derecho. (Figura 6)

A los 5 años de seguimiento posterior a la segunda cirugía, la paciente continúa en estables condiciones generales, la resonancia de control mostro el residuo tumoral en el seno cavernoso que no ha aumentado de tamaño.

Discusión

Los adenomas corticotropos silentes (ACS) de la glándula pituitaria fueron inicialmente descritos por Horvath en 1980.³ Las células de estos tumores hipofisarios presentan inmunoreactividad de ACTH pero sin la evidencia clínica de hipercortisolismo y con niveles de cortisol normal.^{5,6} Los ACS son raros y no se conoce si estos se presentan esporádicamente o como parte de una síndrome neoplásico endocrinológico múltiple.³ Basados en las diferentes características histopatológicas e inmunoreactivas, estas lesiones se dividen en 2 subtipos.^{2,3} El Subtipo I son adenomas que producen ACTH pero clínicamente son no funcionantes, semejan los adenomas basofílicos densamente granulares morfológicamente indistinguibles de los adenomas funcionantes asociados con la Enfermedad de Cushing. En ésta neoplasia, las células tumorales semejan los corticotropos normales. El Subtipo II puede exhibir características de adenomas corticotropos productores; sin embargo, están compuestos por células poliédricas de un tamaño más pequeño y núcleos centrales, en su citoplasma contienen un no característico complejo de retículo endoplásmico rugoso y golgi. Usualmente hay gránulos irregulares en forma de gota que miden entre 150-300 nm de diámetro. No contienen filamentos de citoqueratina, similares a los infrecuentes tumores cromóforos. Estos tumores usualmente se acompañan de un alto índice de proliferación celular con el marcador Ki67, expresan el EGFR y el gen POMC. Son inmunoreactivos para ACTH y β -endorfinas.^{1,2,3,8,9}

Tabla N. 1.
Características de los pacientes con adenomas corticotrópos silentes tratados en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

	Edad	Sexo	Sintomatología	Invasión	Recurrencia
1	66	M	Cefalea, Alteración Visual	Seno Cavernoso	No
2	69	M	Alteración visual	Seno Cavernoso	Si
3	23	F	Amenorrea, Galactorrea Visión Borrosa	No	No
4	24	F	Amenorrea, Galactorrea	No	Si
5	65	F	Cefalea	Seno Esfenoidal y Seno Cavernoso	Si

Tabla N. 2.
Características Clínicas de los adenomas corticotrópos silentes.

- Ausencia de sintomatología clínica de enfermedad de Cushing.
- Ausencia o pequeño aumento de niveles sanguíneos de hormonas adrenocorticotropicas.
- Concentración sérica de cortisol normal.
- Sintomatología asociada a compresión por efecto de masa.
- Macroadenomas.
- Se asocian con infartos hemorrágicos.
- Invasión al seno cavernoso y al seno esfenoidal.

Tabla N. 3.
Comparación entre adenomas corticotrópos silentes y adenomas de Cushing.

Edad	Adolescentes, Adultos, Jóvenes	Promedio 48 años
Sexo M/F	1:3	2:1
Síntomas	Síndrome de Cushing	Efecto de masa (alteración Visual)
Recurrencia	10%	57%
Apoplejía	No	9%
Niveles séricos de ACTH	Normales o Levemente Elevados	Bajos o Levemente Elevados
Niveles séricos de Cortisol	Elevados	Bajos o Normales
Hipopituitarismo	Muy raro	35%
Tamaño	85% Microadenomas 15% Macroadenomas	50%
Invasión	10% Microadenomas 60% Macroadenomas	50%
Hemorragia, Necrosis Formación Quística	No	60%

Los ACS no presentan sintomatología endocrinológica lo que hace que estos se asemejen a los adenomas de hipófisis no productores. Algunos pueden presentarse con hiperprolactinemia, derivados de proopiomelanocortina (POMC) en particular β -endorfinas, son estimulantes para la secreción de prolactina explicando estos hallazgos. Estas lesiones se encuentran en forma incidental o cuando llegan a producir efecto de masa. ¹ La presentación clínica más usual es déficit visual campimétricos o hipopituitarismo. Son casi siempre macroadenomas al momento del diagnóstico.^{1,2} Este hecho los diferencia de los adenomas corticotrópos funcionantes que la mayoría son microadenomas. La apoplejía es otra forma de manifestación relativa de estas lesiones.^{2,10,11} Algunas series muestran hasta una frecuencia del 1 al 2% de apoplejía asociada a los ACS.⁴ Los Adenomas corticotrópos silentes presentan una sintomatología no específica, estas se relacionan en la (Tabla 2). ²

Se ha postulado que el silencio clínico puede ser debido a un clivaje anormal de la molécula POMC, o a producción anormal de la hormona dada por el rompimiento de la molécula en derivados más pequeños tales como hormona α -melanocito estimulante (MSH) o el péptido producido por el lóbulo intermedio que semeja la corticotropina (CLIP) ¹³ del inglés "corticotropin-like intermediate lobe peptide".

Endocrinológicamente estos tumores pueden presentar déficit endocrinológicos secundarios a la disfunción hipofisaria por compresión del tallo hipofisarios o de la misma glándula. Normalmente en las lesiones los niveles séricos y urinarios de hormonas hipofisarias son normales.²

Hay ocasiones donde se encuentran niveles séricos de ACTH aumentado. En estos pacientes se sospecha que se generan productos hormonales biológicamente inactivos y defectuosos que no producen cambios o efectos a nivel sistémico.^{1,2,15,16} Se ha demostrado que la hormona es anómala ya que si bien, es similar bioquímicamente e inmunológicamente a la ACTH en la Enfermedad de Cushing, esta tiene mayor tamaño molecular y por ello es biológicamente inactiva.² Se sospe-



Figura 1: TAC de cráneo donde se observa lesión selar que tiene una invasión supraselar.

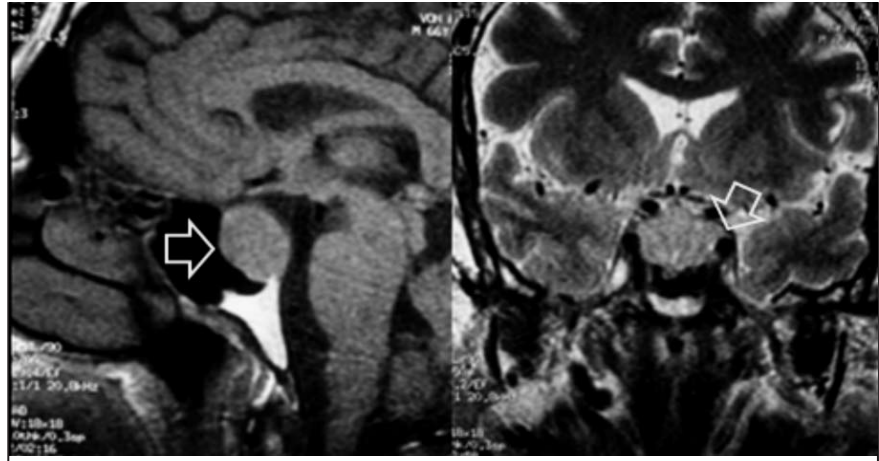


Figura 2: resonancia magnética cerebral en cortes sagital y coronal donde se observa lesión selar con infiltración al seno cavernoso.

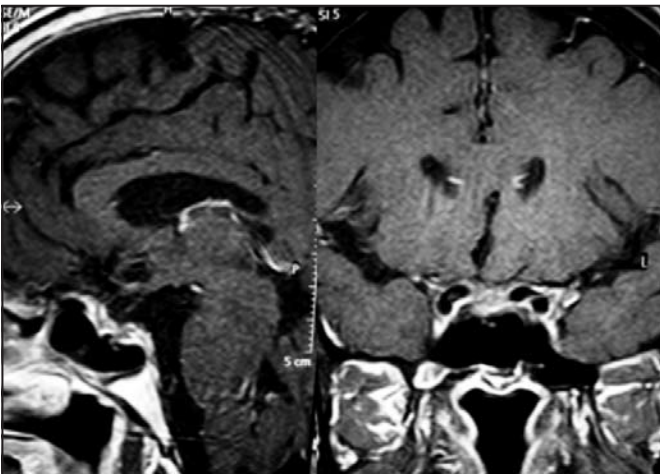


Figura 3: resonancia magnética cerebral en cortes sagital y coronal donde se observa una resección completa de la lesión.

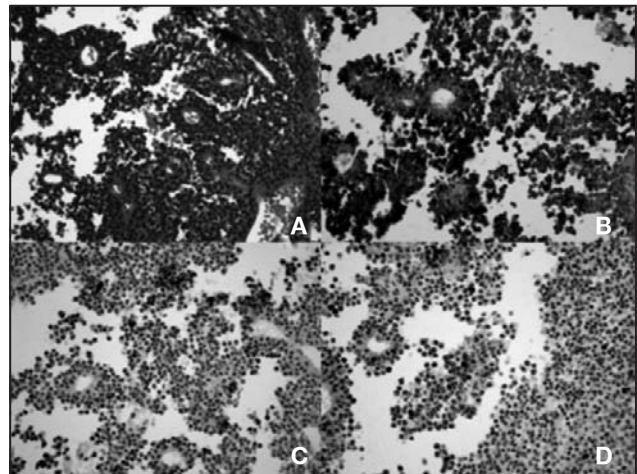


Figura 4: Placas de Estudio histopatológico. A: H&E 10x Muestra proliferación de células tumorales dispuestas en acinos, alrededor de espacios vasculares. Sin actividad mitótica, B: estudio de inmunohistoquímica para ACTH intensa y difusa reactividad citoplasmática, C: CK AE1/AE3 en patrón de "dot", D: Ki67 del 3%.

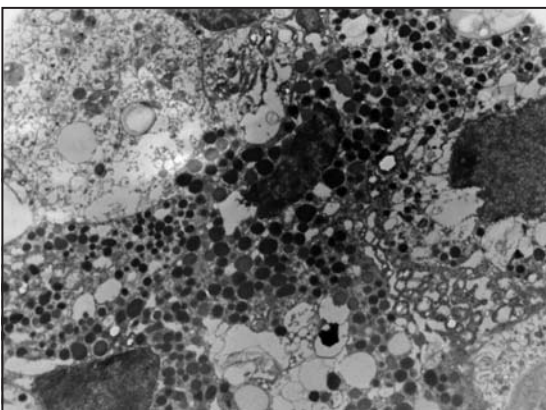


Figura 5: estudio de microscopía electrónica donde se identifican los gránulos neurosecretorios, redondos, miden entre 200 y 400 Nm.

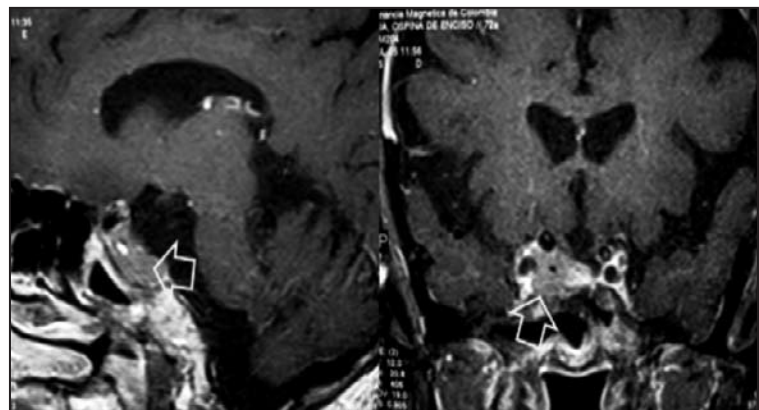


Figura 6: Resonancia magnética cortes coronales y axiales donde se observa una infiltración del seno cavernoso derecho.

cha que el defecto de esta hormona se produce a nivel post-transcripción de la proopiomelanocortina (POMC).^{2,15} Su diagnóstico requiere un estudio histopatológico completo.

Al igual de la naturaleza agresiva de los tumores corticotrópos productores, los ACS son clínicamente agresivos.² (Tabla 3) Usualmente presentan destrucción del piso de la silla turca e invasión a los senos esfenoidales y cavernosos. (Figura 2,6) Esta características los puede diferenciar de los adenomas no funcionantes los cuales no son agresivos ni invasivos en la mayoría de los casos.² Esta tendencia a la invasión, hace que tanto la persistencia tumoral tras la cirugía como las tasas de recurrencia y recidivas sea alta.^{1,2} En una serie de seguimiento a 3 años la incidencia de recurrencia tumoral supero el 50% de los casos.^{2,14}

Es importante tener en cuenta la mayor invasión de estos adenomas y por lo tanto la posibilidad de que el tratamiento quirúrgico no sea capaz de erradicar el tumor.(Figura 6) Las tasas de recurrencia son superiores al 50% lo que hace de vital importancia la observación minuciosa y controlada de estos pacientes.¹ Los controles imagenológicos seriados ayudan a definir tempranamente la recurrencias y el crecimiento de estos tumores. La radiocirugía y la radioter-

apia fraccionada es una opción terapéutica útil para tratar de conseguir un control adecuado después de la cirugía.^{1,2} Puede requerir una segunda cirugía en caso de recurrencia de la lesión o de crecimiento de un tumor residual.¹

Conclusiones

Los adenomas corticotrópos silentes son lesiones interesantes de la región selar, siendo muy escasa la literatura respecto a esta patología. Es importante tenerlos en cuenta en el momento de estudiar las masas de la región selar, siendo indispensable realizar un diagnóstico histopatológico exacto y diferenciarlos de los adenomas no funcionantes y de la enfermedad de Cushing. Estos tumores son mas agresivos e invasivos, recurren con mayor frecuencia que los tumores asociados con hipercortisolismo y por esto su tratamiento es difícil. Aquellos enfermos con diagnóstico de un adenoma corticotrópo silente deben ser observados y controlados estrictamente para detectar tempranamente la recurrencia.

Recibido: 02.05.09

Aceptado: 03.07.09

Referencias

1. **Lagares A, Gonzalez P, Miranda P, Cabrera A, Lobato RD, Ramos A, Ricoy JD.** Adenomas cortotropos silentes: Presentacion de dos casos que debutaron con apoplejía hipofisaria. *Neurocirugía* 2004;15:159-164.
2. **Scheithauer BW, Jaap AJ, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Meyer FB, et al.** Clinically silent corticotroph tumors of the pituitary gland. *Neurosurgery* 2000;47(3):723-730.
3. **Horvath E, Kovacs K, Killinger DW, Smyth HS, Platts ME, Singer W.** Silent corticotrophic adenomas of the human pituitary gland: a histologic, immunocytologic and ultrastructural study. *Am J Pathol* 1980;98:617-638.
4. **Horvath E SB, Kovacs K, Lloyd RV, X. London AP.** Regional neuropathology: Hypothalamus and pituitary. In: Graham DI LP, editor. *Greenfield's Neuropathology*. 6 ed. London: Arnold Publishing; 1997. p. 1007-1094.
5. **Buchfelder M, Fahlbusch R, Adams EF, Kiesewetter F, Thierauf P.** Proliferation parameters for pituitary adenomas. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1996;65:18-21.
6. **Gibson S, Ray DW, Crosby SR, et al.** Impaired procession of proopiomelanocortin in corticotroph macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:497-502
7. **Baldeweg SE, Pollock JR, Powell M, Ahlquist J.** A spectrum of behaviour in silent corticotroph pituitary adenomas. *Br J Neurosurg* 2005;19(1):38-42.
8. **Ronald A. DeLellis, Ricardo V. Lloyd, Philipp U. Heitz, Charis Eng.** Pathology and genetics Tumours of Endocrine organs. *World Health Organization Classification of tumours*. 2004; 26-29
9. **Thapar K et al.** Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas. *Neurosurgery*, 1996; 38:99-106.
10. **Abe T, Taniyama M, Xu B, Ozawa H, Kawamura N, Shimazu M, et al.** Silent mixed corticotroph and somatotroph macroadenomas presenting with pituitary apoplexy. *Acta Neuropathol* 2001;102(5):435-440.
11. **Blaut K, Wisniewski P, Syrenicz A, Sworzak K.** Apoplexy of clinically silent pituitary adenoma during prostate cancer treatment with LHRH analog. *Neuro Endocrinol Lett* 2006;27(5):569-572.
12. **Bilis DC, Meyer FB, Laws ER, Dudley D, Ebersold M, Scheithauer BW, et al.** A retrospective analysis on pituitary apoplexy. *Clinical Study. Neurosurgery* 1993;33:602-609.
13. **Chabre O, Martinie M, Vivier J, Eimin-Richard E, Bertagna X, Bachelot I.** A clinically silent corticotrophic pituitary adenoma (CSCPA) secreting a biologically inactive but immunoreactive assayable ACTH. *J Endocrinol Invest* 1991;14 (suppl 1): 87.
14. **Webb KM, Laurent JJ, Okonkwo DO, Lopes MB, Vance ML, Laws ER, Jr.** Clinical characteristics of silent corticotrophic adenomas and creation of an internet-accessible database to facilitate their multi-institutional study. *Neurosurgery* 2003;53(5):1076-1085.
15. **Daems T, Verhelst J, Michotte A, Abrams P, De Ridder D, Abs R.** Modification of hormonal secretion in clinically silent pituitary adenomas. *Pituitary* 2008;12:80-86
16. **Reincke M, Allolio B, Saeger W, Kaulen D, Winkelmann W.** A pituitary adenoma secreting high molecular weight adrenocorticotropin without evidence of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:1296-1300.

Agradecimientos:

a Jenny Milena Macheta, Bibliotecóloga, Hemeroteca, Sistema de Bibliotecas. Universidad de Los Andes.
Por su ayuda en la búsqueda bibliográfica de este trabajo.

Correspondencia

George Chater Cure. MD, Enrique Jiménez Hakim. MD
gchater@hotmail.com / gchater@fsfb.edu.co
FUNDACION SANTA FE DE BOGOTA
AV 9 #117-20, Asociación Medica Los Andes cons (822)
Bogotá, Colombia