

Notas clínicas

ACIDOPHIL STEM CELL ADENOMA: AN UNCOMMON PITUITARY TUMOR

Acidophil stem cell adenoma is an incompletely differentiated pituitary neoplasm consisting of a single cell type, assumed to be a common progenitor of somatotropes and lactotropes. These tumors are uncommon and may appear clinically as non-functioning adenomas; varying degrees of hyperprolactinemia are present in most cases.

In this series, clinical, histopathological, immunohistochemical and ultrastructural characteristics of three cases of stem cell adenoma are described.

Two patients (two males, cases 1 and 3) presented with symptoms of local compression and panhypopituitarism. In the remaining patient (female, case 2) the pituitary tumor was detected because of secondary amenorrhea. The tumors consisted of three pituitary macroadenomas with invasion of the cavernous sinus only in case 3. Hyperprolactinemia was present in all three patients. Acromegaly was evident in one patient (case 3).

Complete transsphenoidal removal was achieved in two patients who have shown no evidence of tumoral recurrence in subsequent follow-up. The diagnosis was confirmed by electron microscopy and immunohistochemical characteristics. In our series, the clinical features of the tumors were heterogeneous. If is possible, complete surgical removal confers a better prognosis.

Key words: Stem cell. Clinical features. Ultrastructure. Immunohistochemistry. Postoperative follow-up.

Adenoma de célula madre acidófila: variante infrecuente de tumor hipofisario

E. DIOS^a, M.A. MARTÍNEZ^a, A. SOTO^a, M.A. JAPÓN^b
Y F. VILLAMIL^a

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. España. ^bServicio de Anatomía Patológica. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. España.

El adenoma de célula madre acidófila es un tumor hipofisario parcialmente diferenciado derivado del precursor común de células productoras de hormona de crecimiento y prolactina. Son poco frecuentes y clínicamente pueden presentarse como no funcionantes o asociar hiperprolactinemia.

Se analizaron los hallazgos clínicos, inmunohistoquímicos y ultraestructurales de 3 casos de este tipo de adenoma hipofisario. Dos de ellos (2 varones, casos 1 y 3), comenzaron con clínica de compresión local y panhipopituitarismo, y el restante (mujer, caso 2), con amenorrea secundaria. Eran 3 macroadenomas hipofisarios, y en el caso 3 había invasión del seno cavernoso. En todos se detectó hiperprolactinemia y sólo en 1 (caso 3) se asociaba acromegalia. Dos de los pacientes fueron intervenidos con abordaje transesfenoidal con extirpación completa, y no existió recidiva tumoral en el seguimiento posterior. El estudio inmunohistoquímico y la microscopía electrónica confirmaron el diagnóstico.

La presentación clínica de nuestros casos es heterogénea. La extirpación completa del adenoma, si es posible, es el principal factor pronóstico.

Palabras clave: Célula madre. Clínica. Ultraestructura. Inmunohistoquímica. Seguimiento postoperatorio.

INTRODUCCIÓN

La secreción tanto de prolactina (PRL) como de hormona del crecimiento (GH) por parte de un mismo tumor hipofisario es un fenómeno que acontece tanto en tumores bimorfos (mixto de células productoras de GH y PRL) como en tumores monomorfos, masosomatotropos y tumores de célula madre acidófila (*stem cell*).

Los adenomas tipo *stem cell* acidófilos de origen hipofisario fueron descritos por primera vez por Horvath et al¹, como una neoplasia pobremente diferenciada consistente en una sola línea celular, derivada del común progenitor de las células somatotropas y lactotropas. Aunque estas neoplasias suelen presentarse 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 GH², por

Correspondencia: Dra. E. Dios Fuentes.
Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España.
Correo electrónico: elenadios@yahoo.es

Manuscrito recibido el 22-11-2004; aceptado para su publicación el 21-3-2005.

lo que se ha sugerido la posibilidad de una secreción cíclica o subclínica de GH en este tipo de tumor hipofisario^{3,4}.

Los adenomas hipofisarios tipo célula madre acidófila son muy infrecuentes⁵ y aunque se sabe de su existencia hace tiempo, sólo se han publicado 20 casos^{2-4,6,7}.

Se han descrito en la bibliografía como adenomas de gran tamaño, de carácter invasivo y con relativa baja actividad endocrina. Dado su gran tamaño, su rápido crecimiento y la tendencia a la invasión de estructuras vecinas, se ha sugerido un mal pronóstico en estos tumores. Sin embargo, existen pocos datos sobre su comportamiento y su evolución clínica tras tratamiento quirúrgico y a largo plazo.

La inmunohistoquímica permite clasificar los tumores hipofisarios según su función y secreción hormonal. Estos tumores, cromofóbicos o levemente acidófilos, con arquitectura difusa por histología, muestran inmunopositividad para PRL, aunque no con el característico patrón de Golgi de los prolactinomas, y menos consistentemente para la GH². Con frecuencia acumulan mitocondrias que pueden presentar un gran tamaño (megamitocondrias), lo que puede ser la causa de la acidofilia que presentan en ocasiones. Estos tumores pueden contener cuerpos fibrosos que se demuestran mediante tinción por citoqueratinas, y se observa positividad en "gota" paranuclear⁸.

Las alteraciones mitocondriales que se observan en el estudio ultraestructural pueden ayudar al diagnóstico y a la diferenciación del adenoma mixto bien diferenciado productor de GH y PRL^{2,8}.

Se describen 3 casos de adenoma hipofisario de célula madre acidófila, y se incluye el seguimiento postoperatorio a largo plazo.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Varón de 49 años, que fue remitido a nuestro servicio en noviembre de 1987 por déficit visual progresivo secundario a un tumor hipofisario con expansión supraselar. Asociaba, además, un descenso de la libido, debilidad muscular y astenia. En el examen físico se objetivó pérdida del vello facial y corporal, junto con sequedad y aspereza de piel. La evaluación oftalmológica confirmó la existencia de una hemianopsia bitemporal. El resto de la exploración era normal.

La tomografía computarizada (TC) craneal determinó la expansión extraselar de un gran macroadenoma (47 × 35 mm), que comprimía el quiasma óptico. Las concentraciones séricas de PRL se encontraban muy elevadas, 509 ng/ml (rango normal, 2-11,5 ng/ml). En la evaluación del resto de hormonas basales se constataron concentraciones descendidas de tiroxina libre, cortisol y testosterona total.

Con estos datos se estableció el diagnóstico de macroprolactinoma con compresión quiasmática e hipopituitarismo secundario.

El paciente inició tratamiento sustitutivo con tiroxina y glucocorticoides (100 µg de levotiroxina y 30 mg de hidro-

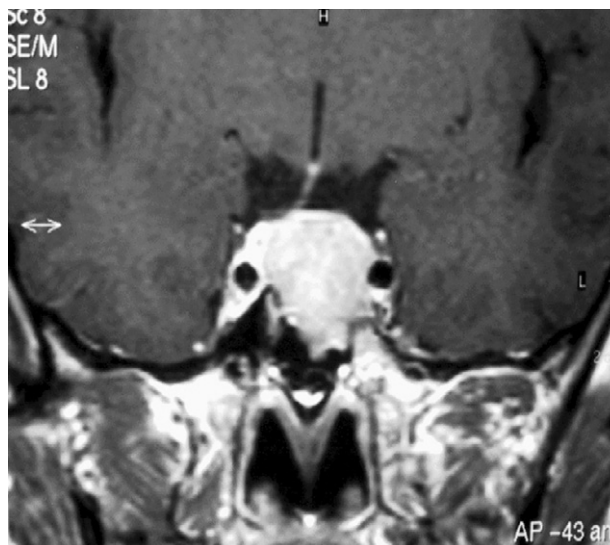


Fig. 1. Resonancia magnética (RM) hipofisaria del caso 2, corte sagital y con gadolinio. Macroadenoma de 13 × 13 mm con compresión quiasmática leve.

cortisona, por vía oral, respectivamente). Se asoció tratamiento con bromocriptina depot durante 4 semanas que posteriormente se sustituyó por bromocriptina oral (30 mg/día). Tanto el daño oftalmológico y como el radiológico fueron en descenso. Seis meses después, los valores séricos de PRL se normalizaron y el diámetro máximo del adenoma disminuyó a 31 mm. Sin embargo, los déficit visuales no revirtieron totalmente, por lo que el paciente se sometió a cirugía vía transesfenoidal. El adenoma fue totalmente resecado. Cinco días después de la cirugía el daño oftalmológico había desaparecido. La función hipofisaria no se había reestablecido y el paciente requirió de forma indefinida terapia sustitutiva con corticoides, levotiroxina y andrógenos. Las concentraciones de PRL estaban persistentemente por encima de 100 ng/ml, por lo que se requirió por largo tiempo tratamiento con agonistas dopaminérgicos. Recibió cabergolina, 0,25 mg, de forma semanal y el último control de PRL estuvo dentro de la normalidad.

En el postoperatorio y en la última resonancia magnética (RM) de la región selar realizada en 2002, y después de 14 años de seguimiento, se confirmó la ausencia de restos adenomatosos.

Caso 2

Mujer de 31 años, remitida a nuestro hospital en marzo de 1999 por llevar 15 meses en amenorrea y por detectarse una moderada hiperprolactinemia. No existían síntomas de déficit hormonal ni de compresión local. No se evidenciaron defectos visuales al diagnóstico.

La PRL sérica estaba ligeramente elevada (58,7 ng/ml; rango normal, 2-20 ng/ml). Las concentraciones de estradiol se encontraban por debajo de la normalidad (25 pmol/l; normal, 70-220 pmol/l). La hormona luteinizante (LH) (0,4 U/l; normal, 1-8,5 U/l) y la hormona foliculostimulante (FSH) (0,3 U/l; normal, 1-10,5 U/l) estaban en rango que sugería hipogonadismo hipogonadotrofo. Las determinaciones del resto de hormonas —tiroxina (T₄) libre, tiotropina (TSH), corticotropina (ACTH), cortisol, GH y factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1)— eran normales.

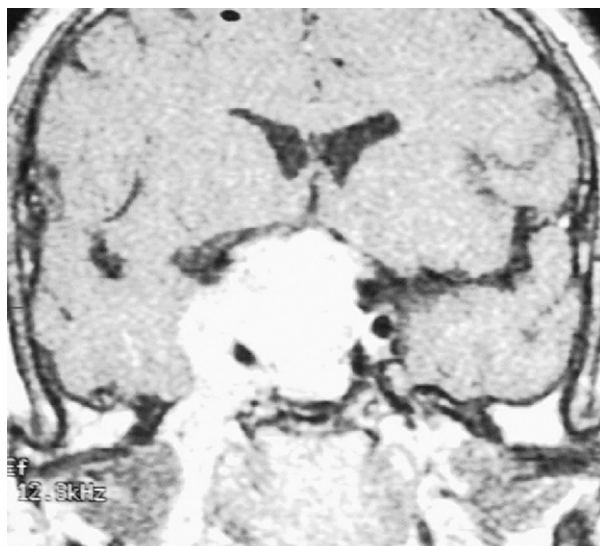


Fig. 2. Resonancia magnética (RM) hipofisaria del caso 3, corte sagital y con contraste (gadolinio). Gran tumoración selar de 47 × 37 × 45 mm que compromete el quiasma óptico, invade el seno cavernoso derecho, y engloba y desplaza la carótida interna.

En la RM se demostró la presencia de un macroadenoma hipofisario (13 × 13 mm) que producía compresión quiasmática leve (fig. 1). Se estableció el diagnóstico de macroadenoma y de hipogonadismo hipogonadotropo.

En junio de 1999 se realizó resección del tumor por vía transesfenoidal. Las alteraciones menstruales se resolvieron tras la cirugía. Se normalizaron las concentraciones de estradiol, PRL, T_4 libre, TSH, cortisol, ACTH, GH e IGF-1. En la RM no se detectaron restos de tejido adenomatoso 4 años después de la intervención.

Caso 3

En febrero de 2002, un varón de 31 años ingresa en nuestro hospital por daño visual, diplopía y cefalea periorbital. En el examen físico, el paciente tenía claros signos de acromegalia, con frente y mandíbula prominentes, lengua muy grande y aumento importante de las manos y los pies. En el examen oftalmológico existía afección de nervios craneales con parálisis de los pares III, IV y VI, y una evidente hemianopsia bitemporal. La RM de la región selar reveló una gran masa en la hipófisis de 47 × 37 × 45 mm, que invadía el seno cavernoso y desplazaba el quiasma óptico (fig. 2).

Se confirmó el diagnóstico de acromegalia por ausencia de supresión de concentraciones de GH (persistentemente por encima de 46 ng/dl) tras la administración de 75 g de glucosa oral a distintos tiempos (0, 30, 60, 90, 120 min). Además, las concentraciones de IGF-1 de 893 ng/ml (rango ajustado por edad, 270-500 ng/ml) y de PRL de 576 ng/ml (normal, 2-20 ng/ml) estaban ambas remarcadamente altas. Las concentraciones hormonales basales eran las siguientes: T_4 libre, 0,68 ng/ml (normal, 0,7-1,8 ng/dl); cortisol, 17,6 nmol/l (normal, 171-536 nmol/l), y testosterona total, 0,2 nmol/l (normal, 8,7-33 nmol/l). Los valores de hormonas de la hipófisis anterior fueron: TSH, 2,1 μ U/ml (normal, 0,17-5 μ U/ml); FSH, 0,4 U/l (normal, 1-10,5 U/l); LH, 0,2 U/l (normal, 1-8,5 U/l), y ACTH, 27,5 pg/ml (normal, 10-60 pg/ml), y se llegó al diagnóstico de hipopituitarismo.

Se realizó tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y tiroxina (30 mg de hidrocortisona y 100 μ g de levotiroxina de forma diaria). Se asoció tratamiento con agonistas dopaminérgicos (cabergolina 0,5 mg 2 veces a la semana) y análogos de somatostatina de acción retardada (octreótida LAR, 30 mg 1 vez al mes por vía intramuscular) que comenzó antes de la cirugía.

Dada la dificultad para conseguir una resección completa, se planteó la intervención quirúrgica con intención de disminuir el tamaño tumoral, facilitar la descompresión sobre las estructuras nerviosas y obtener muestras histológicas, lo que finalmente se realizó por vía transcraneal. Se mantuvo terapia médica conservadora con cabergolina, 1 mg semanal, y octreótida, 30 mg mensual, junto con terapia sustitutiva con glucocorticoides, tiroxina y testosterona.

La exploración oftalmológica y la RM realizadas en enero de 2003, objetivaron una disminución parcial del tamaño y una normalización de las alteraciones visuales. Sin embargo, las concentraciones de PRL, GH basal e IGF-1 se mantuvieron elevadas de forma marcada (PRL 103 ng/ml, GH 25,8 ng/ml e IGF-1 1912 ng/ml) a pesar del tratamiento médico con dosis máximas de cabergolina y octreótida. Para reducir la masa tumoral se recomendó nueva intervención quirúrgica y/o radioterapia pero el paciente lo rechazó. Se decidió añadir al tratamiento un nuevo fármaco, como uso compasivo, pegvisomant 10 mg diario vía subcutánea.

Actualmente, ha tolerado bien la medicación. No se han objetivado aumento de los transaminasas ni lesiones en vesícula biliar en la ecografía de control. Bajo tratamiento con cabergolina, octreótida LAR y pegvisomant, los valores de IGF-1 se han normalizado en 6 meses; sin embargo, los de PRL se mantienen persistentemente por encima de 100 ng/ml. La última RM no muestra evidentes cambios del tamaño tumoral.

Hallazgos histopatológicos

Por microscopía óptica se encontraron hallazgos comunes a todos los adenomas de célula madre acidófila. Bajo la tinción con hematoxilina-eosina las células tumorales eran cromofóbicas o débilmente acidófilas. Se observó un patrón de GH predominantemente difuso con una evidente vacuolización citoplasmática, sobre todo en el caso 2.

En todos los pacientes se realizó estudio ultraestructural con microscopía electrónica. Se hallaron marcadas anomalías mitocondriales. Se apreciaron cambios oncocíticos caracterizados por la presencia de mitocondrias gigantes muy extendidos en el caso 1. La presencia de cuerpos fibrosos fue más numerosa en el caso 3.

La inmunohistoquímica desveló una clara variabilidad en el patrón de expresión de PRL y GH. En todos los casos la inmunopositividad para PRL fue mayor que para GH. Se observó una inmunotinción moderada para PRL con patrón yuxtannuclear en los casos 2 y 3. Sin embargo, en el caso 1 se evidenció tinción más fuerte para PRL con mezcla de patrón yuxtannuclear y difuso.

DISCUSIÓN

La expresión *adenoma tipo célula madre acidófila de origen hipofisario* se utilizó por primera vez en 1977¹ para describir una neoplasia pobremente diferenciada consistente en una sola línea celular del precursor común de células productoras de GH y PRL.

Este tipo de adenomas es poco frecuente; se ha observado una prevalencia de un 4,3% de una serie de 347 tumores intervenidos quirúrgicamente².

Se caracterizan por inmunotinción positiva para PRL y más levemente para GH, hallazgos que se han confirmado en nuestros casos, excepto en el caso 3 donde existía una mayor positividad para la GH. La microscopia electrónica muestra hallazgos ultraestructurales específicos, como la presencia de gránulos de secreción que vierten su contenido entre 2 células denominado exocitosis de situación anormal⁹, la existencia de cuerpos fibrosos y la acumulación de retículo endoplasmático liso. Es frecuente observar la presencia de mitocondrias gigantes con estructuras tubulares densas, lo que es un marcador específico^{3,8}. En los 3 casos se realizó estudio ultraestructural y se encontraron importantes anomalías mitocondriales (megamitocondrias) y presencia de cuerpos fibrosos de forma más llamativa en el caso 1.

En los casos descritos, las características clínicas del tumor se modificaron en función del sexo. En el caso 2 (paciente mujer), el tumor se presentó clínicamente con amenorrea secundaria e hiperprolactinemia. En los varones (caso 1 y 3) el efecto masa y la compresión local del tumor en el quiasma óptico fue el primer hallazgo clínico, y en ambos sujetos se detectó una gran masa hipofisaria. Se ha observado una buena correlación entre los valores de PRL y el tamaño tumoral en los 3 casos, por lo que las diferencias en la presentación clínica no se pueden explicar por la secreción desproporcionada de PRL. De forma similar a lo descrito en los prolactinomas bien diferenciados, en estos tumores la amenorrea parece ser el síntoma más temprano en mujeres adultas^{2,3}, lo que puede permitir realizar estudios radiológicos antes de la evidencia de clínica por compresión local. Los síntomas relacionados con la hiperprolactinemia no son tan evidentes en los varones², lo que hace que sea más frecuente una presentación clínica caracterizada por déficit visuales, afección de pares craneales y/o cefalea grave, secundaria a la presencia de grandes macroadenomas.

En las series publicadas donde se detallan características clínicas de los adenomas hipofisarios de célula madre acidófila², se observan signos claros de acromegalia en 3 de los 15 descritos (20%); sin embargo, sólo 1 de ellos mostraba valores de GH elevados. Por el contrario, se ha descrito una marcada elevación de valores de GH sin hallazgos clínicos asociados en una niña en estadio prepuberal⁶.

En nuestros 3 casos, no existen discrepancias entre las características clínicas y los valores hormonales encontrados. Se objetivó una clara concordancia tanto clínica como bioquímica de acromegalia en uno de ellos (caso 3). En este paciente se evidenció correlación entre los datos clínicos y los hallazgos inmunohistoquímicos del tumor, que se manifestó por una gran positividad para GH.

Aunque los 3 tumores presentaban un gran tamaño en el momento del diagnóstico, se consiguió una re-

sección transesfenoidal completa en 2 de los 3 pacientes. Tras la extirpación total de tejido tumoral, en ninguno existió evidencia de hipersecreción hormonal ni se produjo recidiva tumoral tras un seguimiento postoperatorio de 14 y 4 años (casos 1 y 2, respectivamente). No se observaron restos adenomatosos radiológicamente en el caso 1; sin embargo, persistía la hiperprolactinemia explicada posiblemente por daño del tallo hipofisario. Por otro lado, la presencia de invasión del seno cavernoso se asoció con una resección quirúrgica no exitosa (caso 3).

En el postoperatorio, tras resear un gran adenoma de célula madre acidófila, los valores basales de GH y PRL pueden permanecer significativamente elevados e incluso mayores que los que existían preoperatoriamente². Para el control bioquímico postoperatorio de este tipo de adenoma se han utilizado agonistas dopaminérgicos solos o en combinación con análogos de somatostatina^{3,7}. Se ha observado la expresión de receptores dopaminérgicos D2 (D2R) y somatominérgicos (subtipos 1, 2, 3 y 5) en este tipo de tumor⁷, por lo que puede hacer efectivo el tratamiento con ambos fármacos. La expresión del gen del D2R se ha analizado *in situ* por técnicas de hibridación e inmunocitoquímica¹⁰. La cabergolina, a diferencia de la bromocriptina, tiene una semivida más prologada por su elevada afinidad por los receptores D2 y por una mayor tendencia a permanecer en el tejido hipofisario^{11,12}. Ambos consiguen normalizar los valores de PRL en el 80-90% de los casos y son muy eficaces en la disminución del tamaño de los prolactinomas¹³. En nuestros casos descritos se observó una clara respuesta en el caso 1 y un aceptable control postoperatorio en el caso 3. Existen 2 análogos de somatostatina de utilidad clínica: octeótride y lanreótride¹⁴. Su eficacia puede aumentar si se utiliza en combinación con bromocriptina o cabergolina. El pegvisomant es un antagonista del receptor de GH y es un tratamiento efectivo para el control de los síntomas por hipersecreción de GH en la acromegalia¹⁵. Determina una menor producción de IGF-1 y normaliza las concentraciones hasta en el 90% de los casos¹⁶. En uno de nuestros pacientes, bajo tratamiento con pegvisomant (mediante uso compasivo) durante 6 meses, se normalizaron las concentraciones de IGF-1 después de una extirpación quirúrgica incompleta debida a la presencia de un gran macroadenoma invasivo (caso 3). Por primera vez, la terapia combinada con agonistas dopaminérgicos, análogos de somatostatina de acción prolongada y pegvisomant, se propone para el control postoperatorio de la hipersecreción hormonal del adenoma de célula madre acidófila de origen hipofisario. Si la terapia combinada evita o no la recidiva tumoral es aún desconocido y requiere un mayor seguimiento a largo plazo de estos tumores.

En conclusión, los adenomas de célula madre acidófila hipofisarios tienen características ultraestructurales específicas, diferentes manifestaciones clínicas y no todos ellos son tan agresivos como se ha publicado previamente. Cuando la extirpación quirúrgica es po-

sible, el pronóstico parece favorable. Es necesario un seguimiento postoperatorio de una mayor serie de este excepcional tumor hipofisario para evaluar la terapia médica eficaz capaz de controlar la secreción hormonal y evitar la recidiva tumoral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Horvath E, Kovacs K, Singer W, et al. Acidophil stem cell adenoma of the human pituitary. *Arch Pathol Lab Med*. 1977; 101:594-9.
2. Horvath E, Kovacs K, Singer W, Smyth H, Killinger D, Ezrin C, et al. Acidophil stem cell adenoma of the human pituitary: clinicopathologic analysis of 15 cases. *Cancer*. 1981;47:761-71.
3. Page MD, Bridges LH, Barth JH, McNichol AM, Belchetz PE. Development of acromegaly during treatment of hyperprolactinemia with bromocriptine: an unusual acidophil stem cell adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:4484-7.
4. Kageyama K, Nigawara T, Kamata Y, Takahashi T, Anzai J, Suzuki S, et al. A case of macroprolactinoma with subclinical growth hormone production. *Endocrinol J*. 2002;49:41-7.
5. Asa SL, Kovacs K. Histological classification of pituitary disease. *Clin Endocrinol Metab*. 1983;12:567-96.
6. Marks WA, Brumback RA, Schaefer GB, Pendleton BD, Farris BK, Culbertson JL. Acidophil stem cell pituitary adenoma in a prepubescent female. *J Neurosurg*. 1989;70:266-70.
7. Maheshwari HG, Prezant TR, Herman-Bonert V, Shahinian H, Kovacs K, Melmed S. Long-acting peptidomimetic control of gigantism caused by pituitary acidophilic stem cell adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3409-16.
8. Niveiro de Jaime M, Aranda López FI, Peiró Cabrera G. Patología de los adenomas hipofisarios. *Rev Esp Patol*. 2003;36: 357-72.
9. Horvath E, Kovacs K. Misplaced exocytosis. Distinct ultrastructural feature in some pituitary adenomas. *Arch Pathol*. 1974;97:221-4.
10. Stefaneanu L, Kovacs K, Horvath E, Buchfelder M, Fahlbusch R, Lancranjan L. Dopamine D2 receptor gene expression in human adenohypophyseal adenomas. *Endocrine*. 2001;14:329-36.
11. Molitch ME. Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28:143-69.
12. DiSalle E, Ornati G, Giudici D. A comparison of the in vivo and in vitro duration of prolactin lowering effect in rats of FCE 21336, pergolide and bromocriptine. *J Endocrinol Invest*. 1984;7:32.
13. Colao A, Lombardi G. Growth-hormone and prolactin excess. *Lancet*. 1998;352:1455-61.
14. Albareda M, Webb SM. Tratamiento farmacológico de la acromegalia. *Endocrinología*. 1998;45:156-62.
15. Van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet*. 2001;358:1754-9.
16. Parkinson C, Scarlett JA, Trainer PJ. Pegvisomant in treatment of acromegaly. *Adv Drug Deliv Rev*. 2003;55:1303-14.