

Acromegalia que simula un neuroblastoma

P. ÁLVAREZ-CASTRO^a, M.L. ISIDRO^b Y F. CORDIDO^c

^aServicio de Endocrinología. Hospital Virxe da Xunqueira (PAC). Cee. La Coruña. España.

^bServicio de Endocrinología. Hospital Juan Canalejo (MLI, FC). La Coruña. España.

^cDepartamento de Medicina. Universidad de La Coruña. La Coruña (FC). España.

ACROMEGALY SIMULATING A NEUROBLASTOMA

Endocrinology is a specialty that, to a large extent, lacks specific diagnostic tools. Endocrinologists are characterized by their ability to interpret basal and stimulated hormonal data. We describe the case of a male patient initially diagnosed as suffering from an olfactory neuroblastoma with ectopic prolactin secretion, based on histological and radiological studies. After a review of all the clinical and hormonal results, the tumor was finally diagnosed as a growth hormone (GH)- and prolactin-secreting pituitary macroadenoma. In summary, pituitary adenomas that secrete GH and prolactin can sometimes simulate other tumors, especially when hormonal results are not interpreted correctly.

Key words: Prolactin. Acromegaly. Olfactory neuroblastoma.

La endocrinología es una especialidad que carece, en gran medida, de técnicas diagnósticas específicas. El endocrinólogo se caracteriza por su capacidad para interpretar datos hormonales basales y tras estímulos. Presentamos el caso de un paciente que, en función de los datos histológicos y radiológicos, había sido diagnosticado de secreción ectópica de prolactina por un neuroblastoma olfatorio y en el cual la revisión de los datos clínicos y, especialmente, el estudio hormonal, condujo al diagnóstico correcto de macroadenoma hipofisario secretor de hormona de crecimiento (GH) y prolactina. En resumen, en ocasiones los adenomas hipofisarios secretores de GH y prolactina pueden simular otras neoplasias, especialmente cuando las determinaciones hormonales no se interpretan adecuadamente.

Palabras clave: Prolactina. Acromegalia. Neuroblastoma olfatorio.

INTRODUCCIÓN

El neuroblastoma olfatorio es un tumor infrecuente que se localiza en la mucosa olfatoria. Es un tumor agresivo que se desarrolla a partir de células derivadas de la cresta neural y, como tal, en determinadas ocasiones puede asociar producción ectópica de hormonas^{1,2}.

La hiperprolactinemia es el síndrome de hipersecreción hipofisaria más frecuente. La etiología de una hiperprolactinemia mayor de 200 ng/ml en presencia de una masa hipofisaria es, casi con total seguridad, un prolactinoma³⁻⁵. Más del 95% de los casos de acromegalia se deben a la hipersecreción de hormona de crecimiento (GH) por un adenoma hipofisario^{2,6}.

Presentamos el caso de un paciente que, en función de los datos histológicos y radiológicos, había sido diagnosticado de secreción ectópica de prolactina por un neuroblastoma olfatorio y en el cual la revisión de los datos clínicos y, especialmente, el estudio hormonal, condujo al diagnóstico correcto de macroadenoma hipofisario secretor de GH y prolactina.

CASO CLÍNICO

Un varón de 76 años ingresa en el servicio de Medicina Interna de nuestro hospital para estudio de apnea del sueño. En sus antecedentes

Correspondencia: Dr. F. Cordido.
Servicio de Endocrinología Hospital Juan Canalejo.
Xubias de Arriba, 84.15006-La Coruña.
Correo electrónico: fernando_cordido@canalejo.org

Manuscrito recibido el 28-10-2004 y aceptado para su publicación el 31-05-2005.

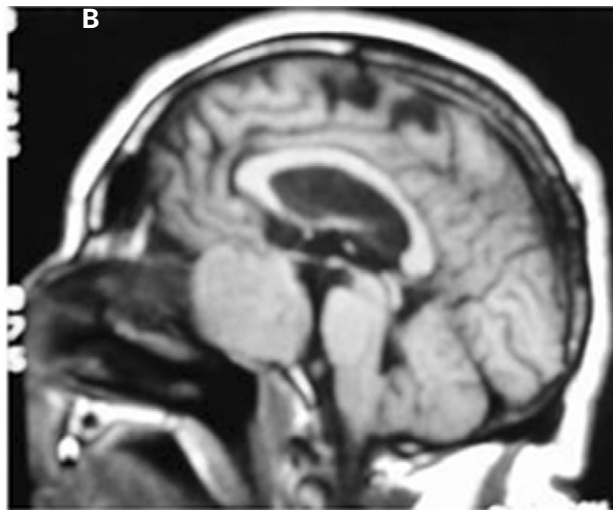
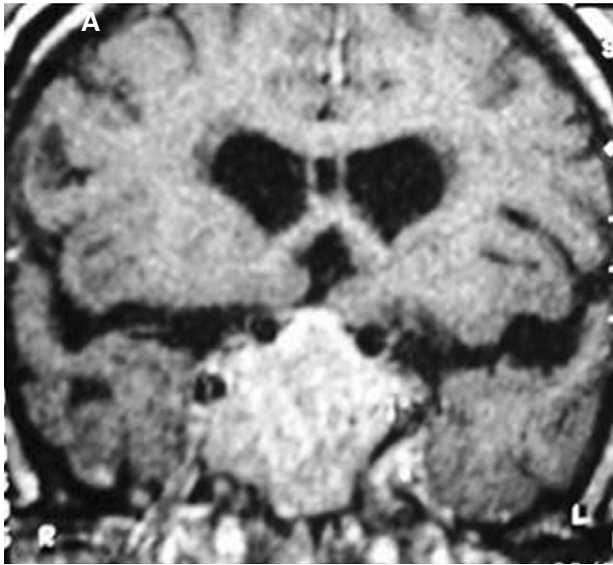


Fig. 1. Resonancia magnética cerebral al diagnóstico, donde se observa un gran tumor hipofisario que crece hacia el seno esfenoidal y los senos cavernosos. 1A: corte coronal y 1B: corte sagital.

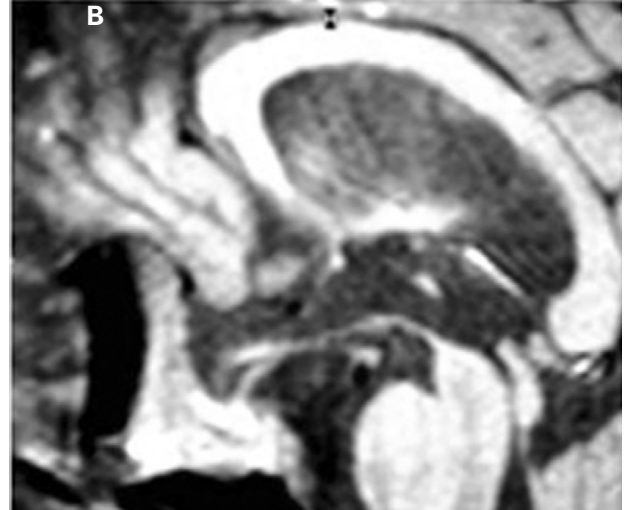
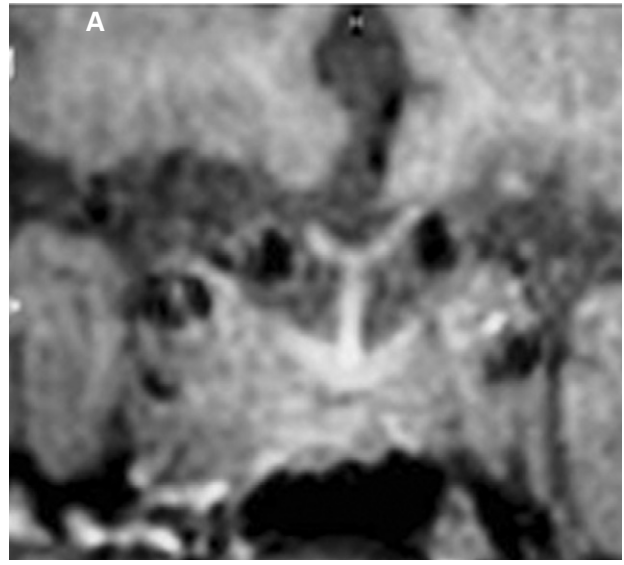


Fig. 2. Resonancia magnética cerebral tras 3 años de tratamiento. Podemos observar una importante disminución del tamaño tumoral. 2A: corte coronal y 2B: corte sagital.

personales destacan el ser hipertenso, estar diagnosticado de hiperreactividad bronquial y haber tenido un hematoma subdural tras un traumatismo craneal en el año 1988.

Se le realiza una tomografía computarizada craneal y posteriormente una resonancia magnética, donde se objetiva la presencia de un gran tumor en el seno esfenoidal, que crece lateralmente a los senos cavernosos y superiormente hacia la región hipotálamo-hipofisaria. El hemograma y la bioquímica son normales. En el estudio hormonal destaca una prolactina confirmada superior a 3.000 ng/ml. Se remite al paciente al servicio de Otorrinolaringología para hacer una biopsia de la lesión, vía endoscópica. El diagnóstico anatómopatológico es de neuroblastoma del bulbo olfatorio. El paciente es diagnosticado de neuroblastoma del bulbo olfatorio grado IV. Ante el avanzado estado del tumor, se le informa del pronóstico y se le ofrece iniciar un tratamiento con radioterapia y quimioterapia, que el paciente rechaza.

Incidentalmente el paciente es valorado por el servicio de Endocrinología. Llama la atención el aspecto acromegálico del paciente. Se solicitó un estudio hormonal basal completo. La T₄ libre, la TSH, la FSH, la LH, la testosterona libre y el cortisol basales son normales, pero destaca la IGF-I de 822 ng/ml (normal 71-290) y la prolactina de 3.900 ng/ml.

Dado lo excepcional del diagnóstico de neuroblastoma con secreción ectópica de prolactina y GH, se revisa la anatomía patológica del tumor y se realiza inmunohistoquímica para prolactina, que resulta positiva. Con estos datos se llega a la conclusión de que se trata, realmente, de un macroadenoma hipofisario secretor de prolactina y GH.

Dada la edad del paciente y sus comorbilidades decidimos plantear el tratamiento médico como primera opción terapéutica e iniciamos tratamiento con agonistas dopaminérgicos, concretamente cabergolina a dosis de 2 mg v.o./semana, con lo que las concentraciones de prolactina disminuyeron

progresivamente hasta normalizarse en unos meses. Tras 10 meses de tratamiento con agonistas dopaminérgicos las concentraciones de IGF-I continuaban elevadas. Se añadió octreótida a dosis de 20 mg i.m./mes, con lo que se consiguió la normalización de las concentraciones de IGF-I. Durante el seguimiento se realizaron resonancias magnéticas cerebrales seriadas, en las que se observó una marcada disminución progresiva del tamaño tumoral desde el inicio del tratamiento (figs. 1 y 2).

Actualmente el paciente sigue controles en el servicio de Endocrinología y continúa con el tratamiento médico descrito.

DISCUSIÓN

El neuroblastoma olfatorio es un tumor infrecuente, que se localiza en la mucosa olfatoria. Es un tumor agresivo que metastatiza sobre todo a ganglios linfáticos, hueso e hígado¹. Deriva de las células precursoras simpatoadrenales o neuroblastos, por lo que se le considera un tumor derivado de la cresta neural, al igual que los feocromocitomas y otros tumores endocrinos². Dado este origen no es extraño que, en determinados casos, presente producción hormonal ectópica. Se han descrito varios casos de neuroblastoma con secreción ectópica de hormona antidiurética^{7,8} y también algún caso de secreción de hormona liberadora de corticotropina y síndrome de Cushing secundario⁹. En la bibliografía médica no hay descritos, hasta la fecha, neuroblastomas con secreción ectópica de prolactina o GH.

Son tumores inmaduros que crecen con rapidez y metastatizan con frecuencia. La supervivencia del paciente con neuroblastoma depende del tipo de tumor y la modalidad de tratamiento aplicado. En niños se ha descrito algún caso de regresión espontánea del tumor, aunque esta evolución es poco frecuente. El tratamiento se basa en la cirugía, con extirpación de la mayor parte posible de masa tumoral, y posteriormente tratamiento coadyuvante con quimioterapia y radioterapia^{1,10}.

La hiperprolactinemia es el síndrome de hipersecreción hipofisaria más frecuente. Los prolactinomas son la causa más frecuente de elevación de las cifras de prolactina por encima de 100 ng/ml. La etiología de una hiperprolactinemia (prolactina superior a 200 ng/ml) en presencia de una masa hipofisaria es, casi con total seguridad, un prolactinoma. Elevaciones menores suelen deberse a otras causas. Así, las lesiones hipotalámicas que alteran la síntesis de dopamina producen hiperprolactinemia de alrededor de 30 a 100 ng/ml; los microprolactinomas también producen elevaciones en estos rangos, al igual que los fármacos³⁻⁵. En las mujeres la hiperprolactinemia se manifiesta por amenorrea y galactorrea, y en los varones por disminución de libido. Además, en los pacientes con macroadenomas puede existir clínica derivada del efecto masa tumoral.

Más del 95% de los casos de acromegalia se deben a hipersecreción de GH por un adenoma hipofisario^{2,6}.

Otras causas menos frecuentes de acromegalia (1% de los casos de acromegalia) son la producción ectópica de hormona liberadora de GH; los tumores que más frecuentemente la producen son los carcinoides bronquiales y, más raramente, los tumores pancreáticos, los tumores pulmonares de células pequeñas, los feocromocitomas, los carcinomas medulares de tiroides y otros. La secreción central de hormona liberadora de GH y la producción ectópica de GH son excepcionales^{11,12}.

Los adenomas hipofisarios pueden producir más de una hormona; son los denominados tumores mixtos; los más frecuentes son los que segregan GH y prolactina. Desde el punto de vista histológico dentro de estos tumores podemos encontrar 3 tipos: adenomas mixtos somatotropos-lactotropos, adenomas mamosomatotropos y adenomas de células acidófilas^{2,6}. Los adenomas mixtos somatotropos-lactotropos están compuestos por 2 poblaciones celulares y cosegregan ambas hormonas. Los adenomas mamosomatotropos producen fundamentalmente GH y clínicamente se asocian a acromegalia y ligera hiperprolactinemia. Los adenomas de células acidófilas producen predominantemente prolactina y, en menor cantidad, GH.

Los datos clínicos de nuestro paciente (aspecto acromegálico y apnea del sueño, que se presenta en hasta en un 50 a 60% de los pacientes con acromegalia²) sugieren la posibilidad de que el paciente presente acromegalia. La elevación de prolactina e IGF-I confirma el diagnóstico y estas cifras, asociadas a una gran masa en la región hipotálamo-hipofisaria, deben hacernos pensar como primera posibilidad en un adenoma hipofisario, aunque el diagnóstico anatomopatológico inicial fuera de neuroblastoma. En este caso concreto pensamos que se trataría de un adenoma mixto secretor de prolactina y GH y, dada la predominancia de secreción de prolactina, probablemente de un adenoma acidófilo, aunque este último dato no se pudo confirmar en el estudio anatomopatológico, dada la escasez de tejido de que se disponía. Por otro lado, la secreción ectópica de ambas hormonas por un neuroblastoma olfatorio no está descrita hasta la fecha y se trataría, por tanto, de un diagnóstico absolutamente excepcional. Con estos datos clínicos y de laboratorio se revisó la anatomía patológica, que fue informada como "adenoma hipofisario". A favor de nuestro diagnóstico está también la buena respuesta al tratamiento combinado con agonistas dopaminérgicos y análogos de somatostatina, tanto en lo que respecta a la normalización de las concentraciones hormonales como a la disminución del tamaño tumoral³. La revisión de los datos clínicos y analíticos y la anatomía patológica no sólo cambió el diagnóstico, sino también, y fundamentalmente, el tratamiento y el pronóstico que se le dio al paciente.

Con la presentación de este caso queremos recalcar la importancia de la interpretación clínica de los datos bioquímico-hormonales en el diagnóstico en-

doocrinológico. El endocrinólogo se caracteriza por su capacidad para interpretar los datos hormonales, basales y tras estímulos. Así como en otras especialidades con las pruebas de imagen, cada día más sofisticadas, y los datos anatomopatológicos se puede llegar a un diagnóstico preciso, la aproximación diagnóstica al paciente endocrinológico se basa en la detección de signos y síntomas que sugieran un posible exceso o déficit hormonal, así como la exploración física de las glándulas palpables. Posteriormente, las sospechas diagnósticas se confirman o descartan con las determinaciones hormonales. Las pruebas de imagen también son de gran ayuda en nuestra especialidad pero, para evitar errores diagnósticos (sobre todo con la aparición de lesiones no funcionantes o incidentalomas), sólo se deben solicitar una vez se ha hecho el diagnóstico bioquímico. Como podemos observar en el caso que presentamos, las determinaciones hormonales (concentraciones de prolactina e IGF-I) fueron de mayor utilidad para el diagnóstico que los estudios de imagen e incluso, al menos inicialmente, que el estudio anatomopatológico.

En resumen, en ocasiones los adenomas hipofisarios secretores de GH y prolactina pueden simular otras neoplasias, especialmente cuando las determinaciones hormonales no se interpretan adecuadamente. Realizar un diagnóstico correcto es fundamental, ya que, como en este caso, el pronóstico que se le da al paciente, así como las opciones terapéuticas, cambian considerablemente con cada uno de los diagnósticos emitidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iliades T, Printza A, Eleftheriades N, Georgios K, Psifidis A, Thomas Z. Olfactory neuroblastoma. A report of 3 cases. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2002;64:454-6.
2. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams Textbook Of Endocrinology.* 10th ed. Philadelphia: Saunders Company; 2003.
3. Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scalon MF. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev.* 1992;13:220-40.
4. Bevan JS, Burke CW, Esiri MM, Adams CB. Misinterpretation of prolactin levels leading to management errors in patients with sellar enlargement. *Am J Med.* 1987;82:29-32.
5. Schlechte JA. Prolactinoma. *N Engl J Med.* 2003;349:2035-41.
6. DeGroot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology.* 4th ed. Philadelphia: Saunders Company; 2001.
7. Myers SL, Hardy DA, Wiebe CB, Shiffman J. Olfactory neuroblastoma invading the oral cavity in a patient with inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;77:645-50.
8. Osterman J, Calhoun A, Dunham M, Cullum UX Jr, Clark RM, Stewart DD, et al. Chronic syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and hypertension in a patient with olfactory neuroblastoma. Evidence of ectopic production of arginine vasopressin by the tumor. *Arch Intern Med.* 1986;146:1731-5.
9. Zangeneh F, Young WF Jr, Lloyd RV, Chiang M, Kurczynski E, Zangeneh F. Cushing's syndrome due to ectopic production of corticotrophin-releasing hormone in an infant with ganglioblastoma. *Endocri Pract.* 2003;9:394-9.
10. Lund VJ, Howard D, Wei W, Spittle M. Olfactory neuroblastoma: past, present, and future? *Laryngoscope.* 2003;113:502-7.
11. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990;322:966-77.
12. Thorner MO, Frohman LA, Leong DA, Thominet J, Downs T, Hellmann P, et al. Extrahypothalamic Growth-Hormone-Releasing Factor (GRF) secretion is a rare cause of acromegaly: plasma GRF levels in 177 acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;59:846-9.