

Notas clínicas

LONG TERM TREATMENT OF A THYROTROPIN SECRETING ADENOMA WITH SOMATOSTATIN ANALOGUES

Thyrotropin secreting adenomas (TSH-omas) account for less than 1% of all pituitary adenomas and are a rare cause of hyperthyroidism. Most cases correspond to macroadenomas, microadenomas being exceptional. Differential diagnosis should be made with resistance to thyroid hormones. The first line treatment is transphenoidal surgery. When surgery is unsuccessful, somatostatin analogues are a therapeutic alternative. We report a patient with a TSH-secreting microadenoma. The microadenoma was resected through the transsphenoidal route. Because surgery was unsuccessful, medical therapy with somatostatin analogue was initiated. Currently, 9 years later, the patient continues to be under treatment with somatostatin analogue therapy, which has controlled the hyperthyroidism and tumoral growth. We describe successful long-term treatment of a TSH-oma with somatostatin analogue therapy when surgery is unsuccessful.

Key words: Pituitary adenoma. TSH. Inappropriate TSH secretion syndrome. Hyperthyroidism.

Tratamiento a largo plazo de un adenoma secretor de tirotrópina con análogos de somatostatina

ISABEL OREA SOLER, FÁTIMA ILLÁN GÓMEZ, M. SOLEDAD ALCARAZ TAFALLA, MERCEDES PASCUAL DÍAZ Y HERMINIA PASCUAL SAURA

Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia. España.

Los tumores hipofisarios secretores de tirotrópina (tirotrópinomas) son menos del 1% de los adenomas hipofisarios y una causa rara de hipertiroidismo. La mayoría se diagnostica como macroadenoma, y los microadenomas son excepcionales. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con la resistencia a las hormonas tiroideas. El tratamiento de elección es la adenomectomía transesfenoidal. Si fracasa, los análogos de somatostatina son una alternativa terapéutica. Presentamos a una paciente con un microadenoma productor de tirotrópina en quien se practicó una adenomectomía transesfenoidal. Tras el fracaso de la cirugía, se inició tratamiento con un análogo de somatostatina. En la actualidad, después de 9 años, la paciente continúa el tratamiento y el hipertiroidismo y el crecimiento tumoral están controlados.

Palabras clave: Adenoma hipofisario. Tirotrópina. Secreción inadecuada de tirotrópina. Hipertiroidismo.

INTRODUCCIÓN

Los tumores hipofisarios secretores de tirotrópina (TSH), también denominados tirotrópinomas, son menos del 1% de los adenomas hipofisarios^{1,2} y son una causa rara de hipertiroidismo. Las manifestaciones clínicas, habitualmente moderadas o leves, son similares a las de otras formas más frecuentes de hipertiroidismo¹. Se caracterizan por concentraciones plasmáticas aumentadas de hormonas tiroideas y TSH inapropiadamente normal o elevada. La mayoría se diagnostica como macroadenoma debido a la naturaleza agresiva de estos tumores y al retraso en el diagnóstico por atribuirse la clínica a otras causas más comunes de tirotoxicosis. Los microadenomas son menos del 10% de los casos^{3,4}.

CASO CLÍNICO

A continuación describimos un caso de un microadenoma hipofisario productor de TSH. Una paciente de 59 años fue remitida para estudio de anomalía persistente en la determinación de hormonas tiroideas con TSH y T4 libre plasmáticas elevadas. La paciente había consultado 6 meses antes con su médico de familia por astenia, nerviosismo e insomnio.

Correspondencia: Dra. I. Orea Soler.
Hospital Universitario Morales Meseguer.
Marqués de los Vélez, s/n. 30008 Murcia. España.
Correo electrónico: isabelorea@gmail.com

Manuscrito recibido el 1-10-2007 y aceptado para su publicación el 25-2-2008.



Fig. 1. Imagen coronal de resonancia magnética hipofisaria en la que se observa un microadenoma derecho.

La exploración física reveló un bocio de grado II, sobre todo izquierdo, y temblor fino distal. En el estudio analítico destacaban: TSH, 1,96 mUI/l (valor normal, 0,35-5); T4 libre, 2,51 ng/ml (valor normal, 0,68-1,48); T3 libre, 2,1 ng/ml (valor normal, 0,8-1,6); anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa, negativos; subunidad alfa, 1,1 μ g/l (valor normal, hasta 1,6 en la posmenopausia), y proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG), 48 nmol/l (normal, 10-50). La relación subunidad alfa/TSH, calculada según la fórmula: $[\text{subunidad } \alpha (\mu\text{g/l}) / \text{TSH (mUI/l)}] \times 10$, fue 5,61, valor dentro de los límites de normalidad establecidos en pacientes con gonadotrofinas elevadas y TSH normal⁵. Las determinaciones plasmáticas de las demás hormonas hipofisarias fueron normales. No hubo respuesta de la TSH tras estimulación con 200 μ g de tiroliberina: TSH basal, 2,56 mUI/l; a los 30 min, 2,62 mUI/l, y a los 60 min, 2,44 mUI/l. La resonancia magnética mostró una formación nodular de 9 mm en el lado derecho de la hipófisis, hipointensa en todas las secuencias y sin realce tras la administración de gadolinio (fig. 1). La ecografía tiroidea detectó aumento tiroideo bilateral, más acentuado en el lóbulo izquierdo, que presentaba 2 nódulos, de 11 mm de diámetro en el tercio superior y de 36 mm en el tercio inferior. En la gammagrafía tiroidea se objetivó un tiroides con aumento moderado de tamaño y captación, con nódulo frío en el polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo. La punción-aspiración con aguja fina del nódulo obtuvo material coloide.

La paciente fue remitida a neurocirugía para realizar adenomectomía transesfenoidal. Durante el tiempo de espera quirúrgico se inició tratamiento con 5 mg de metimazol al día, que normalizó la T4 libre y aumentó las concentraciones de TSH hasta 5,4 mUI/ml. Se realizó cirugía por vía transesfenoidal sin complicaciones, pero no se halló adenoma en el tejido resecado. Tras la cirugía, la paciente conti-

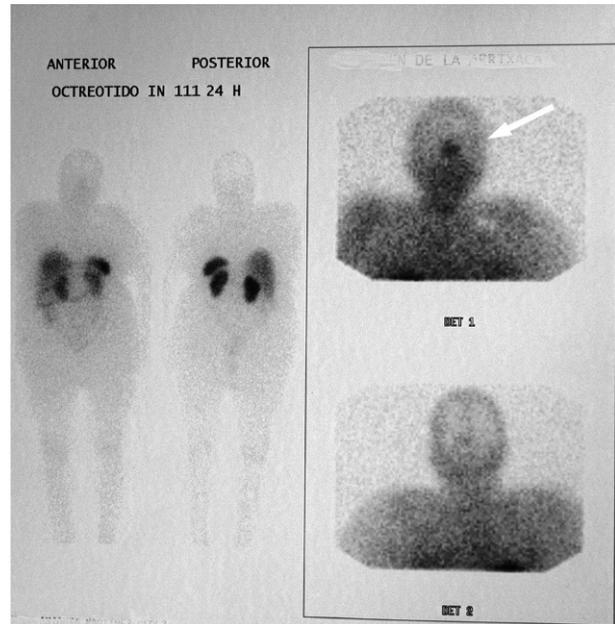


Fig. 2. Gammagrafía con octreotida-¹¹¹In en la que se observa depósito patológico del trazador a nivel de la silla turca.

nuó con la misma sintomatología clínica y el estudio hormonal confirmó la persistencia del hipertiroidismo (TSH, 2,07 mUI/l; T4 libre, 2,1 ng/ml; T3, 1,8 ng/ml), sin más alteraciones de la función hipofisaria. La resonancia magnética hipofisaria fue compatible con silla turca vacía. Se realizó una gammagrafía con octreotida-¹¹¹In, que mostró un depósito patológico del trazador a nivel de la silla turca (fig. 2). Ante estos resultados, se inició tratamiento con 20 mg de octreotida lar cada 28 días, que normalizó la función tiroidea al mes (TSH, 1,07 mUI/l; T4 libre, 1,1 ng/ml; T3 libre, 1,3 ng/ml). La paciente ha sido revisada durante 9 años, en los que se ha mantenido clínica y analíticamente eutiroidea, con disminución de la dosis de octreotida a 10 mg cada 4 semanas y buena tolerancia. En ese tiempo se han repetido tres estudios de resonancia magnética hipofisaria, y no se han observado cambios en la imagen. En el seguimiento ecográfico del bocio, se detectó un aumento progresivo del nódulo tiroideo izquierdo hasta llegar a 5 cm, motivo por el que hace 1 año se realizó una tiroidectomía total; la anatomía patológica de la pieza extirpada informó de bocio multinodular con un adenoma folicular.

Tras la tiroidectomía, se inició tratamiento sustitutivo con 100 μ g/día de tiroxina y se mantuvo la octreotida. Al mes las concentraciones de TSH eran de 5,74 mUI/l y las de T4 libre, 0,89 ng/ml, por lo que se decidió aumentar la tiroxina a 125 μ g/día. Dos meses después, las concentraciones de TSH eran de 0,92 mUI/l y las de T4 libre, 1,37 ng/ml. En la actualidad la paciente sigue clínica y analíticamente controlada.

DISCUSIÓN

Los tirotropinomas son los tumores menos frecuentes de la adenohipófisis. Las células tiotropas son menos del 5% de todas las células hipofisarias⁶, lo que

puede justificar la baja incidencia de los tiotropinomas. Aproximadamente un tercio de ellos segregan otras hormonas, más frecuentemente hormona de crecimiento y prolactina. Clásicamente estos tumores eran excepcionales y en su mayoría se diagnosticaban como macroadenomas invasivos con clínica de afectación de las estructuras vecinas a la silla turca. Sin embargo, en las últimas dos décadas, el uso generalizado de la TSH ultrasensible, la mejora de las técnicas de imagen y el mayor grado de sospecha de los clínicos han hecho que aumente el número de casos comunicados y el porcentaje de microadenomas. Sin embargo, los casos comunicados en la literatura española son muy escasos^{7,8}.

Los tiotropinomas pueden ocurrir a cualquier edad, pero son más frecuentes en las edades medias de la vida. No tienen mayor prevalencia en mujeres, en contraste con la mayoría de las enfermedades tiroideas, y presentan una gran heterogeneidad clínica y bioquímica².

Debe hacerse el diagnóstico diferencial con otro cuadro que cursa con secreción inadecuada de TSH, como es la resistencia a las hormonas tiroideas. El diagnóstico diferencial es más fácil cuando hay clínica de afectación de estructuras vecinas a la silla turca y/o de hipersecreción de otras hormonas hipofisarias junto con alteraciones específicas en la resonancia. Sin embargo, en muchos microadenomas no aparece clínica neurológica ni de hipersecreción de otras hormonas.

La falta de respuesta tiotropínica a la estimulación con tiroliberina y la elevación de la subunidad α , de la relación subunidad α /TSH y de la SHBG en los tiotropinomas ayudan a diferenciar ambos procesos. Aunque todas estas pruebas tienen falsos negativos⁹⁻¹¹. En nuestra paciente no había respuesta tiotropínica a la estimulación con tiroliberina, pero las cifras de subunidad α , α /TSH y SHBG eran normales.

Concentraciones de subunidad α normales, como ocurrió en nuestra paciente, se describen con mayor frecuencia en los microadenomas, guardando relación con el menor tamaño tumoral y la ausencia de hipersecreción múltiple¹². En nuestro caso la resonancia magnética hipofisaria fue de gran utilidad para establecer el diagnóstico.

El tratamiento de elección de los tiotropinomas es la cirugía hipofisaria, previa normalización de la función tiroidea. Aunque en la actualidad se acepta el tratamiento quirúrgico con análogos de somatostatina para el control del hipertiroidismo dependiente de TSH, también es adecuado el tratamiento con tiamidas y bloqueadores beta¹³. Hace 9 años el tratamiento quirúrgico con análogos de somatostatina no estaba claramente establecido; por este motivo utilizamos tiamidas para el control quirúrgico del hipertiroidismo durante 2 meses.

La cirugía transesfenoidal sólo resulta curativa en el 44% de los casos, probablemente debido al gran tamaño tumoral y a la naturaleza fibrosa de estos tumores^{5,14}. El porcentaje de remisiones tras radioterapia es

bajo¹², por lo que los análogos de somatostatina son el tratamiento de elección ante el fracaso de la cirugía, pues se consigue la normalización de la función tiroidea en un 75-95% de los pacientes y reducción del tamaño tumoral hasta en el 50%^{2,4,15}.

Se describe que dos tercios de los pacientes presentan bocio multinodular al diagnóstico, probablemente debido a la estimulación prolongada por TSH durante años. En nuestra paciente, pese a mantener concentraciones de hormonas tiroideas y TSH controladas con análogos de somatostatina, el crecimiento autónomo del bocio hizo necesaria la tiroidectomía tras 8 años de evolución. Tras la tiroidectomía se han mantenido las hormonas tiroideas en el límite alto de la normalidad para obtener el beneficio del *feed-back* negativo parcial sobre la TSH^{16,17}.

Los resultados obtenidos en nuestra paciente, en tratamiento con análogos de somatostatina durante 9 años, con buen control hormonal y sin crecimiento tumoral, refuerzan el papel que estos fármacos tienen en el tratamiento de los tumores secretores de TSH no curados por cirugía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Valdes Socin H, Chanson P, Delemer B, Tabarin A, Rohmer V, Mockel J, et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol.* 2003;148:433-42.
2. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smalridge RC, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev.* 1996;17:610-38.
3. Sarlis NJ, Gourgiotis L, Koch CA, Skarulis MC, Brucker-Davis F, Doppman JL, et al. MR imaging features of thyrotropin-secreting pituitary adenomas at initial presentation. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181:577-82.
4. Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC, Doppman JL, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:476-86.
5. Beck-Peccoz P, Persani L, Faglia G. Glycoprotein hormone α -subunit in pituitary adenomas. *Trends Endocrinol Metab.* 1992;3:41-5.
6. Kovacs K, Horvath E. Tumours of the pituitary gland. En: Harthmann WH, Sobin LH, editores. *Atlas of Tumour Pathology*, fascículo 21, serie 2. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1986. p. 1264.
7. Araujo R, Estrada J, Díez S, Bernabeu I, Páramo C, Salto L. Adenoma hipofisario productor de tiotropina. *Med Clin (Barc).* 1989;93:578-80.
8. Calvo JM, Morales F, Álvarez JA, Díaz J. Adenomas hipofisarios productores de tiotropina. *Rev Clin Esp.* 1999;199:285-7.
9. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev.* 1993;14:348-99.
10. Ness Abramoff R, Ishay A, Harel G, Sylvetzky N, Baron E, Greenman Y, et al. TSH-secreting pituitary adenomas: follow-up of 11 cases and review of the literature. *Pituitary.* 2007;10:307-10.
11. Kienitz T, Quinkler M, Strasburger CJ, Venz M. Long-term management in five cases of TSH-secreting pituitary adeno-

- mas: a single center study and review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:39-46.
12. Valdes H, Chanson P, Delemer B, Tabarin A, Rohmer V, Mockett J, et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol.* 2003;148:433-42.
 13. Laws ER, Vance ML, Jane JA. TSH adenomas. *Pituitary.* 2006; 9:313-5.
 14. Ezzat S, Horvath E, Kovacs K, Smyth HS, Singer W, Asa SL. Basic fibroblast growth factor expression by two prolactin and thyrotropin-producing pituitary adenomas. *Endocr Pathol.* 1995; 6:125-34.
 15. Caron P, Arlot S, Bauters C, Chanson P, Kuhn JM, Pugeat M, et al. Efficacy of the long-acting octreotide formulation (octreotide-LAR) in patients with thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2849-53.
 16. Le Dafniet M, Brandi AM, Kajias M, Chanson P, Peillon F. Thyrotropin-releasing hormone (TRH) binding sites and thyrotropin response to TRH are regulated by thyroid hormones in human thyrotropic adenomas. *Eur J Endocrinol.* 1994;130: 559-64.
 17. Sarapura VD, Wood WM, Gordon DF, Ridgway EC. Effect of thyroid hormone on T3-receptor mRNA levels and growth of thyrotropic tumors. *Mol Cell Endocrinol.* 1993;91:75-81.