

Francisco Manuel Cañete Sánchez^{a,*}, José Verdú Rico^b
y Celmira Lizarraga Oltra^c

^aServicio de Medicina Nuclear, Centro de Investigación
Biomédica de La Rioja, Logroño, España

^bUnidad de Medicina Nuclear del Sanatorio Perpetuo
Socorro, Alicante, España

^cServicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario
San Juan, Alicante, España

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: fmcanete@coma.es
(F.M. Cañete Sánchez).

doi:10.1016/j.endonu.2010.03.005

Adenoma hipofisario mixto productor de prolactina y corticotropina

Mixed prolactin- and ACTH-producing pituitary adenoma

Mujer de 35 años con antecedentes personales de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 de reciente comienzo que consultó por oligomenorrea de 6 meses de evolución acompañada de galactorrea bilateral. En la exploración destacaba, además, una obesidad central con signos de hipercortisolismo: estrías violáceas abdominales, cara de luna llena y giba de búfalo. Por todo esto se solicitaron hormonas hipofisarias y cortisol libre urinario. Los resultados fueron los siguientes: prolactina de 425 ng/dl (VN < 25 ng/dl), cortisol libre urinario de 450 µg/24 h (VN < 100 µg/dl), cortisol basal de 35 µg/dl (VN < 25 µg/dl), corticotropina basal de 72 pg/ml (VN < 50 pg/ml), GH de 1,2 ng/dl (VN < 5 ng/dl), IGF-I de 245 ng/ml, TSH de 2,3 mUI/ml (VN de 0,5-5 µUI/ml) y tiroxina libre de 15 pg/ml (VN de 8-18 pg/ml). Ante los hallazgos analíticos se solicitó una resonancia magnética hipofisaria, que demostró un macroadenoma invasor del seno cavernoso derecho (fig. 1). El estudio inmunohistoquímico final fue el reseñado (tabla 1).

Tras el inicio de la terapia combinada con ketoconazol y cabergolina, el tamaño del adenoma no se modificó significativamente. Se intervino mediante abordaje transesfenoidal con persistencia del hipercortisolismo (cortisol libre urinario de 250 µg/dl) y la hiperprolactinemia (150 ng/dl) ya a los 6 meses tras la intervención. Para su control, se la trató de nuevo conjuntamente con adrenolíticos (ketoconazol) y agonistas dopaminérgicos (cabergolina). Ha quedado pendiente de una segunda intervención sobre los restos hipofisarios.

Los adenomas hipofisarios productores de varias hormonas de forma simultánea (adenomas plurihormonales) suponen tan solo una pequeña parte del total de estos, que oscila entre el 1-8% y que depende de si se consideran o no como tales los productores de GH y prolactina¹⁻³. Su diagnóstico histopatológico se ha mejorado en los últimos años gracias a la evolución de las técnicas inmunohistoquímicas mediante la utilización de anticuerpos monoclonales⁴, las técnicas genéticas mediante la hibridación in situ y las técnicas ultraestructurales mediante el avance en la microscopía electrónica.

En su gran mayoría corresponden a adenomas únicos en los que puede observarse bien un solo tipo celular (adenoma monomorfo) o bien varios tipos celulares (adenoma polimorfo) y que expresan inmunoreactividad para 2 o

más hormonas hipofisarias. En ocasiones, se han descrito formaciones adenomatosas múltiples (adenomas múltiples) o bien crecimientos hiperplásicos no adenomatosos. Los adenomas plurihormonales más frecuentes son los mixtos de GH y prolactina en sus diferentes formas: adenoma de célula pluripotencial acidófila, adenoma de células lactosomatotropas y adenoma mixto bicelular de células somatotropas y lactotropas⁵.

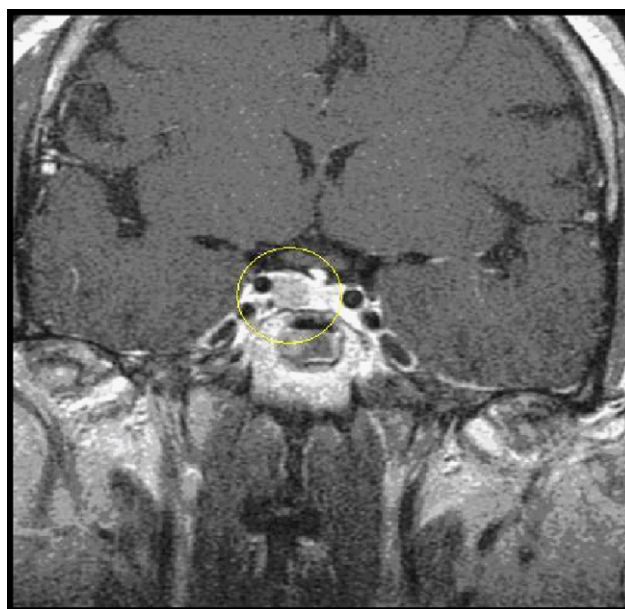


Figura 1 Macroadenoma invasor del seno cavernoso derecho.

Tabla 1 Estudio inmunohistoquímico del tumor

Hormona	Positividad inmunohistoquímica
Prolactina	++
ACTH	+++
GH	±
FSH	-
LH	-
TSH	-
ACTH: corticotropina; FSH: folitropina; GH: somatotropina; LH: lutropina; TSH: triotropina	

Más raramente se han descrito adenomas plurihormonales con producción mixta de GH y prolactina conjuntamente con hormonas glucoproteicas (TSH, FSH o LH) o bien con corticotropina, teniendo este último caso escasas referencias bibliográficas previas⁶⁻¹⁰.

Hasta el momento, los mecanismos citogenéticos e histopatológicos de su génesis son totalmente desconocidos. Las teorías propuestas se fundamentan en alteraciones en la expresión y la diferenciación citológica tumoral, así como también en mecanismos de regulación humoral paracrinosa⁶⁻¹⁰.

Bibliografía

1. Horvath E, Scheithauer BW, Kovacs K, Randall RV. Pituitary adenomas producing growth hormone, prolactin and one or more glycoprotein hormones: A histologic, immunohistochemical and ultrastructural study of four surgically removed tumors. *Ultrastruct Pathol.* 1983;5:1771-83.
2. Scheithauer BW, Horvath E, Kovacs K, Laws ER Jr, Randall RV, Ryan N. Plurihormonal pituitary adenomas. *Semin Diagn Pathol.* 1986;3:69-82.
3. Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:203-16.
4. Saeger W, Wilczak P, Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R. Hormone markers in pituitary adenomas: Changes within last decade resulting from improved method. *End Pathology.* 2003; 1449-1454.
5. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: LARC Press; 2004 ISBN 92 83224167.
6. Sherry SH, Guay AT, Lee AK, Hedley Whyte ET, Federman M, Feidberg SR, et al. Concurrent production of adrenocorticotropin and prolactin from two distinct cell lines in a single pituitary adenoma: A detailed immunohistochemical analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55:947-55.
7. Mahler C, Verhelst J, Klaes R, Trouillas J. Cushing's disease and hyperprolactinemia due to a mixed ACTH- and prolactin-secreting pituitary macroadenoma. *Pathol Res Pract.* 1991;187: 598-602.
8. Wynne AG, Scheithauer BW, Young WF, Kovacs K, Ebersold MJ, Horvath E. Coexisting corticotroph and lactotroph adenomas: Case report with reference to the relationship of corticotropin and prolactin excess. *Neurosurgery.* 1992;30:919-23.
9. Barausse M, Attanasio R, Dallabonzana D, Oppizzi G, Veronese S, Lasio G, et al. From macroprolactinoma to concomitant ACTH-PRL hypersecretion with Cushing's disease. *J Endocrinol Invest.* 2000;23:107-11.
10. Mittelbrown M, Psaras T, Capper D, Meyermann R, Honegger J. ACTH and prolactin-producing pituitary gland microadenoma with biphasic features of atypia and intermediate filament expression. *Neuro Endocrinol Lett (Sweden).* 2006;27: 89-92.

Rafael Hernández Lavado*, Pilar Rodríguez Ortega, Carlos Guzmán Carmona, Ignacio Rasero Hernández y José Díaz Pérez de Madrid

Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital Infanta Cristina, Badajoz, España

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: hernandezlavado@eresmas.com
(R. Hernández Lavado).