

Caso aislado

Microadenoma hipofisario secretor de TSH: estudio morfológico tras tratamiento con lanreótido

M. Niveiro, A. Meoro*, M.T. Chulia, E. Ortega, A. Pico* y F.I. Aranda

*Servicio de Patología y *Sección de Endocrinología, Hospital General Universitario de Alicante.*

SUMMARY

Thyroid-stimulating hormone (TSH)-secreting pituitary adenomas are very rare. These patients show elevated serum TSH, clinical features of hyperthyroidism and pituitary lesion, usually macroadenoma. This report describes a case of TSH-secreting pituitary microadenoma treated with somatostatin analog (lanreotide) and transphenoidal surgery. Pathological study demonstrated immunohistochemical positivity for TSH and alpha-subunit. A relevant finding was the presence of tumor fibrosis. This finding is frequent in TSH-secreting pituitary adenoma and made it difficult to establish the relationship between the medical treatment with lanreotide and the development of the fibrosis. **Rev Esp Patol 2001; 34(1): 59-63.**

Key words: Thyrotropin-secreting pituitary adenoma - Thyrotropic adenoma - Lanreotide

RESUMEN

Los adenomas hipofisarios secretores de TSH son muy infrecuentes. Los pacientes presentan concentraciones elevadas de TSH, clínica de hipertiroidismo y tumor hipofisario, habitualmente un macroadenoma. El presente trabajo describe el caso de un microadenoma hipofisario secretor de TSH tratado con análogos de somatostatina (lanreótido) y posteriormente con cirugía transesfenoidal. El estudio patológico confirmó un adenoma hipofisario con positividad inmunohistoquímica para TSH y subunidad alfa. Un hallazgo relevante fue la presencia de abundante fibrosis tumoral. La fibrosis es un fenómeno frecuente en los tirotrpinomas, por lo que resulta difícil establecer su relación con el tratamiento con lanreótido. **Rev Esp Patol 2001; 34(1): 59-63.**

Palabras clave: Tirotrpina - Adenoma hipofisario - Lanreótido

INTRODUCCIÓN

Los adenomas hipofisarios secretores de hormona tirotrpina (tirotrpinomas) son tumores poco frecuentes que constituyen entre el 0,5% y el 2% de todos los adenomas de hipófisis (1-6). La secreción inadecuada de TSH ori-

gina hipertiroidismo secundario, que puede confundirse con enfermedad de Graves. En un 80% se observa, además, cosecreción de la subunidad alfa de las hormonas glucoproteicas (3). En el momento del diagnóstico la mayoría son macroadenomas y en un 10% o menos se presentan en forma de microadenoma (3, 6). El presente

caso corresponde a un microadenoma secretor de TSH con clínica de hipertiroidismo en el cual se demostró co-expresión de subunidad alfa.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 46 años con clínica de hipertiroidismo de seis meses de evolución, síndrome constitucional, hipertensión arterial de reciente diagnóstico e insuficiencia cardíaca. La analítica hormonal basal mostró las siguientes cifras: TSH: 6,78 mU/l, LT4 >7,8 ng/dl, LT3 31,9 pg/ml, subunidad alfa 0,67 U/l. En la resonancia nuclear magnética cerebral y en la tomografía computarizada dinámica centrada en la silla turca se observó aumento del tamaño hipofisario con lesión hipointensa, no captante de contraste, con deformación de la base de la silla turca (Fig. 1). La gammagrafía con octreótido-In111 (octreoscan) demostró intensa hipercaptación focal en silla turca y, en cuello, bocio con hipercaptación difusa. Ante el diagnóstico clínico de probable tiotropinoma se inició tratamiento con análogos de la somatostatina (lanreótido), evaluándose las cifras de TSH y hormonas tiroideas, lo que confirmó una buena respuesta. Posteriormente la paciente fue intervenida por vía transesfenoidal.

Estudio anatomopatológico

Macroscópicamente el material obtenido estaba constituido por tres pequeños fragmentos irregulares blanquecinos, de consistencia blanda, mostrando el mayor un diámetro de 0,8 cm. En el examen microscópico dos de los fragmentos correspondían a adenohipófisis sin alteraciones: el tercer fragmento mostró una proliferación de células de mediano tamaño, tiorialmente cromóforas, dispuestas en trabéculas irregulares. Un aspecto relevante fue la presencia de fibrosis colágena que distorsionaba la arquitectura de la lesión (Fig. 2). El estudio inmunohistoquímico (método de estreptavidina-biotina-peroxidasa) demostró intensa inmunoreactividad en la mayoría de las células neoplásicas para beta-TSH (Fig. 3), inmunoreactividad focal para subunidad alfa (Fig. 4) y negatividad para el resto de hormonas hipofisarias (GH, prolactina, ACTH, beta-LH y beta-FSH). La inmunotinción para p53 (DO7, Dako) demostró positividad nuclear en menos del 1% de las células.

DISCUSIÓN

Los adenomas productores de TSH pueden presentarse a cualquier edad y, al contrario que en otras enfermedades



Figura 1. Lesión intraselar, hipodensa, que deforma la base de la silla turca (tomografía computarizada dinámica centrada en silla turca).

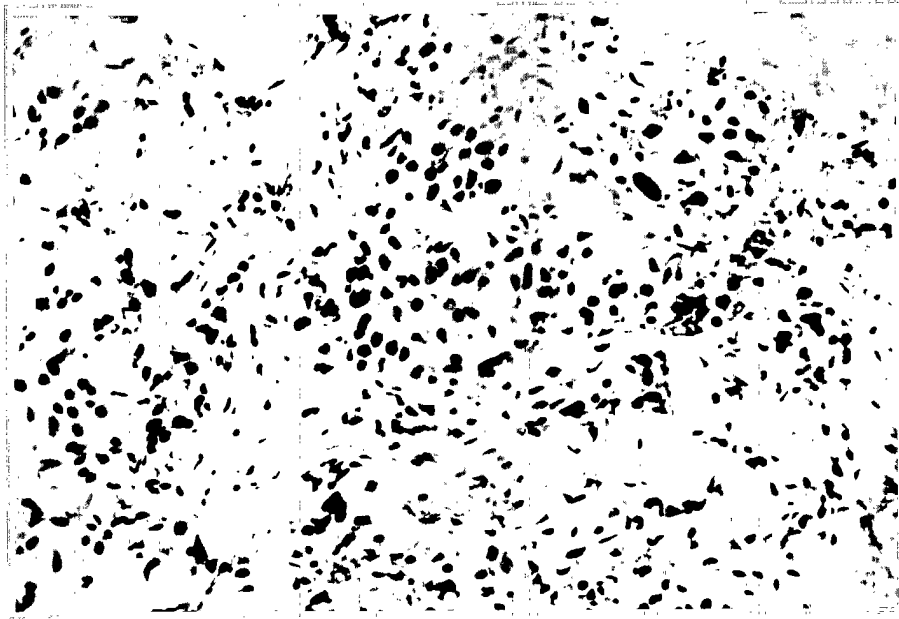


Figura 2. Proliferación difusa de células tincionalmente cromófbas. La arquitectura está distorsionada por fibrosis (original, hematoxilina-eosina $\times 100$).

relacionadas con el tiroides, no tienen predilección por el sexo femenino (3, 4). Los pacientes suelen presentar síntomas de hipertiroidismo de progresiva instauración, con aparición de bocio en el 94% de los casos. La presencia de cifras elevadas de TSH permite la sospecha diagnóstica (3). Con técnicas de imagen, el examen de la

silla turca demuestra en la mayoría de casos macroadenoma (en algunas series hasta más del 90%), con un comportamiento localmente agresivo y compresión de estructuras supraselares y paraselares (3, 6, 7). Por otra parte, el desarrollo de estas técnicas permite la identificación de tumores de sólo 3 mm de diámetro (3). Desde

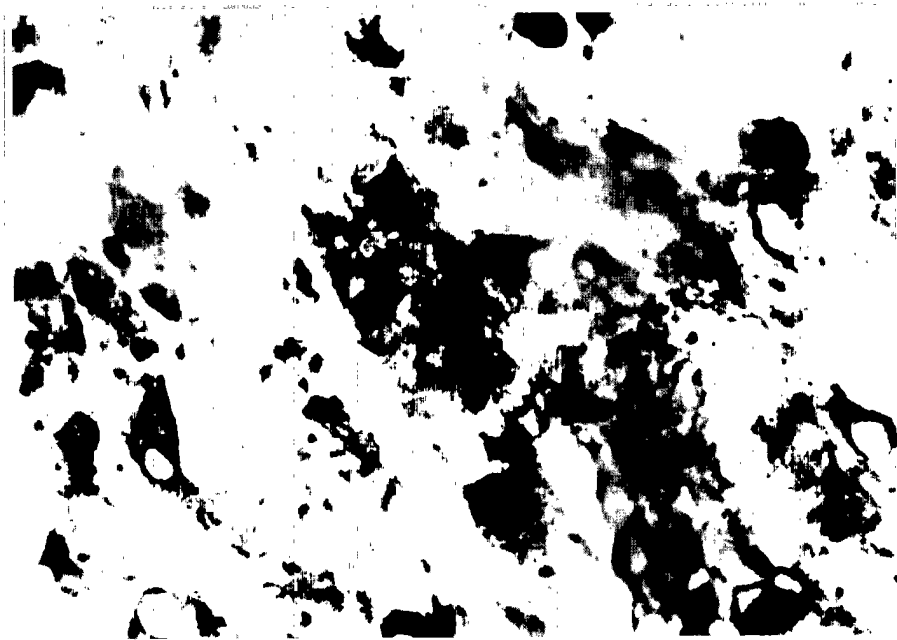


Figura 3. Positividad en la mayoría de las células para beta-TSH (técnica de estreptavidina-biotina-peroxidasa, original $\times 400$).

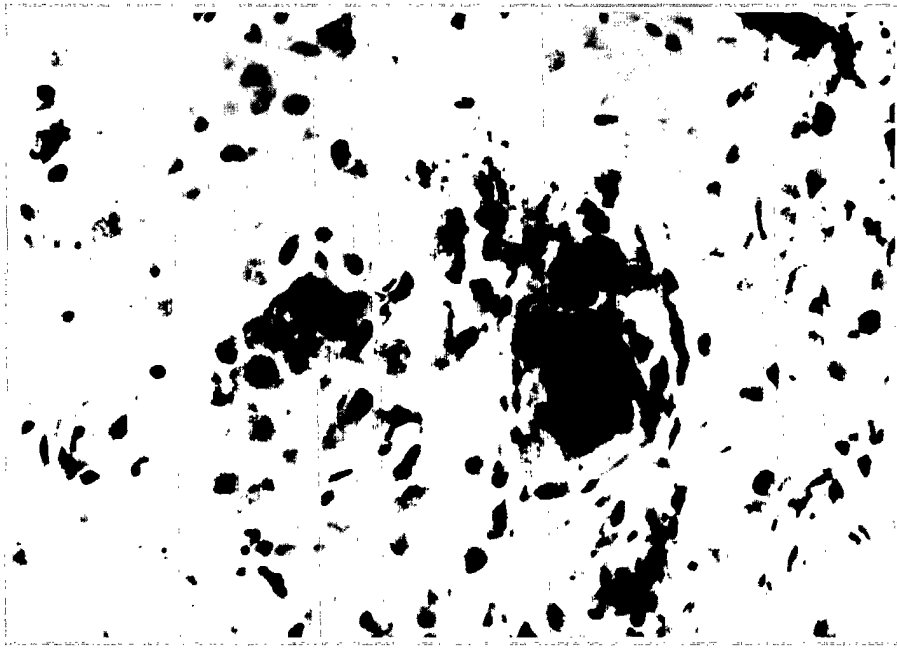


Figura 4. Positividad focal para subunidad alfa (técnica de estreptavidina-biotina-peroxidasa, original $\times 400$).

el punto de vista hormonal producen TSH y, hasta en el 80% de los casos, existe cosecreción de subunidad alfa. Pueden secretar, además, otras hormonas adenohipofisarias, siendo las más frecuentes la GH (16%) y la prolactina (11%), observándose en estos casos, además del hipertiroidismo, clínica de acromegalia e hiperprolactinemia (3, 6, 7). La hiperprolactinemia, por otra parte, puede ser secundaria a efecto de compresión del tallo hipofisario por el tumor.

Morfológicamente, los adenomas hipofisarios son tintorialmente cromóforos y presentan arquitectura cordonal o difusa (1, 3, 4). Las células pueden mostrar núcleos grandes y nucléolos prominentes sin que ello indique malignidad (3). Desde el punto de vista inmunohistoquímico suelen ser plurihormonales. Es constante la inmunorreactividad para beta-TSH y para subunidad alfa, pero existen series con positividad para GH y/o prolactina hasta en un 75% de los casos (8). También se ha descrito, aunque en mucha menor proporción, positividad para LH/FSH (1, 9). Por otra parte, algunas series demuestran inmunorreactividad para beta-TSH hasta en un 30% de los adenomas somatotropos, habitualmente con coexpresión de subunidad alfa (10). Estudios moleculares han demostrado la expresión de Pit 1 (factor de transcripción nuclear específico de la hipófisis) en células de adenoma hipofisario con inmunorreactividad para

TSH y GH y/o prolactina, lo que sugeriría una relación de la expresión de este factor con la diferenciación multidireccional de los adenomas TSH (5, 8). En relación con la expresión de p53, en el único caso previamente estudiado no se observó positividad (11), en concordancia con nuestros resultados.

Tras el tratamiento de estos tumores con cirugía la curación no supera el 40% (3). También responden a la radioterapia, que se indica cuando la resección ha sido incompleta. Por otra parte, la utilización en los últimos años de técnicas ultrasensibles de inmunoensayo para el estudio de las concentraciones hormonales, unida al mayor grado de sensibilidad de las técnicas de imagen, permite el diagnóstico de tumores de menor tamaño, más susceptibles de tratamiento quirúrgico eficaz y con mejor pronóstico (3, 6).

La expresión por las células neoplásicas de receptores para somatostatina permite el tratamiento con análogos (como el octreótido o el lanreótido) especialmente en aquellos casos en que la cirugía está contraindicada, la resección quirúrgica ha sido incompleta o persisten síntomas tras el tratamiento con radioterapia. Tras el tratamiento con octreótido se ha descrito normalización de la función tiroidea hasta en un 95% de los casos y reducción del tamaño tumoral en un 52% (3). El efecto morfológico del tratamiento con análogos ha sido estudiado

especialmente en adenomas somatotropos y se ha descrito como causa de fibrosis (12). La abundante fibrosis observada en el presente caso podría sugerir una relación con el tratamiento con lanreótido previo a la cirugía. Sin embargo, la fibrosis constituye una característica frecuente de los tirotropinomas (2, 3, 5), que se ha relacionado con concentraciones elevadas de factor de crecimiento fibroblástico en suero (3), por lo que resulta difícil establecer el papel que el tratamiento con análogos determina en su desarrollo. Con independencia de la repercusión morfológica, la evaluación en el presente caso de las cifras de la TSH y de las hormonas tiroideas confirmó la buena respuesta del tumor al tratamiento con lanreótido.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Concepción Paredes, Victoria Pérez Parra y Ana Morales su asistencia técnica.

BIBLIOGRAFÍA

- Girod C, Trouillas J, Claustrat B. *The human thyrotropic adenoma: Pathological diagnosis in five cases and critical review of the literature*. Sem Diagn Pathol 1986; 3: 58-68.
- Trouillas J, Girod C, Loras B y cols. *The TSH secretion in the human pituitary adenomas*. Pathol Res Pract 1988; 183: 596-600.
- Beck-Precoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. *Thyrotropin-secreting pituitary tumors*. Endocrinol Rev 1996; 17: 610-638.
- Asa S. *Tumors of the pituitary gland*. Atlas of tumor pathology. Armed Forces Institute of Pathology. Third series, fascicle 22. Washington 1998; 86-91.
- Bertholon-Gregoire M, Trouillas J, Guigard MP, Loras B, Toumniaire J. *Mono and plurihormonal thyrotropic pituitary adenomas: Pathological, hormonal and clinical studies in 12 patients*. Eur J Endocrinol 1999; 140: 519-527.
- Brucker Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC, Doppman JL, Weintraub BD. *Thyrotropin-secreting pituitary tumors: Diagnostic criteria, thyrotoid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health*. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 476-486.
- Beckers A, Abs R, Malher C y cols. *Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: Report of seven cases*. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72: 447-483.
- Sanno N, Teramoto A, Matsuno A, Inada K, Itoh J, Osamura RY. *Clinical and immunohistochemical studies on TSH-secreting pituitary adenoma: Its multihormonality and expression of Pit-1*. Mod Pathol 1994; 7: 893-899.
- Scheithauer BW, Horvath E, Kovacs K, Laws ER, Randall RV, Ryan N. *Plurihormonal pituitary adenomas*. Sem Diagn Pathol 1986; 3: 69-82.
- Aylwin SJ, King A, Blenke A y cols. *Free alpha-subunit and intact TSH secretion in vitro are closely associated in human somatotroph adenomas*. Eur J Endocrinol 1998; 139: 378-386.
- Sumi T, Stefaneanu L, Kovacs K, Asa SL, Rindi G. *Immunohistochemical study of p53 protein in human and animal pituitary tumors*. Endocr Pathol 1993; 4: 95-99.
- Sautner D, Saeger W, Tallen G, Lüdecke DK, Rehenning W. *Effects of octreotide on morphology of pituitary adenomas in acromegaly*. Pathol Res Pract 1993; 189: 1044-1051.

