



Lesión hipofisaria en el contexto de enfermedad de Cushing

Isabel Marquina*, Mar Pascual*, Ana Fuertes*, Jorge Alfaro*, Celia del Agua*, Miguel Ángel Marín**

* Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza ESPAÑA

** Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza ESPAÑA

Resumen

Mujer de 61 años diagnosticada hace 12 de síndrome de Cushing. Se realizó suprarrenalectomía bilateral con el diagnóstico de hiperplasia cortical bilateral. Un test de frenación con dexametasona determinó que el origen estaba en el eje hipotálamo-hipofisario. En ese momento el TAC craneal fue normal. En controles posteriores las cifras de ACTH aumentaron y la paciente desarrolló clínica neurológica con cefaleas. Se observó una masa expansiva en silla turca de 12 mm que rompía el suelo y se extendía a seno esfenoidal. La paciente fue intervenida mediante cirugía transesfenoidal.

En el estudio citológico intraoperatorio se observó un fondo fibrilar con presencia de células neuronales en ocasiones binucleadas y células redondeadas de talla pequeña con núcleos redondeados monomorfos. En el estudio histológico se observaron dos componentes entremezclados: A) Gangliocitoma: formado por células ganglionares en ocasiones binucleadas, con citoplasma amplio, núcleo vesiculoso y grumos de Nissl, inmersas en un neuropilo fibrilar. B) Componente adenomatoso: formado por células de talla media, basófilas, dispuestas en cordones. En algunas zonas ambos componentes estaban estrechamente entremezclados. El estudio inmunohistoquímico mostró positividad para ACTH en las células ganglionares y en las células adenomatosas. Las células ganglionares fueron positivas para neurofilamentos, sinaptofisina y queratinas. No se hizo estudio de hormonas liberadoras hipotalámicas.

Se trata de un adenoma-gangliocitoma mixto de hipófisis asociado a enfermedad de Cushing.

Presentación del caso

Mujer de 69 años que fue diagnosticada hace 12 años de Sdr. de Cushing. Se realizó test de supresión con Dexametasona, que determinó un origen hipotálamo-hipofisario. Tras suprarrenalectomía bilateral, el diagnóstico AP fue de hiperplasia cortical suprarrenal bilateral. Las cifras de ACTH en este momento se encontraron dentro de los límites de la normalidad. En el TAC craneal no se observaron alteraciones. En controles hormonales posteriores se encontraron cifras de ACTH aumentadas, y en menor proporción de GH y PRL.

Hace 6 años sufre episodios frecuentes de cefalea. En estudios radiológicos se encuentra un crecimiento irregular de la hipófisis (HF), con captación de contraste homogénea, sugestiva de hiperplasia HF.

Posteriormente la masa irregular aumenta de tamaño, observándose en el TAC que este proceso expansivo erosiona el suelo selar y se extiende al seno esfenoidal (Fig 1). Diagnóstico radiológico: macroadenoma HF de 12 x 12 mm.

Se realiza exéresis de la masa mediante abordaje transesfenoidal.



Fig1 - TAC: proceso expansivo intraselar con desplazamiento del tallo hipofisario hacia la dcha., con erosión del suelo selar y extensión a seno esfenoidal

Estudio intraoperatorio

Se realiza estudio citológico de la muestra, observándose sobre un fondo fibrilar, una proliferación de células de talla mediana con núcleo hiper cromático y citoplasma bien definido. Se acompañan de otras células de citoplasma amplio y núcleo grande y vesiculoso, con nucleolo prominente y un material granular basófilo en la periferia del citoplasma (sustancia de Nissl); algunas de estas células son binucleadas (Figs 2 y 3).

Dco: Proliferación de células de hábito astrocitario con presencia de neuronas.

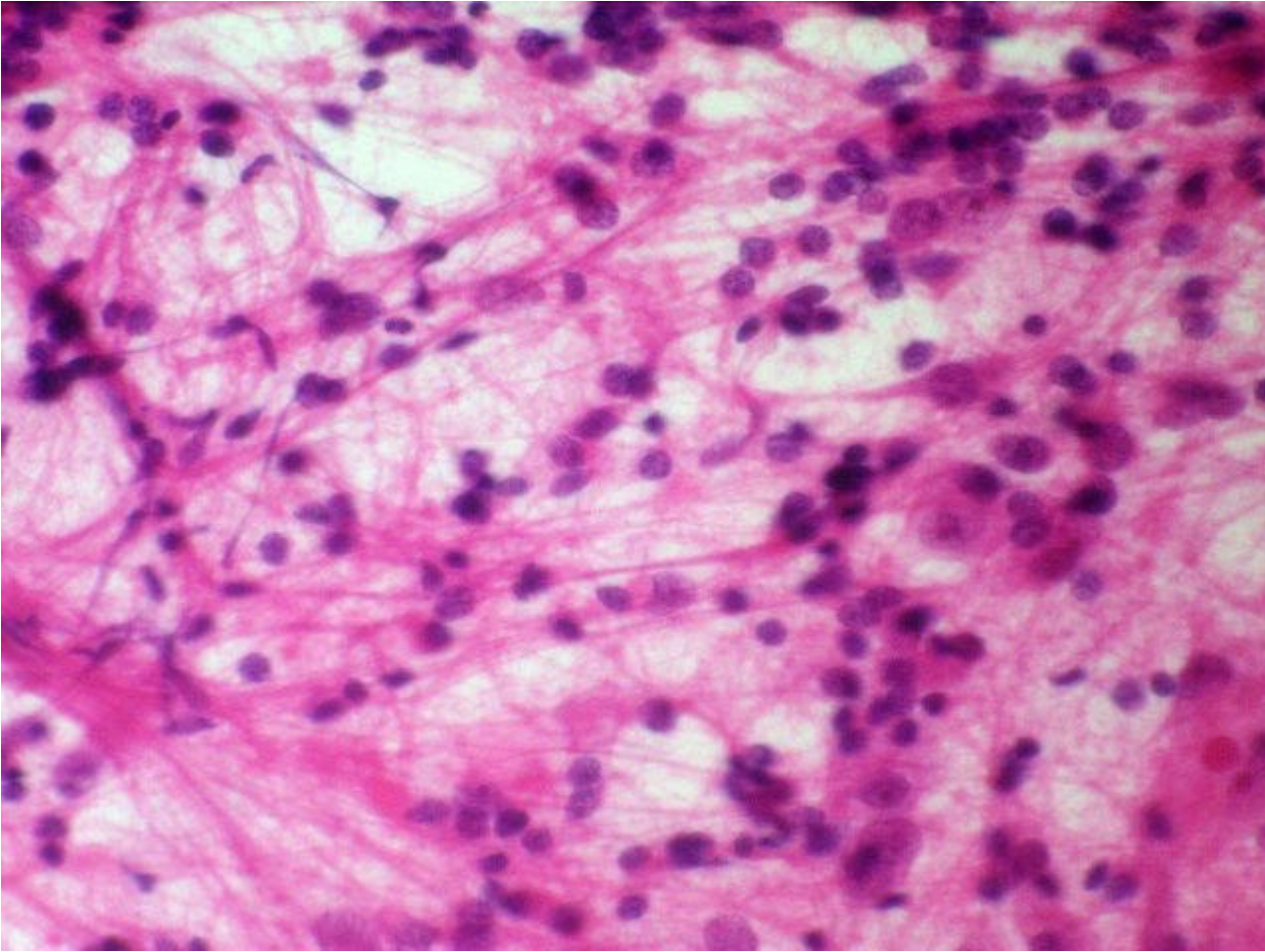


Fig2 - Fondo fibrilar, céls. de hábito astrocitario y céls. de talla grande con núcleo vesiculoso, nucleolo prominente, sustancia de Nissl y ocasional binucleación

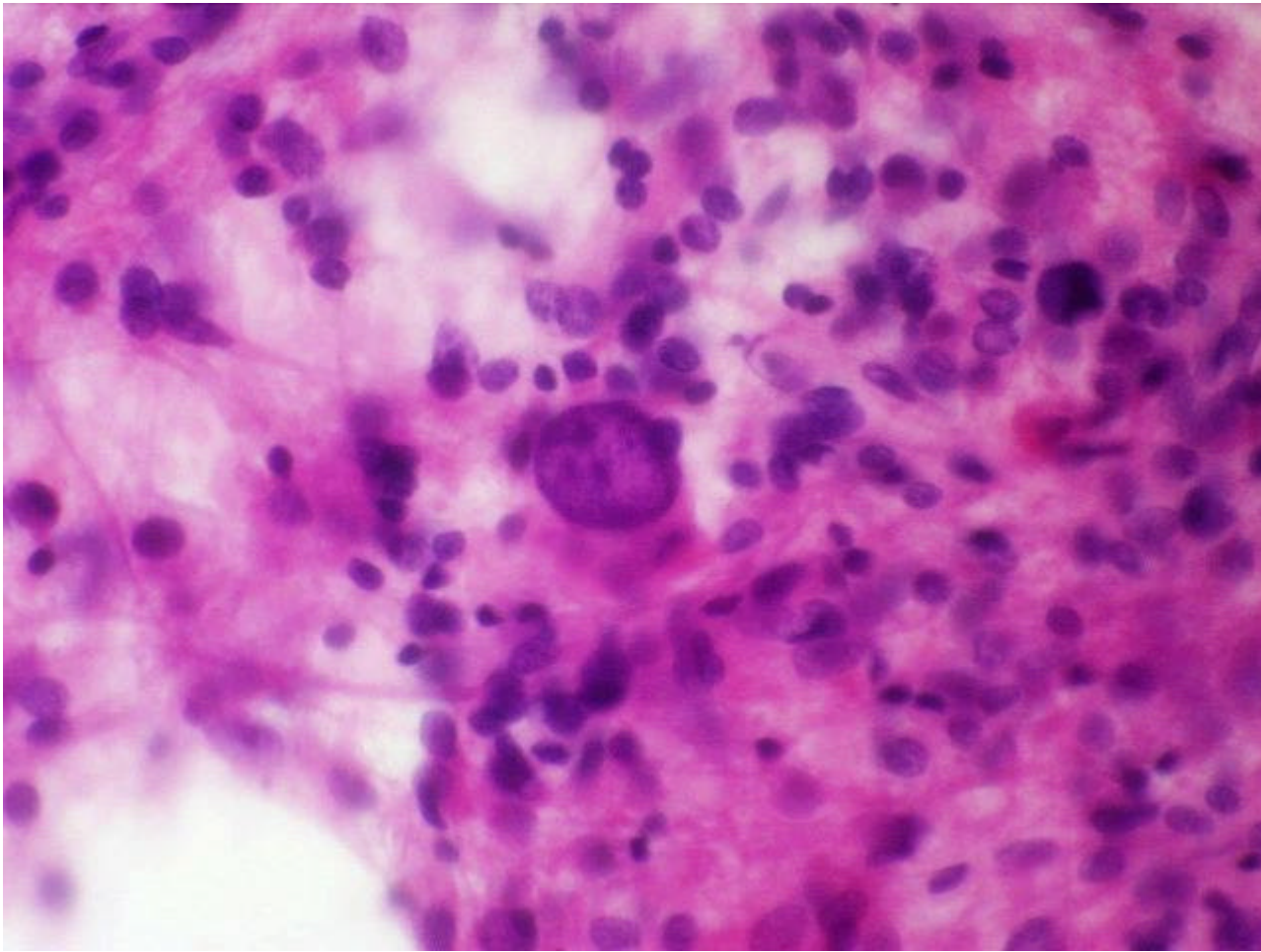


Fig3 -

Estudio histológico e inmunohistoquímico

La tumoración está constituida por tres elementos principales: 1) Células ganglionares; 2) Células epiteliales de adenoma de HF; 3) Neuropilo.

Las células ganglionares tienen amplio citoplasma, núcleo grande y vesiculoso con nucleolo prominente y presencia de sustancia de Nissl; algunas presentan binucleación (Figs 4 - 7). Se disponen sobre un neuropilo fibrilar y están entremezcladas con células epiteliales de talla media dispuestas en cordones y en zonas sólidas; son las células del adenoma (Figs 8 - 10). Se observa también tejido hipofisario no neoplásico compuesto por acinos de células polimorfas.

El estudio inmunohistoquímico dio los siguientes resultados (Figs 11 - 13):

	<i>Céls. Ganglionares</i>	<i>Neuropilo</i>	<i>Céls. Adenoma</i>	<i>Tejido HF no neopl.</i>
Sinaptofisina	+			+
Neurofilamentos	+	+		

Queratinas	+	+ focal	+	+
GH				+
ACTH	+		+	+
PRL				+
TSH				+
LH				+
FSH				+

El diagnóstico fue de gangliocitoma -adenoma mixto secretor de ACTH.

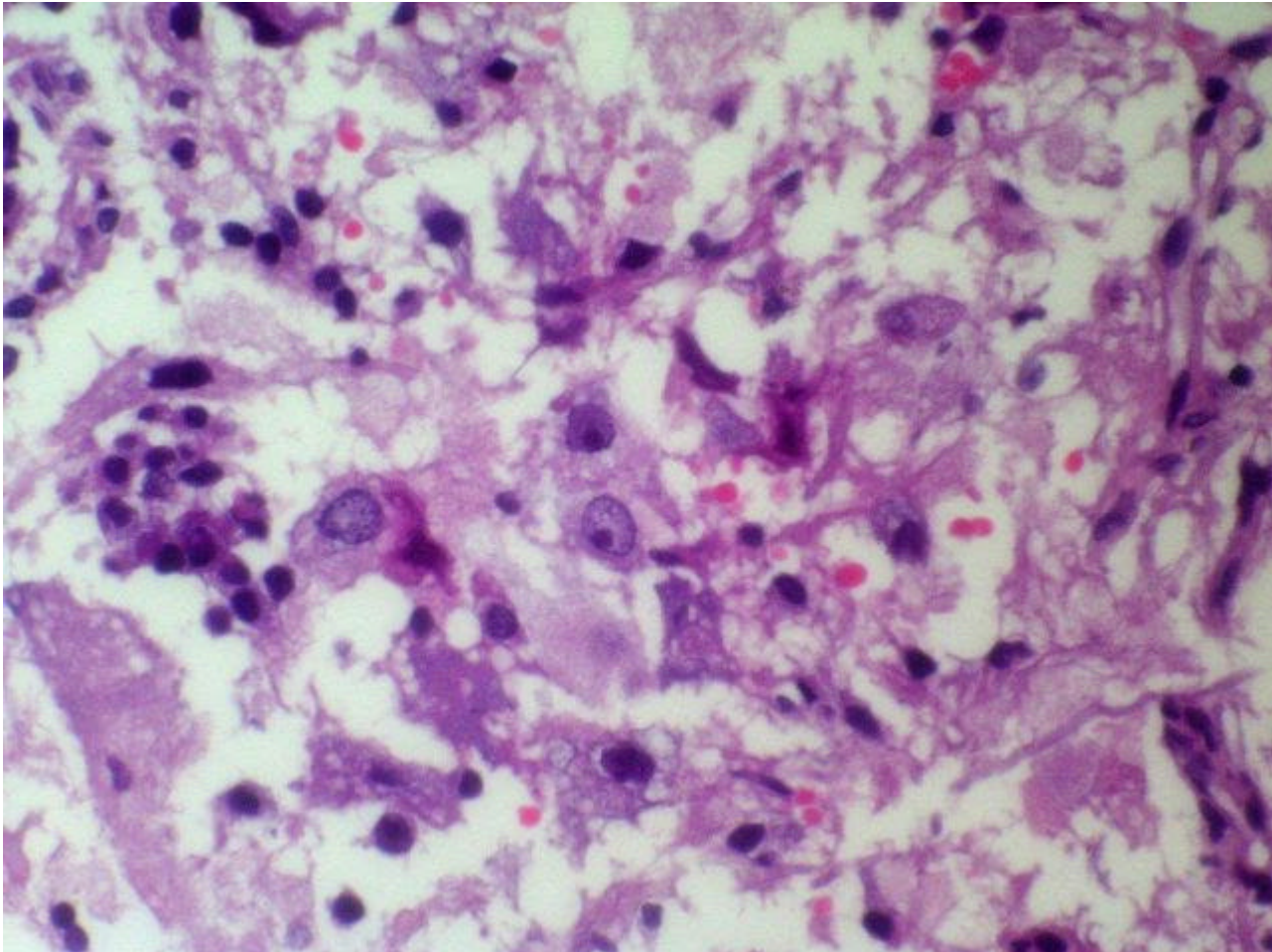


Fig4 - Céls. ganglionares

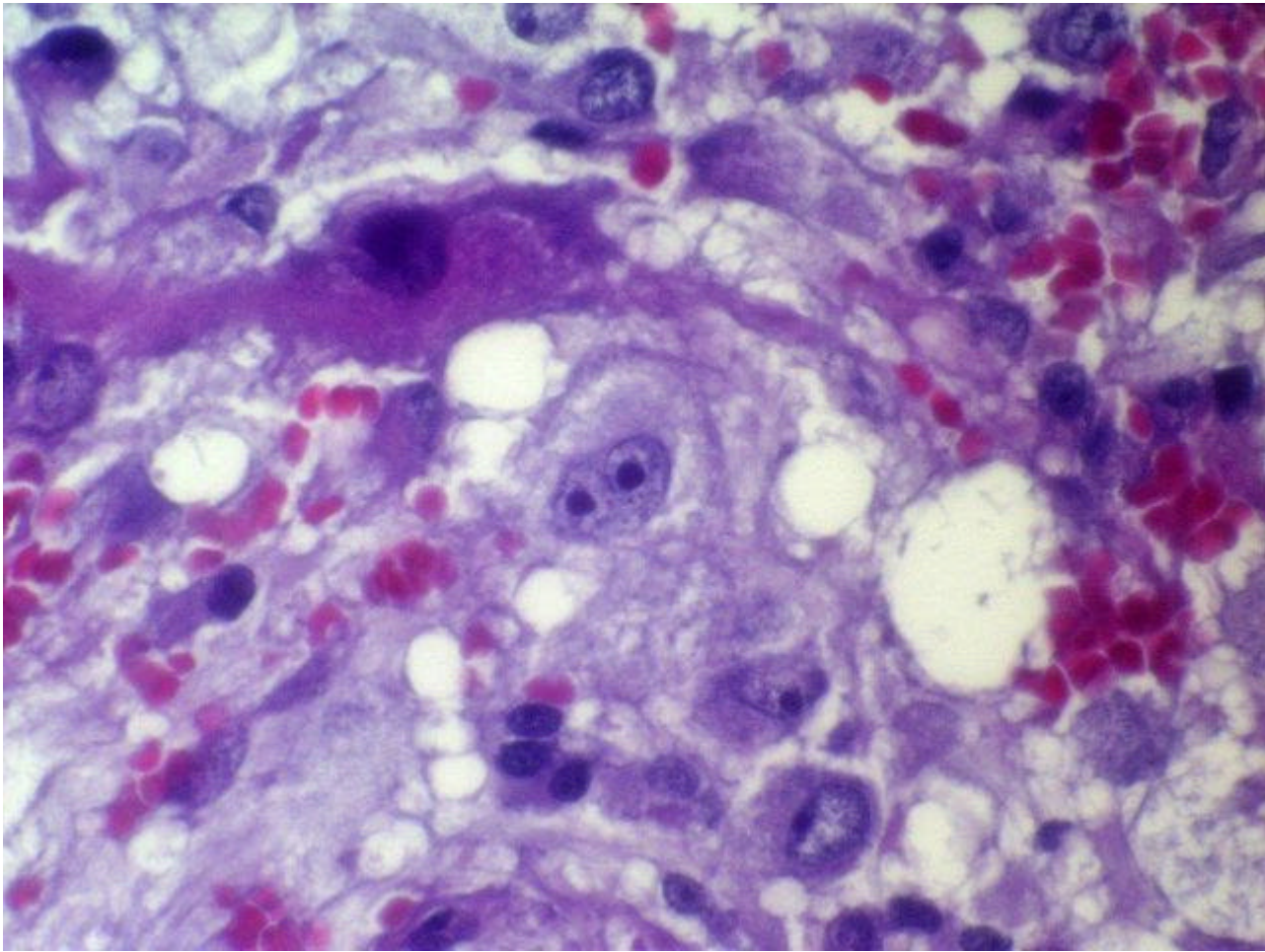


Fig5 - Céls. ganglionares: binucleación

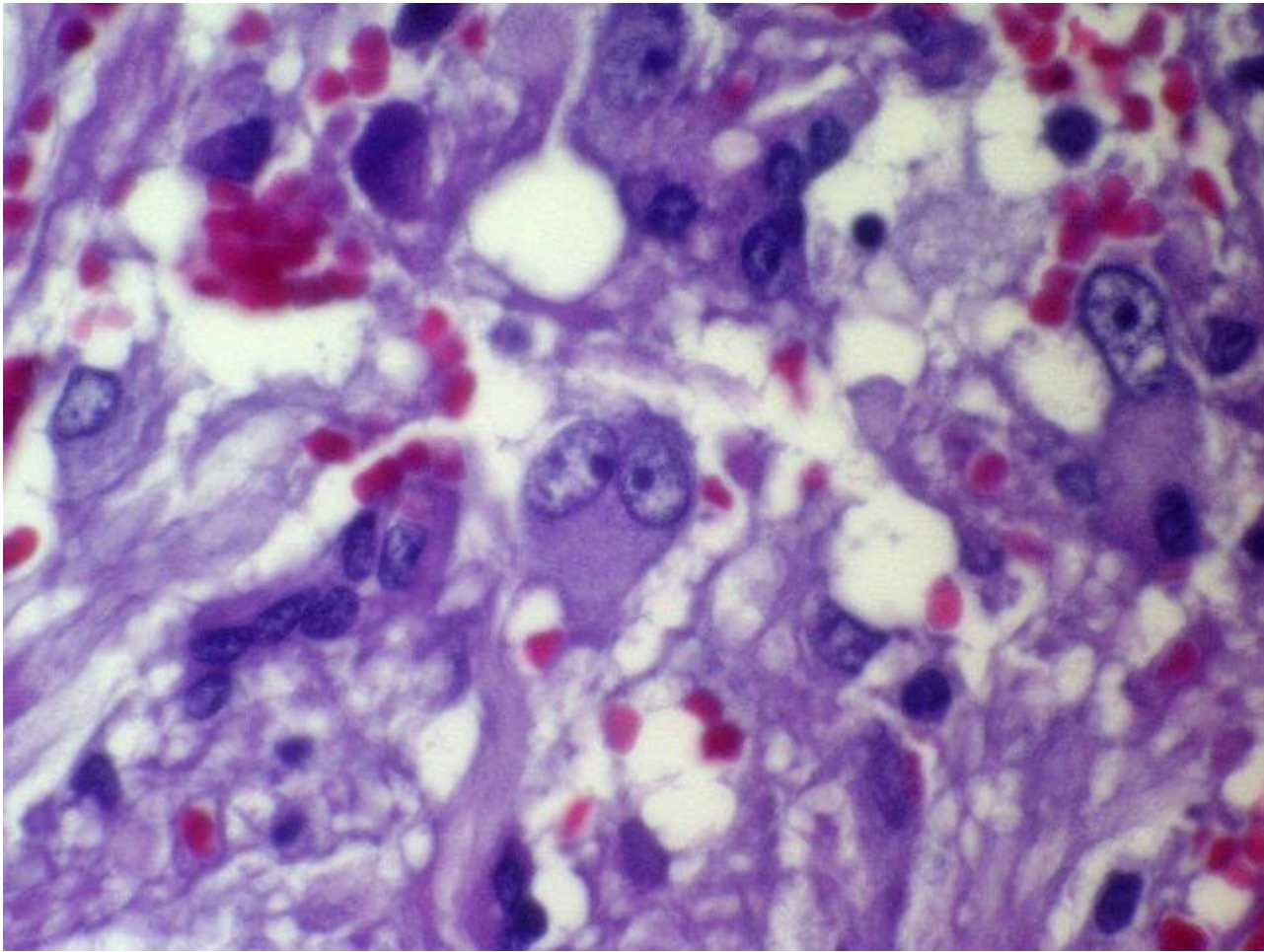


Fig6 - Céls. ganglionares: binucleación

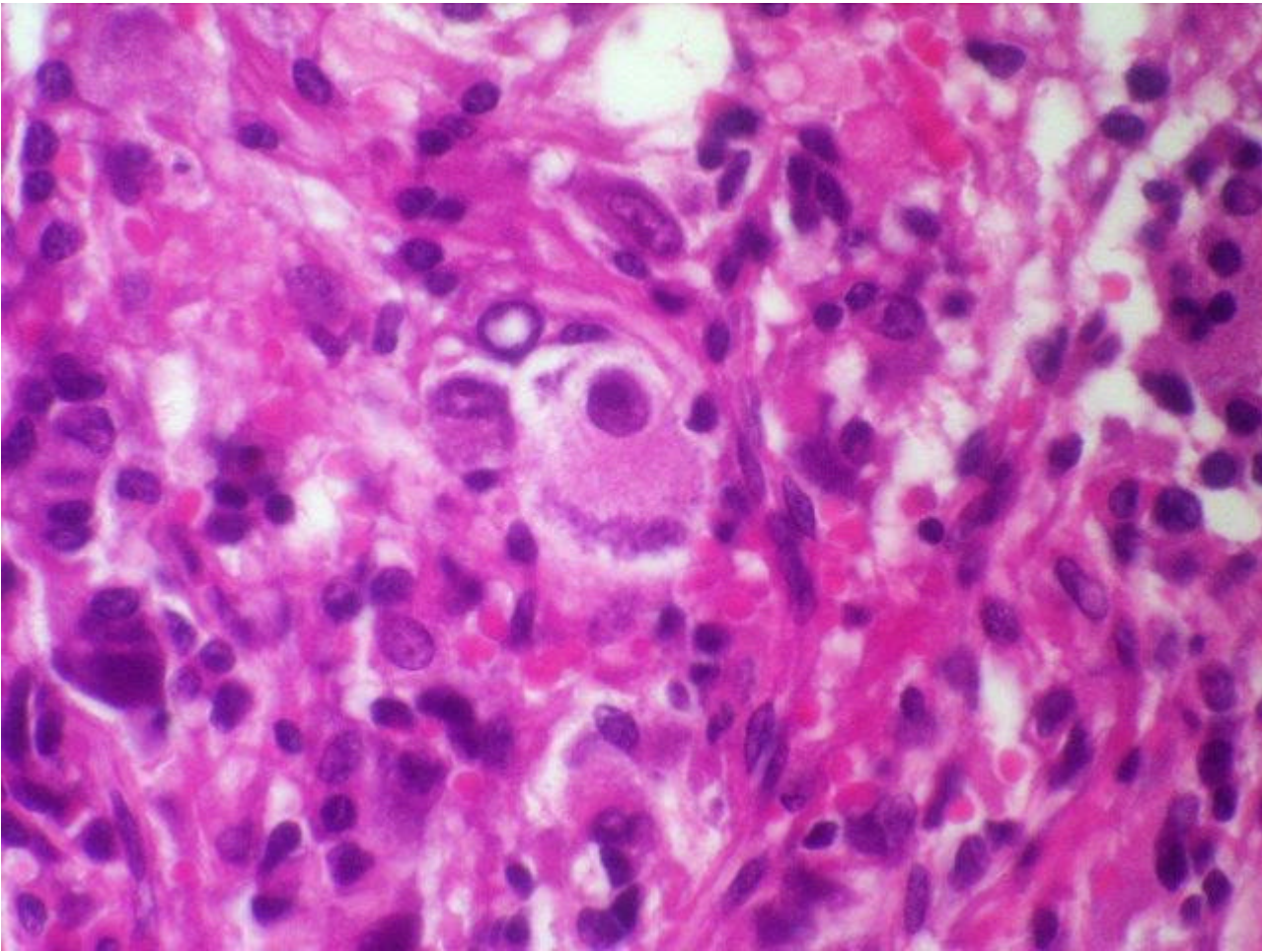


Fig7 - Céls. ganglinares: sustancia de Nissl

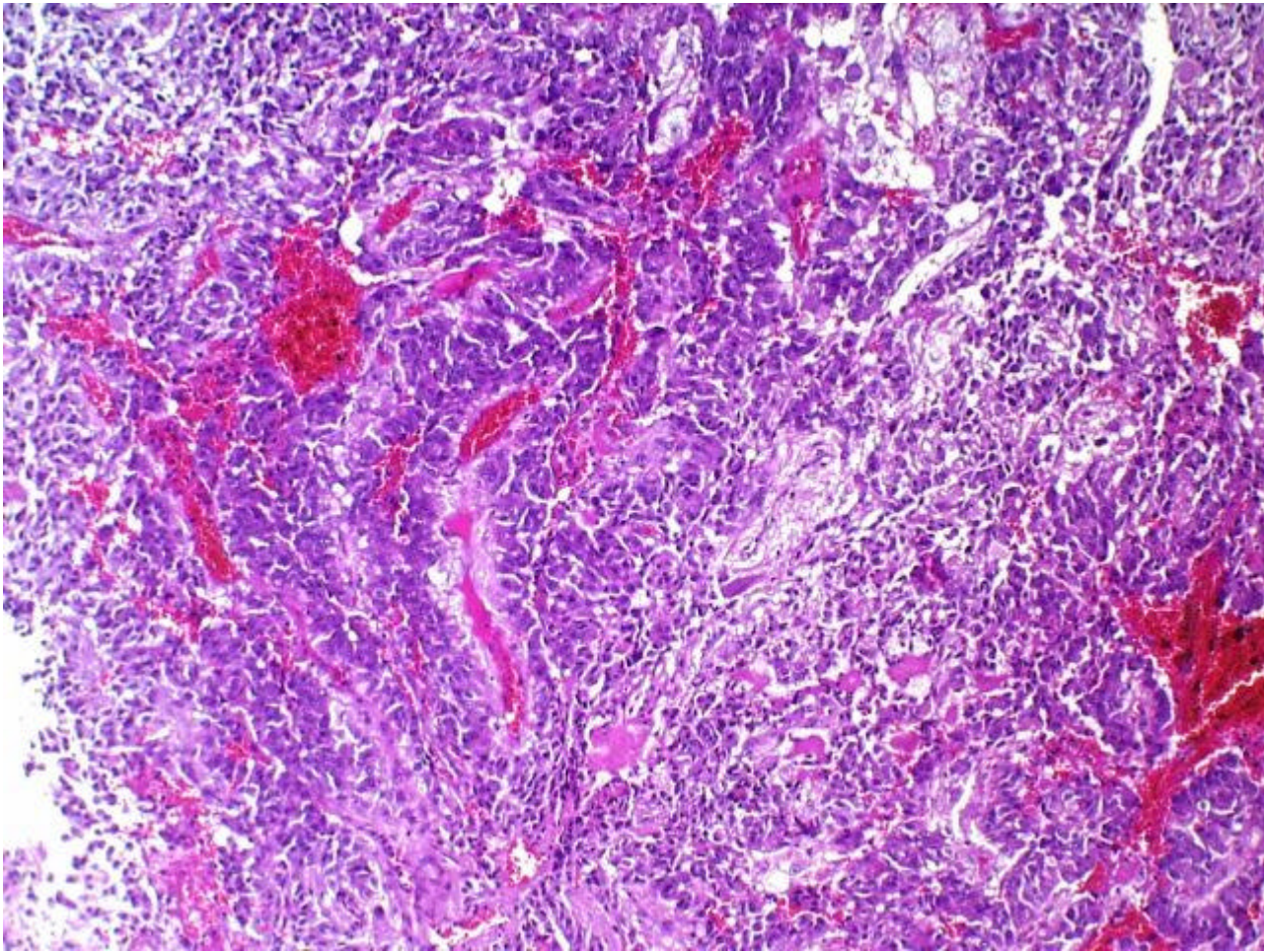


Fig8 - Céls. epiteliales en cordones y áreas sólidas: adenoma

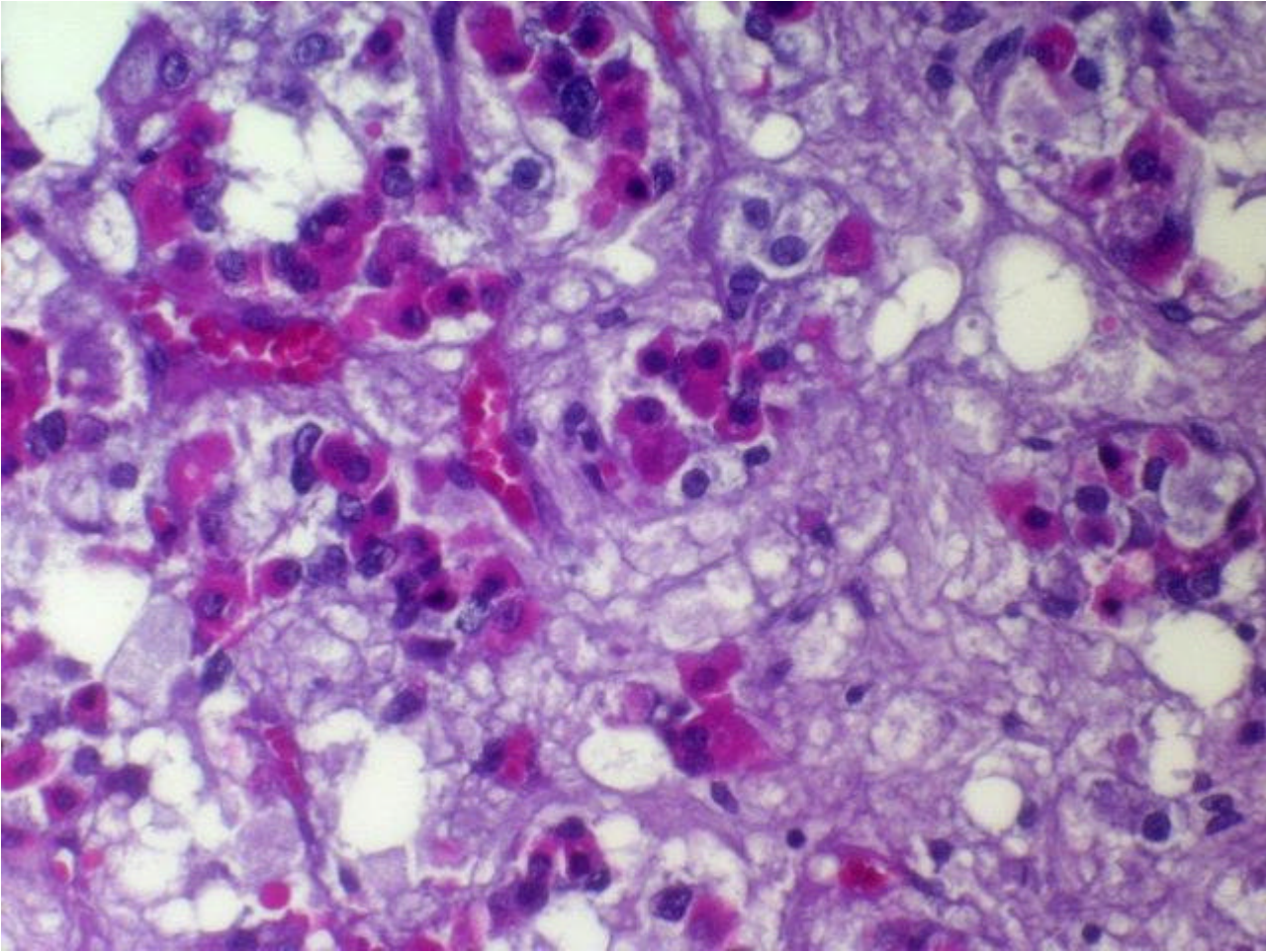


Fig9 - Céls. epiteliales de talla media con núcleo redondeado (adenoma) entremezcladas con neuropilo

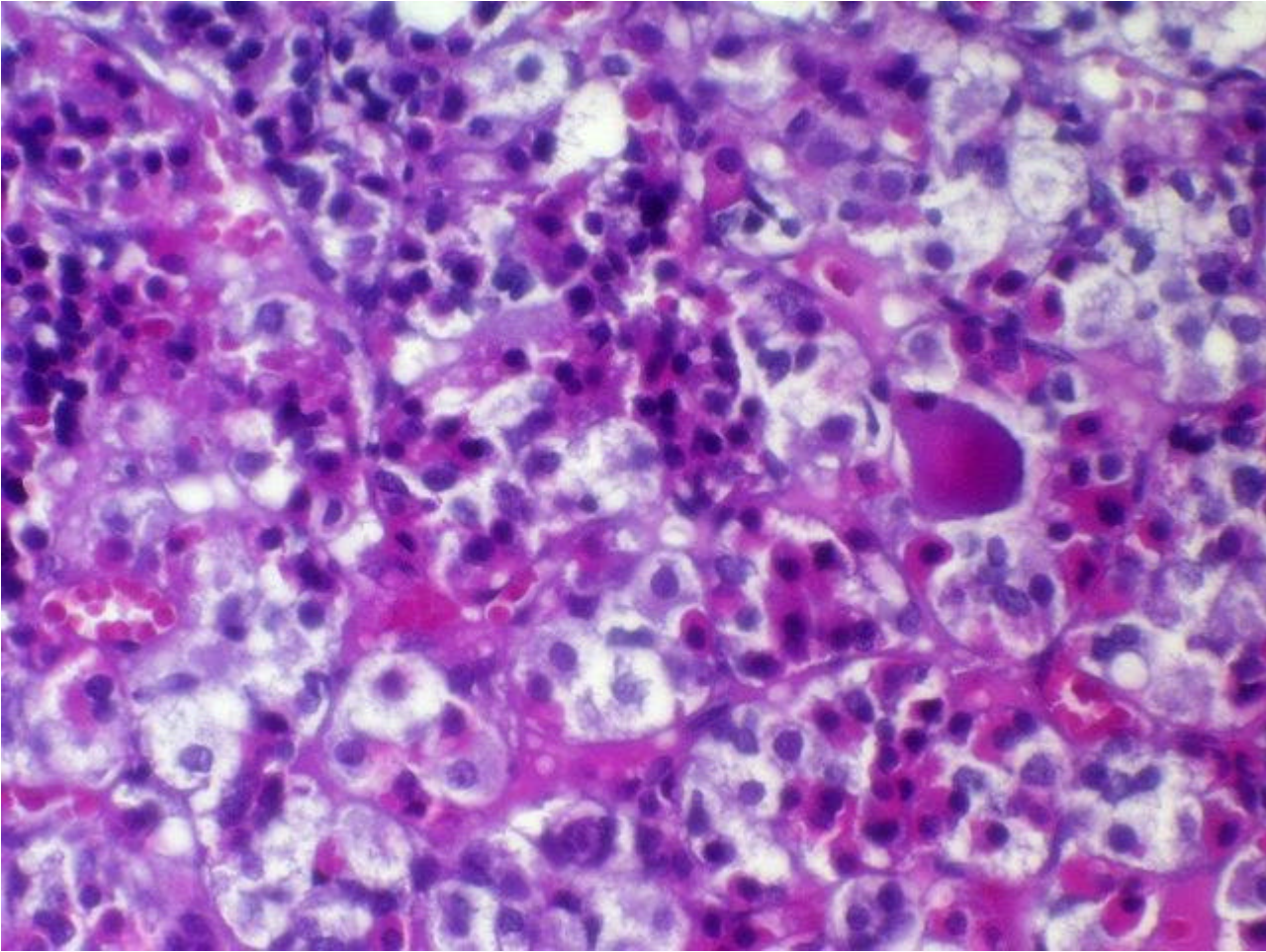


Fig10 - Tejido hipofisario no neoplásico

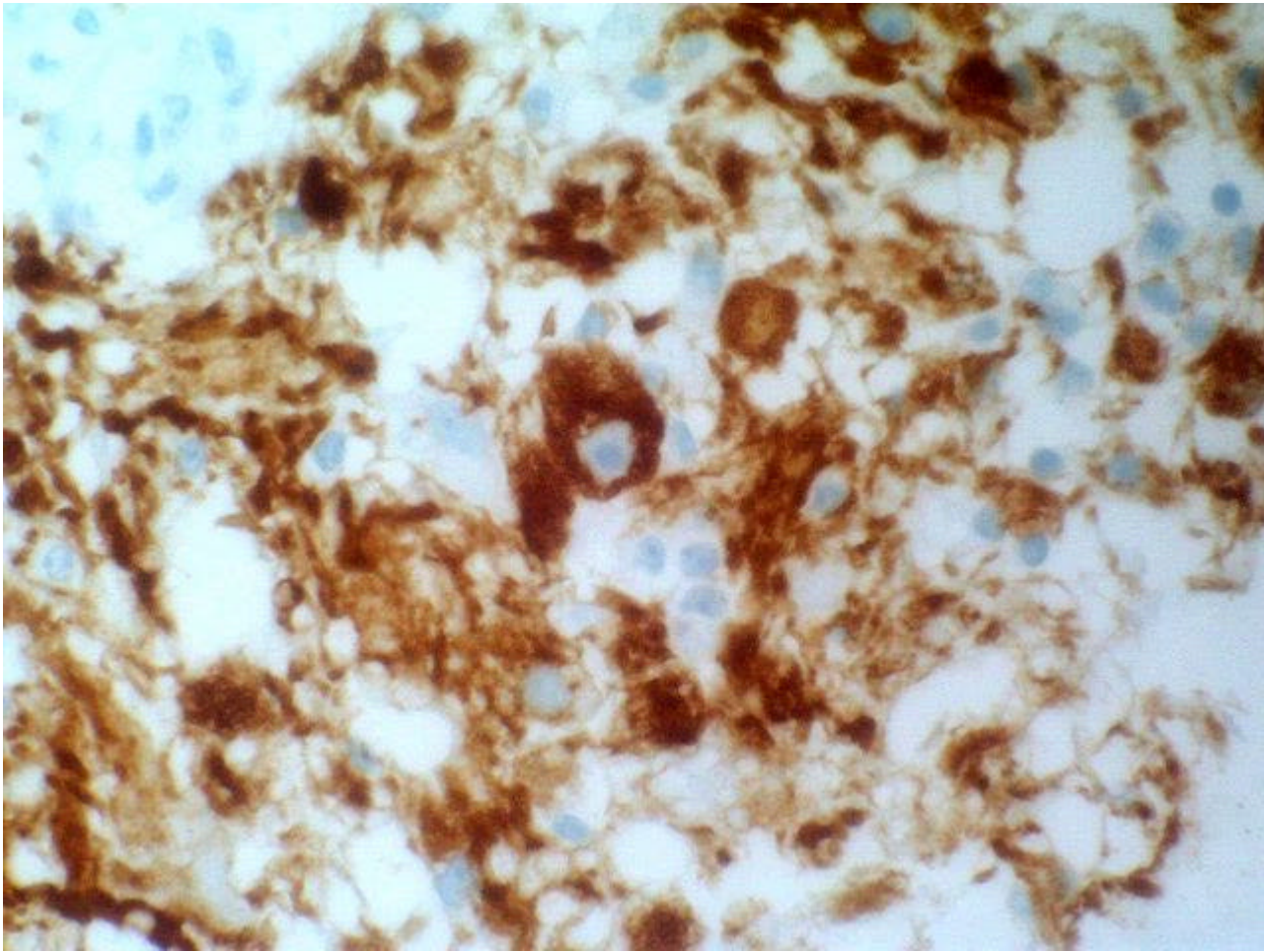


Fig11 - Neurofilamentos: + en céls. ganglionares y neuropilo; - en céls adenomatosas y tejido hipofisario no neoplásico

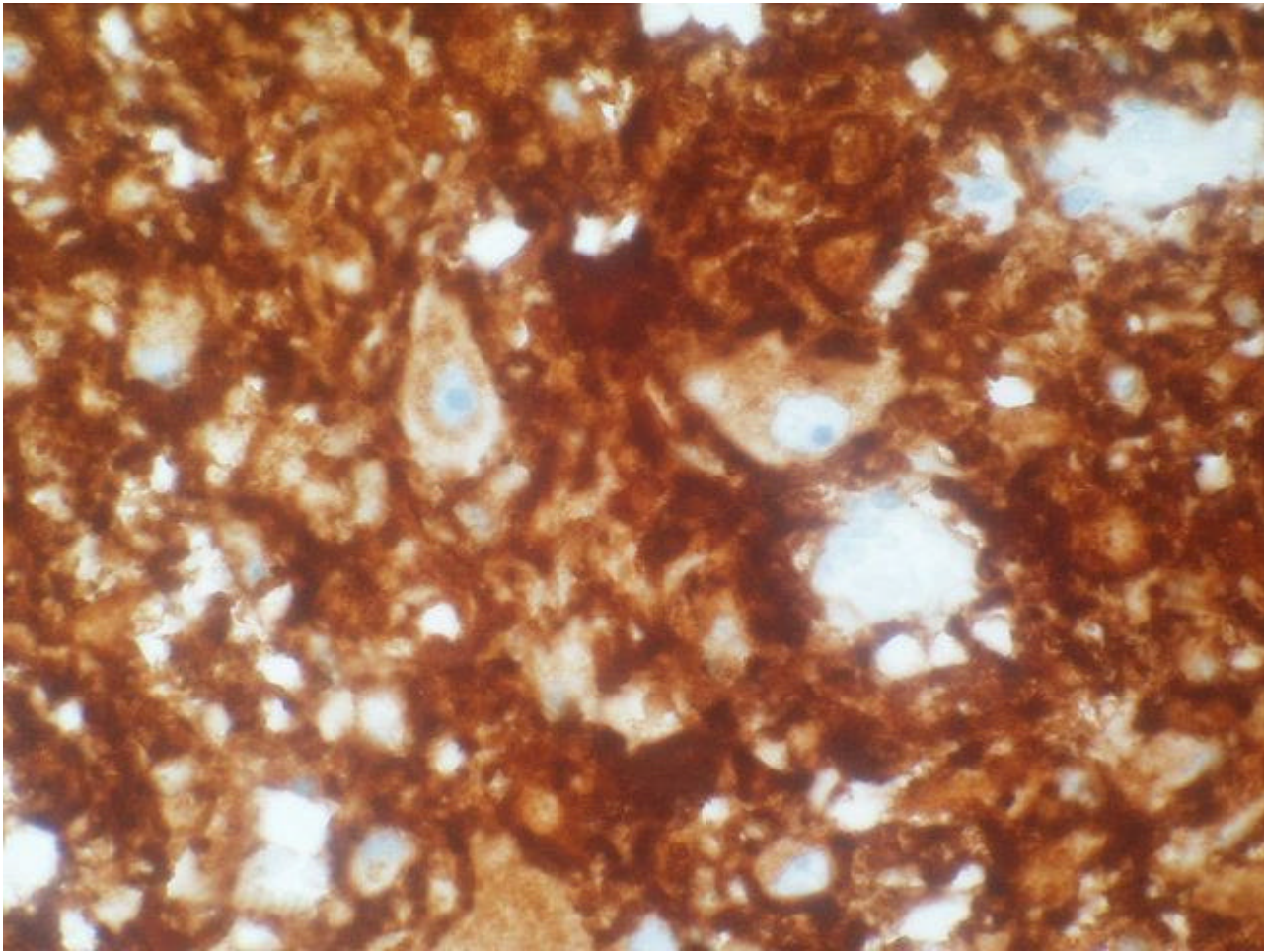


Fig12 - Sinaptofisina: + en células ganglionares

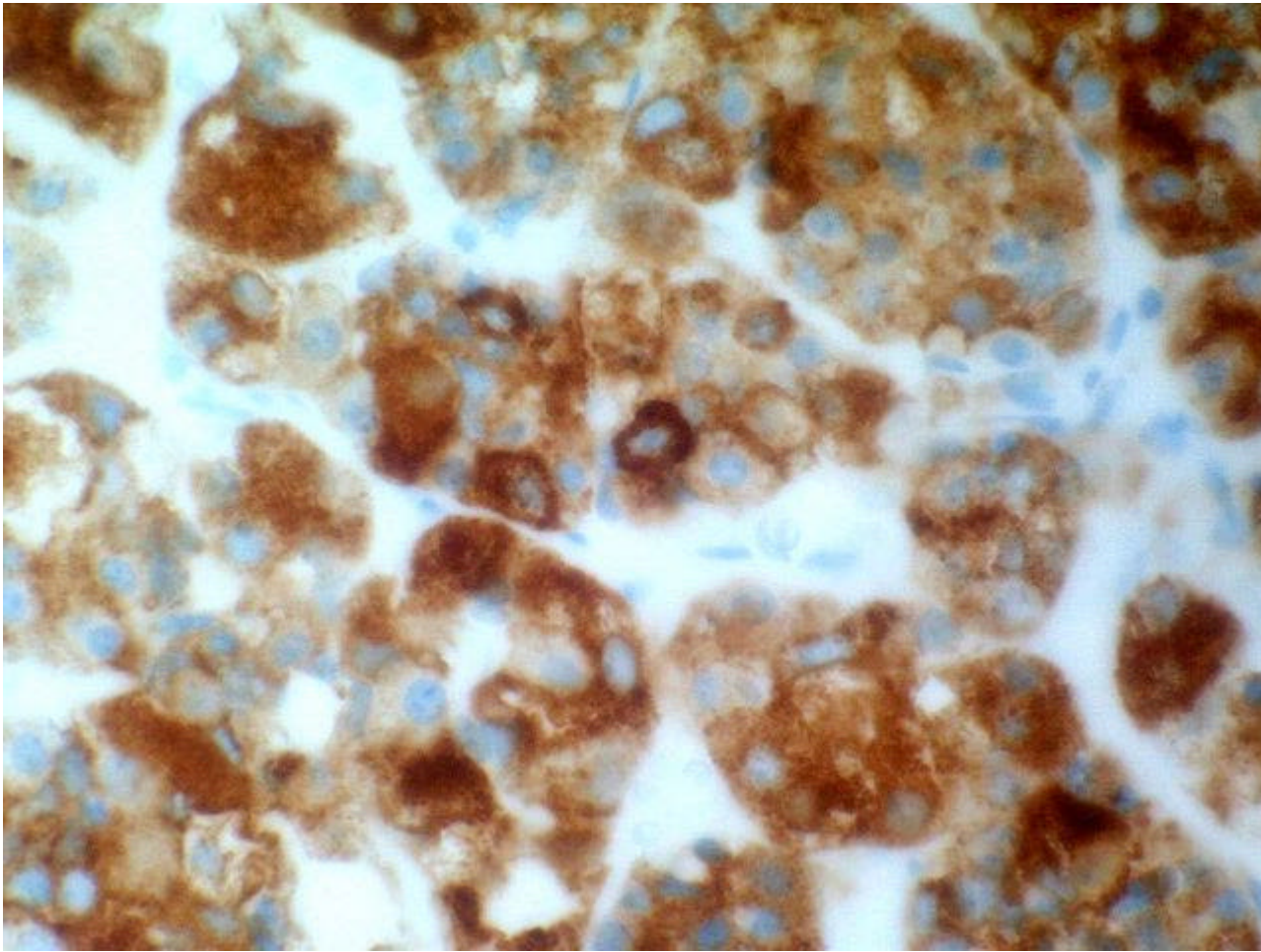


Fig13 - Sinaptofisina: + en tejido hipofisario no neoplásico

Comentarios

El gangliocitoma hipofisario fue descrito por primera vez por Kiyono en 1926. Son tumores benignos de adenohipófisis muy poco frecuentes, de crecimiento lento. La edad de aparición oscila entre 5 y 72 años, siendo más frecuente en mujeres. Son tumores con buen pronóstico tras la extirpación quirúrgica, y pueden estar asociados o no a un componente adenomatoso (adenoma-gangliocitoma mixto). La clínica es la de un síndrome endocrino (por el adenoma), siendo el más frecuente la acromegalia, pero puede aparecer también un síndrome de Cushing, entre otros; debido a su crecimiento expansivo puede haber clínica por compresión local.

Es característica la presencia de tres componentes en el estudio histológico, con proporción variable: células ganglionares, células de adenoma HF y neuropilo. Se han descrito gangliocitomas sin componente adenomatoso asociados a síndrome endocrino, pero esto es poco frecuente.

IHQ: en las células ganglionares se expresan marcadores neuronales (enolasa, sinaptofisina, neurofilamentos), Hormonas

hipotalámicas (GHRH, CRH, VIP, vasopresina, neurofina), péptidos, citoqueratinas de bajo peso e incluso hormonas hipofisarias (PRL, ACTH).

La HISTOGÉNESIS del adenoma-gangliocitoma mixto de hipófisis es muy controvertida. Se han descrito tres hipótesis para intentar explicarla.

1) El adenoma hipofisario se desarrollaría como consecuencia de hiperestimulación por factores hipotalámicos que serían producidos por las células ganglionares neoplásicas. No explica por qué en los tumores extrahipotalámicos que segregan factores hipotalámicos se desarrolla hiperplasia HF y no adenoma.

2) El gangliocitoma se desarrollaría tras diferenciación neural de las células del adenoma. Esta teoría se apoya en la coexistencia de queratinas y neurofilamentos y la expresión ocasional de hormonas hipofisarias en las células ganglionares, así como en hallazgos ultraestructurales de células con coaracterísticas intermedias e íntima asociación y desmosomas entre los procesos digitantes de neuronas y céls. adenomatosas.

3) La existencia de restos embrionarios que contendrían células con características intermedias entre neuronas y células adenomatosas que se transformarían en gangliocitoma y adenoma hipofisario debido a algún desencadenante común.

Bibliografía

- Luna V, Morales F, Luengo LM, Sanz A, Díaz J. Pituitary gangliocytoma-adenoma presenting with acromegaly: response to treatment. Arch Intern Med. 2001 Apr 9; 161(7):1010-1.
- Geddes JF, Jansen GH, Robinson SF, Gomori E, Holton JL, Monson JP, Besser GM, Revesz T. 'Gangliocytomas' of the pituitary: a heterogeneous group of lesions with differing histogenesis. Am J Surg Pathol. 2000 Apr; 24(4):607-13.
- Sabel MC, Hans VH, Reifenberger G. Mixed gangliocytoma/pituitary adenoma. Arch Neurol. 2000 Apr; 57(4):587-8.
- Towfighi J, Salam MM, McLendon RE, Powers S, Page RB. Ganglion cell-containing tumors of the pituitary gland. Arch Pathol Lab Med. 1996 Apr; 120(4):369-77.
- Kiyono H. Die histopathologie der hypophyse. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1926; 259: 388-465.