

# Tumor neuroendocrino hipofisario plurihormonal agresivo

## Aggressive plurihormonal pituitary neuroendocrine tumor

Gonzalo Miranda Manrique <sup>1,a</sup>, Luciana del Pilar Rafael Robles <sup>2,b</sup>, Marjory Samantha Miranda Flores <sup>3,c</sup>

<sup>1</sup> Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Clínica Javier Prado. Lima, Perú.

<sup>3</sup> Hospital Regional de Cusco. Cusco, Perú.

<sup>a</sup> Médico endocrinólogo. ORCID: 0000-0003-0162-1952

<sup>b</sup> Médico endocrinólogo. ORCID: 0000-0003-2276-1575

<sup>c</sup> Médico endocrinólogo. ORCID: 0000-0002-8033-6879

**Correspondencia:**

Gonzalo Miranda Manrique  
Sith1685@hotmail.com

**Recibido:** 10 de marzo 2024

**Aprobado:** 28 de abril 2024

**Publicación en línea:** 27 de junio 2024

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés.

**Fuente de financiamiento:** Autofinanciado

**Contribuciones de los autores:** GMM participó en la concepción y diseño del artículo, recolección de datos, su análisis, redacción del artículo, revisión crítica y aprobación de la versión final. LRR y MMF participaron en la concepción del artículo, recolección de datos, revisión crítica y aprobación de la versión final. Todos los autores acuerdan asumir responsabilidad por lo publicado.

**Citar como:** Miranda G, Rafael L, Miranda M. Tumor neuroendocrino hipofisario plurihormonal agresivo. *An Fac med.* 2024; 85(2):202-206. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.27613>.

An Fac med. 2024;85(2):202-206./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.27613>.

**Resumen**

Se presenta el caso de un paciente varón de 23 años que desde los 16 años cursó síntomas de hipertiroidismo. A los 17 años presentó sintomatología por exceso de la hormona de crecimiento. Se realizó una resonancia magnética de hipófisis encontrándose un adenoma pituitario de 7 cm x 8 cm x 5 cm. El paciente recibió tratamiento quirúrgico con hallazgos posoperatorios de adenoma plurihormonal con componentes de adenoma somatotropo, lactotropo y tirotrófico. Los tumores neuroendocrinos de la pituitaria pueden presentar biomarcadores de agresividad que los pueden hacer refractarios como el caso presentado. A futuro, la detección de mutaciones en factores de transcripción como el origen del exceso de producción uni o plurihormonal puede llevar a un diagnóstico y tratamiento oportuno.

**Palabras clave:** Neoplasias Hipofisaria; Acromegalia; Hipertiroidismo (Fuente: DeCS BIREME).

**Abstract**

We present the case of a 23-year-old male patient who developed symptoms of hyperthyroidism since he was 16 years old. At the age of 17, he presented symptoms due to excess growth hormone. Magnetic resonance imaging of the pituitary gland revealed a pituitary adenoma measuring 7 cm x 8 cm x 5 cm. The patient received surgical treatment with postoperative findings of plurihormonal adenoma with components of somatotrophic, lactotrope, and thyrotrophic adenoma. Neuroendocrine tumors of the pituitary can present biomarkers of aggressiveness that can make them refractory, as in the case presented. In the future, the detection of mutations in transcription factors as the origin of uni- or plurihormonal excess production may lead to timely diagnosis and treatment.

**Keywords:** Pituitary Neoplasms; Acromegaly; Hyperthyroidism (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

Recientemente y de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2022 <sup>(1)</sup>, la denominación de adenomas hipofisarios ha cambiado por el término tumores neuroendocrinos de la pituitaria (PitNET). Los tumores hipofisarios típicamente crecen lentamente y puede ser controlados por cirugía y/o tratamientos farmacológicos, el crecimiento se da en 20% de los pacientes y tras 10 años de tratamiento quirúrgico, el 50% de los tumores recidiva <sup>(2)</sup>.

Aunque la mayoría de ellos presentan un fenotipo benigno, un pequeño subgrupo exhibe una presentación intermedia con crecimiento local agresivo, con capacidad de invadir el seno esfenoidal, cavernoso, con crecimiento supraselar y recidivas, constituyendo un importante reto diagnóstico y terapéutico. Estos tumores pituitarios agresivos tienen una prevalencia desconocida son más frecuentes en varones, invaden el seno cavernoso en 80% y son gigantes en 22% <sup>(3)</sup>.

La presencia de invasión y tendencia a recidivar hace altamente recomendable

que estos tumores sean intervenidos por neurocirujanos de experiencia, y reintervenidos tantas veces como sea necesario para reducir los síntomas de compresión local. La radioterapia adyuvante no debería demorar cuando el crecimiento tumoral o hipersecreción hormonal no puedan controlarse con la cirugía. Todo eso hace importante el abordaje por un equipo multidisciplinario. En el presente caso de infrecuente presentación, corresponde a un paciente con acrogigantismo asociado a tirotoxicosis por macroadenoma hipofisario invasivo funcionante. Para la publicación de este reporte se obtuvo el consentimiento informado de un familiar directo del paciente.

## REPORTE DE CASO

Varón de 23 años, procedente de Venezuela, que desde los 16 años cursó con bocio sin presencia de síntomas compresivos asociado a temblor distal, diaforesis, hiperfagia y pérdida de peso de 20 kg en un año. Por lo descrito, acude a los servicios de salud donde le diagnostican hipertiroidismo central e

inician tratamiento con tiamazol 15 mg/día y propranolol 80 mg/día.

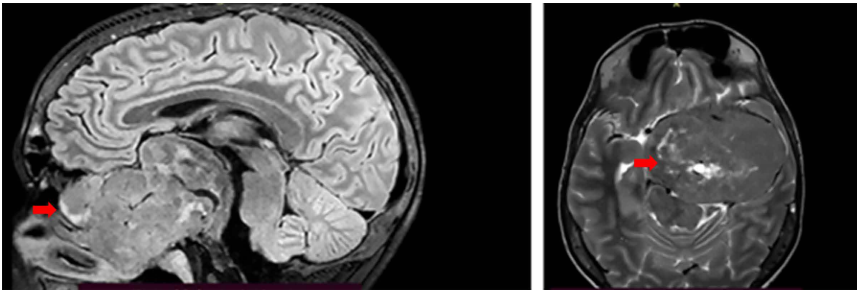
A los 17 años cursó con incremento de la velocidad de crecimiento (altura 1,86 metros, altura genética esperada 1,73 m) y cefalea hemisférica izquierda opresiva asociado a disminución de la agudeza visual izquierda que progresó a amaurosis. Le indicaron tratamiento quirúrgico que no llegó a realizarse, se comprobó hipersecreción de hormona de crecimiento por lo que se le agregó octreotide 20 mg mensual en forma irregular, no acudió a controles por tres años y emigró a Perú. A los 21 años, paciente ingresó por Emergencia del Hospital Nacional Dos de Mayo, con diagnóstico de tormenta tiroidea inminente. Se confirmó bioquímicamente exceso de producción de hormonas tiroideas, prolactina y de hormona de crecimiento (Tabla 1).

Se realizó una resonancia magnética de hipófisis encontrándose un tumor a nivel sellar con extensión supraselar de 7 cm x 8 cm x 5 cm con compromiso de seno esfenoidal y ambos senos cavernosos, quiasma óptico, lóbulo temporal izquierdo y mesencéfalo (catalogado como Knosp 3b) (Figura 1).

**Tabla 1.** Exámenes de laboratorio basal, posterior a exéresis parcial de macroadenoma hipofisario y tiroidectomía total.

Análisis	Resultados			Valor normal
	Examen inicial	Post exéresis parcial de tumor hipofisario	Post tiroidectomía total	
T4 libre	6,9	4,0	1,1	0,6 a 1,7 ng/dL
T3 libre	22,8	15,9	1,8	0,8 a 4,4 pg/mL
TSH	9,7	9,3	4,0	0,4 a 4,6 µUI/mL
IGF-1	275	-	541	115 a 360 ng/mL
GH Basal	4	-	-	1 a 10 µg/L
GH post carga (75 g de glucosa)	2,0	-	-	<1 µg/L
FSH	1,5	-	-	1,5 a 9,7 mUI/mL
LH	1,7	-	-	1,8 a 8,6 UI/L
PRL	169	135	234	3,7 a 17,9 ng/mL
Testosterona	104	-	-	142 a 923 ng/dL
ACTH	43,7	-	-	6,0 a 60,0 pg/mL
Cortisol (AM)	1,1	-	-	4,4 a 22,7 µg/dL
25-OH-VitD	26,4	-	-	30 a 100 ng/mL
Albúmina	3,1	-	-	3,4 a 5,4 g/dL

TSH: hormona estimulante de la tiroides, IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina 1, GH: hormona de crecimiento, FSH: hormona foliculo estimulante, LH: hormona luteinizante, PRL: prolactina, ACTH: hormona adrenocorticotropica



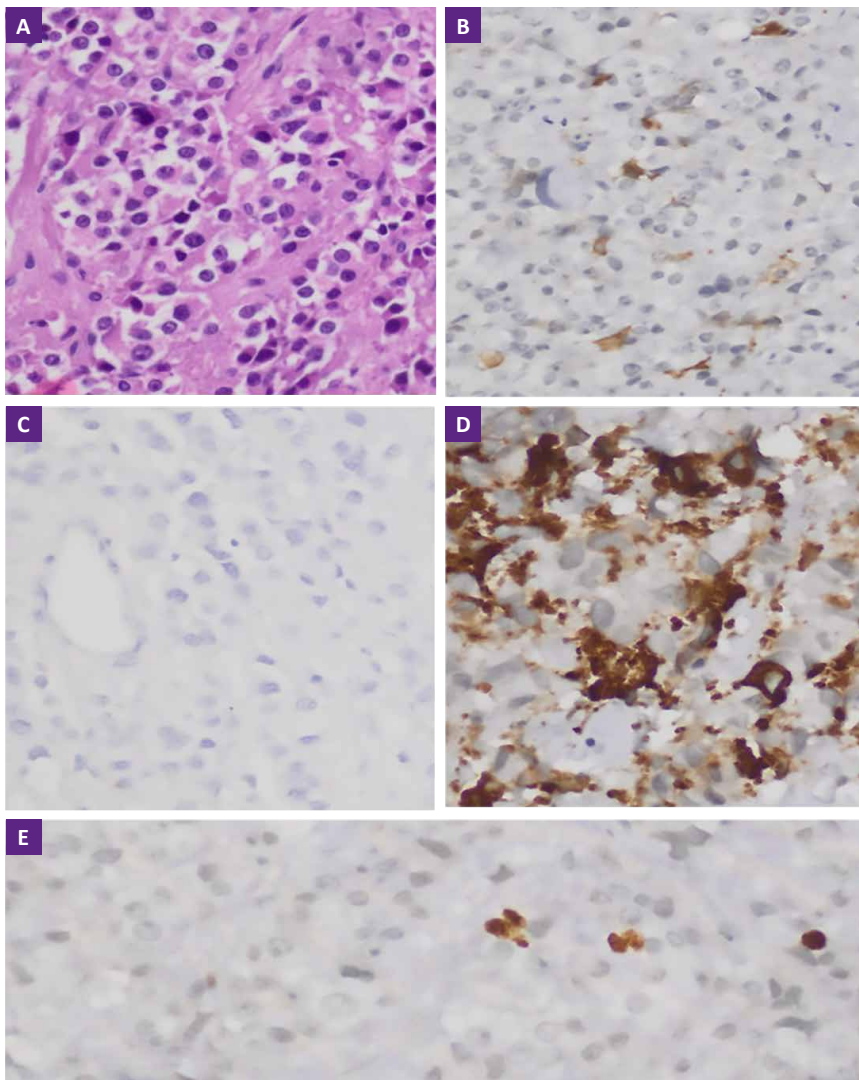
**Figura 1.** Resonancia magnética de hipófisis preoperatoria (fecha: 21/06/2021).

El paciente fue transferido a neurocirugía para intervención quirúrgica de craneotomía descompresiva frontotemporal izquierda y exéresis parcial de tumor con hallazgos posoperatorios de adenoma con componentes somatotrofo escaso

samente granuloso, lactotrofo densamente granuloso y células sugerentes de adenoma tirotrófico. La conclusión fue de adenoma plurihormonal (Figura 2), la inmunohistoquímica mostró prolactina (+), ACTH (-), LH (-), GH (+), TSH (+), P53 (-), Ki67 3%, alteración y ruptura de red de reticulina y PAS negativo.

En el posoperatorio cursó con edema cerebral, insuficiencia respiratoria, infección de herida operatoria e hipertiroidismo secundario descompensado, por lo que fue reintervenido 12 días mediante una craneotomía descompresiva. El paciente presentó tormenta tiroidea sin respuesta a tratamiento. Se decidió la realización de plasmaféresis para tratamiento de la tirotoxicosis. Debido a dificultad del tratamiento de la tirotoxicosis, se decidió tiroidectomía total más traqueostomía, posterior a ello, cursó con evolución favorable con secuela de hemiparesia derecha.

El paciente fue dado de alta hospitalaria y referido al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, donde recibió radioterapia por 18 sesiones. Tras 2 años de la cirugía y un año de la radioterapia el paciente se encuentra en seguimiento por consultorio externo donde recibe terapia de reemplazo hormonal por hipopituitarismo con prednisona, levotiroxina y enantato de testosterona, además de usar de cabergolina y en espera de acceder a uso de análogos de somatostatina (Figura 3).



**Figura 2.** Estudio histopatológico de pieza operatoria: **A)** células hipofisarias neoplásicas con núcleos acidófilos redondeados con variabilidad en el tamaño nuclear, algunos con nucleolo prominente y citoplasma eosinófilo. Cromatina en sal y pimienta; tinción de hematoxilina – eosina x400. **B)** Inmunohistoquímica (IHQ) positivo para hormona de crecimiento. **C)** IHQ positivo para hormona estimulante de la tiroides (TSH). **D)** IHQ positivo para hormona estimulante de la tiroides. **E)** El índice de proliferación Ki67 fue de 3% en las células tumorales; IHQ x400.

## DISCUSIÓN

Los tumores pituitarios se encuentran hasta en 10% de la población, pero solo 2% de estos tumores son clínicamente relevantes, ya sea por su producción hormonal o por el efecto de masa sobre las estructuras adyacentes<sup>(4)</sup>. Los tumores pituitarios gigantes son definidos por un diámetro tumoral mayor a 4 cm, siendo en su gran mayoría (68,8%) no funcionantes y más comúnmente reportados en hombres<sup>(5)</sup>. Dentro de los tumores gigantes funcionantes, el prolactinoma es el más común (54,2%), seguido por somatotropinoma (29,2%), gonadotropinoma (8,3%), corticotropinoma (4,2%) y tirotropinoma (4,2%).



**Figura 3.** Imágenes del paciente en controles por consultorio externo.

Nuestro paciente presentó un adenoma plurihormonal con exceso de hormona de crecimiento, prolactina y TSH. Los tumores pituitarios plurihormonales representan 10 a 15% de los tumores pituitarios. Las combinaciones hormonales más comunes incluyen hormona de crecimiento (GH), prolactina (PRL) y/o una hormona glicoproteica (TSH, LH, FSH) <sup>(6,7)</sup>. En un estudio que incluyó a 1628 adenomas pituitarios operados, dentro de los plurihormonales 85% secretaban GH+TSH <sup>(8)</sup>. En otra revisión de Beck y col, las asociaciones más frecuentes de los tumores productores de TSH (tirotropinomas) eran generalmente con hormona de crecimiento (16%) y prolactina (10,4%) <sup>(9)</sup>.

La presencia de un tirotropinoma gigante es de destacar en nuestro paciente. Los tirotropinomas tienen mecanismos moleculares de formación poco conocidos. Dentro de los protooncogenes se han encontrado sobreexpresión del factor de transcripción Pit-1, involucrado también en la diferenciación celular y expresión de los genes de PRL, GH y TSH <sup>(9)</sup>. Existen reportes que notifican que la resolución quirúrgica es menor en adenomas plurihormonales por alteración de Pit-1 <sup>(10,11)</sup>.

La asociación de un tirotropinoma y un exceso de hormona de crecimiento se ha reportado previamente. En un estudio retrospectivo se evaluó 21 adenomas pituitarios productores de TSH y GH, en estos casos la distribución de edad fue bimodal con picos a los 20 y 40 años, y una razón varones/mujeres de 3:2. Todos los tumores fueron

macroadenomas, 23% fueron gigantes, la destrucción del piso de la silla turca ocurrió en un tercio de los pacientes y la invasión del seno cavernoso en 57,1%. El bocio difuso estuvo presente en 42,9% y los nódulos tiroideos en 47% <sup>(12)</sup>. Nuestro paciente tenía una presentación clínica similar.

Como se ha mencionado nuestro paciente presentó un adenoma plurihormonal con componentes de tirotropinoma, exceso de hormona de crecimiento y prolactina, pero además tuvo biomarcadores de agresividad como el ki67. En los adenomas hipofisarios la positividad de ki67 suele ser baja (< 3%) y una elevación  $\geq$  a 3% se correlaciona con mayor velocidad de crecimiento, invasión y recurrencia tumoral como se presentó en nuestro caso (3%). A diferencia de otros tumores neuroendocrinos, los de pituitaria no se estratifican en grados según su índice de proliferación Ki67; esto dado que existen biomarcadores más precisos de comportamiento agresivo como la estirpe celular, factores de transcripción, entre otros.

Dentro de las características de agresividad que se han encontrado a nivel histológico están la presencia de un adenoma lactotrófico densamente granulado y somatotrófico escasamente granulado lo que puede explicar el comportamiento agresivo de este tumor neuroendocrino a nivel hipofisario e incluso que no pueda responder plenamente al tratamiento con agonistas dopaminérgicos o análogos de somatostatina <sup>(13)</sup>. Lamentablemente en nuestro medio no se cuentan con estudios de inmunohis-

toquímica de factores de transcripción para definir el linaje celular. El conocimiento de biomarcadores de agresividad en los tumores neuroendocrinos de la pituitaria nos muestran la heterogeneidad de la naturaleza de estos y la necesidad de un enfoque individualizado <sup>(14)</sup>.

El abordaje en nuestro paciente incluyó resección quirúrgica como primera línea de tratamiento del adenoma hipofisario, manejo concomitante del hipertiroidismo secundario mediante tiroidectomía y tratamiento coadyuvante con radioterapia en el posoperatorio, así como el uso de agonistas dopaminérgicos. Otros tipos de terapias coadyuvantes como análogos de somatostatina no se encontraban disponibles.

En relación con el tratamiento y resultados de tumores productores de TSH, una revisión sistemática encontró que la remoción total no es posible siempre si hay invasión al seno cavernoso y si era un macroadenoma. La terapia adyuvante incluyó radioterapia encontrándose que en 15 estudios se logró remisión bioquímica en el 65,9% de pacientes <sup>(15)</sup>. Los hallazgos y manejo indicados fueron semejantes a los de nuestro caso.

En un estudio en 21 pacientes con tumores pituitarios secretores de TSH y GH, la cirugía fue la primera opción en 19, 14 recibieron ligandos de somatostatina previos a la cirugía y 4 pacientes recibieron tratamiento adicional que incluía radioterapia. En el seguimiento antes de los dos años, el 23,8% de pacientes lograron remisión a largo plazo en el eje GH/IGF-1 y el 38% lograron remisión en el corto plazo, la no remisión o recaída se encontró en 38% <sup>(12)</sup>.

Otro fármaco, no aplicado en este caso, para el tratamiento adyuvante de tumores pituitarios agresivos y carcinomas de primera línea dentro de la quimioterapia es la temozolomida (TMZ) pudiendo ser usada previa a la radioterapia o incluso previo a la re-operación <sup>(14)</sup>. La combinación con radioterapia puede tener un efecto sinérgico en aquellos tumores con Ki67 superior al 10%, con una buena respuesta en el 75% comparado con el 40% de respuesta en monoterapia con TMZ <sup>(2)</sup>. Otras terapias coadyuvantes como los inhibidores de puntos de control inmunitario como anticuerpos anti-CTLA-4 y anticuerpos anti-PD-1/PD-L1 se han evaluado en pacientes con tumores

pituitarios agresivos y carcinomas pituitarios encontrando mejor respuesta en carcinomas pituitarios<sup>(2)</sup>.

Es importante destacar que el paciente presentó tormenta tiroidea como complicación de la cirugía descompresiva. Aunque la tormenta tiroidea suele desarrollarse en pacientes con hipertiroidismo no tratados de larga duración, ésta puede precipitarse por un evento agudo como una cirugía tiroidea o no tiroidea, traumatismo, infección, una carga aguda de yodo o parto. En los pacientes hospitalizados la infección es el desencadenante más común y hasta en el 25 a 43% de los casos no hay un factor precipitante identificable<sup>(17)</sup>.

En relación con el tratamiento del hipertiroidismo secundario en nuestro paciente se realizó la tiroidectomía. Hasta hace algunos años, se creía que similar al síndrome de Nelson que se producía tras la adrenalectomía, podía ocurrir lo mismo tras la tiroidectomía, sin embargo, aun cuando la experiencia es escasa en los pocos casos reportados no se encontró crecimiento de los tirotropinomas<sup>(18)</sup>. En el caso presentado, debido a la inestabilidad clínica del paciente se optó por esta alternativa con buena respuesta.

En conclusión, en el presente caso se evaluó a un paciente con un tumor neuroendocrino plurihormonal con clínica de acrogigantismo asociado a tirotoxicosis. Los tumores neuroendocrinos de la pituitaria con biomarcadores de agresividad pueden tener un comportamiento agresivo que los pueda hacer refractarios al tratamiento convencional de tipo farmacológico, quirúrgico o de radioterapia. A futuro la detección de biomarcadores relacionados al origen del

exceso de producción uni o plurihormonal puede llevar a un diagnóstico y tratamiento oportuno e individualizado además de una apropiada consejería genética.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):6-26. DOI: 10.1007/s12022-022-09703-7
2. Burman P, Casar-Borota O, Perez-Rivas LG, Dekkers OM. Aggressive Pituitary Tumors and Pituitary Carcinomas: From Pathology to Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(7):1585-601. DOI: 10.1210/clinem/dgad098.
3. Burman P, Trouillas J, Losa M, McCormack A, Petersenn S, Popovic V, et al. Aggressive pituitary tumours and carcinomas, characteristics and management of 171 patients. *Eur J Endocrinol.* 2022;187(4):593-605. DOI: 10.1530/EJE-22-0440.
4. Kasuki L, Raverot G. Definition and diagnosis of aggressive pituitary tumors. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(2):203-8. DOI: 10.1007/s11154-019-09531-x.
5. Iglesias P, Rodríguez Berrocal V, Diez JJ. Giant pituitary adenoma: histological types, clinical features and therapeutic approaches. *Endocrine.* 2018;61(3):407-21. DOI: 10.1007/s12020-018-1645-x.
6. Allehaibi E, AlMalki MH, Brema I. Plurihormonal pituitary macroadenoma: a case report. *J Med Case Reports.* 2021;15(1):407. DOI: 10.1186/s13256-021-02948-6
7. Shi R, Wan X, Yan Z, Tan Z, Liu X, Lei T. Clinicopathological Characteristics of Plurihormonal Pituitary Adenoma. *Front Surg.* 2022;9:826720. DOI: 10.3389/fsurg.2022.826720. eCollection 2022.
8. Azzalin A, Appin CL, Schniederjan MJ, Constantin T, Ritchie JC, Veledar E, et al. Comprehensive evaluation of thyrotropinomas: single-center 20-year experience. *Pituitary.* 2016;19(2):183-93. DOI: 10.1007/s11102-015-0697-7
9. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(5):597-606. DOI: 10.1016/j.beem.2009.05.006.
10. Mete O, Gomez-Hernandez K, Kucharczyk W, Ridout R, Zadeh G, Gentili F, et al. Silent subtype 3 pituitary adenomas are not always silent and represent poorly differentiated monomorphous plurihormonal Pit-1 lineage adenomas. *Mod Pathol.* 2016;29(2):131-42. DOI: 10.1038/modpathol.2015.151.
11. Olmedilla Y, Khan S, Young V, Joseph R, Cudlip S, Ansgorge O, et al. Plurihormonal Pit-1 lineage adenoma presenting as meningitis with recurrence after somatostatin analogue. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2019;2019(1). DOI: 10.1530/EDM-18-0130
12. Yu N, Duan L, Hu F, Yang S, Liu J, Chen M, et al. Clinical features and therapeutic outcomes of GH/TSH cosecreting pituitary adenomas: experience of a single pituitary center. *Front Endocrinol.* 2023;14. DOI: 10.3389/fendo.2023.1197244.
13. Picó A, Aranda-López I, Sesnilo G, et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico e informe anatomopatológico de los tumores neuroendocrinos hipofisarios. Consenso de expertos de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición y de la Sociedad Española de Anatomía Patológica. *Rev Esp Patol.* 2021;54(4):263-274. DOI: 10.1016/j.patol.2020.11.006
14. Ho KKY, Fleseriu M, Wass J, et al. A proposed clinical classification for pituitary neoplasms to guide therapy and prognosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024;12(3):209-214. DOI:10.1016/S2213-8587(23)00382-0
15. Cossu G, Daniel RT, Pierzchala K, Berhouma M, Pitteloud N, Lamine F, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis of postoperative outcomes and management. *Pituitary.* 2019;22(1):79-88. DOI: 10.1007/s11102-018-0921-3.
16. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas\*. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(1):G1-24. DOI: 10.1530/EJE-17-0796
17. Idrose AM. Acute and emergency care for thyrotoxicosis and thyroid storm. *Acute Med Surg.* 2015;2(3):147-157. DOI:10.1002/ams2.104
18. Daousi C, Foy PM, MacFarlane IA. Ablative thyroid treatment for thyrotoxicosis due to thyrotropin-producing pituitary tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(1):93-5. DOI: 10.1136/bcr.07.2008.0541