

# Reporte de Dos Casos de Hermanas Biológicas No Gemelas con Adenoma de Hipófisis en Centro Médico de Toluca Metepec Estado de México.

Dhaity Dhayti Guipson,<sup>1</sup> Urbina Martínez Enrique,<sup>2</sup> Rodríguez Vallejo Fanny,<sup>3</sup> Lara Torres César Octavio,<sup>4</sup> Núñez Zárate Patricia.<sup>5</sup>

*Servicio de Neurocirugía del Centro Médico de Toluca.<sup>1</sup>*

*Servicio de Otorrinolaringología del Centro Médico de Toluca.<sup>2</sup>*

*Servicio de Medicina Interna/Endocrinología/Diabetología del Centro Médico de Toluca.<sup>3</sup>*

*Servicio de Patología del Centro Médico American British Cowdray (ABC).<sup>4</sup>*

*Staff Médico del Servicio de Neurocirugía del Centro Médico de Toluca.<sup>5</sup>*

## Resumen

### Introducción

El adenoma de Hipófisis es considerado el tercer tumor cerebral en orden de frecuencia después de los gliomas y meningiomas y constituye el 10% de los tumores cerebrales primarios pero en la actualidad no está reportado en hermanas no gemelas sin NEM I de ahí la importancia del presente reporte de casos con dos hermanas biológicas que se presentan simultáneamente con acromegalia secundaria a adenoma de hipófisis somatotropas confirmado con inmunohistoquímica.

### Reporte de Casos

Se reportan dos hermanas no gemelas que acuden por primera vez al consultorio con facies de acromegalia y cuyos estudios de Resonancia magnética de silla turca muestran adenoma de hipófisis intervenidas por neuroendoscopia transesfenoidal y diagnóstico histopatológico confirmatorio de macroadenomas de hipofisis.

### Conclusión

La presentación de adenoma de hipófisis sin Neoplasia Endócrina Múltiple tipo 1 (NEM 1) es más frecuente en hombres que en mujeres 2:1 y en las primeras dos décadas de vida pero en este reporte se presenta en dos hermanas simultáneamente en la quinta década de la vida lo que puede suponer otra alteración probable de otro gen diferente de la mutación de la proteína receptora del Aryl Hidrocarbano.

**Palabras claves:** adenoma de hipófisis, tumores cerebrales primarios, hermanas biológicas, acromegalia, receptora de Aryl-Hidrocarbano.

## Abstract

### Introduction

*The pituitary adenoma is considered the third brain tumor in order of frequency after gliomas and meningiomas and it constitutes 10% of primary brain tumors, but nowadays there is no report of not sibling sisters without NEM I and this is the importance of the present cases report with two biologic sisters who present acromegaly simultaneously secondary to somatotrophic pituitary adenoma whose histopathological diagnosis confirmation was by immunohistochemistry.*

### Cases report

*We report two not sibling sisters that go for medical consultation for the first time with acromegaly facies and whose Sellar Magnetic resonance Imaging report pituitary adenoma and were undergone neuroendoscopic transphenoidal and histopathological confirm pituitary macroadenoma.*

### Conclusion

*The presentation of pituitary adenoma without NEM I is more frequent in men than women ratio 2:1 and more in the two first decades of life but in this report, it is presented in two sister simultaneously, in the fifth decade of life which it may involve other possible alteration of another different gene mutation of aryl-hydrocarbon gene protein receptor.*

**Key Words:** pituitary adenoma, primary brain tumors, biologic sisters, acromegaly, aryl-hydrocarbon receptor.

## Introducción

La hipófisis es una estructura neuroendocrina compuesta formada por dos lóbulos, cada uno de ellos de origen embriológico, estructura, función y procesos patológicos diferentes. El lóbulo anterior más grande o adenohipófisis, es el lugar donde se produce una síntesis y secreción hormonal meticulosamente regulada y también es la

localización fundamental de la afección hipofisaria más importante clínicamente. Está formado por una disposición topológica regulada de cinco tipos de células, cada una de las cuales produce una hormona distinta.



Estos cinco tipos de células son las somatotropas, las lactotropas, las corticotropas, las tiotropas y las gonadotropas y se distinguen funcionalmente por su capacidad para secretar hormona de crecimiento (GH), prolactina (PRL), corticotropina (ACTH), hormona estimulante del tiroides (TSH) y gonadotropinas (hormona luteinizante [LH] y hormona foliculoestimulante [FSH] respectivamente. Las capacidades secretoras y proliferativas de estas células están controladas por un equilibrio preciso entre las influencias tróficas hipotalámicas y los efectos de la retroalimentación negativa impuestos por las hormonas de los órganos afectados. Aunque la susceptibilidad es distinta, la transformación neoplásica puede afectar a cualquiera de estos tipos celulares de una forma multicausal y a través de varios pasos. El adenoma resultante conserva la capacidad secretora, las características morfológicas y la nomenclatura de las células donde se originó.

Además de las cinco poblaciones celulares hormonalmente activas antes mencionadas, se especula con la posibilidad de que exista un sexto tipo de células dispersadas aleatoriamente en el interior de la hipófisis normal. Estas células, conocidas como nulas, son hormonalmente inactivas y su contribución funcional a la hipófisis sigue siendo oscura. También podrían ser susceptibles de transformación neoplásica y darían origen a tumores hipofisarios frecuentes conocidos como adenomas de células nulas. Como estas células no producen cantidades mensurables de producto hormonal alguno, tanto ellas como sus respectivos tumores se conocen como no funcionantes.

## Casos clínicos

### Paciente 1

Se trata de la paciente identificada con las iniciales M E G H con fecha de nacimiento: 2 de Junio de 1968. Edad: 46 años, Sexo: Femenino Nacionalidad: Mexicana que acudió a consulta el mismo día que su hermana en Centro Médico de Toluca en Metepec, Estado de México el día Martes 5 de Febrero de 2014, como antecedentes heredofamiliares: abuelos paternos finados desconoce causas, abuelo materno finado de cirrosis hepática alcoholnutricional, abuela materna viva aparentemente sana, padre de 69 años de edad hiperuricémico, madre de 68 años de edad con osteoartritis de rodillas, una hermana menor con macroadenoma de hipófisis, 2 hermanos vivos sanos, un hijo vivo aparentemente sano, como antecedentes Ginecoobstétrico: menarca a los 12 años de edad, ritmo 28X3 días dismenorrea, IVSA a los 38 años de edad con pareja única sana, G1, Parto O, Aborto O, Cesarea 1 por madre añosa, Fecha de última Cesárea 5 de Noviembre de 2007, Fecha de última menstruación en Enero de 2014, miomectomía hace 8 años, último Papanicolaou hace aproximadamente 2 años negativo para infección, última mastografía hace aproximadamente 2 años negativo para malignidad, niega colposcopia. Como antecedentes Personales no patológicos es originaria de Toluca Estado de México y residente de Atlacomulco Estado de México desde hace 22 años, escolaridad secundaria, ocupación ama de casa, religión católica, estado civil casada, niega deportes, tabaquismo, alcoholismo ni drogadicción, alimentación regular en calidad y cantidad higiene personal normal con

baño diario, habita casa propia con todos los servicios de urbanización, grupo sanguíneo O factor rh positivo, inmunización completa. De los antecedentes personales patológicos niega padecimientos congénitos, crónico-degenerativos, Traumáticos ni Transfusionales, alergias a penicilinas, metamizol, ranitidina, ergotamina, quirúrgicos miomectomía hace 8 años, plastía hiatal hace 5 años, Exantemáticos: varicela a los 3 años de edad, la cual inició padecimiento actual desde hace aproximadamente 6 años con cefalea bifrontal de predominio vespertino de moderado a intenso de tipo pulsátil acompañado de astenia, adinamia, mareo, acufenos, fotofobia, fonofobia, fosfenos, parestesias en la cara, alteración de la memoria reciente, alteraciones del ciclo menstrual más espaciado de 2 semanas de duración, ronquido nocturno, crecimiento acral de manos y pies lo que causó aumento de una talla del calzado además de la nariz motivo por lo que visitó a múltiples particulares incluyendo neurólogos, endocrinólogos sin manejo por lo que acudió al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) y una sobrina médico solicitó resonancia y Perfil Hormonal hipofisario con lo que se diagnosticó y es enviada para tratamiento. A la exploración física Talla: 1.61m, Peso: 76 Kg. Presión Arterial: 134/84mmHg, Frecuencia Cardíaca: 75 / min, Frecuencia Respiratoria: 18/ min fascies acromegálicas con macroglosia, obesidad

### Paciente 2

Se trata de la paciente identificada con las iniciales M G G H con fecha de nacimiento: 12 de Julio de 1969 edad actual: 44 años, Sexo: Femenino Nacionalidad: Mexicana la cual acudió a consulta neurológica en Centro Médico de Toluca ubicado en Metepec Estado de México el día Martes cinco de Febrero de 2014, dentro de los antecedentes heredofamiliares: abuelo paterno finado desconoce causas, abuelo materno finado de cirrosis hepática alcoholnutricional, abuela materna viva aparentemente sana, padre de 69 años de edad hiperuricémico, madre de 65 años de edad con osteoartritis de rodillas dedicada al hogar, una hermana con adenoma de hipófisis, 2 hermanos vivos aparentemente sanos, 2 hijos vivos sanos, 1 hijo finado de recién nacido de muerte súbito de la cuna. De los antecedentes Ginecoobstétricos menarca 11 años de edad ritmo 28x3 días dismenorrea, IVSA a los 18 años de edad, G3, P2, C1 por prematuridad, FUC: hace 22 años, FUM: hace 19 años por histerectomía secundario a miomatosis uterina, Fecha de último Papanicolaou hace 3 años negativo a malignidad, último mastografía hace aproximadamente 6 meses negativo a malignidad, niega uso de anticonceptivos. De los antecedentes Personales no patológicos práctica deportes caminata y correr, niega tabaquismo, alcoholismo ni drogadicción, grupo sanguíneo O factor rh positivo, inmunización completa. Y personales patológico es alérgica a: Penicilina, Sulfas, Metamizol, Acido Acetilsalicílico y Propofol, resección de lunar del pie izquierdo hace aproximadamente 2 años, resección de hidrosalpinx hace 1 año en Febrero de 2013 bilateral, varicela a los 3 años de edad, la cual inició padecimiento actual desde hace aproximadamente 2 años con cefalea de moderada intensidad de predominio matutino de tipo pulsátil a opresivo de predominio frontoparietal continuo persistente acompañado de crecimiento acral desproporcionado caracterizado por crecimiento de tamaño de la lengua con ronquido y apnea nocturna lo que



obliga a dormir sentada, crecimiento de la nariz, aumento de tamaño de la medida de los zapatos, así como alteración de la memoria reciente, y de la visión motivo por lo que junto con su hermana decidió acudir a consulta. Clínicamente Talla: 1.59m, Peso: 71 Kg, T/A: 131/83 mmHg, F.C: 76 /min, F.R: 18/min, fascies acromegálica, macroglosia, estrías abdominales. Se solicitó estudio de Resonancia Magnética Nuclear de Silla Turca donde se aprecia una tumoración intra y suprasellar que comprime quiasma óptico borrando cisternas supraselares motivo por lo que fue enviada preoperatoriamente a valoración neuropsicológica, endocrinológica y otorrinolaringológica y fue sometida a resección endoscópica de macroadenoma de hipófisis el día Viernes 21 de Marzo de 2014 con reporte histopatológico de macroadenoma y se solicita estudio de inmunohistoquímica positivo para hormonas de crecimiento.

A ambas pacientes se les hace una historia clínica detallada con estudios de laboratorio completo y gabinete como tomografía Toracoabdominal para buscar patología a otro nivel lo que nos descarta la posibilidad de una Neoplasia Endocrina Múltiple tipo I (NEM I), se les hace firmar consentimiento informado además de aviso de privacidad para manejo de datos personales para fines clínicos, de estudio, diagnóstico, tratamiento y para poder publicar como reportes de casos, se les solicitaron estudios de Resonancia Magnética Nuclear de silla turca con tumoración hipointensa de crecimiento suprasellar borrando cisternas y comprimiendo quiasma óptica de manera superior por lo que ambas fueron valoradas por neurooftalmología con Prueba campimétrica all points y en ambas se aprecian hemianopsia bitemporal, valoración neuropsicológica además del minimental Test, valoración endocrinológica con perfil hormonal hipofisaria completa incluyendo perfil tiroideo positivo únicamente para hormona de crecimiento, valoración otorrinolaringológica preoperatoria con seno frontal bien neumatizado y sin datos de sinusitis. Fueron hospitalizadas un día previo a la cirugía para revaloración y manejo endocrinológico preoperatorio por abordaje transeptal transesfenoidal endoscópico conjunto de Neurocirugía y Otorrinolaringología para resección de la tumoración. La paciente 1 intervenida el día Viernes 28 de Febrero de 2014 y la paciente 2 fue intervenida por el mismo método el día Viernes 21 de Marzo de 2014 se reseccionan las tumoraciones en ambas clasificando dichas resecciones

del tipo C de la Clasificación de Dr. Guinto Balanzario y la totalidad de la muestra fue enviado a patología en la primera paciente con reporte patológico Qx 185-14 de Macroadenoma de hipófisis y la Inmunohistoquímica del día 4 de Abril de 2014 CL-14-070 con positividad difuso de Hormona de crecimiento para las células neoplásicas, la segunda paciente estudiada Qx 193-14 reportando macroadenoma de hipófisis con Inmunohistoquímica CL14069 del día 24 de Abril de 2014 positivo para hormona del crecimiento.

## Discusión

Los tumores de hipófisis representan el 10% de las neoplasias del SNC, presentándose más frecuentemente en la tercera y cuarta década de la vida, afectando por igual a hombres y mujeres. Constituyen la tercera neoplasia por orden de frecuencia de todas las neoplasias intracraneales primarias, detrás de gliomas y meningiomas.

Su origen es principalmente a partir de la adenohipofisis; los tumores de la neurohipofisis son raros. Se manifiestan por síntomas visuales, amenorrea-galactorrea, pérdida de la libido, acromegalia (crecimiento de manos, pies, lengua, etc., por aumento de la hormona de crecimiento) o síndrome de Cushing (hipertensión arterial, diabetes, obesidad centrípeta, etc.). Pueden estar asociados al síndrome de neoplasia endocrina múltiple (NEM), especialmente el tipo I. La incidencia por edad y sexo varía según el tipo de tumor. En general, los adenomas de la hipófisis son tumores de adultos; menos del 10% se presenta en niños.

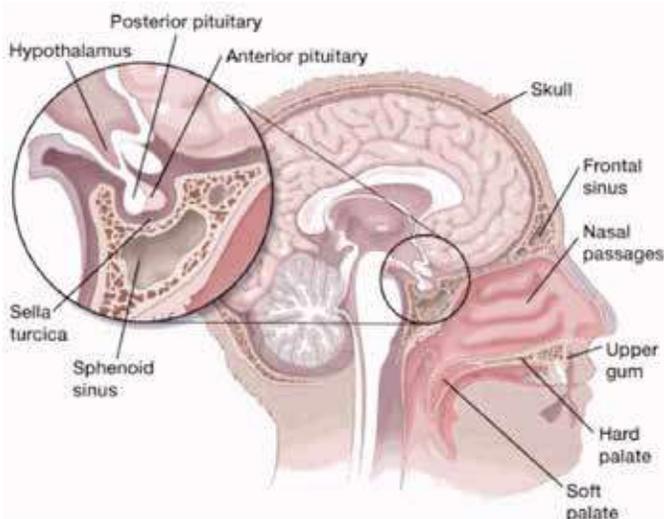
Los prolactinomas tienen un predominio femenino de 4-5 : 1 y se ven generalmente en adultos jóvenes.

Los adenomas corticotropos también se presentan principalmente en mujeres; el 22% de los casos se da en niñas o adolescentes.

Los tumores de secreción de hormona del crecimiento tienen un predominio masculino de 2:1.

Los microadenomas son definidos como adenomas hipofisarios con un diámetro, de 10 mm o inferior; los macroadenomas son mayores de 10 mm.

La predisposición familiar de adenoma de hipófisis es frecuente en tumor endocrino múltiple tipo I ( NEM 1 ) lo que se descartó en las dos pacientes. En el presente estudio se presentan los casos de dos hermanas biológicas de los mismos padres que debutan con cuadro clínico de acromegalia de manera simultánea además de hipertensión arterial Sistémica en la mayor de ellas lo que nos llevó al diagnóstico confirmado por resultados de patología y Marcadores tumorales. Muchos autores, incluyendo un artículo publicado por la clínica Mayo, hablan de una predisposición familiar para los tumores de la hipófisis lo que sugiere un factor genético no hereditario, pero en la revisión hecha de la literatura no han habido artículos o reportes de casos de hermanas gemelas o no gemelas con adenoma de manera simultánea ya que lo revisado apunta a casos esporádicos aún cuando los casos de mutaciones familiares pueden ocurrir sin una historia familiar previa como es en





estas dos hermanas para tumores secretores de prolactina y Hormona de crecimiento debido a una mutación genética del gen de la proteína-Receptor de aryl hidrocarbónico pero la edad de ocurrencia puede ser en infantes adolescentes o sea a edades más tempranas lo que no ocurre en estas dos pacientes del caso de cuarenta y seis y cuarenta y cuatro años de edad las dos.

## Conclusión

En conclusión los adenomas de hipófisis ocurren más frecuentemente en la tercer y cuarta década de la vida siendo los acromegalias más frecuentes en hombres con una proporción de 2:1 comparado con las mujeres mientras que en el presente reporte de casos la acromegalia es lo que llevó al diagnóstico lo que nos hace pensar que la acromegalia puede ser una forma genética de adenoma de hipófisis con mayor posibilidad de transmisión genética no hereditaria esporádica ya que según la historia clínica no hay ningún otro familiar con dicha patología por lo que se llevará a cabo un seguimiento estricto del caso para ver si hay alguna predisposición clínica para una recurrencia tumoral en alguno de las dos hermanas. En este reporte se presenta en dos hermanas simultáneamente en la quinta década de la vida lo que puede suponer otra alteración probable de otro gen diferente de la mutación de la proteína receptora del Aryl-Hidrocarbónico.

## Agradecimientos

Al Centro Médico de Toluca por permitirnos el uso de sus instalaciones y de la tecnología con la que cuenta para poder llevar a cabo nuestros procedimientos neuroendoscópicos, a los esposos de ambas pacientes por firmar consentimientos informados para la publicación de estos dos casos y todos los que hicieron posible dicha publicación.

## Referencias bibliográficas

1. Sharma S, Rakoczy S, Brown-Borg H. Assessment of spatial memory in mice. *Life Sci* 2010; 87: 521-36.
2. Erickson DX (expert opinion). Mayo Clinic, Rochester, Minn. Aug. 21, 2012
3. Martinkova J, et al. Impulse control disorders associated with dopaminergic medication in patients with pituitary adenomas. *Clinical Neuropharmacology*. 2011;34:179.
4. Dorsey JF, Hollander AB, Alonso-Basanta M, et al. Chapter 66: Cancer of the central nervous system. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Dorshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Pa. Elsevier: 2014.
5. Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, et al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1846-1848.
6. Hornyak M, Couldwell WT. Multimodality treatment for invasive pituitary adenomas. *Postgrad Med*. 2009;121:168-176.
7. Pituitary tumors information page. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. [http://www.ninds.nih.gov/disorders/pituitary\\_tumors/pituitary\\_tumors.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/pituitary_tumors/pituitary_tumors.htm). Accessed Aug. 6, 2012.
8. Pituitary tumors. American Cancer Society. <http://www.cancer.org/Cancer/PituitaryTumors/DetailedGuide/index>. Accessed Aug. 6, 2012.
9. Pituitary tumors treatment — Health professional version. National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/pituitary/HealthProfessional>. Accessed Aug. 6, 2012.
10. Ferri FF. *Ferri's Clinical Advisor* 2013: 5 Books in 1. Philadelphia, Pa.: Mosby Elsevier; 2012. <http://www.mdconsult.com/books/about.do?eid=4-u1.0-B978-0-323-08373-7..00002-9&isbn=978-0-323-08373-7&about=true&uniqId=343863096-23>. Accessed Aug. 6, 2012.

11. Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, et al. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science*. 2006; 312:1228-1230.