

Remisión espontánea de acromegalia y enfermedad de Cushing en adultos mayores. Casos clínicos

A. VERÓNICA ARAYA¹, DANIELA EUGENIN¹, MELCHOR LEMP²

Spontaneous remission of acromegaly and Cushing's disease in older patients. Report of two cases

Pituitary diseases such as acromegaly and Cushing's disease require surgical or medical therapy. In some functioning pituitary tumors, a spontaneous remission of hormonal hypersecretion is observed, mainly associated to apoplexy or pituitary infarction. We report the evolution of two female patients older than 70 years at the time of diagnosis, with multiple comorbidities. In case 1, acromegaly was diagnosed at 74 years of age. Sellar CT scan showed a 10-mm adenoma. During her follow-up, IGF1 levels remained normal. Nine years later, a magnetic resonance (MR) showed a 7-mm adenoma. In case 2, clinical and biochemical diagnosis of Cushing's disease was done being 71 years old. Sellar MR showed a 6-mm adenoma. Three years later, urinary cortisol normalized with no changes in adenoma at MR. Seven years later, she remains without clinical or biochemical signs of hypercortisolism. In both cases, no signs of hemorrhage were observed at MR.

(Rev Med Chile 2018; 146: 933-937)

Key words: Acromegaly; Cellular Senescence; Pituitary ACTH Hypersecretion; Remission, Spontaneous.

Patologías hipofisarias como la acromegalia, determinada por un tumor productor de hormona de crecimiento (GH) y la enfermedad de Cushing, determinada por un tumor productor de ACTH, requieren de una terapia quirúrgica, médica o ambas para la resolución del cuadro clínico. En las últimas 4 décadas, se han descrito en la literatura casos de tumores hipofisarios funcionantes que presentaron una remisión espontánea de la hipersecreción hormonal en algún momento de su evolución. La gran mayoría de ellos corresponde a tumores mayores de 1 cm o macroadenomas que presentaron una apoplejía hipofisaria, cuadro que, entre otras complicaciones, puede determinar un hipopituitarismo, es decir, una disminución de la secreción de las hormonas reguladas por la hipófisis. Entre

los casos descritos hay productores de GH y, en menor número, tumores productores de ACTH¹⁻⁷.

Presentamos dos casos de pacientes mayores de 70 años al momento del diagnóstico de acromegalia y enfermedad de Cushing. Ambos tumores correspondían a microadenomas, que no fueron operados ni tratados con terapia farmacológica, observándose en el tiempo una tendencia a la normalización de los niveles hormonales, sin cambios significativos en la imagen tumoral ni en la función de los otros ejes hipofisarios.

Caso 1

Paciente de sexo femenino, con historia de asma bronquial, hipertensión arterial, hipertrofia miocárdica septal, obesidad e hipotiroidismo de

¹Sección Endocrinología y Diabetes, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago, Chile.

²Departamento de Neurología y Neurocirugía, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Trabaja no recibió financiamiento.

Recibido el 30 de enero de 2018, aceptado el 17 de julio de 2018.

Correspondencia a:

Dra. Verónica Araya
Sección Endocrinología y Diabetes, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Santos Dumont 999, Santiago, Chile.

varaya@hcuch.cl

larga data. A los 74 años, en control médico se pesquiza facies acromegaloides, manos anchas con dedos gruesos y pies grandes. Se solicitó GH basal que estaba elevada: 2,8 y 1,6 ng/ml. Posteriormente se realizó medición postcarga de 75 g de glucosa, observándose a los 60 min un valor de GH que no suprimió: 2,3 ng/ml con glicemia de 166 mg/dl. Hormonas tiroideas bajo terapia de sustitución con levotiroxina en rango normal (T4L: 1,49 ng/dl, TSH: 1,45 mUI/L) y prolactina (PRL): 22,9 ng/ml. Se solicitó una tomografía computada (TAC) de silla turca que evidenció un adenoma de 10 mm lateralizado a izquierda y desviación del tallo a derecha. La paciente rechazó tratamiento quirúrgico. Tres años después se realizó nueva TAC de silla turca que mostró adenoma de 7 mm que deformaba el diafragma selar y provocaba un leve hundimiento de la silla turca, sin signos de hemorragia intratumoral. En ese momento, el IGF 1 (factor de crecimiento insulino-simil 1) se encontraba en rango normal bajo para la edad: 64,1 ng/ml (64-188 ng/ml). A los siete años de seguimiento, se realizó nueva medición de GH postcarga de glucosa, a los 60 min se observó un valor de 1 ng/ml con glicemia de 174 mg/dl. A los nueve años se reevaluó con resonancia nuclear magnética (RM), que mostró presencia del adenoma de 7 mm, lateralizado a izquierda, sin signos de hemorragia (Figura 1) y medición de IGF1 bajo el rango normal: 48,1 ng/ml (55-166 ng/ml).

Caso 2

Paciente de sexo femenino, con historia de obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial (HTA), enfermedad pulmonar crónica asociada a tabaquismo e hipotiroidismo subclínico. A los 71 años, se evaluó por mal control de HTA y diabetes mellitus. Al examen físico se observaba facies cushingoide y relleno de huecos supraclaviculares. Se solicitó cortisol libre urinario (CLU): 236 ug/24 h (VN hasta 100 ug/24 h), test de Nugent o de supresión nocturna con dexametasona (Dx) 1 mg: 11,1 ug/dl (VN < 1,8 ug/dl), ACTH 32,1pg/ml (VN hasta 46 pg/ml). Se realizó estudio funcional: test de Dx/ desmopresina, que mostró respuesta de cortisol postestímulo, sugiriendo origen hipofisario. Se solicitó RM de silla turca que demostró adenoma posterolateral izquierdo de 6 mm, que determina leve remodelación del piso selar (Figura 2A). Por distintas razones, la paciente no se realizó cirugía. En controles sucesivos se observó normalización del CLU sin mediar tratamiento. A los 3 años tuvo un test de Nugent de 3,5 ng/dl, ACTH: 54,8 pg/ml y CLU: 50,1 ug/24 h. Una nueva RM de silla turca mostró adenoma de similares características, sin evidencias de hemorragia intratumoral (Figura 2B). A los 7 años tiene CLU 28,8 ug/24 h, la diabetes mellitus mantiene un control adecuado para la edad (HbA1c: 7,6%) y ha disminuido 10 kilos de peso desde su evaluación inicial.

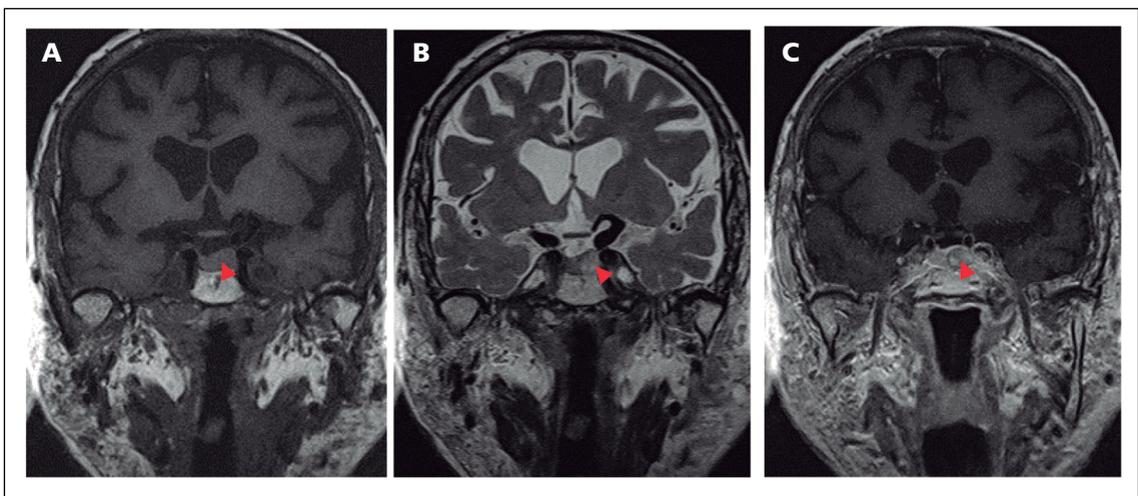


Figura 1. Cortes coronales en resonancia nuclear magnética de silla turca realizada 9 años después del diagnóstico de acromegalia. En el estudio sin contraste, la flecha indica un nódulo de 7 mm, lateralizado a izquierda, isointenso en secuencia T1 (A) e hiperintenso en secuencia T2 (B). Después de inyección con gadolinio, se observa leve realce del nódulo en secuencia T1 (C).

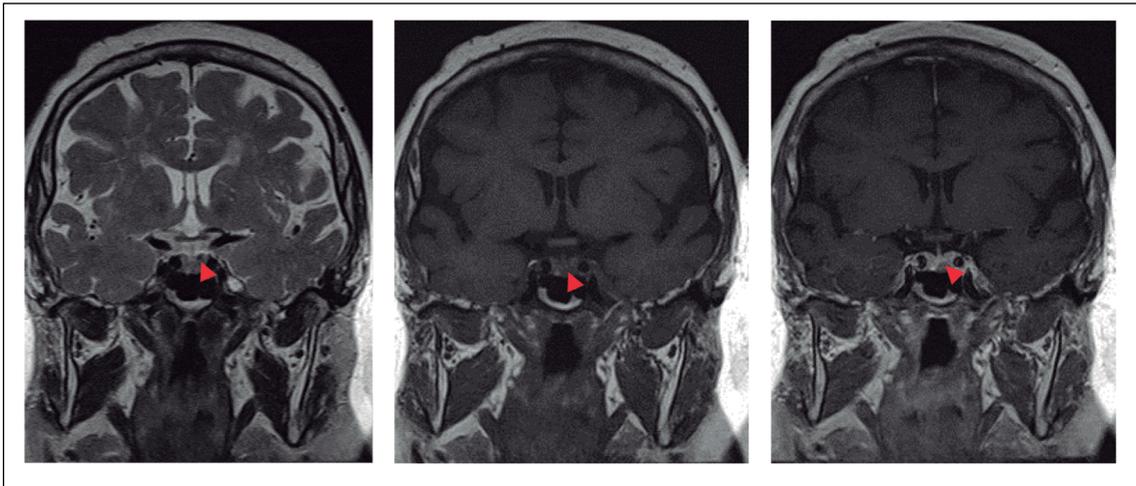


Figura 2A. Cortes coronales en resonancia nuclear magnética de silla turca al momento del diagnóstico, en el estudio sin contraste la flecha indica un nódulo de 6 mm, posterolateral izquierdo, isointenso en secuencias T1 y T2 (recuadros izquierdo y central). Después de la administración de gadolinio, realza escasamente al medio de contraste. La imagen hiperintensa en T1 adyacente al piso selar, corresponde a estructura vascular venosa (recuadro derecho).

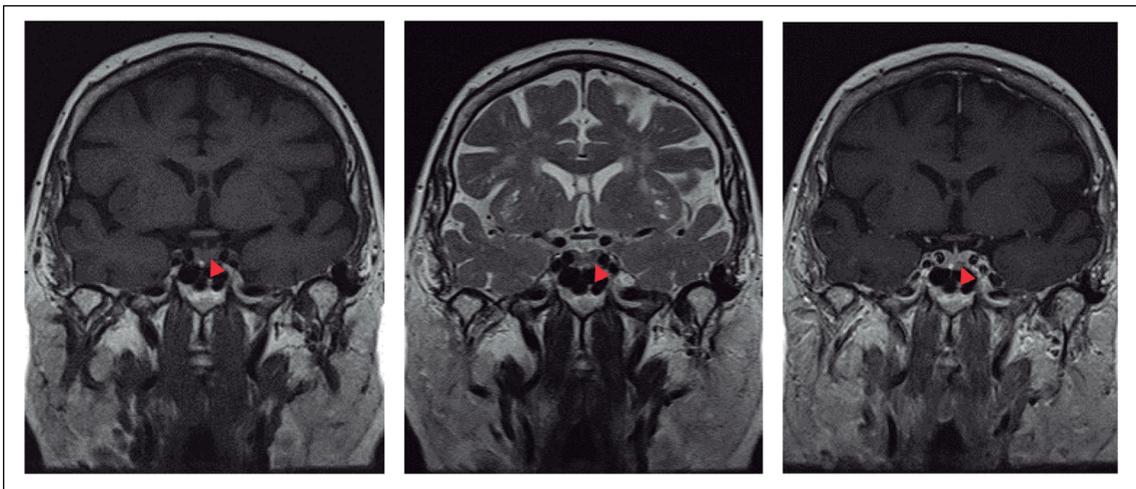


Figura 2B. Control de resonancia nuclear magnética de silla turca a los 3 años. En cortes coronales, en el estudio sin contraste se observa el nódulo, posterolateral izquierdo, isointenso en secuencias T1 y T2 (recuadros izquierdo y central). Se observa que realza escasamente después de la administración de gadolinio (recuadro derecho).

Ambas pacientes aún sobreviven, a los 82 y 88 años, respectivamente y no manifiestan clínica de hiperfunción endocrina.

Discusión

La mayoría de los casos descritos en la literatura en que ocurrió remisión espontánea de

la hiperfunción en pacientes con acromegalia o enfermedad de Cushing están asociados a una apoplejía hipofisiaria. Casi todos estos pacientes presentaron el cuadro clínico característico de cefalea, alteraciones visuales y oftalmoplejía. En enfermedad de Cushing se han observado casos aislados de infarto del adenoma⁸⁻¹⁰. Ambos cuadros se acompañan de signos de hipopituitarismo y, excepcionalmente, el resto de la función hipo-

fisiaria se mantiene normal⁵. En nuestros casos observamos un descenso de los niveles hormonales sin manifestaciones de hipopituitarismo. Además, estas pacientes tenían adenomas pequeños, a diferencia de los casos de apoplejía hipofisiaria que generalmente corresponden a macroadenomas.

Los tumores hipofisarios en su gran mayoría son lesiones pequeñas, de crecimiento lento y habitualmente corresponden a neoplasias benignas.

Se ha atribuido esta característica a que en las células tumorales ocurre un envejecimiento precoz o muerte celular programada¹¹.

El envejecimiento consiste en una señal de transducción que lleva a una detención del ciclo celular seguido de cambios en el fenotipo de la célula. Por otra parte, esto lleva a una detención de la proliferación celular, pero permite que esta mantenga sus funciones fisiológicas y continúe viable.

Se ha demostrado que los adenomas hipofisarios, sobre todo los productores de GH, presentan alteraciones en el gen *Pttg* (*pituitary tumor transforming gene*), consistentes en deleciones o sobreexpresión, las que llevan a inestabilidad de cromosomas, aneuploidía y daño del ADN. Además, *Pttg* facilita la expresión de una proteína que promueve el envejecimiento de células tumorales, la *cyclin-dependent kinase* (CDK) *inhibitor p21*¹²⁻¹⁴.

Por otra parte, existen adenomas productores de GH escasamente granulares, que se caracterizan por menor secreción hormonal, pero, habitualmente, estos son más frecuentes en sujetos jóvenes y corresponden a macroadenomas invasores, lo que no concuerda con nuestro caso¹⁵. Se ha observado en estos tumores una menor expresión de las proteínas SA- β -GAL (*senescence associated lysosomal β -galactosidase*) y ciclina p16, también relacionadas con envejecimiento celular, lo que explicaría su comportamiento más agresivo¹⁶.

Una explicación plausible a lo observado en nuestro caso es que los mecanismos de senescencia celular, presentes naturalmente en adenomas hipofisarios, podrían ser acentuados por el envejecimiento fisiológico, lo que favorecería en pacientes ancianos la resolución espontánea de la hipersecreción hormonal, sin afectar el normal funcionamiento de la hipófisis.

En relación a la enfermedad de Cushing, generalmente ocurre por la presencia de microadenomas, que suelen ser más agresivos desde

el punto de vista funcional y clínico, pero que no muestran un nivel elevado de proliferación celular. Respecto de los mecanismos moleculares que llevan a la formación de tumores derivados de células corticotropas y que determinan un hipercortisolismo, aún no están bien precisados. Las mutaciones génicas encontradas en estos tumores, generalmente, corresponden a mutaciones somáticas de factores de transcripción¹⁷. Un estudio observó que las células corticotropas tumorales muestran una menor expresión que las normales de SA- β -GAL y de la ciclina p27, proteína que también actúa disminuyendo la progresión del ciclo celular^{16,18}.

Se han publicado casos aislados de remisión espontánea de enfermedad de Cushing, algunos asociados a un infarto tumoral. En estos casos generalmente se observan signos característicos en las imágenes y manifestaciones de hipocortisolismo^{2,7-10}. Recientemente, algunos autores publicaron una serie de casos en que se observó resolución espontánea del hipercortisolismo en 2 de 132 adenomas funcionantes productores de ACTH¹⁹. Esta transformación a un estado silente pudiera explicarse, en parte, por la secreción de una forma de ACTH con menor actividad biológica. En nuestro caso observamos que a los 3 años de seguimiento había evidencia de hiperactividad del eje suprarrenal, ya que en el test de Nugent no suprimió y la ACTH se encontraba sobre el rango normal. Sin embargo, a diferencia del hipercortisolismo cíclico, en nuestro caso se observó una disminución progresiva del hipercortisolismo clínico, con normalización del CLU en mediciones repetidas, evolución que concuerda con lo expuesto previamente. Por otra parte, los mecanismos enzimáticos que llevan a la liberación de la ACTH desde la molécula de pro-opiomelanocortina (POMC) pudieran verse afectados con el envejecimiento²⁰.

En suma, de acuerdo a la evolución observada en estas pacientes, que a lo largo de los años presentaron una remisión clínica y de laboratorio de la hipersecreción hormonal, planteamos que los mecanismos de senescencia que se encuentran naturalmente presentes en los adenomas hipofisarios, pueden favorecer la remisión espontánea de la hiperfunción. Estos mecanismos pueden ser potenciados por el envejecimiento fisiológico en adultos mayores de 70 años con microadenomas. Por lo tanto, en ancianos con múltiples comor-

bilidades o frágiles sería necesario evaluar cuidadosamente la conducta terapéutica a seguir, considerando que en la actualidad existen opciones de terapia médica con efectividad comprobada.

Referencias

- Lindholm J, Bjerre P, Riishede J, Gyldensted C, Hagen C. Pituitary function in patients with evidence of spontaneous disappearance of a pituitary adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 18: 599-603.
- Thomas N, Simon R, Chacko G, Chacko AG, Chandu MJ, Seshadri MS. Regression of acromegaly following pituitary apoplexy. *Neurol India* 1999; 47 (2): 161-2.
- Nishioka H, Haraoka J, Miki T. Spontaneous remission of functioning pituitary adenomas without hypopituitarism following infarctive apoplexy: two case reports. *Endocr J* 2005; 52: 117-23.
- Fraser LA, Lee D, Cooper P, Van Uum S. Remission of acromegaly after pituitary apoplexy: case report and review of literature. *Endocr Pract* 2009; 15: 725-31.
- Roerink SH, van Lindert EJ, van de Ven AC. Spontaneous remission of acromegaly and Cushing's disease following pituitary apoplexy: Two case reports. *Neth J Med.* 2015; 73: 242-6.
- Ishibashi M, Shimada K, Abe K, Furue H, Yamaji T. Spontaneous remission in Cushing's disease. *Arch Intern Med* 1993; 153: 251-5.
- Araya V, Solís I, Oviedo S, Lemp M. Remisión parcial del hipercortisolismo en una Enfermedad de Cushing posterior a una apoplejía hipofisiaria. Caso clínico. *Rev Med Chile* 1998; 126: 1497-501.
- Dickstein G, Arad E, Shechner C. Late complications in remission from Cushing disease. Recurrence of tumor with reinfarction or transformation into a silent adenoma. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2377-80.
- Pignatta AB, Díaz AG, Gómez RM, Bruno OD. Spontaneous remission of Cushing's disease after disappearance of a microadenoma attached to the pituitary stalk. *Pituitary* 2004; 7: 45-9.
- Alarifi A, Alzahrani AS, Salam SA, Ahmed M, Kanaan I. Repeated remissions of Cushing's disease due to recurrent infarctions of an ACTH-producing pituitary macroadenoma. *Pituitary* 2005; 8: 81-7.
- Sapochnik M, Nieto L, Fuertes M, Arzt E. Molecular mechanisms underlying pituitary pathogenesis. *Biochem Genet* 2016; 54: 107-19.
- Chesnokova V, Melmed S. Pituitary senescence: The evolving role of Pttg. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 326: 55-9.
- Chesnokova V, Zonis S, Kovacs K, Ben-Shlomo A, Wawrowsky K, Bannykh S, et al. p21 (Cip1) restrains pituitary tumor growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 17498-503.
- Chesnokova V, Zhou C, Ben-Shlomo A, Zonis S, Tani Y, Ren SG, et al. Growth hormone is a cellular senescence target in pituitary and nonpituitary cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: E3331-9.
- Obari A, Sano T, Ohyama K, Kudo E, Qian ZR, Yoneda A, et al. Clinicopathological features of growth hormone-producing pituitary adenomas: Difference among various types defined by cytokeratin distribution pattern including a transitional form. *Endocr Pathol* 2008; 19: 82-91.
- Manojlovic-Gacic E, Skender-Gazibara M, Popovic V, Soldatovic I, Boricic N, Raicevic S, et al. Oncogene-induced senescence in pituitary adenomas-an immunohistochemical study. *Endocr Pathol* 2016; 27: 1-11.
- Theodoropoulou M, Reincke M, Fassnacht M, Komada M. Decoding the genetic basis of Cushing's disease: USP8 in the spotlight. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: M73-M83.
- Lidhar K, Korbonits M, Jordan S, Khalimova Z, Kaltsas G, Lu X, et al. Low expression of the cell cycle inhibitor p27Kip1 in normal corticotroph cells, corticotroph tumors, and malignant pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3823-30.
- Zoli M, Faustini-Fustini M, Mazzatenta D, Marucci G, De Carlo E, Bacci A, et al. ACTH adenomas transforming their clinical expression: report of 5 cases. *Neurosurg Focus.* 2015; 38: E15-E24.
- Cooper O. Silent corticotroph adenomas. *Pituitary* 2015; 18: 225-31.