

## MACRODENOMA HIPOFISARIO PRODUCTOR DE TSH Y GH TRATADO CON DOSIS MENSUALES DEL ANÁLOGO DE SOMATOSTATINA LANREOTIDE. CASO CLÍNICO

J. CHIARPENELLO,<sup>(1,2)</sup> M. STRALLNICOFF,<sup>(1)</sup> L. FERNÁNDEZ,<sup>(1)</sup> A. BAELLA,<sup>(1)</sup> A. RICCOBENE,<sup>(1)</sup>  
V. CASTAGNANI,<sup>(1)</sup> M. HERRERA,<sup>(1)</sup> V. SERMASI,<sup>(1)</sup> N. LAURENTI.<sup>(1)</sup>

1) Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición, Hospital Provincial del Centenario, Rosario.

2) Centro de Endocrinología, Rosario, Argentina.

### Resumen

Los tirotropinomas son una causa rara de hipertiroidismo, con una prevalencia de un caso por millón de habitantes. Representan menos del 2% de todos los adenomas pituitarios. Se caracterizan por la secreción autónoma de tirotrofina (TSH) y la refractariedad a la retroalimentación negativa de las hormonas tiroideas. Los adenomas mixtos se diferencian por la hipersecreción concomitante de otra hormona de la hipófisis anterior, y se encuentran hasta un 25% de los pacientes, siendo el 15% productores de somatotrofina (GH).

Debido a su infrecuencia, presentamos el caso de una mujer de 62 años, con antecedente de enfermedad de Graves diagnosticada a los 28 años de edad, tratada con dos dosis de yodo radioactivo. Es derivada a nuestro servicio a la edad de 62 años con el siguiente laboratorio: TSH 38  $\mu$ UI/ml (0,3-4,2), T4 12.8  $\mu$ g/ml (4,5-12,5) e IGF-1 445 ng/ml (81-230) y una resonancia magnética nuclear (RMI) que informaba un macroadenoma hipofisario invasivo. Tras la actualización de los estudios y la confirmación diagnóstica se inició tratamiento médico con lanreotide intramuscular, 120 mg cada 28 días, obteniendo buena respuesta bioquímica.

**Palabras clave:** adenoma hipofisario, tirotropinoma, adenoma hipofisario cosecretor de TSH y GH, análogos de somatostatina, lanreotide

### PITUITARY MACROADENOMA COSECRETING THYROTROPIN AND SOMATOTROPIN TREATED WITH MONTHLY DOSES OF THE SOMATOSTATIN ANALOG LANREOTIDE. A CASE REPORT

#### Summary

*Thyrotropin secreting pituitary adenomas (TSH-omas) are a rare cause of hyperthyroidism with a prevalence of about one case per million. They account for less than 2% of all pituitary adenomas. TSH secretion is autonomous and refractory to the negative feedback of thyroid hormones. Mixed adenomas are characterized by concomitant hypersecretion of other anterior pituitary hormones, and are found in about 25% of patients; approximately 15% secrete somatotropin (GH).*

*Because of their rarity, we report the case of a 62 year old women with a history of Graves' disease diagnosed at 28 years of age, treated with two doses of I-131, and referred to our service with the following laboratory: TSH 38  $\mu$ IU/ml (0.3-4.2), T4 12.8  $\mu$ g/ml (4.5-12.5) and IGF-1 445 ng/ml (81-230). RMI showed an invasive pituitary macroadenoma. After updating and confirming the complementary studies, medical treatment was started with the somatostatin analog lanreotide, 120 mg i.m. every 28 days; there was good biochemical response.*

**Key words:** thyrotropinoma, pituitary adenoma, mixed TSH/GH adenomas, somatostatin analogs, lanreotide

### Caso Clínico

Paciente de sexo femenino que consultó por primera vez al Servicio de Endocrinología a los 62 años de edad con una resonancia magnética nuclear que informaba lesión expansiva en región selar. Como antecedente de jerarquía refería enfermedad de Graves a los 28 años, por lo que había recibido tratamiento con drogas antitiroideas (con mala adherencia) y dos dosis de Iodo radiactivo ( $^{131}\text{I}$ ), con posterior toma irregular de levotiroxina. Como antecedentes personales refería hipertensión, medicada con atenolol 50 mg/día, y valsartán 80 mg/día; además, tenía artrosis en manos, tratada con glucosamina. Antecedentes tocoginecológicos: menopausia a los 50 años, 5 embarazos (3 cesáreas y 2 abortos, estos últimos contemporáneos al hipertiroidismo).

Al examen físico la paciente se encontraba eutiroidea, con una frecuencia cardíaca regular (72 latidos por minuto), tensión arterial 130/80 mmHg, tiroides pequeña, aumentada de consistencia. No había defectos del campo visual por confrontación y tampoco cambios fenotípicos comparando con la foto del Documento Nacional de Identidad. Ver Figuras 1 y 2.

La RMI de cráneo con contraste de gadolinio (08/05/2014) mostró una lesión expansiva sólida en la región selar, a predominio de región medial y lateral izquierda de la hipófisis, que protruía ocupando parcialmente el seno esfenoidal, las celdillas etmoi-



**Figura 1.** Sin evidencias notorias de rasgos acromegálicos faciales.

dales posteriores izquierdas y el seno cavernoso izquierdo (sin plano neto de separación con estructuras vasculares). La lesión medía 3,1 x 2,5 x 1,9 cm; había refuerzo homogéneo luego de la administración del contraste e.v. El tallo pituitario estaba desplazado hacia la izquierda. Ver Figuras 3 y 4.



**Figura 2.** Sin signos de acromegalia en partes acras. A la derecha se observa la mano de la paciente, en comparación con la mano de un individuo sano. La paciente presenta signos de artrosis.



**Figura 3.** RMI con contraste paramagnético que muestra la lesión expansiva.

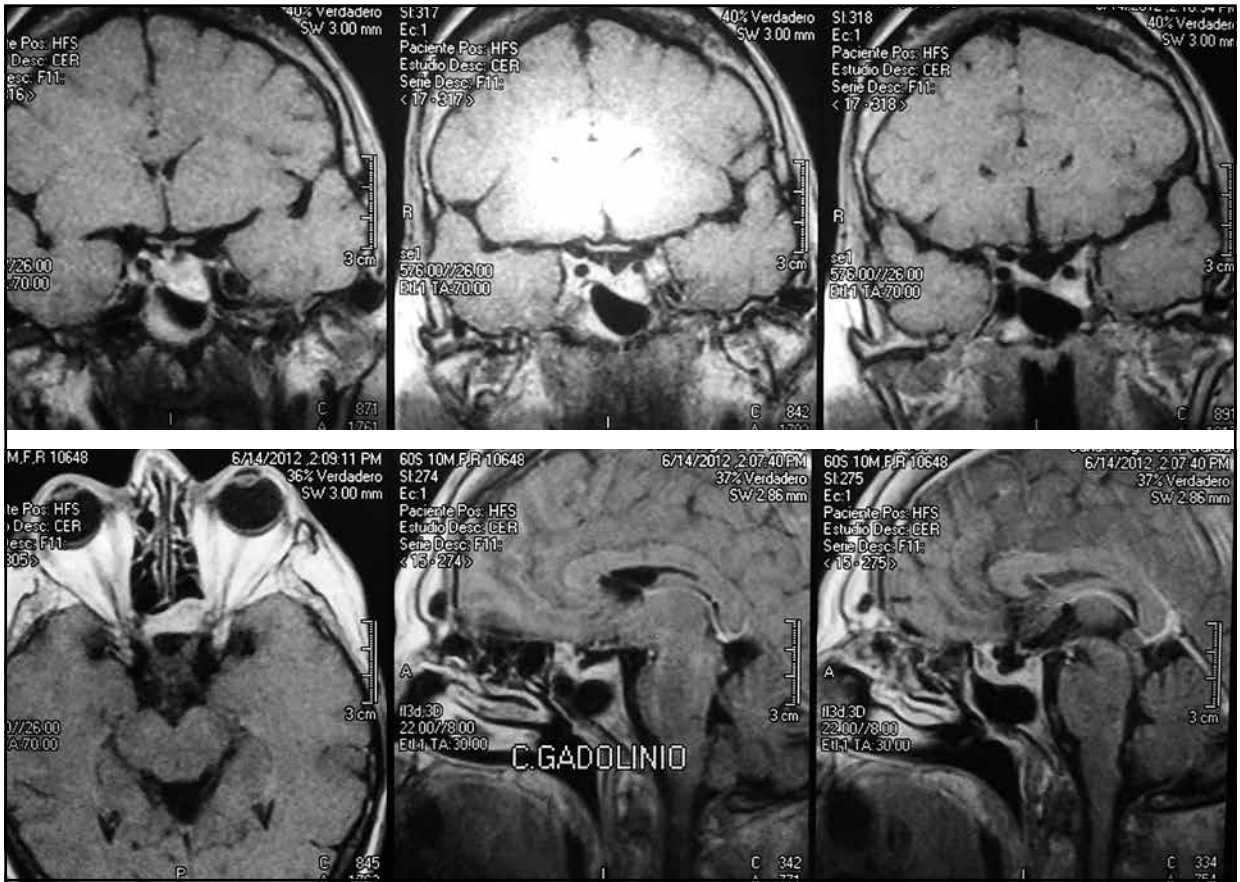


Figura 4. Cortes de la región selar donde se aprecia la imagen expansiva.

En las Tablas I y II se pueden observar los parámetros de laboratorio de la paciente y la prueba de tolerancia

oral a la glucosa que muestra la no inhibición de los niveles de somatotrofina (GH).

Tabla I. Parámetros de laboratorio

Fecha	TSH (0,3-4,2 µU/ml)	T4 libre (0,7-2,0 ng/dl)	T4 total (5,3-11,5 µg/dl)	T3 (80-220 ng/dl)	ATPO	ATG	Glucemia (mg/dl)	CLU (20-90 µg/24 hs)	IGF-1 (81-230 ng/ml)
24/11/05	54,8		13	234					
07/06/06	44,5	1,8		277		(-) <1/100	88		
13/11/08	27	2,8		162					
18/08/09	39	2,4				(-)	69		
17/08/10	46,8		16						
03/11/11	41,6	2,4					81		
20/11/12	38,6	2,1	13				85		
17/05/12	31,6	2,3					92	33	
27/07/12	56,6	1,7							445
20/07/14									497

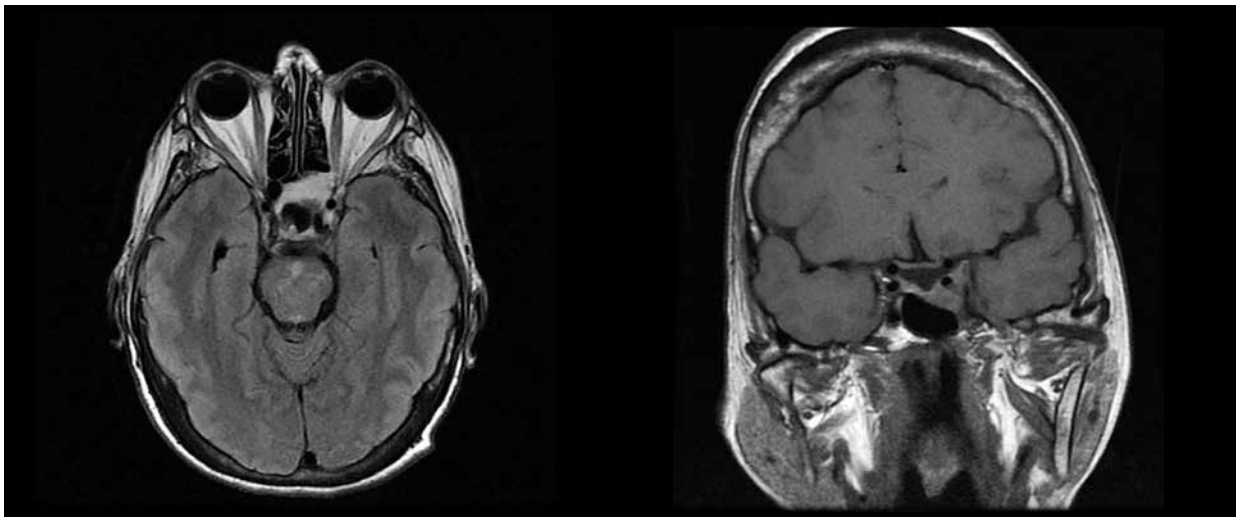
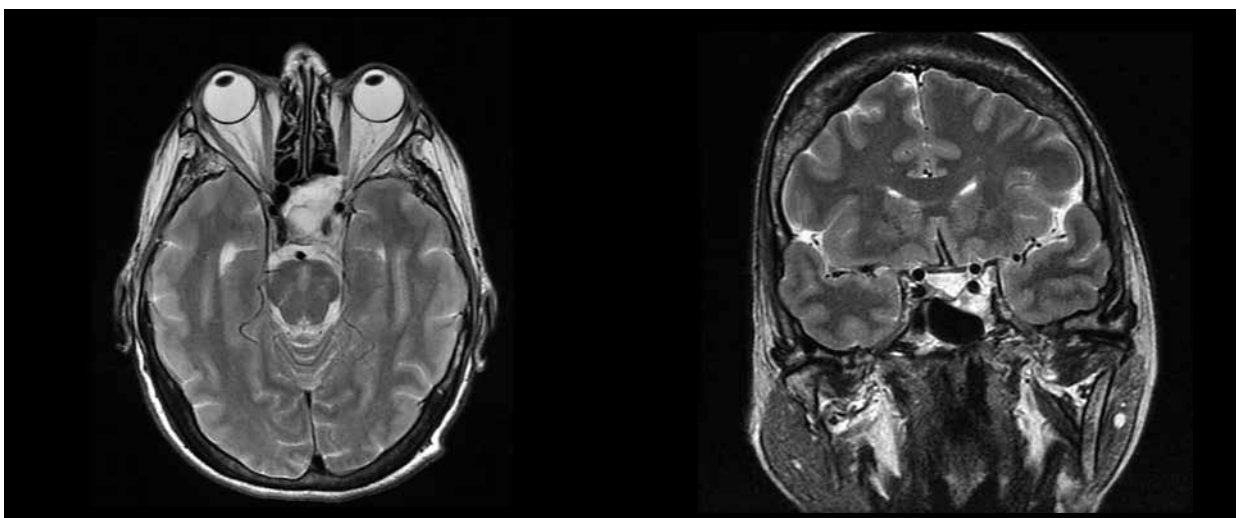
ATPO: Anticuerpo antiperoxidasa tiroidea; ATG: anticuerpo antitiroglobulina; CLU: cortisol libre urinario de 24 hs; IGF-1: factor insulinosímil 1

**Tabla II. Prueba oral de tolerancia a la glucosa previa al tratamiento (03/06/2014).**

	Glucemia mg/dl	Somatotrofina (GH) ng/ml
Basal	99	15,9
30 min.	195	13,9
60 min.	264	15,8
90 min.		12,1
120 min.	209	10,6

En las siguientes imágenes podemos observar cortes de la región selar a los seis meses de tratamiento con lanreotide (sin y con sustancia de contraste)

donde se empieza a apreciar una leve reducción del tamaño tumoral. Ver las Figuras 5 (sin contraste) y 6 (con contraste).

**Figura 5.** RMI de la región selar, sin contraste.**Figura 6.** RMI de la región selar, con contraste.

## Evolución

Tras la negativa rotunda de nuestra paciente a revalorizar una consulta con el Servicio de Neurocirugía, se le indicó como tratamiento lanreotide 120 mg vía intramuscular cada 28 días. Tras la primera dosis, el laboratorio de control al mes reveló TSH 11,6  $\mu$ UI/ml, T4L 1,62 ng/dl ( $\leq$ 1,7), T4 libre 15,1  $\mu$ g/dl ( $\leq$ 12,7) y T3 1,6 ng/ml ( $\leq$ 2). IGF-1 158 ng/ml (VN 81-230), glicemia 86 mg/dl, insulinemia 3,3  $\mu$ U/ml. Pese a que ella refería no sentir síntomas, relataba una mejoría del estado general con la medicación.

Tras seis meses de tratamiento médico la nueva

RMI evidenció una leve disminución del tamaño de la lesión, que medía 2,8 x 2,6 x 1,3 cm, persistiendo la invasión del seno cavernoso izquierdo.

El laboratorio tras la sexta aplicación reveló: TSH: 10,93  $\mu$ UI/ml, T3: 1,33 ng/ml, T4: 12,3  $\mu$ g/dl, T4 libre: 160 ng/dl, anticuerpos antiperoxidasa tiroidea negativos, anticuerpos antitiroglobulina 301 (<115), GH: 6,6 ng/ml ( $\leq$ 9,9), IGF-1 252 ng/ml (81-230), prolactina: 3,3 ng/ml (<22), cortisol: 21,9 ng/dl, ACTH: 16 pg/ml, glucemia: 91 mg/dl. En la Tabla III se compara el laboratorio previo al inicio de tratamiento, al mes y a los 6 meses del mismo.

**Tabla III. Comparación de los parámetros de laboratorios previos al inicio de tratamiento con lanreotide, al mes de la primera aplicación y a los 6 meses de tratamiento.**

Laboratorio	Pre-tratamiento	Al mes	A los 6 meses
TSH (0,3-4,2 $\mu$ U/ml)	56,6	11,6	10,9
T4 libre (0,7-2,0 ng/dl)	1,74	1,6	1,6
T4 total (5,3-11,5 $\mu$ g/dl)		15,1	12,3
T3 (80-220 ng/dl)		1,6	1,3
IGF-1 (81-230 ng/ml)	445	158	252
Glucemia (mg/dl)	92	86	91

## Discusión

Debido al desarrollo de técnicas ultrasensibles para medición de TSH, en la última década se han triplicado los casos reportados de tirotropinomas.<sup>1-3</sup> La actividad biológica de la tirotrofina secretada es muy variable; esto se debe a una alteración en su glicosilación. Los parámetros de laboratorio se pueden encontrar desde valores dentro del rango, es decir TSH detectable en presencia de hormonas periféricas altas, hasta niveles superiores a 500  $\mu$ U/ml. Estos niveles más altos se suelen encontrar en pacientes tiroidectomizados o que han recibido radioyodo, como en el caso de nuestra paciente.

Aproximadamente el 25% de los adenomas secretan una o más hormonas de la hipófisis anterior (ej.: 15% liberan GH, 10% segregan prolactina, y en raras ocasiones gonadotropinas). Esto se debería a que tanto el somatotropo como el lactotropo comparten con la célula tirotrofica factores de transcripción comunes como el Prop-1 y el Pit-1.<sup>4</sup>

Los tirotropinomas pueden presentarse a cualquier edad y con igual frecuencia en ambos sexos.<sup>1,5,6</sup> La mayoría de los pacientes padecen síntomas de hipertiroidismo, a veces asociados a sintomatología de efectos de masa a nivel del sistema nervioso central (defectos del campo visual, cefalea, hipopituitarismo, etc.). Algunos de los afectados permanecen eutiroideos con retraso del diagnóstico.<sup>1,7,8</sup> Se ha reportado también coexistencia de enfermedad de Graves y tirotropinoma en algunos pacientes. La presencia de autoanticuerpos circulantes (ATPO y ATG) es similar a la encontrada en la población general.<sup>1,9,10</sup>

El 85% de los pacientes presentan valores elevados de la subunidad alfa de las hormonas glucoproteicas. Este aumento suele ser mayor que el de la TSH, resultando en una relación subunidad alfa/TSH mayor a 1.<sup>11</sup> Otras situaciones en las que también pueden hallarse subunidad alfa elevada son las enfermedades intestinales inflamatorias (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa),

tumores neuroendocrinos (carcinoides) y en la menopausia.<sup>12</sup> (En esta paciente la medición de subunidad alfa no se pudo obtener, por no realizarse en nuestro hospital.)

El tratamiento de elección es la cirugía. La resección completa suele ser dificultosa debido a que son tumores grandes, con mucha fibrosis e invasión local, que pueden involucrar el seno cavernoso, el quiasma óptico y la carótida interna. Cuando no se puede realizar cirugía, o si ésta falla, tanto la radioterapia como el tratamiento médico con análogos de la somatostatina son opciones válidas.

La somatostatina inhibe la secreción de TSH tanto en condiciones fisiológicas,<sup>8,9</sup> como en adenomas hipofisarios productores de TSH.<sup>10</sup> Sus análogos han demostrado suprimir la secreción de TSH en más del 90% de los tirotropinomas y disminuir su tamaño en aproximadamente el 50% de los casos.<sup>1,13-17</sup>

El lanreotide es un octapéptido cíclico capaz de inhibir la secreción de algunas hormonas intestinales e hipofisarias en individuos sanos. Suprime la secreción de TSH en hombres normales como en pacientes portadores de tirotropinomas. Las formulaciones de liberación prolongada han demostrado efectividad en el tratamiento de la acromegalia, y evitan las oscilaciones plasmáticas que ocurren con otros análogos como el octreotide. También se ha descrito la disminución de la

TSH en pacientes portadores de tumores secretores de TSH tratados con dosis de 30 mg de lanreotide por vía i.m. cada 10 días.<sup>18</sup>

Las diferentes respuestas al tratamiento observadas de un adenoma a otro radican en que no todos poseen la misma sensibilidad a la droga, debido a la expresión de diferentes subtipos de receptores de somatostatina. Durante este tratamiento se debe vigilar la posible aparición de litiasis vesicular e intolerancia a la glucosa.<sup>13,19-21</sup>

## Conclusión

La administración de análogos de la somatostatina de acción prolongada, como el lanreotide, produce disminución de la secreción de TSH y subunidad alfa –y también de GH– en casi todos los casos, con restauración del eutiroidismo.<sup>13,19-21</sup> En aproximadamente la mitad de los pacientes estos análogos producen disminución del tamaño tumoral y mejoría del campo visual.<sup>20</sup>

Como hemos expuesto, la paciente del caso aquí descrito experimentó una muy buena respuesta bioquímica y clínica con el tratamiento administrado (lanreotide 120 mg como única aplicación mensual), sin crecimiento del tamaño tumoral, y sin complicaciones tales como hiperglucemia o alteraciones gastrointestinales.

(Recibido: junio de 2015. Aceptado: julio de 2015)

## Referencias

1. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. *Thyrotropin-secreting pituitary tumors*. *Endocr Rev* 17: 610-38, 1996.
2. Raappanna A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. *Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007*. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4268-75, 2010.
3. Onnestam L, Berinder K, Burman P, y col. *National incidence and prevalence of TSH secreting pituitary adenomas in Sweden*. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 626-35, 2013.
4. Sanno N, Teramoto A, Osamura RY. *Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Clinical and biological heterogeneity and current treatment*. *J Neurooncol* 54: 179-86, 2001.
5. Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC, Doppman JL, Weintraub BD. *Thyrotropin-secreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormona sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institute of Health*. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 476-86, 1999.
6. Socin HV, Chanson P, Delemer B, y col. *The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients*. *Eur J Endocrinol* 148: 433-42, 2003.
7. Rabbiosi S, Peroni E, Tronconi GM, Chiumello G, Losa M, Weber G. *Asymptomatic thyrotropin-secreting pituitary macroadenoma in a 13-year-old girl: successful first-line treatment with somatostatin analogs*. *Thyroid* 22: 1076-9, 2012.
8. Lim EM, Bhagat CI, Walsh J. *Asymptomatic thyrotropin-secreting pituitary microadenoma*. *Intern Med J* 31: 428-9, 2001.

9. Nguyen HD, Galitz MS, Mai VQ, Clyde PW, Glister BC, Shakir MK. *Management of coexisting thyrotropin/growth-hormone-secreting pituitary adenoma and papillar thyroid carcinoma: a therapeutic challenge*. Thyroid 20: 99-103, 2001.
10. Azukizawa M, Morimoto S, Miyai K, y col. *TSH-producing pituitary adenoma associated with Graves' disease*. En: Stockigt JR, Nagataki S (eds) Thyroid Research. Australian Academy of Sciences, Canberra, 1980; vol. VIII, pp 645-8.
11. Latrech H, Rousseau A, Le Marois E, y col. *Manifestations and prognosis of thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a case series of three patients*. Rev Med Interne 31: 858-62, 2010.
12. Beck-Peccoz P, Persani L, Faglia G. *Glycoprotein hormone  $\alpha$ -subunit in pituitary adenomas*. Trends Endocrinol Metab 3: 41-5, 1992.
13. Chanson P, Weintraub BD, Harris AG. *Treatment of TSH-secreting pituitary adenomas with octreotide: follow up of 52 patients*. Ann Intern Med 119: 236-40, 1993.
14. Beck-Peccoz P, Mariotti S, Guillausseau PJ, y col. *Treatment of hyperthyroidism due to inappropriate secretion of thyrotropin with the somatostatin analog SMS 201-295*. J Clin Endocrinol Metab 68: 208-14, 1989.
15. Chanson P, Warnet A. *Treatment of thyroid-stimulating hormonal secreting adenomas with octreotide*. Metabolism 41(9 Suppl 2): 62-5, 1992.
16. Comi RJ, Gesundheit N, Murray L, Gorden P, Weintraub BD. *Response of thyrotropin-secreting pituitary adenomas to a long action somatostatin analogue*. N Engl J Med 317: 2-17, 1992.
17. Warnet A, Lajeunie E, Gelbert F, et al. *Shrinkage of a primary thyrotropin-secreting pituitary adenoma treated with the long acting somatostatin analogue octreotide (SMS 201-995)*. Acta Endocrinol (Copenh) 124: 487-91, 1991.
18. Kuhn JM, Arlot S, Lefebvre H, y col. *Evaluation of the treatment of thyrotropin-secreting pituitary adenomas with a slow release formulation of the somatostatin analog lanreotide*. J Clin Endocrinol Metab 85: 1487-91, 2000.
19. Caron P, Arlot S, Bauters C, y col. *Efficacy of the long acting octreotide formulation (octreotide-LAR) in patients with thyrotropin-secreting adenomas*. J Clin Endocrinol Metab 86: 2849-53, 2001.
20. Beck-Peccoz P, Persani L. *Medical management of thyrotropin-secreting pituitary adenomas*. Pituitary 5: 83-8, 2002.
21. Kovacs K, Horvath E. *Effects of medical therapy on pituitary tumors*. Ultrastruct Pathol 29: 163-7, 2005.

---

*La madurez del hombre es haber vuelto a encontrar la seriedad con la que jugaba cuando era niño.*

NIETZSCHE