

## Adenoma invasor en seno esfenoidal y *clivus*

Abraham Ibarra-de la Torre<sup>‡</sup>, Héctor Manuel Trujillo-Ojeda<sup>‡</sup>, Francisco Silva-Morales<sup>‡</sup>, Isaías Ceballos-Arellano<sup>‡</sup>, Roberto Erick Acha-Herrera<sup>‡</sup>, Irene Rivera-Salgado<sup>§</sup>, Rosa María Vicuña-González<sup>§</sup>, Pedro Pasquel-García<sup>§</sup>

### RESUMEN

Reportamos el caso de un paciente masculino de 59 años de edad con adenoma pituitario productor de prolactina con depósitos de amiloide en el seno esfenoidal y el *clivus*, que presentó cefalea por 25 años, con hiperprolactinemia y por estudios de neuroimagen que incluye tomografía cráneo, tomografía e imagen de resonancia magnética, claramente con la presencia de un tumor en el seno esfenoidal y el *clivus*. Este tumor fue resecado parcialmente vía abordaje sublabial transeptal transesfenoidal ampliado al *clivus*. Presentamos su posible origen ectópico y relación embriológica.

**Palabras clave:** adenoma pituitario ectópico, seno esfenoidal, *clivus*, amiloide.

### INVASIVE ADENOMA IN SPHENOID SINUS AND CLIVUS

### ABSTRACT

This is a report on a patient's case with a pituitary adenoma that produced prolactin with amyloid

Recibido: 11 abril 2005. Aceptado: 3 marzo 2005.

<sup>‡</sup>Jefe del Servicio de Neurocirugía, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX. <sup>‡</sup>Residentes del Servicio de Neurocirugía, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Pemex. <sup>§</sup>Adscritos del Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Pemex. Correspondencia: Héctor Manuel Trujillo-Ojeda, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Pemex. Av. Periférico Sur # 4091. Col. Fuentes del Pedregal 14140. México, D. F. E-mail: trujillontev@hotmail.com

deposits in the sphenoid sinus and the *clivus*. The patient, a 59 year old man, has suffered from headaches for the last 25 years, with hyperprolactinemia. Imaging studies including skull x-ray films, cranial tomography, and magnetic resonance showed the presence of a tumor in the sphenoid sinus and the *clivus*. This tumor was partially resected by extended sublabial transeptal transsphenoidal approach. Its possible ectopic origin and embryological relation was presented.

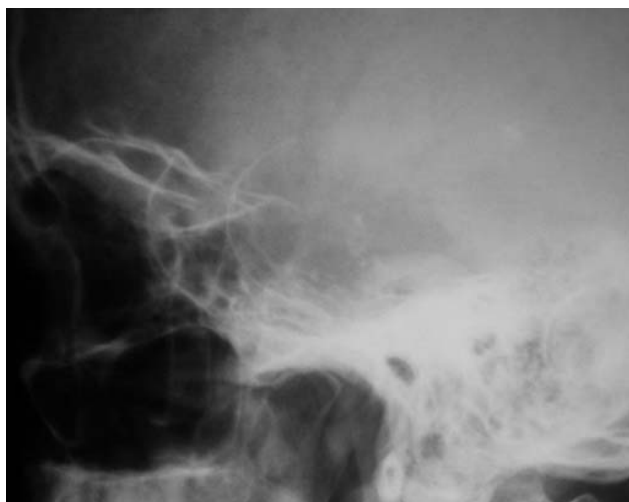
**Key words:** ectopic pituitary adenoma, sphenoid sinus, *clivus*, amyloid.

Es bien conocido que los adenomas pituitarios crecen fuera de la fosa hipofisiaria, referido como extensión extra-sillar<sup>1-3</sup>. Los adenomas pituitarios ectópicos inicialmente descritos por Erdheim en 1909<sup>4</sup>, localizados en la región del seno esfenoidal<sup>5-14</sup> y al *clivus*<sup>5,8,15,16</sup>. Estos tumores pueden tener origen de remanentes embrionarios de tejido pituitario extra-sillar en regiones del seno esfenoidal o nasofaringe durante la migración de la bolsa de Rathke<sup>5-7,9,10,13,14</sup>. Normalmente, se ha descubierto adenohipófisis ectópica en 15 (75%) de 20 cerebros normales<sup>17</sup>. Los adenomas pituitarios ectópicos pueden ser no funcionales<sup>4,18-21</sup> o funcionales<sup>6-9,22,23</sup>. Los depósitos de amiloide se consideran en adenomas pituitarios<sup>5-24</sup>, del tipo de prolactina<sup>25</sup>. Presentamos un caso de un adenoma pituitario que afecta al seno esfenoidal y el *clivus*, positivo para anticuerpos contra prolactina y con abundantes depósitos de amiloide y en donde el origen inicial de este tumor esta implicado a su origen embriológico.

### Presentación del caso

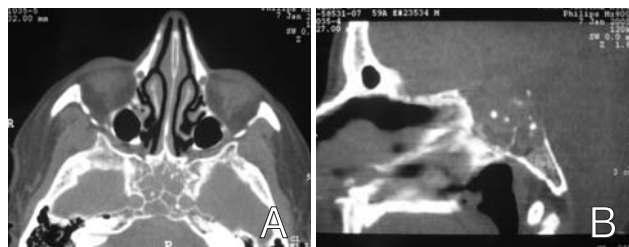
Paciente masculino de 59 años de edad, fue referido a nuestro hospital para evaluación por presentar un tumor en la base del cráneo demostrado por tomografía del cráneo. El paciente tenía evolución antes de su admisión de 25 años con cefalea frontal, punzante sin predominio de horario que aumento en intensidad y frecuencia 4 años previos a su diagnóstico y disminución en su líbido. No tiene historia de afectación visual, cambios de peso u otros. Exploración neurológica se consideró normal. Los estudios de laboratorio fueron normales, excepto en el examen hormonal para prolactina en 4,658 ng/ml.

En la radiografía de cráneo presentó áreas de calcificación en piso y hacia el dorso de la silla, por tomografía lesión del piso de la silla turca, en el seno esfenoidal y con extensión en el clivus superior y en la resonancia magnética en la secuencia T-1 es iso-hipointensa que a la administración del gadolinio refuerza de manera heterogénea en hiperintensidad, la glándula pituitaria respetada, extensión cisterna suprasillar y envuelve a la arteria carótida interna izquierda sin comprimirla, figuras 1, 2 y 3, respectivamente.

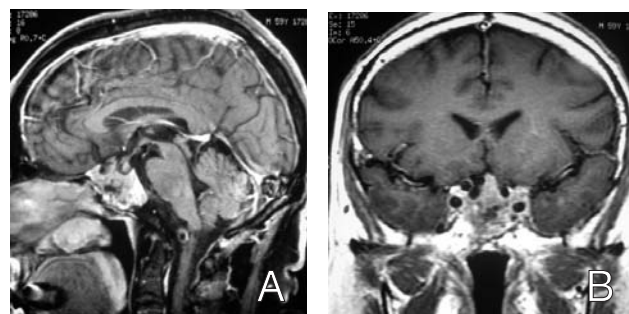


**Figura 1.** Radiografía lateral de cráneo. Presencia de calcificaciones en piso y dorso de la silla, erosión del piso.

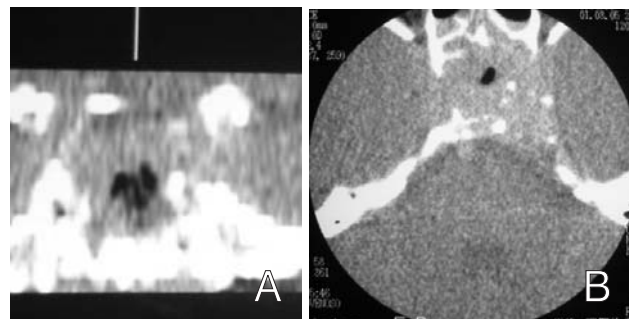
Al paciente le realizamos un abordaje sublabial transeptal transesfenoidal extendido al clivus para resección del tumor, la resección fue incompleta. Macroscópicamente presentó trabéculas óseas, alternada con tumor de color amarillo y aspecto hemorrágico, blando, fácilmente aspirable y con múltiples lesiones esféricas calcificadas de color amarillo con diámetro aproximado a 2 mm cada una (figura 4).



**Figura 2.** Tomografía craneal con ventana para hueso. Corte axial con lesión ósea trabecular en el seno esfenoidal (A) y en corte sagital con definición de calcificaciones y extensión al clivus superior (B).



**Figura 3.** Resonancia magnética del cráneo, secuencia T-1 con gadolinio. Corte sagital medio con lesión hiperintensa heterogénea en seno esfenoidal y clivus superior y extensión a cisterna suprasillar, glándula pituitaria respetada (A); corte coronal permite ver la lesión con extensión suprasillar y envuelve a la arteria carótida interna infraclinoidea izquierda, sin comprimirla (B).

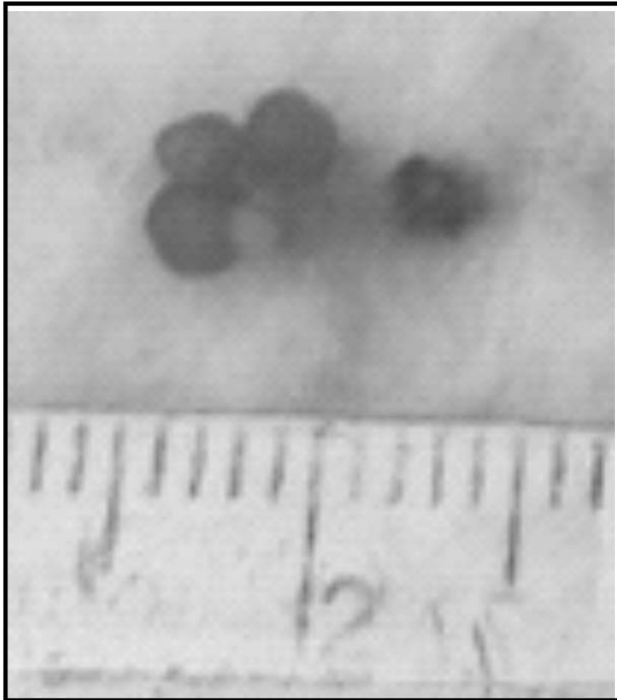


**Figura 4.** Imagen de tomografía craneal, corte coronal en nivel del seno esfenoidal (A) y un corte axial (B) en donde se define sitio de resección quirúrgica y tumor residual en lado izquierdo en relación al seno cavernoso y con áreas de calcificación.

El diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico fue adenoma hipofisario productor de prolactina con cuerpos amiloides positivos con tinción rojo Congo y birrefringencia (figura 6).

El paciente se recuperó favorablemente de la intervención quirúrgica y a dos semanas de su cirugía se egresó del hospital. Los valores hormonales para prolactina disminuyeron a 2,641 ng/ml y 1786.40 ng/ml, una semana y un mes después de la resección, respectivamente. Su manejo continúa como paciente externo en neurocirugía y endocrinología, con quina-

golida 75  $\mu\text{g}$  por la noche y seguimiento estrecho clínico y radiológico.



**Figura 5.** Espécimen de tejido tumoral del transoperatorio. Al extremo izquierdo, lesiones esféricas, amarillas diámetro de 2mm. Al extremo derecho, una escasa muestra del tumor característica hemorrágico.



**Figura 6.** Depósito de amiloide, esférico, laminado concéntricamente, que muestra birrefringencia con tinción de rojo Congo visto por la luz polarizada.

## DISCUSIÓN

Los adenomas pituitarios ectópicos fueron descritos por Erdheim en 1909<sup>4,26</sup>, su localización es variada, incluye en la región del seno esfenoidal<sup>5-14</sup>, en clivus<sup>5,8,15,16</sup>, región parafaríngea<sup>5,10,12</sup>, cavidad nasal y nasofaringe<sup>11</sup>, hipotálamo<sup>5-4</sup> tercer ventrículo<sup>5,20,26</sup>, suprasillar<sup>18,27</sup>, supradiafragmático<sup>23</sup>, glándula pituitaria ectópica en relación a craneofaringiomas<sup>28</sup>. Se ha descubierto en 15 (75%) de 20 cerebros humanos adenohipófisis ectópica<sup>17</sup> con reportes de que este tipo de células producen hormonas y síndromes endocrinos<sup>14,18,22</sup>. Se presentan similar a los adenomas pituitarios intrasillares,<sup>2</sup> el rango de edad es de 6 a 71 años (media 41.3), con predominio en hombres (hombre/mujer = 15:7); el 45% de los adenomas ectópicos son funcionales<sup>6-9,22,23</sup> (enfermedad de Cushing, acromegalia y amenorrea-prolactinoma) y no funcionales<sup>4,18-21,29</sup> o multihormonales<sup>4,16,27</sup>. Las hormonas pueden ser generadas de forma ectópica tales como en la enfermedad de Cushing y acromegalia, debido a tumores no pituitarios, por tanto debe excluirse otra causa extracraneal<sup>30-32</sup>.

El origen de los adenomas pituitarios ectópicos es en relación a remanentes embrionarios de la bolsa de Rathke<sup>4-10,13,14</sup>. El mecanismo por el que los adenomas pituitarios son funcionales es por factores hipotalámicos<sup>14</sup>, factores estimulantes de la glándula pituitaria<sup>20</sup>, mutación local de tumor ectópico<sup>16</sup>, mecanismos neurogénicos<sup>30</sup> o neurohumoral<sup>6</sup>.

Es bien conocido que los adenomas pituitarios crecen fuera de la fosa pituitaria, referido como extensión extra-sillar<sup>1-3</sup>. Las vías de extensión pueden ser por infiltración contigua de las estructuras, también por la circulación sanguínea, las meninges, circulación del líquido cefalorraquídeo o los propios nervios<sup>29</sup>. La invasión extra-sillar para los tumores pituitarios humanos se ha relacionado la expresión de moléculas de adhesión de células neurales polisialiladas<sup>33</sup>. Los tumores pituitarios productores de prolactina o prolactina y hormona de crecimiento, tienden a extenderse infra-sillar<sup>9-10,16</sup>. Los tumores lactotropo en el clivus, la extensión por la vía meníngea, de la circulación sanguínea o del líquido cefalorraquídeo<sup>16</sup>.

Un adenoma ectópico pituitario es definido como un adenoma de la glándula hipofisiaria localizado fuera de la silla turca que no tiene continuidad con la glándula pituitaria intra-sillar normal<sup>27</sup> con histología normal de la glándula pituitaria<sup>16</sup> que excluye a un microadenoma localizado intrasillar<sup>21</sup>.

En este caso no tomamos biopsia a la glándula pituitaria, pero no se excluye un adenoma pituitario

ectópico por las pruebas endocrinas, neuroimagen diagnósticas (delimitando la lesión y su relación con la silla) e histología con los depósitos de amiloide, de un adenoma pituitario secretor productor de prolactina en el seno esfenoidal y en clivus, tal sustento en otros reportes<sup>4,5,20,24,25</sup>.

El tratamiento quirúrgico que se realizó también es utilizado por otros autores como el abordaje transesfenoidal<sup>3,7,8,10,34-37</sup>, transesfenoidal para llegar al seno esfenoidal y clivus<sup>38</sup> o abordajes para llegar a clivus transfacial<sup>39,40</sup>, transmaxilar transnasal<sup>41</sup>. El clivus superior puede abordarse por la vía transcraneal por diferentes abordajes de la base de cráneo, entre ellos<sup>42-46</sup> abordaje transpetrosos anterior y posterior, presigmoideo, laberintectomía parcial y apicectomía petrosa, frontal extendido, fronto-temporal orbitoziomático o combinación de estos.

Después del tratamiento quirúrgico si persiste elevada la prolactina, se puede seguir con terapia en base a bromocriptina<sup>8,16</sup>. En adenomas pituitarios ectópicos en el seno esfenoidal con enfermedad de Cushing se ha planeado terapia de radiación en 7,500 cGy en campo expandido que incluye la masa en seno esfenoidal<sup>9</sup> y en casos con hormonas pituitarias normales el uso de terapia de radiación-Lineac en dosis total de 50 cGy en región del seno esfenoidal en un curso de 6 semanas<sup>10</sup>.

El diagnóstico diferencial de lesiones al clivus: cordoma, meningioma, quiste epidermoide, displasia fibrosa, osteomielitis, enfermedad metastásica, sarcoma primario de Ewing, plasmocitoma, hemangioblastoma, condroma, condrosarcoma, extensión local decarcinoma nasofaríngeo, granuloma eosinofílico y los tumores pituitarios<sup>10-15,47</sup>.

## CONCLUSIONES

Presentamos el caso de un paciente masculino de 59 años de edad, que presentó cefalea por 25 años previos a diagnóstico de adenoma pituitario productor de prolactina en el seno esfenoidal y el clivus. Se presentaron bases radiológicas, de laboratorio e histológicas de que se trata de un tumor pituitario funcional. Existe controversia en este tumor si esta originado ectópicamente desde el seno esfenoidal y extensión hacia el piso de la silla o si se desarrolló primeramente en la fosa pituitaria con expansión a través del piso de la silla al seno esfenoidal. Este paciente aún persiste con tumor residual y elevación de la prolactina, iniciando terapia médica con bromocriptina y el seguimiento será estrecho como externo y en conjunto con el servicio de endocrinología.

## REFERENCIAS

1. Chernov M, DeMonte F. Skull base tumors. En: Levin, V. A. (ed). Cancer in the nervous system, second edition, Oxford 2002.
2. Ogilvy, K. M, Jakubowski J. Intracranial dissemination of pituitary adenomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973; 36: 199-205.
3. Van der Mey AGL, Van Krieken JHJ, Dulken H. Large pituitary adenomas with extension into the nasopharynx, report of three cases with a review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989; 98: 618-24.
4. Matsumura A, Meguro K, Doi M, Tsurushima H, Tomono Y. Suprasellar ectopic pituitary adenoma. Case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1990; 26:681-5.
5. Asa S L. *Tumors of the pituitary gland, atlas of tumor pathology*, Third series, Fascicle 22, Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology 1998.
6. Burch WM, Kramer RS, Kenan PD, Hammond CB. Cushing's disease by an ectopic pituitary adenoma within the sphenoid sinus. *N Engl J Med* 1985; 312: 587-88.
7. Corenblum B, LeBlanc FE, Watanabe M. Acromegaly with an adenomatous pharyngeal pituitary. *JAMA* 1980; 243: 1456-7.
8. Heitzmann A, Jan M, Lecomte P, Ruchoux MM, Lhuin Y, Tillet Y. Ectopic prolactinoma within the sphenoid sinus. *Neurosurgery* 1989; 24: 279-82.
9. Kammer H, George R. Cushing's disease in a patient with an ectopic pituitary adenoma. *JAMA* 1981; 246: 2722-4.
10. Kikuchi K, Kowada M, Sasaki J, Sageshima M. Large pituitary adenoma of the sphenoid sinus and the nasopharynx. Report of a case with ultrastructural evaluations. *Surg Neurol* 1994; 42:330-4.
11. Kovacs K, Horvath E. *Tumors of the pituitary gland, atlas of tumor pathology*. Second series, Fascicle 21, Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1986.
12. Lloyd RV, Chandler WF, Kovacs K, Ryan, N. Ectopic pituitary adenomas with normal anterior pituitary glands. *Am J Surg Pathol* 1986; 10:546-52.
13. Schteingart DE, Chandler WF, Lloyd RV, Ibarra-Perez G. Cushing's syndrome caused by an ectopic pituitary adenoma. *Neurosurgery* 1987; 21: 223-7.
14. Warner BA, Santen RJ, Page RB. Growth hormone and prolactin secretion by a tumor of the pharyngeal pituitary. *Ann Intern Med* 1982; 96: 65-6.
15. Menezes AH, Traynelis VC. Tumors of the craniovertebral junction. En: Youmans, JR. (ed), *Neurological surgery*. vol. 4, fourth edition, Philadelphia, W. B. Saunders, 1996.
16. Shenker Y, Lloyd RV, Weatherbee L, Port FK, Grekin RJ, Barkan AL. Ectopic prolactinoma in a patient with hyperparathyroidism and abnormal sellar radiography. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:1065-9.
17. Hori A. Suprasellar peri-infundibular ectopic adenohypophysis in fetal and adult brains. *J Neurosurg* 1985; 63:113-5.
18. Colohan ART, Grady MS, Bonnin JM, Thorner MO, Kovacs K, Jane JA. Ectopic pituitary gland simulating a suprasellar tumor. *Neurosurgery* 1987; 20: 43-8.
19. Kepes JJ, Fritzen TJ. Large invasive chromophobe adenoma with well-preserved pituitary gland. Report of a case. *Neurology* 1964; 14: 537-41.
20. Kleinschmidt-DeMasters BK, Winston KR, Rubinstein D, Samuels MH. Ectopic pituitary adenoma of the third ventricle. *J Neurosurg* 1990; 72:139-42.
21. Kovacs K, Horvath E, Bayley TA, Hassaram ST, Ezrin C. Silent corticotroph cell adenoma with lysosomal accumulation and crinophagy. A distinct clinicopathologic entity. *Am J Med* 1978; 64: 492-9.

22. Ciocca DR, Puy LA, Stati AO. Identification of seven hormone-producing cell types in the human pharyngeal hypophysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 212-6.
23. Dyer EH, Civit T, Abecassis J, Derome PJ. Functioning ectopic supradiaphragmatic pituitary adenomas. *Neurosurgery* 1994; 34:529-32.
24. Chen TC, Hinton DR, Apuzzo ML. Diagnostic biopsy for neurological disease. En: Youmans, J. R. (ed). *Neurological Surgery*, Vol. 1, fourth edition, Philadelphia, W. B. Saunders 1996.
25. Burger P C, Scheithauer BW, Vogel FS. *Surgical pathology of the nervous system and its coverings*. Fourth edition, New York, Churchill Livingstone, 2002.
26. Rothman LM, Sher J, Quencer RM, Tenner MS. Intracranial ectopic pituitary adenoma. Case report. *J Neurosurg* 1976; 44: 96-9.
27. Tamaki N, Shirakuni T, Kokunai T, Matsumoto S, Fujimori T, Maeda S. Ectopic pituitary adenoma in the suprasellar cistern. Case report. *Surg Neurol* 1991; 35: 589-94.
28. Decker RE. The ectopic pituitary gland in cases of craniopharyngioma. Report of two cases. *J Neurosurg* 1985; 62: 291-292.
29. Horvath E, Kovacs K. Gonadotroph adenomas of the human pituitary. Sex-related fine-structural dichotomy, a histologic, immunocytochemical, and electron-microscopic study of 30 tumors. *Am J Pathol* 1984; 117: 429-40.
30. Molitch ME, Schwartz S, Mukherji B. Is prolactin secreted ectopically?. *Am J Med* 1981; 70: 803-7.
31. Thapar K, Laws ER Jr. Pituitary tumors. En: Kaye, A. H. y Laws, E. R. Jr (eds), *Brain tumors: an encyclopedic approach*. Second edition, London, Churchill Livingstone, 2001.
32. Turkington RW. Ectopic production of prolactin. *N Engl J Med* 1971; 285:1455-7.
33. Trouillas J, Daniel L, Guigard M. Polyasilylated neural cell adhesion molecules expressed in human pituitary tumors and related to extrasellar invasion. *J Neurosurg* 2003; 98:1084-93.
34. Ciric I, Rosenblatt S, Zhao JC. Transsphenoidal microsurgery. *Neurosurgery* 2002; 51: 161-9.
35. De Divitiis E, Cappabianca, P, Cavallo LM. Endoscopic transsphenoidal approach. Adaptability of the procedure to different sellar lesions. *Neurosurgery* 2002; 51: 699-707.
36. Jane JA, Thapar K, Kaptain GJ, Maartens N, Laws ER Jr. Pituitary surgery. Transsphenoidal approach. *Neurosurgery* 2002; 51: 435-44.
37. Rhoton AL, Hardy DG, Chambers SM. Microsurgical anatomy and dissection of the sphenoid bone, cavernous sinus and sellar region. *Surg Neurol* 1979; 12: 63-104.
38. Lalwani AK, Kaplan MJ, Gutin PH. The transsphenoidal approach to the sphenoid sinus and clivus. *Neurosurgery* 1992; 31:1008-14.
39. Swearingen B, Joseph M, Cheney M, Ojemann RG. A modified transfacial approach to the clivus. *Neurosurgery* 1995; 36: 101-5.
40. Swearingen B, Joseph M, Cheney M, Ojemann RG. A modified transfacial approach to the clivus. En: Rengachary, S. S. y Wilkins RH. (eds.) *Neurosurgical operative atlas*, Vol. V, American Association of Neurological Surgeons 1996.
41. Rabadán, A. y Conesa, H. Transmaxillary-transnasal approach to the anterior clivus, a microsurgical anatomical model. *Neurosurgery* 1992; 30: 473-82.
42. Ammirati M, Cheatham M. Combined presigmoid-transtransversarium intradural approach to the entire clivus and anterior craniospinal region. En: Rengachary SS, Wilkins RH. (eds.) *Neurosurgical operative atlas*. Vol. II, American Association of Neurological Surgeons 1996.
43. Miller CG, Van Loveren HR, Keller JT, Pensak M, El-Kalliny M, Tew JM. Transpetrosal approach. Surgical anatomy and technique. *Neurosurgery* 1993; 33:461-9.
44. Sekhar LN, Nanda A, Sen CN, Snyderman CN, Y Janecka, IP. The extended frontal approach to tumors of the anterior, middle, and posterior skull base. *J Neurosurg* 1992; 76: 198-206.
45. Sekhar LN, Raso JL, Schessel DA. The presigmoid petrosal approach. En: Sekhar LN, de Oliveira E. (eds.). *Cranial microsurgery: approaches and techniques*. New York, Thieme, 1999.
46. Tew JM, Abdel Aziz KM. Skull base approaches to basilar aneurysms and brainstem malformations. *Surg Neurol* (abstract) 2002; 58:89.
47. Sampson JH, Rossitch E Jr, Young JN, Lane KL, Friedman AH. Solitary eosinophilic granuloma invading the clivus of an adult, case report. *Neurosurgery* 1992; 31: 755-7.