

## ONCOCITOMA FUSOCELULAR HIPOFISARIO

SOLEDAD SOSA<sup>1</sup>, KARINA DANILOWICZ<sup>1</sup>, SANTIAGO GONZÁLEZ ABBATI<sup>2</sup> GUSTAVO SEVLEVER<sup>3</sup>

<sup>1</sup>División Endocrinología, Hospital de Clínicas José de San Martín-UBA, <sup>2</sup>Servicio de Neurocirugía, Hospital de Clínicas José de San Martín-UBA, <sup>3</sup>Departamento de Neuropatología, Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia (FLENI), Buenos Aires, Argentina

**Resumen** El oncocitoma fusocelular es una neoplasia sellar primaria no endocrina infrecuente, de curso clínico benigno. Debido a su similitud morfológica con los adenomas hipofisarios, considerar al oncocitoma como diagnóstico diferencial lleva a un abordaje quirúrgico cuidadoso, con el objetivo de evitar el sangrado intraquirúrgico y lograr la resección más completa posible, de la que parecería depender la evolución a largo plazo. Se presenta el caso de un hombre de 60 años que consultó por alteración campimétrica. La evaluación bioquímica evidenció panhipopituitarismo y la resonancia magnética (RM) una lesión sellar. Se indicó tratamiento quirúrgico por compromiso visual con diagnóstico presuntivo de macroadenoma hipofisario no funcionante. El diagnóstico anatomopatológico fue compatible con oncocitoma fusocelular. En la RM sellar, postquirúrgica (a los 5 meses), se observó remanente tumoral y se decidió realizar radiocirugía, constatándose en las subsiguientes RM disminución tumoral sin evidencia de remanente ni recidiva en 4 años de seguimiento. La comunicación de nuevos casos de esta entidad permitirá aumentar la disponibilidad de evidencia y ayudará a determinar la eficacia de los tratamientos disponibles y el pronóstico.

**Palabras clave:** oncocitoma fusocelular, hipofísis, radiocirugía

**Abstract** *Pituitary spindle cell oncocyoma.* Spindle cell oncocyoma is an infrequent benign non-endocrine sellar neoplasm. Due to its similar morphology to pituitary adenomas, consideration of this differential diagnosis would conduce to a more careful surgical approach in order to avoid intraoperative bleeding and aiming to a complete resection, on which depends long-term outcomes. We present the case of a 60-year-old male who complained about visual abnormalities, with computerized visual field confirmation. On biochemistry, a panhypopituitarism was detected. The brain magnetic resonance images showed a sellar mass. A non-functioning pituitary macroadenoma was presumptively diagnosed and due to the visual impairment, surgical transphenoidal treatment was indicated. The histological diagnosis was spindle cell oncocyoma. Five months after surgery, the control image demonstrated a lesion that was considered as remnant tumor, hence radiosurgery was performed. During the follow-up, the tumor reduced its size and four years after initial treatment, the sellar resonance imaging showed disappearance of the residual tumor. Communication of new cases of this rare entity will enlarge the existing evidence and will help to determinate the most effective treatment and prognosis.

**Key words:** spindle cell oncocyoma, hypophysis, radiosurgery

El oncocitoma fusocelular (OFC) corresponde a una enfermedad tumoral no endocrina inusual de la región sellar. Descripta inicialmente en 2002 por Roncaroli y col.<sup>1</sup>, fue incluido en la clasificación 2007 de tumores del sistema nervioso central de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>2</sup> como entidad independiente. La frecuencia reportada oscila entre 0.1-0.8% de los tumores selares<sup>3,4</sup> y se presenta mayoritariamente en adultos de edad media, sin predominio aparente de género<sup>3,5,6</sup>. De etiología incierta, se considera originada a partir de células foliculoestrelladas (CFE) debido a similitudes inmunohis-

toquímicas y ultraestructurales<sup>1,6-8</sup>. Las CFE representan el 5% de la celularidad adenohipofisaria y constituyen una red vinculada a funciones de sostén, comunicación intercelular y regulación de crecimiento/secreción<sup>4,8</sup>. Más recientemente, se propuso un origen alternativo a partir de células de sostén neurohipofisarias, basado en la expresión de factor de transcripción tiroideo-1 (TTF-1)<sup>9</sup>. Si bien presenta curso clínico favorable (grado I)<sup>2</sup>, se han descripto casos de recidiva local, asociados a resección inicial incompleta<sup>4,5</sup>. Hasta 2017 se han comunicado 38 casos.

## Caso clínico

Evaluamos el caso de un hombre de 60 años con antecedente de déficit visual izquierdo, debido a un desprendimiento retiniano traumático 12 años previos a la consulta. Consultó desde 4 años atrás por alteraciones campimétricas en ojo

Recibido: 27-III-2017

Aceptado: 18-VIII-2017

**Dirección postal** Dra. Soledad Sosa, Hospital de Clínicas José de San Martín-UBA, Av. Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina  
e-mail: drasoledadsosa@yahoo.com.ar

derecho, en la última oportunidad con 4 meses de evolución. Refirió además astenia, disminución de la libido y ausencia de erecciones matinales de 8 meses de evolución. Se constató hemianopsia bitemporal por confrontación y disminución generalizada de vello corporal.

Se confirmó hemianopsia bitemporal mediante campo visual computarizado (CVC) y panhipopituitarismo bioquímico: cortisol sérico 1.2 µg/dl (3.7-19), ACTH < 5 pg/ml (4.7-48), LH 0.2 mUI/ml (1.5-9.3), testosterona total < 0.1 ng/ml (2.4-8.2), TSH 4.04 mUI/ml (0.25-4.5), T4 5.2 µg/dl (5.1-14.1), IGF-1 39.7 ng/ml (81-230), PRL 15.2 ng/ml (2.1-17.7)

Se inició sustitución con hidrocortisona 20 mg/día, levotiroxina 75 µg/día y testosterona gel 1% 5 g/día.

La resonancia magnética (RM) mostró lesión expansiva selar de señal heterogénea de 53 × 32 × 32 mm (CCx-TxAP), isointensa en ponderaciones T1 y T2 con intenso realce post-contraste, que producía efecto de masa sobre estructuras supraselares; especialmente quiasma óptico. Englobaba parcialmente las estructuras de ambos senos cavernosos, sin alterar el calibre y vacío de flujo de arterias carótidas (Fig. 1A).

Con diagnóstico presuntivo de macroadenoma hipofisario no funcionante (MANF) por compromiso visual, se indicó tratamiento quirúrgico. Se realizó resección amplia por vía endoscópica transesfenoidal con requerimiento transfusional y soporte hemodinámico con drogas vasoactivas debido a sangrado intraquirúrgico profuso.

El análisis histopatológico informó proliferación de células fusiformes de núcleos alargados y citoplasma eosinófilo, dispuestas en patrón sólido arremolinado, con aislados depósitos de hemosiderina. La tinción inmunohistoquímica (IHQ): vimentina, proteína S100 y TTF-1 positiva y negativa para sinaptofisina, proteína ácida gliofibrilar (GFAP), citoqueratina, desmina, anti-melanoma (HMB45) y actina músculo-específica (HHF35), índice de proliferación Ki 67 3%. El diagnóstico anatomopatológico fue compatible con oncocitoma fusocelular (Fig. 2).

El paciente evolucionó con mejoría visual postquirúrgica.

En RM selar, 5 meses posterior a la cirugía, se observó formación sólida heterogénea de límites mal definidos y refuerzo irregular con contraste, interpretada como remanente tumoral. Se decidió realizar radiocirugía hipofraccionada con

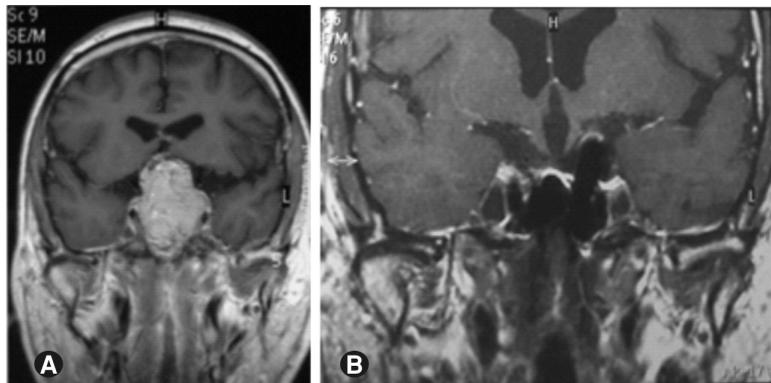


Fig. 1.- Resonancia magnética selar: prequirúrgica en secuencia T1 coronal con contraste (A) y postquirúrgica (4 años) en secuencia T1 coronal con contraste (B)

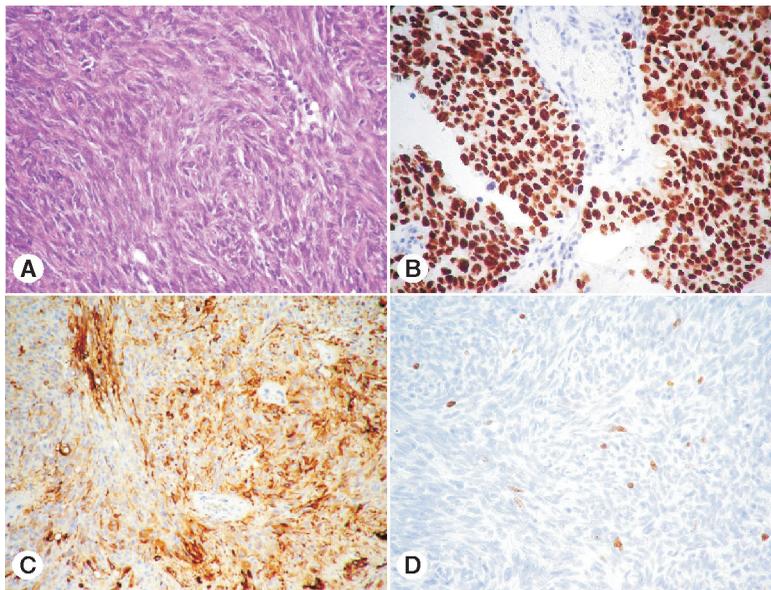


Fig. 2.- Análisis histopatológico e inmunohistoquímico, 400x: hematoxilina-eosina (A), TTF-1 (B), proteína S-100 (C) y Ki67 (D).

Nota: Las figuras pueden apreciarse en color en [www.medicinabuenaosaires.com](http://www.medicinabuenaosaires.com)

dosis total de 25 Gy; con disminución progresiva de la lesión. En la última RM, realizada a los 4 años de seguimiento, no se observó remanente ni recidiva (Fig. 1B).

Continúa con tratamiento de reemplazo hormonal.

## Discusión

El OFC es una neoplasia pituitaria primaria no endocrina infrecuente de linaje celular incierto. Inicialmente se hipotetizó su origen a partir de CFE adenohipofisarias, consideradas células madre adultas<sup>7, 8, 10, 11</sup>.

En 2013, Mete y col.<sup>9</sup> plantearon un origen alternativo debido a la expresión en células neoplásicas de TTF-1, ausente en CFE pero presente en pituicitos normales (células de sostén neurohipofisarias) y en tumores como el pituitoma y el tumor de células granulares, derivados de pituicitos claros y granulares respectivamente. El subtipo oncocítico de pituicitos se postula como linaje originario del OFC.

Finalmente, como teoría unificadora, se planteó la capacidad celular de expresar TTF-1 según localización: las CFE podrían derivar de la misma región cerebral fetal TTF-1 positiva (origen de los pituicitos) y al migrar a la región selar, interrumpir dicha expresión<sup>10</sup>. De esta manera, se postula a las CFE como elementos dinámicos, sin estirpe originaria clara.

La observación al microscopio óptico denota fascículos entrelazados de células fusiformes con amplio citoplasma eosinófilo granular (atribuible a la presencia de abundantes mitocondrias) intercaladas con células epitelioides e infiltrado inflamatorio mononuclear. Puede hallarse atipia nuclear y excepcionalmente figuras mitóticas<sup>4, 12</sup>. No suelen observarse áreas necróticas y el índice de proliferación suele ser bajo, < 5%<sup>1, 4</sup>. Nuestro caso presentó morfología típica y Ki-67 de 3%.

Las CFE y del OFC, presentan IHQ positiva para proteína S-100, vimentina, TTF-1, antígeno epitelial de membrana (EMA), galectina-3, proteína Bcl-2 (linfoma de células B-2)<sup>10</sup>, AMA (anticuerpo antimitocondrial 113-1) de tipo granular y, ocasionalmente, GFAP y negativa para hormonas adenohipofisarias, neuromarcadores (cromogranina y sinaptofisina) y citoqueratinas<sup>1, 4, 7, 13</sup>. Hallamos en el material remitido inmunopositividad para vimentina, proteína S-100 y TTF-1.

Con microscopía electrónica se describen numerosas mitocondrias alargadas y ausencia de gránulos de secreción<sup>1, 4</sup>. El aumento del número de mitocondrias, denominado cambio oncocítico, se cree debido al fenómeno compensatorio por desacople del metabolismo oxidativo, secundario a mutación del ADN mitocondrial. Se observa con mayor frecuencia en neoplasias renal, tiroidea y glandular salival, aunque puede ocurrir potencialmente en todas las neoplasias<sup>1, 11</sup>.

Los pacientes consultan mayoritariamente por alteraciones campimétricas, sumado en ocasiones a cefalea,

signosintomatología de hipopituitarismo y alteraciones mnésicas<sup>1, 10, 11, 14</sup>. No suele cursar con diabetes insípida<sup>14</sup>. Nuestro paciente presentó alteración visual y signos de hipopituitarismo con mejoría de la primera y persistencia de los últimos en la evolución.

En las imágenes (tomografía o RM) la lesión se ubica en topografía selar con extensión supraselar, sin identificación de tejido hipofisario normal<sup>1, 11, 14</sup>. En secuencia T1 de RM se observa como imagen hipo-iso-intensa con realce temprano heterogéneo con gadolinio<sup>14, 15</sup>. En T2 puede presentarse iso-hiperintensa<sup>15</sup>. Recientemente, Hasiloglu y col. informaron características imagenológicas que permitirían la identificación prequirúrgica: puntillado hipointenso milimétrico y áreas lineales con señal ausente en T1 y T2 (correspondiente a depósitos de hemosiderina y vascularización, respectivamente), con realce de las últimas tras la administración de contraste<sup>15</sup>. La angiorresonancia<sup>3</sup> muestra abundantes estructuras vasculares, lo que justifica el profuso sangrado intraquirúrgico observado en numerosos casos<sup>3, 14</sup>. El alto grado de vascularización explicaría el alto contenido de hemosiderina al microscopio óptico y el aspecto "floreado" en la RM con contraste<sup>12</sup>. Nuestro paciente presentó una lesión con características habituales en RM y por su alto nivel de vascularización se produjo el sangrado intraquirúrgico.

En el diagnóstico diferencial deben considerarse los MANF (gonadotropos, null cell o corticotropos silentes), y con menor frecuencia meningioma oncocítico, pituitoma y tumor de células granulares. Schwannoma selar, paraganglioma selar, tumor oncocítico derivado de remanente glandular salival y metástasis de tumores oncocíticos extrahipofisarios son otros posibles diagnósticos diferenciales<sup>1, 4, 7, 11, 15</sup>.

Los MANF son las lesiones selares más frecuentes y pueden presentar alta densidad mitocondrial, es decir, cambios oncocíticos. Presentan en RM realce post-contraste más lento y persistente que la glándula normal<sup>15</sup>. Son fácilmente diferenciados por inmunotinción: positiva para hormonas hipofisarias, citoqueratinas y neuromarcadores y negativa para proteína S-100, vimentina y EMA.

El meningioma oncocítico es una variante agresiva infrecuente; suele encontrarse en la convexidad cerebral, aunque otra ubicación posible es la selar. Se diferencia por signos radiológicos: cola dural, hiperostosis adyacente y realce homogéneo con el contraste<sup>15</sup>. Expresa EMA, vimentina, CD34, Bcl-2, citoqueratina, ACE (antígeno carcinoembrionario) y, raramente, proteína S100.

El pituitoma es una neoplasia glial de bajo grado, de origen infundíbulo-neurohipofisario compuesto por células ahusadas o epitelioides con presencia de gránulos neurosecretorios y baja densidad mitocondrial. Presenta tinción positiva para proteína S100, vimentina, TTF-1 y GFAP, negatividad para EMA<sup>4, 6, 15</sup>.

El tumor de células granulares suele comprometer neurohipófisis, con extensión supraselar, y está com-

puesto por células poligonales con citoplasma eosinófilo, PAS positivo<sup>7</sup>. Presenta vacuolas autofágicas CD-68 positivas (marcador lisosomal), vimentina y GFAP positivo, S-100 y EMA negativo y sin densidad mitocondrial aumentada.

La cirugía es el tratamiento indicado, siempre considerando la probabilidad de sangrado intraquirúrgico debido a la intensa vascularización<sup>3, 8, 14, 15</sup>. Las recidivas se relacionan con resección quirúrgica incompleta, ya que las características histológicas no varían en las reintervenciones. Los índices de proliferación no correlacionan de manera lineal con el comportamiento tumoral<sup>4</sup>.

En las recidivas o remanentes tumorales se indica radiocirugía/radioterapia estereotáxica aunque, debido a la baja frecuencia de utilización en la práctica, se desconoce la sensibilidad tumoral a dicho tratamiento<sup>5, 14, 15</sup>. Nuestro caso aporta evidencia a favor de respuesta tumoral al tratamiento radiante.

Concluimos que, debido a la baja frecuencia de esta patología y su similitud morfológica con los MANF, la consideración del OFC dentro de los diagnósticos diferenciales, llevaría a un abordaje quirúrgico más cuidadoso, con el objetivo de evitar las complicaciones intraquirúrgicas y lograr la resección más completa posible.

La comunicación de nuevos casos de esta entidad permitirá aumentar la evidencia disponible y establecer de manera más contundente la eficacia de los tratamientos disponibles y el pronóstico de esta patología.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- Roncaroli F, Scheithauer BW, Cenacchi G, et al. Spindle cell oncocytoma of the adenohypophysis: a tumor of folliculostellate cells? *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 11048-55.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 97-109.
- Fujisawa H, Tohma Y, Muramatsu N, Kida S, Kaizaki Y, Tamamura H. Spindle cell oncocytoma of the adenohypophysis with marked hypervascularity –Case Report–. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2012; 52: 594-8.
- Aranda FI, Toro PA, González MJ, Niveiro M. Oncocitoma fusocelular hipofisario: presentación de 2 casos. *Rev Esp Patol* 2013; 46: 206-11.
- Ogiwara H, Dubner S, Shafizadeh S, Raizer J, Chandler J. Spindle cell oncocytoma of the pituitary and pituicytoma: two tumors mimicking pituitary adenoma. *Surg Neurol Int* 2011; 2: 116-20.
- Mlika M, Azouz H, Chelly I, et al. Spindle cell oncocytoma of the adenohypophysis in a woman: a case report and review of literature. *J Med Case Rep* 2011; 5: 64-7.
- Matyja E, Maksymowicz M, Grajkowska W, Olszewski W, Zielinski G, Bonicki W. Spindle cell oncocytoma of the adenohypophysis- a clinicopathological and ultrastructural study of two cases. *Folia Neuropathol* 2010; 48: 175-84.
- Coire CI, Horvath E, Smyth HS, Kovacs K. Rapid recurring folliculostellate cell tumor of the adenohypophysis with morphology of a spindle cell oncocytoma: case report with electron microscopic studies. *Clinical Neuropathology* 2009; 28: 303-8.
- Meté O, Lopes MB, Asa SL. Spindle cell oncocytomas and granular cell tumors of the pituitary are variants of pituicytoma. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1694-9
- Vajtai I, Sahli R, Kappeler A. Spindle cell oncocytoma of the adenohypophysis: report of a case with a 16-year follow-up. *Pathology* 2006; 202: 745-50.
- Romero-Rojas AE, Melo-Urbe MA, Barajas-Solano PA, Chinchilla-Olaya SI, Restrepo Escobar LI, Hernandez-Walteros DM. Spindle cell oncocytoma of the adenohypophysis. *Brain Tumor Pathol* 2011; 28: 359-64.
- Borges MT, Lillehei KO, Kleinschmidt-DeMasters BK. Spindle cell oncocytoma with late recurrence and unique neuroimaging characteristics due to recurrent subclinical intratumoral bleeding. *J Neurooncol* 2011; 101: 145-54.
- Vajtai I, Beck J, Kappeler A, Hewer E. Spindle cell oncocytoma of the pituitary gland with follicle-like component: Organotypic differentiation to support its origin from folliculostellate cells. *Acta Neuropathol* 2011; 122: 253-8.
- Covington MF, Chin SS, Osborn AG. Pituicytoma, spindle cell oncocytoma and granular cell tumor: clarification and meta-analysis of the world literature since 1983. *Am J Neuroradiol* 2011; 32: 2067-72.
- Hasiloglu ZI, Ure E, Comunoglu N, et al. New radiological clues in the diagnosis of spindle cell oncocytoma of the adenohypophysis. *Clinical Radiology* 2016; 71: 937.e5-e11

----

[...] *En términos latos, lo que debemos desear al escribir es ser claros, precisos y concisos\*. No olvide el lector estas tres condiciones. A esas tres condiciones debemos sacrificarlo todo, absolutamente todo. Esas tres condiciones son la vida, y ante la vida no hay nada que pueda oponerse: ni condiciones gramaticales, ni purismos, ni cánones estéticos. Cada cosa en el lenguaje escrito debe ser nombrada con un nombre propio; los rodeos, las perifrasis, los circunloquios embarazarán y recargarán y ofuscarán el estilo. Pero para nombrar cada cosa con su nombre...debemos saber el nombre de las cosas. [...]*

Azorín (José Martínez Ruiz) (1873-1967)

La palabra y la vida. Clásicos y modernos. Sexta edición. Buenos Aires:

Losada, 1961, p 125

\*Bastardilla en el original.