

LESIONES SINCRÓNICAS SELARES: ADENOMA HIPOFISARIO Y QUISTE DE LA BOLSA DE RATHKE

FERNANDO PADILLA LICHTENBERGER¹, MARIELA GLEREA², ANDREA PAISSAN², PABLO AJLER¹

¹Servicio de Neurocirugía, ²Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Resumen El quiste de la bolsa de Rathke (QBR) es una entidad benigna de crecimiento lento que proviene del remanente del ectodermo primitivo. Presenta un origen común con los adenomas hipofisarios (AH), sin embargo, la presentación sincrónica de un AH y un QBR es infrecuente. Presentamos el caso de una mujer de 41 años con enfermedad de Cushing. Se realizó resonancia magnética con el hallazgo de dos lesiones en región selar. Se hizo un abordaje transnasal endoscópico, con exéresis completa de ambas. El informe de anatomía patológica reveló un AH corticotropo y un QBR. Tuvo una remisión clínica analítica endocrinológica a los seis meses postquirúrgicos. Ante el hallazgo de una imagen quística a nivel selar concomitante con un adenoma hipofisario, debe ser considerada la posibilidad diagnóstica de un QBR.

Palabras clave: adenoma hipofisario, quiste de la bolsa de Rathke, lesiones selares sincrónicas, abordaje transesfenoidal endoscópico, enfermedad de Cushing

Abstract *Collision sellar lesions: pituitary adenoma and Rathke cleft cyst.* Rathke's cleft cyst (RCC) are a slow-growing, benign, cystic lesions that arises from the remnants of the primitive ectoderm and Rathke's pouch. They present a common origin with pituitary adenomas (PA), however, the concomitant presentation of a PA and a RCC rarely occur. We present a case of a 41-year-old female with Cushing's disease. Magnetic resonance imaging (MRI) showed two synchronic lesions in the sellar region. An endoscopic transnasal approach was performed, with complete excision of both. The histological studies revealed an ACTH secreting PA and a RCC. The patient presented clinical and endocrinological remission six months after surgery. With the presence of cystic lesion at the sellar region, and the concomitant finding of a pituitary adenoma, RCC should be considered.

Key words: pituitary adenoma, Rathke's cleft cyst, collision sellar lesions, endoscopic transphenoidal approach, Cushing's disease

Los adenomas hipofisarios (AH) son lesiones benignas, que se originan de la adenohipófisis a través de expansión clonal de un linaje celular hipofisario, siendo los tumores más frecuentes a nivel selar¹.

Los quistes de la bolsa de Rathke (QBR) son lesiones de crecimiento lento, en donde se cree que su origen embriológico proviene del remanente de la bolsa de Rathke. Esta última da origen al esbozo anterior hipofisario. Son primariamente intraselares, un tercio de ellas pueden tener extensión supraselar. Suelen ser asintomáticos o hallazgos incidentales, encontrándose en el 13 al 22% de las necropsias². El pronóstico suele ser excelente, aunque pueden recidivar, la exéresis completa de la lesión suele llevar a la curación³.

Pese al hipotético origen embrionario en común, la presentación sincrónica de un adenoma hipofisario y un QBR es muy infrecuente. La incidencia de ambas lesiones concomitantes varía del 0.5 al 1.7%⁴. Al día de la fecha, solo hay comunicados 35 casos con confirmación histopatológica. De estos 35, solo 2 de ellos fueron adenomas corticotropos junto a QBR, en donde ambos casos debutaron con síndrome de Cushing⁴. En nuestro trabajo presentamos el caso de una mujer con síndrome de Cushing secundario a un microadenoma hipofisario secretor de ACTH asociado a un quiste de la bolsa de Rathke, que a diferencia de los publicados en la bibliografía previa presentó remisión temprana de la enfermedad (6 meses vs. 55 meses)⁵.

Caso clínico

Mujer de 41 años es derivada a nuestra institución por un cuadro de 5 años de evolución caracterizado por hipertensión arterial, aumento de peso llegando a la obesidad mórbida (IMC 38), dislipemia e hipermenorrea. Al examen físico, presentaba plétora facial, giba de búfalo, obesidad central y estrías rojo

Recibido: 17-VI-2021

Aceptado: 9-VIII-2021

Dirección postal: Fernando Padilla-Lichtenberger, Servicio de Neurocirugía, Hospital Italiano de Buenos Aires, Tte. Gral. J.D. Perón 4190, 1199 Buenos Aires, Argentina
e-mail: fernando.padilla@hospitalitaliano.org.ar

violáceas. El laboratorio evidenció hipercortisolismo bioquímico confirmando el síndrome de Cushing ACTH dependiente (cortisol libre urinario 242 ug/dl 24 h, cortisol en saliva 23h 20 ug/dl, test de Nugent 9.2ug/dl).

Se realizó una resonancia nuclear magnética (RNM) de región selar con contraste 3 Tesla, la cual mostró dos pequeñas lesiones ovoides, una basal anterior en la adenohipófisis, y otra posterior en la neurohipófisis. La lesión anterobasal presentaba señal intermedia en T1 y T2, con menor realce postcontraste respecto al resto de la glándula y en la lesión posterior podía verse una señal discretamente elevada en T1 y baja en T2, sin realce postcontraste (Fig. 1). Como impresión diagnóstica, la lesión anterior podría corresponder a un microadenoma, y la lesión posterior a un quiste de la bolsa de Rathke⁶.

Se indicó cirugía endoscópica transefenoidal para tratamiento de enfermedad de Cushing⁷. Durante la cirugía, una vez realizada la apertura dural, se evidenció una lesión friable blanco-amarillenta que se envió a anatomía patológica en diferido. En la región posterior correspondiente a la neurohipófisis se visualizó otra lesión grisácea de características mucoides que también se envió a anatomía patológica (Fig. 2). Se realizó la exéresis macroscópicamente completa de ambas lesiones.

La paciente evolucionó favorablemente y fue dada de alta al tercer día postoperatorio.

En la anatomía patológica se distinguieron con claridad dos lesiones distintas. En la primera de ellas, al realizar el examen microscópico, se evidenció proliferación neoplásica constituida por células de citoplasma escasamente granular y núcleos

Fig. 1.- Resonancia nuclear magnética preoperatoria de región selar, con contraste. A: se observa en el corte sagital dos pequeñas lesiones ovoides en la hipófisis, una basal anterior y otra posterior. B: en el corte coronal a nivel de la adenohipófisis, se evidencia una lesión anterobasal con menor realce postcontraste respecto al resto de la glándula. C: corte a nivel de la pars intermedia y neurohipófisis, donde se evidencia otra lesión, levemente hiperintensa en T1, sin realce postcontraste

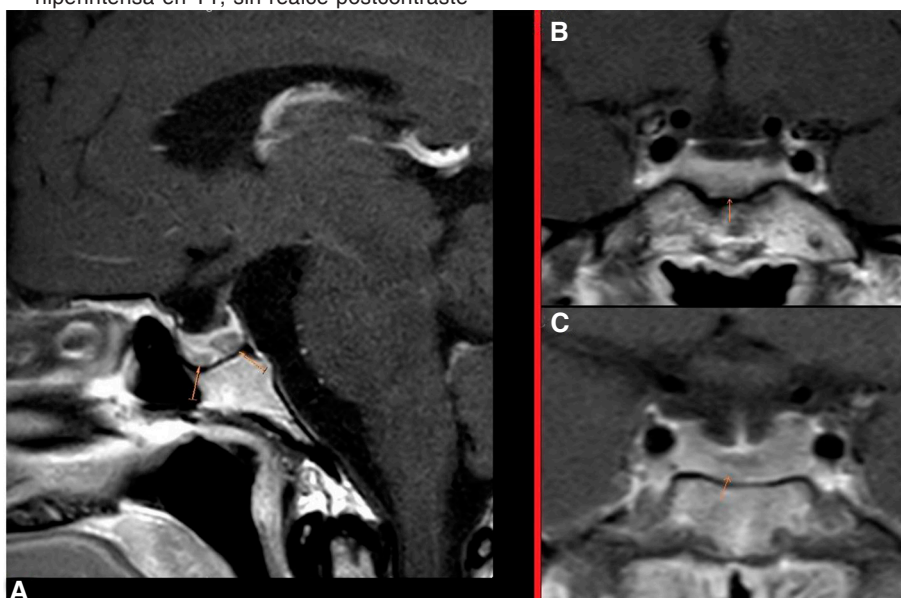
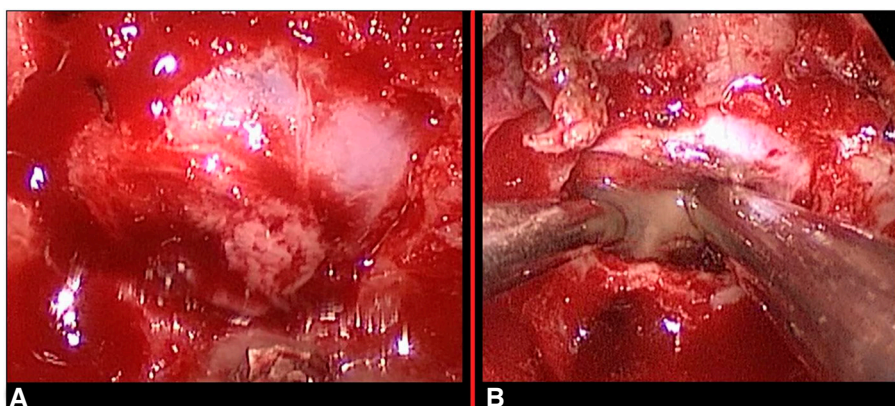


Fig. 2.- Imágenes intraoperatorias de la exéresis por vía transefenoidal de ambas lesiones. A: luego de la apertura dural se evidencia lesión blanco amarillenta friable, típica de adenoma. B: levantando levemente la glándula hacia superior, en la derecha del paciente se evidencia una lesión grisácea de características mucoides, patognomónica de quiste de la bolsa de Rathke



hipercromáticos esféricos con leve anisocariosis. Disposición organoide. PAS: positivo en las células neoplásicas. Se midieron los siguientes marcadores por inmunohistoquímica: p53 negativo; ACTH positivo; TSH, GH, FSH, LH, PRL: negativos; KI 67: 1%. Se llegó al diagnóstico de adenoma corticotropo.

En el examen microscópico de la segunda lesión se evidenció una pared fibrosa de quiste tapizada por monocapa de células cúbicas. Además, se reconocieron grupos de células de aspecto epitelial dispuestas en nidos y células calciformes con material mucoide. La inmunohistoquímica fue positiva para citoqueratina y EMA. Se realizó diagnóstico de quiste de la bolsa de Rathke.

En los exámenes ulteriores, a los 6 meses postoperatorios, se realizó RNM con contraste sin evidenciar lesiones intraselares e indemnidad de glándula pituitaria. Los parámetros de laboratorio se normalizaron: cortisol en saliva < 0.05 ug/dl; ACTH 19 pg/l; cortisol libre urinario 13 ug/24 horas; cortisol plasmático matutino 18.6 ug/dl. La mejoría clínica fue significativa con la desaparición de los estigmas clínicos preoperatorios y un descenso de peso de 40 kilos (previo 108 kg, actual 68 kg)⁸.

Discusión

La presentación sincrónica de un adenoma hipofisario y un QBR es rara⁸. Se cree que podrían presentar un origen embrionario en común. Durante la embriogénesis, en la tercera o cuarta semana del desarrollo, se forma el esbozo de la bolsa de Rathke, el cual deriva del ectodermo primitivo, puntualmente del estomodeo, una invaginación del ectodermo situada en el intestino anterior que dará origen a la boca. La pared anterior y posterior dan origen a los lóbulos anterior e intermedio de la glándula pituitaria. El lumen residual que queda entre ambos lóbulos se denomina hendidura de Rathke. A veces, ésta puede persistir y formar el llamado quiste de la bolsa de Rathke. La bolsa de Rathke se extiende cranealmente para formar el conducto craneofaríngeo. La obliteración de dicho conducto está asociado a la involución de la bolsa. La falla en la obliteración del lumen del conducto resulta en el desarrollo del quiste. Los remanentes del canal craneofaríngeo dan un espectro de distintas lesiones quísticas desde craneofaringiomas hasta los llamados quistes de la bolsa de Rathke⁹. Sin embargo, evidencia reciente indica que la bolsa de Rathke deriva de la cresta neural anterior, inmediatamente anterior a las células de la cresta neural que desarrollarán al hipotálamo y la hipófisis posterior⁴. En la séptima semana de vida, la adenohipofisis primitiva se separa de la cavidad oral. Las células primitivas se diferencian en linajes celulares especializados dedicados a la producción y secreción hormonal. Varias teorías asocian el desarrollo en común que podrían tener el QBR y los AH. Igualmente, se requieren más estudios para determinar si existen hallazgos moleculares subyacentes en la patogénesis común entre los quistes de la bolsa de Rathke y otras lesiones quísticas selares⁴. Pese a ello, la presencia de un AH y un QBR es relativamente infrecuente.

Los QBR suelen presentar diversos tamaños, posiciones variables en la silla turca ya sea intra o supraselares, e intensidad en las diferentes secuencias de la RNM. Muchas veces es difícil realizar el diagnóstico cuando existen lesiones sincrónicas selares junto a un adenoma. Sin embargo, cuando se detecta un quiste que no realza tras la inyección de contraste junto a un adenoma hipofisario, se debe considerar al QBR como un posible diagnóstico. Las lesiones quísticas selares incidentales también pueden atribuirse a craneofaringiomas quísticos, adenomas pituitarios quísticos o hemorrágicos, quistes aracnoideos o quistes de la *pars intermedia*. También es difícil determinar cuando existen dos lesiones selares, cuál de ellas está causando los síntomas. Clásicamente, se sabe que los adenomas secretores de hormonas o funcionantes generalmente suelen presentarse en estadios más tempranos causando síntomas por alteraciones endocrinológicas¹⁰. En cambio, los adenomas no funcionantes usualmente son asintomáticos hasta que crecen lo suficiente como para causar déficit neurológico por compresión local de estructuras neurovasculares adyacentes¹¹. Ésta última característica la comparte con los QBR con extensión supraselar que comprime el quiasma óptico, y cuando esto sucede, es muy difícil de determinar cuál es el causante de la sintomatología del paciente.

Realizamos una revisión bibliográfica del tema de todas las publicaciones indexadas en Medline/Pubmed y la base de datos Cochrane, con los términos: "adenoma hipofisario", "quiste de la bolsa de Rathke", "lesiones selares sincrónicas". Como resultado, solo encontramos 35 comunicaciones en la literatura de QBR y adenomas hipofisarios sincrónicos. Hay una gran variedad de lesiones sincrónicas identificadas junto a adenomas hipofisarios. El término acuñado para esto es "colisión de tumores selares", el cual representa a dos tumores morfológica e histológicamente distintos adyacentes o adheridos entre sí⁴.

Koutourousiou y col. realizaron un trabajo retrospectivo analizando la histología de 548 pacientes operados por adenomas hipofisarios por vía transnasal endoscópica, encontrando solo 8 casos de pacientes con lesiones sincrónicas selares (1.46%), y 2 de los 8 fueron QBR (0.74%). Es importante destacar que, en todos los casos, los adenomas hipofisarios fueron los causantes de la clínica del paciente⁴. En un gran estudio clínico-patológico de 464 casos⁵, la tasa de coincidencia fue del 1.7%. Además, en esta revisión encontraron 13 prolactinomas, 9 adenomas somatotropos, 3 mixtos y 5 no funcionantes, y solo 2 de los 32 casos de adenomas y QBR fueron secretores de ACTH.

Solo Bader y col.¹² describen un caso en donde ambas lesiones, un adenoma somatotropo y un QBR producen síntomas de forma simultánea. En dicho caso, el adenoma era responsable de la acromegalia, y el QBR presentaba extensión supraselar y compresión quiasmática

generando defectos campimétricos. Habitualmente, los adenomas suelen ser los causantes de los síntomas, y el QBR es un hallazgo incidental, como lo es en el caso que presentamos. Solo un tercio de los QBR presenta extensión supraselar, y generalmente tiene tamaño pequeño.

El abordaje de elección para tratar ambas lesiones es el transesfenoidal, ya sea de forma microscópica o endoscópica¹³. Existe una tendencia a preferir el uso de la cirugía endoscópica para tratamiento de adenomas pituitarios incluyendo a tumores de mayor tamaño¹⁴. Aunque la endoscopia puede implicar menor tiempo de internación hospitalaria en comparación con la cirugía microscópica, el grado de resección tumoral total, necesidad de adyuvancia y mortalidad a corto plazo son similares entre una técnica y la otra¹⁵.

Como conclusiones, podemos establecer que la prevalencia de adenomas hipofisario y QBR es extremadamente baja. No existe ningún trabajo al día de la fecha que haya propuesto mecanismos fisiopatológicos y asociaciones entre ambas lesiones.

Ante el hallazgo de un quiste selar que no realza tras la inyección de contraste junto a un adenoma hipofisario, se debe considerar al QBR como un posible diagnóstico.

El abordaje transesfenoidal endoscópico es el *gold standard* para la exéresis de ambas lesiones.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Gittleman H, Ostrom QT, Farah PD, et al. Descriptive epidemiology of pituitary tumors in the United States, 2004-2009. *J Neurosurg* 2014; 121: 527-35.
- Isono M, Kamida T, Kobayashi H, Shimomura T, Matsuyama J. Clinical features of symptomatic Rathke's cleft cyst. *Clin Neurol Neurosurg* 2001; 103: 96-100.
- Aho CJ, Liu C, Zelman V, Couldwell WT, Weiss MH. Surgical outcomes in 118 patients with Rathke cleft cysts. *J Neurosurg* 2005; 102: 189-93.
- Koutourousiou M, Kontogeorgos G, Wesseling P, Grotenhuis AJ, Seretis A. Collision sellar lesions: experience with eight cases and review of the literature. *Pituitary* 2010; 13: 8-17.
- Noh SJ, Ahn JY, Lee KS, Kim SH. Pituitary adenoma and concomitant Rathke's cleft cyst. *Acta Neurochir (Wien)* 2007; 149: 1223-8.
- Sumida M, Migita K, Tominaga A, Iida K, Kurisu K. Concomitant pituitary adenoma and Rathke's cleft cyst. *Neuroradiology* 2001; 43: 755-9.
- Madhok R, Prevedello DM, Gardner P, Carrau RL, Snyderman CH, Kassam AB. Endoscopic endonasal resection of Rathke cleft cysts: clinical outcomes and surgical nuances. *J Neurosurg* 2010; 112: 1333-9.
- Trifanescu R, Ansorge O, Wass JA, Grossman AB, Karavitaki N. Rathke's cleft cysts. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76: 151-60.
- Pojskić M, Zbytek B, Beckford NS, Boop FA, Arnautović Kl. First report of coexistence of two ectopic pituitary tumors: Rathke cleft cyst and silent adrenocorticotrophic hormone adenoma. *World Neurosurg* 2017; 104: 1048.e1-7.
- Goshtasbi K, Lehigh BM, Abouzari M, et al. Endoscopic versus nonendoscopic surgery for resection of pituitary adenomas: a national database study. *J Neurosurg* 2020; 134: 816-24.
- Kobalka PJ, Huntoon K, Becker AP. Neuropathology of pituitary adenomas and sellar lesions. *Neurosurgery* 2021; 88: 900-18.
- Bader LJ, Carter KD, Latchaw RE, Ellis WG, Wexler JA, Watson JC. Simultaneous symptomatic Rathke's cleft cyst and GH secreting pituitary adenoma: a case report. *Pituitary* 2004; 7: 39-44.
- Ajler P, Hem, S, Goldschmidt E, et al. Cirugía transnasal endoscópica para tumores de hipófisis. *Surg Neurol Int* 2012; 3: 389-94.
- Beltrame S, Toscano M, Goldschmidt, E et al. Tratamiento endoscópico de 140 tumores de hipófisis, resultados y complicaciones. *Neurocirugía (Astur)* 2017; 28: 67-74.
- Massa D, Glerean M, Rasmussen J, Altszul M, Fainstein-Day P, Ajler P. Craniopharyngiomas: experience and results. *Neurocirugía (Astur: Engl Ed)* 2021; 32: 105-13.