

ADENOMAS HIPOFISARIOS: ANÁLISIS DE LA CASUÍSTICA DE 10 AÑOS PITUITARY TUMORS: 10 YEARS OF EXPERIENCE

Cecenarro Laura Anahí; Rodrigo Fantón Elica Tatiana; Estario Paula; Papalini Roque Francisco; Estario María Eugenia.

Resumen

Introducción: Los tumores hipofisarios comprenden la cuarta parte de las neoplasias intracraneales y los adenomas son el mayor porcentaje de ellos. Son de naturaleza benigna, pero pueden ser invasivos y producir impacto en la morbi-mortalidad. **Objetivos:** analizar las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de adenomas hipofisarios y crear un registro computarizado para mejorar las estrategias de diagnóstico y seguimiento de estos pacientes. **Metodología:** Se realizó un análisis retrospectivo, descriptivo, de 102 historias clínicas sobre un total de 191 pacientes que concurrieron al servicio de endocrinología desde el año 2003 al 2014. Las variables fueron analizadas mediante las correspondientes estadísticas descriptivas. Se utilizó el programa SPSS 11.5. **Resultados:** El 63% fueron mujeres, y el mayor porcentaje etario entre 25-60 años (74.4%). El 54% correspondió a adenomas no funcionantes, el 28% a prolactinomas, el 11.8% somatotropinomas y el 6.2% corticotropinomas. En todos los tipos el grupo femenino fue mayoritario, excepto en los no funcionantes. De los adenomas no funcionantes el 79% fueron macroadenomas, los prolactinomas el 52% fueron microadenomas y se realizó cirugía en el 37% de ellos. Los somatotropinomas, en el 80% fueron macroadenomas, se operó el 80% de los pacientes y radioterapia al 40%. En los corticotropinomas, tanto micro como macroadenomas se presentaron en igual porcentaje (50%) y todos ellos recibieron tratamiento quirúrgico. **Conclusión:** Los hallazgos coinciden con la literatura en cuanto a frecuencia y edad de presentación de los adenomas. Consideramos valioso la elaboración de un registro que nos permita optimizar el seguimiento y tratamiento de los pacientes, la investigación y divulgación científica.

Abstract

Introduction: Pituitary tumors comprise a quarter of the intracranial neoplasms and the adenomas represent the highest percentage of them. They are benign, but they can be invasive and they have an impact in morbidity and mortality. **Objective:** To analyze the clinical features of pituitary adenomas tumors, and create a computerized registry to improve strategies for diagnosis and monitoring of these patients. **Methods:** A retrospective, descriptive analysis of 102 medical records of a total of 191 patients who attended the endocrinology service from 2003 to 2014. The variables were analyzed by the corresponding descriptive statistics. The SPSS 11.5 was used. **Results:** 63% were women, and (74.4%) had age from 25-60 years. 54% were nonfunctioning adenomas, 28% to prolactinomas, 11.8% and 6.2% somatotropinomas corticotropinomas. In all types the female group was predominant, except nonfunctioning. Of the nonfunctioning adenomas 79% were macroadenomas, pro-

lactinomas 52% were microadenomas and surgery was performed in 37% of them. The somatotropinomas, 80% were macroadenomas, 80% of patients and 40% radiotherapy was operated. In corticotropinomas, both micro and macroadenomas were submitted by the same percentage (50%) and all of them underwent surgery.

Conclusion: *The findings are consistent with the literature in terms of frequency and age of onset of adenomas. We suggest the development of a registry to optimize the monitoring and treatment of patients, research and scientific publication.*

Palabras claves *tumores pituitarios, adenomas hipofisarios, registro de tumores de hipófisis.*

Key words *pituitary tumors, pituitary adenomas, pituitary tumor registry.*

Introducción

Los adenomas hipofisarios son tumores benignos, presentándose clínicamente debido a la hipo o hipersecreción hormonal y / o a los efectos de masa por compromiso de estructuras locales¹. Representan aproximadamente el 15% de las neoplasias intracraneales, siendo el tercer tipo de tumor más frecuente después de los meningiomas y gliomas. Son asociados con problemas complejos de salud, aumento de la morbilidad y mortalidad, por lo que los datos epidemiológicos son fundamentales². Sin embargo, debido a la falta de notificación obligatoria, los datos disponibles son una subestimación de la verdadera prevalencia. El Registro Nacional de Cáncer de Suecia (basada en los pacientes registrados entre 1958 y 1991) informó una incidencia de adenomas de hipófisis de 11 casos/millón de habitantes/año³. El Registro Central de Tumores Cerebrales de los Estados Unidos (CBTRUS 2005-2009) mostró que los adenomas hipofisarios son las terceras neoplasias intracraneales más comunes (14,1%), luego de los meningiomas (35,5%) y los gliomas (15,8%)⁴. El Registro de Tumores Cerebrales de Japón (2012), ubicó a los adenomas hipofisarios también en tercer lugar⁵. Uno de los primeros estudios sobre la prevalencia de los adenomas hipofisarios, en base a muestras de autopsia, fue

publicado por Costello⁶, donde en el 22,5% de autopsias no seleccionadas identificó un adenoma de hipófisis.

En 2004 Ezzat et al.⁷ realizó un meta-análisis de la prevalencia de adenomas hipofisarios según artículos de lengua inglesa, basados en imágenes de alta calidad. Los resultados sugieren amplia prevalencia de los adenomas hipofisarios en los estudios de imágenes de 1% al 40% (con una tasa media estimada de 22,5%). Los macroadenomas se encuentran con menos frecuencia en la población, un promedio de 1 cada 600 personas. Este cálculo se basa en 2 estudios anteriores que publicaron que la prevalencia de macroadenomas era de 0,16% al 0,2%^{8,9}.

Los adenomas hipofisarios llegan a la consulta clínica por los efectos de masa resultantes del compromiso de estructuras locales o por las manifestaciones del exceso o insuficiencia hormonal hipofisaria¹⁰.

Estos adenomas se han clasificado según su funcionalidad, tamaño, histología, inmunomarcación, ultraestructura, etc. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2004) define tres tipos principales de tumor: adenoma hipofisario típico, atípico y carcinoma hipofisario. Los adenomas atípicos presentarían rasgos morfológicos "atípicos" (pleomorfismo nuclear, necrosis, mayor número de mitosis), comportamiento localmente agresivo, Ki67

mayor del 3% y sobreexpresión del p53. Los adenomas sin estas características serían clasificados como típicos. Los carcinomas hipofisarios constituyen el 0,2% de los tumores y se definen por la presencia de diseminación cerebro-medular y/o metástasis sistémicas¹¹. De acuerdo al tamaño, se denominan microadenomas cuando son menores a 10 mm y macroadenomas aquellos con diámetro de 10 mm o más¹².

Según el tipo de células que los originan y las hormonas que secretan se denominan prolactinomas, somatotropinomas, corticotropinomas, gonadotropinomas o tirotropinomas. Los llamados adenomas clínicamente no funcionantes (ANF) se originan en las células gonadotropas en la mayoría de los casos y, si bien por inmunohistoquímica marcan para LH, FSH o sus subunidades, son incapaces de secretar gonadotropinas biológicamente activas. Con excepción de los prolactinomas, la cirugía es la primera opción terapéutica en la mayoría de los tumores. Existen numerosas terapias farmacológicas que ayudan a normalizar la hipersecreción hormonal, a reducir el tamaño o a prevenir la re-expansión tumoral post-cirugía¹³.

Objetivos

General

Analizar las características de los adenomas hipofisarios y crear un registro computarizado que sirva para mejorar las estrategias de diagnóstico y seguimiento de estos pacientes.

Específicos

1. Clasificar al grupo de estudio según sus variables sociodemográficas (género, edad).
2. Caracterizar a los pacientes por funcionalidad y tamaño de los Adenomas Hipofisarios.
3. Describir las características clínicas de cada tipo de tumor.
4. Detallar el tratamiento instaurado en

cada grupo de pacientes.

Metodología

Diseño/ análisis estadístico

Se realizó un análisis retrospectivo, descriptivo, de 102 historias clínicas completas sobre un total de 191 pacientes con diagnóstico de patología hipofisaria y que concurren al servicio de endocrinología desde el 2003 hasta octubre de 2014. Las variables fueron analizadas mediante las correspondientes estadísticas descriptivas (frecuencias relativas, media aritmética y desviación estándar). Se utilizó el programa SPSS^{11.5}.

Variables

A partir de una ficha elaborada en consultorio, se registraron datos sociodemográficos, género (femenino/masculino) y edad en rangos (<25; 25-39; 40-59 y >60). El tipo de tumor (Adenomas Funcionantes y No Funcionantes) fue determinado por la clínica de presentación, perfil hormonal bioquímico y/o estudios anatomopatológicos. El tamaño tumoral fue definido en base a los estudios por imágenes prequirúrgicos, tomografía computarizada (TC) y/o resonancia magnética nuclear (RMN). Los tumores de menos de 10 mm fueron considerados microadenomas y los iguales o mayores a 10 mm se consideraron macroadenomas y se los clasificó de acuerdo a la extensión supraselar según lo propuesto por Hardy¹⁴,¹⁵ en cuatro grados: Grado A, extensión supraselar hasta 10 mm por arriba del plano esfenoidal; Grado B, extensión supraselar entre 10 y 20 mm; Grado C, extensión supraselar entre 20 y 30 mm; y Grado D, extensión supraselar mayor a 30 mm. Dentro de las características clínicas se incluyeron a los siguientes motivos de consulta: cefalea, amenorrea, alteraciones visuales, astenia, disfunción sexual, urgencia y alteraciones en el peso corporal. En cuanto al tratamiento instaurado, se clasificó a cada tipo de tumor según: tratamiento médico

sustitutivo (levotiroxina, hidrocortisona, esteroides sexuales de reemplazo y acetato de desmopresina), tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos y/o análogos de somostatina; tratamiento quirúrgico (abordaje transcraneal o transeptoefenoidal) y tratamiento con radioterapia (convencional y/o acelerador lineal).

Resultados

Variables Sociodemográficas

Distribución global por género: el 63.8% (n: 65) fueron mujeres, predominando en todos los tipos de adenomas, excepto para los ANF donde el 54.5% (n: 30), fueron varones. Con respecto la edad, el 74.4% (n: 76) tuvo entre 25-59 años (con una media de 41 años), el 14.9% (n: 15) menos de 25 años y el 10.6% (n: 11) más de 60 años.

Funcionalidad y Tamaño Tumoral

El 53.92% (n: 55) de los pacientes fueron clasificados como ANF, y de estos, el 79% (n: 43) macroadenomas. El 28% (n: 29) correspondieron a Prolactinomas, subclasificándose en microadenomas el 52% (n: 15). Los Somatotropinomas fueron el 11.8% (n: 12) del total de pacientes y de ellos el 80% (n: 10) macroadenomas. El 6.2% (n: 6) restante, perteneció al grupo de Corticotropinomas y, en este caso, tanto micro como macroadenomas se presentaron en igual porcentaje (50%) (Figuras 1 y 2).

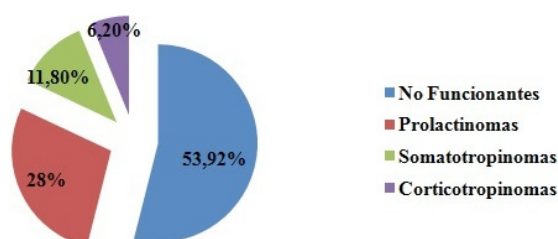


Figura 1: Distribución global según tipo de Adenoma (n: 102)

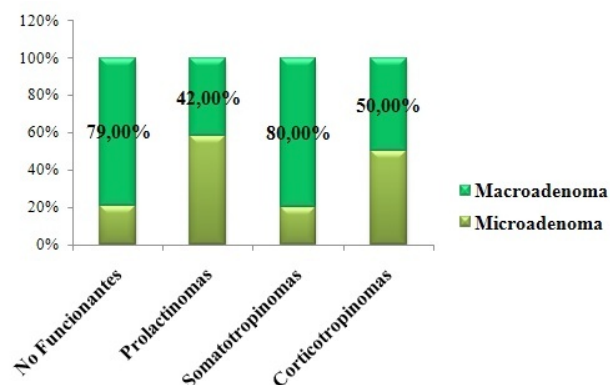


Figura 2: Distribución porcentual según tamaño de Adenomas (n: 102).

Características Clínicas

Adenomas No Funcionantes: El motivo de consulta predominante fueron las alteraciones visuales (41%). Asimismo, durante el interrogatorio, el 63% de los pacientes refirió haber tenido cefaleas, el 29.6% astenia y el 18.5% disfunción sexual.

Prolactinomas: En el 40% de los casos la amenorrea motivó la consulta, más del 60% de los pacientes presentó cefaleas en algún momento del curso clínico y el 22% refirió galactorrea.

Somatotropinomas: El motivo de consulta principal fueron las cefaleas (60%), sin embargo las alteraciones visuales y astenia también fueron referidas por un número importante de pacientes (50%) y agrandamiento acro fue expresado en el 40% sin considerarlos motivo de consulta.

Corticotropinomas: El 66% de los pacientes con enfermedad de Cushing consultó por alteraciones en el peso corporal (aumento). El 50% de ellos refirió alteraciones psiquiátricas de tipo depresivo y, sólo el 16% expresó cefaleas (Tabla 1).

Tratamientos

Del total de pacientes con ANF (n: 55), el 72% (n: 40) recibió tratamiento quirúrgico. De los pacientes operados, el 87.5% (n: 35) correspondía a tumores invasivos (Grados C y D de Hardy). La vía de abor-

SÍNTOMAS	ENF.			
	ANF	PROLACTINOMAS	ACROMEGALIA	CUSHING
	n: 55 (%)	n: 29 (%)	n:11 (%)	n:6 (%)
CEFALEA	29,4	44,4	60	16,6
AMENORREA	9,8	40	0	0
ALT. VISUALES	41	14,8	10	16
ASTENIA	3,9	0	30	0
DISFUNCION				
SEXUAL	5,88	0	0	0
URGENCIA	9,8	0	0	0
ALT. EN PESO	0	0	0	66

TABLA 1: Síntomas que motivaron la consulta en los diferentes tipos de Adenomas Hipofisarios

daje utilizada predominantemente fue la transcraneal (87%), mientras que el abordaje transeptoefenoidal se realizó en los pacientes con microadenomas o los adenomas mínimamente invasivos (Grados A y B de Hardy). La mayoría no presentó ningún tipo de complicación postquirúrgica (60%), la diabetes insípida complicó el 15% de las cirugías (n: 6), siendo en su mayoría de tipo transitoria (n: 4). El tratamiento médico sustitutivo (levotiroxina, hidrocortisona y/o esteroides sexuales) como única opción terapéutica se realizó en el 14.5% de los casos (n: 8), tratándose de pacientes con microadenomas con algún grado de déficit hormonal. La radioterapia se asoció a ambos tratamientos (quirúrgico y médico) en el 11% (n: 6) debido a que estos pacientes presentaron macroadenomas invasivos y/o recidiva tumoral. En un caso, se asoció además de los tratamientos mencionados, radiocirugía con Acelerador Lineal.

Siete de los pacientes del grupo de ANF (12%), no recibió tratamiento de ningún tipo, y fueron sometidos a seguimiento estricto tratándose de microadenomas, sin déficit hormonal ni sintomatología agregada.

Para los Prolactinomas (n: 29), el trata-

miento médico con agonistas dopaminérgicos (Cabergolina) fue el de elección (65%), mientras que la cirugía se realizó en el 35% tratándose de macroadenomas invasivos. En dos casos se asoció además radioterapia convencional, por tratarse de adenomas atípicos, con Ki 67 >3% y recidivados. En los pacientes con Acromegalia (n: 12), se realizó cirugía en el 66% (n: 8). El tratamiento médico (análogos de somatostatina) como única opción se realizó en dos pacientes con contraindicación quirúrgica (insuficiencia cardíaca severa). El Tratamiento combinado (cirugía y radioterapia) se instauró en el 33% de los casos, tratándose de pacientes con recidiva tumoral y/o macroadenomas mayores de 20 mm.

Los pacientes con Enfermedad de Cushing (n: 6) fueron operados en el 100% de los casos. Se utilizó predominantemente la vía transeptoefenoidal (66%). Sólo un paciente presentó complicación postquirúrgica (diabetes insípida permanente). Se asoció radioterapia convencional en dos casos de adenomas atípicos (Ki mayor a 3%, recidiva tumoral) (Figura 3).

Discusión

Para la distribución global por género, en

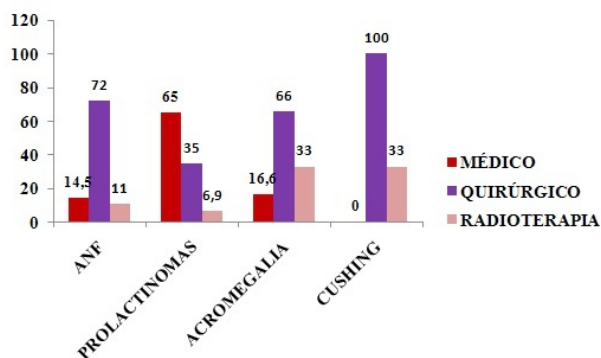


Figura 3: Distribución porcentual del tipo de tratamiento instaurado según el tipo de Adenoma (n: 102)

nuestro trabajo se observó que el 63.8% correspondió a mujeres, predominando en todos los tipos de adenomas, excepto para los ANF. Estos hallazgos se corresponden con los publicados a nivel nacional por Albiero et al.¹³ pero difieren de otros informes internacionales en los que se relata igual frecuencia de sexos para acromegalia y frecuencia significativamente mayor en mujeres que en varones para ANF¹⁶. La razón para esta discrepancia no es evidente, pudiendo depender de diferencias étnicas vinculadas al género o a sesgos dependientes de la mayor propensión de las mujeres a consultar precozmente. Si bien la frecuencia de prolactinomas es mayor en mujeres, esta frecuencia es similar para ambos sexos a partir de la sexta década de la vida¹⁷. Con respecto a la edad, el 74.4% tuvo entre 25-59 años con una media de 41 años, estos hallazgos pueden extrapolarse a recientes estudios poblacionales que mostraron que la mayor frecuencia de adenomas de hipófisis es entre los 40 y 60 años de edad¹⁸.

En nuestra serie de pacientes el 53.92% corresponde a ANF, y de estos, el 79% macroadenomas. Los pacientes con ANF no tienen síntomas relacionados con exceso hormonal, excepto para la hiperprolactinemia leve en algunos casos, que sería resultante de una compresión del tallo hipofisario, lo que lleva a la inhibición del transporte de dopamina. Debido a la au-

sencia de los síntomas, los adenomas no funcionantes son generalmente de gran tamaño al diagnóstico. Sin embargo, debido a una frecuencia mayor de evaluaciones radiológicas por otras causas, los adenomas hipofisarios son detectados con mayor asiduidad que en el pasado. La mayoría de estos hallazgos incidentales son adenomas no funcionantes¹⁹.

El 28% de nuestros pacientes corresponde a Prolactinomas, subclasificándose a su vez en microadenomas el 52%. Los Somatotropinomas fueron el 11.8% del total de pacientes y de ellos el 80% macroadenomas. Drange et al.¹⁶ en su registro de tumores hipofisarios en USA, también coincide en el mayor porcentaje de macroadenomas para los ANF (77.5%), somatotropinomas (84%), mientras que para los prolactinomas no hubo diferencias entre macro y microadenomas (50%).

El 6.2% restante, corresponde a Corticotropinomas y tanto micro como macroadenomas se presentaron en igual porcentaje (50%). Estos hallazgos difieren con las publicaciones médicas donde los microadenomas se presentan en la mayor parte de los casos²⁰, pudiendo deberse esto a que se trata de una institución pública que es centro de derivación neuroquirúrgica.

En cuanto a la presentación clínica, para los ANF y somatotropinomas predominaron los síntomas de compresión local (alteraciones visuales y cefaleas). Las alteraciones visuales, generalmente se caracterizan por déficit campimétrico, el cual en la mayoría de los casos, sigue un patrón de hemianopsia bitemporal²². La cefalea es otro signo que frecuentemente se presenta en estos casos y es secundaria a la distensión de las envolturas meníngicas de la región selar²³. Las pacientes con prolactinomas consultaron por amenorrea y galactorrea. En los hombres predomina el hipogonadismo y síntomas compresivos asociados a tumores de mayor tamaño y a niveles de prolactina más elevados²¹.

En los pacientes con enfermedad de Cus-

hing la consulta por aumento de peso fue predominante. Según distintos autores, la obesidad es manifestada hasta en el 75% de los pacientes y las alteraciones psiquiátricas (desde depresión a excitación psicomotriz) en un 40%²⁴.

El tratamiento quirúrgico está indicado como primera elección en todos los pacientes con evidencia de tumores hipofisarios. La excepción clásica son los prolactinomas, cuyo tratamiento de primera línea son los agonistas dopaminérgicos (AD). En nuestra serie de pacientes, se optó por cirugía en la mayoría de pacientes con ANF y acromegalia y en el 100% de los pacientes con enfermedad de Cushing. Para los prolactinomas, la indicación primaria fue el tratamiento con AD y se asoció cirugía a los pacientes con compromiso de las estructuras ópticas.

Conclusión

Los hallazgos de este análisis coinciden con los reportados en la literatura en cuanto a frecuencia y edad de presentación de los adenomas. La distribución por género en todos los casos fue mayoritaria en mujeres como se describe a nivel mundial, excepto por el grupo de adenomas no funcionantes. Es de resaltar que en la serie de pacientes con enfermedad de Cushing no existen diferencias entre micro y macroadenomas. Las presentaciones clínicas de los distintos tipos de adenomas concuerdan con las publicaciones científicas y el tratamiento instaurado siguió los lineamientos generales, adaptándose a las particularidades de cada caso. Esto expresa la importancia del manejo interdisciplinario de la patología sellar que requiere la unificación de criterios médicos destinados a garantizar la mejor calidad de vida para los pacientes. Consideramos sumamente valioso la elaboración de este registro digital ya que nos permite acumular la información en forma prospectiva optimizando el seguimiento y tratamiento de las personas con adenomas hipofisarios, como también facilitar la investigación y divulgación científica.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de Interés.

Bibliografía

1. Aflorei E, korbonits M. Epidemiology and etio-pathogenesis of pituitary adenomas. *J Neurooncol* 2014; 117:379–394.
2. Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV, Sebo TJ, Kovacs KT, et al. Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. *Neurosurgery* 2006; 59(2):341–353.
3. Nilsson B, Gustavasson-Kadaka E, Bengtsson BA, Jonsson B. Pituitary adenomas in Sweden between 1958 and 1991: incidence, survival, and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(4):1420–1425.
4. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005–2009. *Neuro Oncol* 2012; 14(5):1–49.
5. Shibui S. The present status and trend of brain tumors based on the data of the Brain Tumor Registry of Japan. *Brain Nerve* 2012; 64(3):286–290.
6. Costello RT. Subclinical adenoma of the pituitary gland. *Am J Pathol* 1936; 12(2):205–216.
7. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004; 101(3):613–619.
8. Nammour GM, Ybarra J, Naheedy MH, Romeo JH, Aron DC. Incidental pituitary macroadenoma: a population-based study. *Am J Med Sci* 1997; 314(5):287–291.
9. Yue NC, Longstreth WT Jr, Elster AD, Jungreis CA, O'Leary DH, et al. Clinically serious abnormalities found incidentally at MR imaging of the brain: data from the Cardiovascular Health Study. *Radiology* 1997; 202(1):41–46.
10. Vance ML. Hypopituitarism. *N Engl J Med* 1994; 330:1651–1662.
11. WHO: Tumours of the pituitary gland. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Edited by DeLellis RA LR, Heitz PU, Eng Ch 2004; 9-47
12. Saeger W, K Lu"decke D, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe H, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 203–216.
13. Albiero C et al. Análisis de un registro de Adenomas Pituitarios. *MEDICINA Buenos Aires* 2010; 70: 415-420.
14. Mohr G, Hardy J, Comtois R, Beauregard H. Surgical management of giant pituitary adenomas. *Can J Neurol Sci* 1990; 17: 62–6.
15. Zhang X, Fei Z, Zhang J, Fu L, Zhang Z, et al. Management of nonfunctioning pituitary adenomas with suprasellar extensions by transphenoidal microsurgery. *Surg Neurol*