

**BIOLOGÍA, CLÍNICA Y ABORDAJE
TERAPÉUTICO DE ADENOMAS
HIPOFISARIOS.**

**BIOLOGY, CLINICAL AND THERAPEUTIC
APPROACH OF PITUITARY ADENOMAS.**

Trabajo De Fin De Grado

Paola Martín Cabrera

Tutorizado por Ricardo Reyes Rodríguez.

Grado en Biología. Julio 2018

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mi tutor Ricardo Reyes Rodríguez por su dedicación, su constante orientación, valiosos comentarios y ayuda a lo largo de éste trabajo de fin de grado.

INDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVO	8
MATERIAL Y MÉTODOS.	9
CLASIFICACIÓN DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS	9
Clasificación según el tamaño	9
Clasificación de hardy	10
Clasificación de knosp.....	10
Clasificación clínica-hormonal/clínica-funcional.....	11
ADENOMAS FUNCIONANTES	14
Prolactinomas.....	14
Adenomas somatotropos	14
Adenomas corticotropos.....	15
Adenomas tirotropos	15
Adenomas plurihormonales	15
ADENOMAS NO FUNCIONANTES, SILENTES O NULOS	16
Adenomas gonadotropos	16
Adenomas no funcionantes no gonadotropos	16
Adenomas nulos o silentes.....	16
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	17
Métodos diagnósticos por imagen	17
Métodos de diagnóstico analítico	19
ABORDAJE TERAPÉUTICO	21
PROLACTINOMAS	25
TIPOS DE PROLACTINOMAS	26
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	26
Pruebas de imagen	27
ABORDAJE TERAPÉUTICO	27
Fármacos	27
Cirugía y radioterapia	28
CONCLUSIONES.....	29
CONCLUSIONS	29
BIBLIOGRAFÍA.....	30
ANEXO I.....	33

RESUMEN

Los adenomas hipofisarios son tumores benignos localizados en la silla turca que constituyen el tumor más frecuente en la hipófisis. Producidos a partir de células secretoras de hormonas de la adenohipófisis, presentan una enorme heterogeneidad morfológica y funcional. Su etiología es desconocida en la mayoría de los casos, siendo un pequeño porcentaje de estos de origen familiar. Se clasifican en función de diferentes criterios, existiendo numerosos sistemas de clasificación, de los cuales el más utilizado en la práctica clínica es el sistema de clasificación clínica-funcional. Este sistema se basa tanto en las características anatomopatológicas e inmunohistoquímicas del tumor como en la clínica que presenta el paciente. El diagnóstico de estos tumores se realiza de manera diferencial usando tanto técnicas de imagen, como la resonancia magnética nuclear y la tomografía axial computarizada, como técnicas analíticas de determinación de los perfiles hormonales. Actualmente, el abordaje terapéutico de estas neoplasias se realiza mediante cirugía por vía transesfenoidal, con o sin radioterapia, y mediante farmacoterapia. La elección de estos tratamientos como primera opción terapéutica y la aplicación de los mismos de forma individual o combinada, dependerá de las características y clínica del paciente, así como de las características del tumor.

ABSTRACT

Pituitary adenomas are benign tumors located in the sella turcica that are the most frequent tumor in the pituitary gland. Produced from hormone producing cells of the pituitary, they present a huge morphological and functional heterogeneity. Its etiology is unknown in most cases, being a small percentage of these of family origin. They are classified according to different criteria, existing numerous classification systems. The most used in clinical practice is the clinical-functional system. This system is based on the anatomopathological and immunohistochemical characteristics of the tumor as well as on the clinical presentation. The diagnosis of these tumors is made differentially using both imaging techniques, such as nuclear magnetic resonance and computerized axial tomography, as techniques of analytical determination of the hormonal profiles. Currently, the therapeutic approach to these neoplasms is performed by transsphenoidal surgery, with or without radiotherapy, and pharmacotherapy. The choice of these treatments as the first therapeutic option and the application of them individually or in combination, will depend on the characteristics and clinic of the patient, as well as on the characteristics of the tumor.

INTRODUCCIÓN

La hipófisis, glándula principal del sistema endocrino, consta anatómicamente de la hipófisis anterior o adenohipófisis y la hipófisis posterior o neurohipófisis. La hipófisis anterior se desarrolla a partir de una evaginación del estomodeo o epitelio bucal primitivo, la bolsa de Rathke, mientras que la hipófisis posterior se desarrolla a partir de una evaginación de la base del diencéfalo en la región del hipotálamo.

La hipófisis adulta pesa alrededor de 0,6g. Se encuentra rodeada por duramadre y contenida en la silla turca, una concavidad ósea de la porción superior del hueso esfenoides localizada en la base del cráneo y que forma el delgado techo del seno esfenoidal. Por tanto, la silla turca protege los márgenes hipofisarios anterior, posterior e inferior. Las paredes laterales formadas por tejido óseo limitan con los senos cavernosos y en la zona superior, el techo de la duramadre protege a la glándula de la compresión ejercida por la presión fluctuante del líquido cefalorraquídeo (LCR) (Sánchez-Medina, 2017).

La adenohipófisis sintetiza y libera siete hormonas de naturaleza peptídica, así como otros péptidos reguladores (Hyde *et al.*, 1991; Lam *et al.*, 1989; Bello *et al.*, 1992, 1993), mientras que son dos, las hormonas principales sintetizadas a nivel hipotalámico y liberadas a nivel de la neurohipófisis. Las hormonas de la adenohipófisis intervienen en el control de las funciones metabólicas de todo el organismo. Así, la hormona de crecimiento (GH) estimula el crecimiento mediante su acción sobre la síntesis de proteínas, la proliferación y la diferenciación celular. La corticotropina (ACTH) controla la secreción de algunas hormonas cortico-suprarrenales que a su vez afectan al metabolismo de los hidratos de carbono, las proteínas y los lípidos. La hormona estimulante del tiroides, tirotropina (TSH) controla la síntesis y secreción de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) por la glándula tiroides. Estas hormonas, T3 y T4, regulan gran parte de las reacciones metabólicas que tienen lugar en el organismo. La prolactina (PRL) estimula el desarrollo de las glándulas mamarias y la producción de leche durante la lactancia. Por último, dos hormonas gonadotrópicas distintas, la hormona folículoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante, (LH) controlan los procesos de gametogénesis en el ovario y el testículo, así como su actividad hormonal.

El origen epitelial de la adenohipófisis hace que sus células, que mantienen la capacidad de proliferación en el estado adulto (Tanuguchi *et al.*, 2000, 2001; Reyes *et al.*, 2008), sean susceptibles de sufrir transformación neoplásica dando lugar a diferentes tipos de tumores.

Los tumores hipofisarios son neoplasias localizadas en la silla turca, la mayoría de ellos se corresponden con tumores benignos clasificados como adenomas desde el punto de vista anatomopatológico, mientras que una pequeña parte se corresponden con tumores malignos denominados adenocarcinomas (WHO, 2004). En este trabajo nos centraremos únicamente en los tumores benignos de hipófisis denominados adenomas hipofisarios (AH), los cuales se definen como expansiones clonales de células adenohipofisarias y constituyen aproximadamente entre un 10 y un 15% de los tumores intracraneales (Niveiro-de Jaime *et al.*, 2003).

Los estudios post-mortem de AH han revelado que las neoplasias en la hipófisis ocurren con una frecuencia variable en la población, oscilando su incidencia entre un 1 y un 35%. La aparición de estos tumores parece estar ligada a la edad, ya que aproximadamente entre el 3 y el 8% de los adenomas son diagnosticados antes de los 20 años, mientras que un 30% de ellos, se diagnostica en individuos con edades comprendidas entre los 50 y los 60 años (Vidal *et al.*, 2003). Además, existe un porcentaje de AH que no son diagnosticados al no dar lugar a ningún tipo de clínica (síntomas y signos en el paciente), ni provocar cambios en el organismo.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó en el año 2004 (WHO, 2004) una clasificación de los tumores hipofisarios atendiendo principalmente a las características histológicas, inmunohistoquímicas y ultraestructurales, definiendo de manera general tres tipos diferentes de tumores: AH típicos, AH atípicos y adenocarcinomas hipofisarios. Sin embargo, las diferencias entre adenomas “típicos” y “atípicos” no quedan claramente establecidas (WHO, 2004). Los AH atípicos se definen como aquellos que presentan rasgos morfológicos atípicos, es decir, poco frecuentes en un adenoma o tumor benigno como son pleomorfismo nuclear, necrosis, mayor número de mitosis y un comportamiento localmente agresivo con porcentajes de Ki-67, un marcador de proliferación celular, superior al 5%. Los adenomas sin estas características son los clasificados como típicos.

Por otro lado, los adenocarcinomas hipofisarios, se definen como tumores malignos los cuales constituyen el 0,2% de los tumores hipofisarios y se caracterizan por infiltrar los tejidos vecinos dando lugar a metástasis loco-regionales cerebro-medulares y, metástasis sistémicas (Vidal *et al.*, 2003). En cualquier caso, de los diferentes sistemas de clasificación que se manejan actualmente, el más extendido y utilizado, por ser el más específico, es el sistema de clasificación clínica-hormonal o clínica-funcional, que se basa en la clínica del paciente además de en las características anatomopatológicas e

inmunohistoquímicas del tumor. Estas características permiten definir el tipo celular y la hormona producida por el tumor, así como establecer una correlación con la clínica que presenta el individuo. Según estos criterios se distinguen los siguientes AH: adenomas somatotropos (productores de GH), prolactinomas (productores de PRL), adenomas tirotrópos (productores de TSH), adenomas corticotropos (productores de ACTH) y adenomas gonadotropos (productores de gonadotropinas, FSH y LH (Niveiro-de Jaime *et al.*, 2003). Además de estos adenomas, denominados clínicamente adenomas funcionantes y que constituyen el 65% de los AH, existen otros adenomas, denominados clínicamente no funcionantes. Los adenomas no funcionantes o silentes (NFPA) constituyen aproximadamente el 35% de los AH. Aproximadamente el 75% de los NFPA derivan de células gonadotropas y por tanto se denominan gonadotropos silentes, siendo el 25% restante derivados del resto de los tipos celulares secretores, somatotropos silentes, tirotrópos silentes, corticotropos silentes y prolactinomas silentes (Balcázar-Hernández *et al.*, 2017).

Los NFPA son relativamente infrecuentes y la mayoría son de naturaleza no invasiva permaneciendo dentro de la silla turca y manteniendo un crecimiento lento o estacionario (Balcázar-Hernández *et al.*, 2017).

En contraposición, también se han identificado adenomas plurihormonales, los cuales presentan inmunorreactividad para más de una hormona. Se han observado varias combinaciones, aunque las más frecuentes son las asociaciones de GH y PRL, o de estas dos hormonas con hormonas glicoprotéicas, TSH, FSH y LH, las cuales se han observado principalmente en adenomas somatotropos. Otras combinaciones son menos habituales como por ejemplo la presencia de PRL y TSH (Niveiro-de Jaime *et al.*, 2003).

Desde el punto de vista de la tumorigénesis, se ha visto que el oncogen GSP (gen de la subunidad α de la proteína G estimuladora) es uno de los genes con mayor peso en el proceso de formación de adenomas en la hipófisis. No obstante, se han caracterizado otros oncogenes y genes supresores de tumores, entre ellos, MEN1, p53 y PRKAR1A, cuya participación en el proceso de génesis tumoral ha sido igualmente demostrada. De forma ocasional, en torno al 5% de los casos, los AH pueden presentarse en un contexto de enfermedad familiar. Los síndromes clínicos asociados a este tipo de tumores son la neoplasia endocrina múltiple tipo I (NEM-1), el complejo de Carney y los adenomas pituitarios familiares aislados (FIPA) (Vidal *et al.*, 2003; Caimari y Korbonits, 2016).

La mayoría de los tumores hipofisarios se tratan mediante cirugía como primera opción terapéutica, a excepción de los prolactinomas. La intervención quirúrgica se complementa con un tratamiento postquirúrgico que impide la re-expansión o reaparición del tumor. Como opción terapéutica alternativa al tratamiento quirúrgico, se utiliza el tratamiento farmacológico que ayuda a controlar la secreción hormonal y a reducir el tamaño tumoral en muchos de los casos (Balcázar-Hernández *et al.*, 2017).

La cirugía se aplica sobre todo en tumores que presentan efecto masa, es decir, tumores que por su tamaño producen compresión de las estructuras anatómicas vecinas lo que puede provocar apoplejía hipofisaria, o en aquellos que no responden al tratamiento farmacológico. También se aplica a individuos que presentan la enfermedad de Cushing, donde la secreción de cortisol es más alta de lo normal.

La farmacoterapia es la primera opción terapéutica para el tratamiento de los prolactinomas, ya que es el único caso en el que se dispone de fármacos que reducen el tamaño tumoral, inhiben la secreción de PRL y cuyo efecto se mantiene en el tiempo. En los otros tipos de AH productores de GH, ACTH, TSH, y FSH/LH, el uso de fármacos es siempre la segunda opción terapéutica en aquellos casos en los que la cirugía no consigue una curación definitiva (Becker, 2013). En los últimos años, se han realizado importantes avances en el tratamiento de los prolactinomas y adenomas productores de GH, mediante el uso de nuevos fármacos antagonistas de los receptores D2 de dopamina (DA) y de somatostatina. Otra de las opciones terapéuticas es el uso de la radioterapia (RT). Este método es utilizado actualmente en tumores parcialmente resecados, en tumores no controlados con tratamiento farmacológico, y en determinados casos, como tratamiento neoadyuvante, es decir previo a la cirugía (Niveiro-de Jaime *et al.*, 2003; Balcázar-Hernández *et al.*, 2017).

OBJETIVO

En este trabajo se ha planteado como objetivo principal una revisión sobre el estado actual de conocimiento de los AH, las posibles causas de su patogénesis, los distintos sistemas de clasificación que se manejan en clínica, las técnicas y métodos empleados para su diagnóstico y los diferentes abordajes terapéuticos para su manejo y tratamiento. La memoria se ha estructurado en dos partes, una que abordará de forma general los AH (origen, clasificación, diagnóstico y tratamiento), y otra que abordará la fisiopatología, clínica y tratamiento de los prolactinomas, por ser éste, el tipo de adenoma que presenta mayor incidencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

La información utilizada para la realización de este trabajo se ha mediante búsqueda bibliográfica de diferentes artículos científicos, los cuales se encuentran disponibles en la sección de bibliografía. Para dicha búsqueda han sido empleados diferentes buscadores como PUBMED, Google Academics y SCOPUS. A su vez se han usado diferentes palabras o combinación de palabras clave para acotar la búsqueda de artículos como: Adenomas hipofisarios, prolactinomas, hiperprolactinemia, clasificación adenomas hipofisarios, diagnóstico adenomas hipofisarios y tratamiento adenomas hipofisarios.

CLASIFICACIÓN DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS

Existen múltiples sistemas para la clasificación de los AH. Estos, son de utilidad principalmente para los clínicos, endocrinólogos y neurocirujanos, ya que les permite interpretar y catalogar de forma bastante precisa la lesión en cada uno de los pacientes de una manera simplificada. De los sistemas de clasificación existentes, los más frecuentes son:

Clasificación según el tamaño

Según su dimensión los AH en la resonancia magnética (RM) se clasifican en (Fig. 1):

Microadenomas: adenomas de tamaño inferior a 10 milímetros de diámetro.

Macroadenomas: adenomas de tamaño superior a 10 milímetros de diámetro.

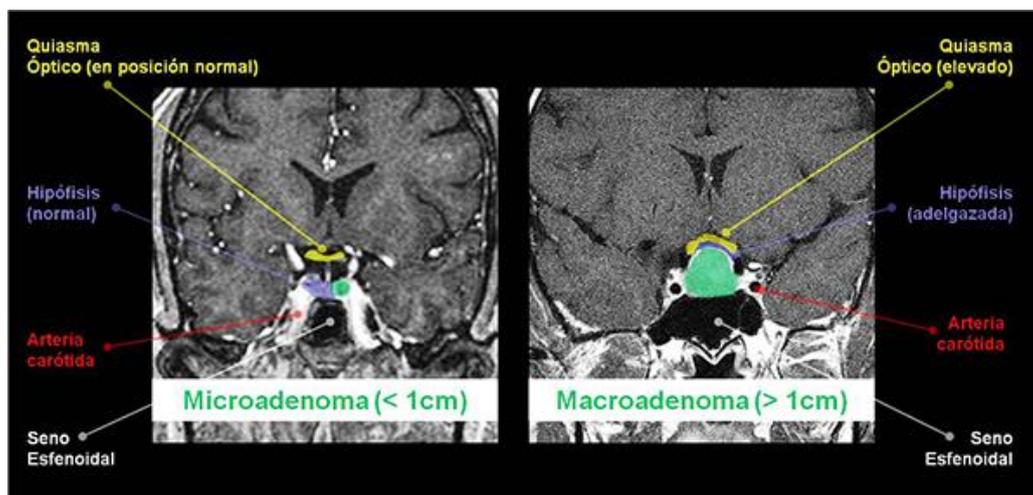


Fig. 1. Imágenes de RM en sección coronal que muestran los dos tipos diferentes de AH en función del tamaño. Imagen tomada de <http://www.tumoresdehipofisis.com/tipos-de-tumores-de-hipofisis/adenoma-de-hipofisis>

Clasificación de Hardy

Según el grado de invasividad local, los AH se clasifican en (Fig. 2):

- 0: Apariencia hipofisaria normal (microadenoma)
- I: Microadenoma limitado a la silla turca
- II: Macroadenoma limitado a la silla turca
- III: Macroadenoma con invasión localizada de la silla turca
- IV: Macroadenoma con invasión difusa de la silla turca

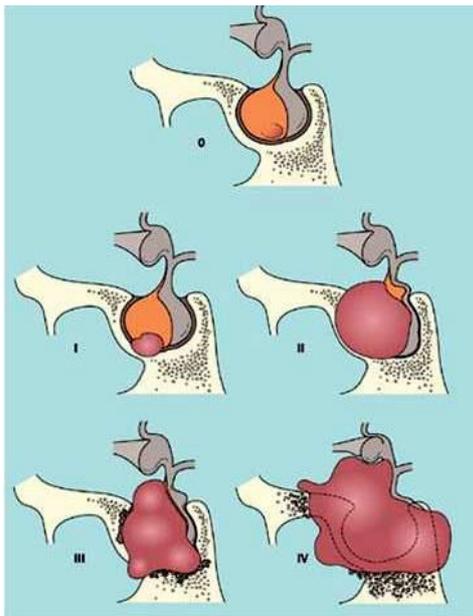


Fig. 2. Representación esquemática en visión sagital, que muestra los diferentes grados de invasividad local según la clasificación de Hardy de los adenomas hipofisarios. Imagen tomada de

<http://www.tumoresdehipofisis.com/tipos-de-tumores-de-hipofisis/adenoma-de-hipofisis>

Clasificación de Knosp

Según el grado de invasión del adenoma en el seno cavernoso, los AH se clasifican en (Fig. 3):

Grado 0: el tumor no invade el seno cavernoso. Todas las estructuras anatómicas intracavernosas están preservadas. El tumor no sobrepasa la línea tangencial que une la pared medial de la arteria carótida interna supracavernosa con la carótida interna intracavernosa.

Grado 1: el tumor sobrepasa la tangente medial (definida como la línea que une los dos bordes mediales de la carótida supra e intracavernosa) pero no sobrepasa la línea tangencial que une los dos centros de la carótida supra e intracavernosa.

Grado 2: Se caracteriza porque el tumor se extiende sin sobrepasar la tangente que une los dos bordes laterales de la carótida supra e intracavernosa.

Grado 3: el tumor se extiende lateralmente sobrepasando la línea tangencial lateral que une la porción carotídea supracavernosa con la intracavernosa.

Grado 4: se caracteriza porque la carótida está totalmente englobada por el tumor.

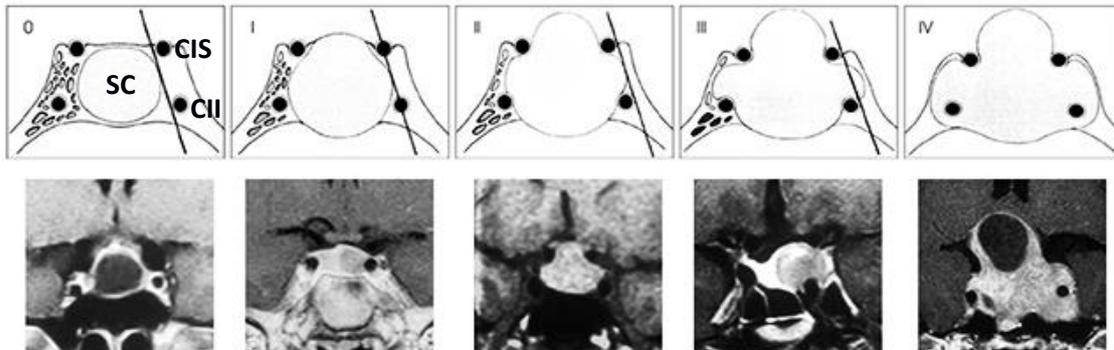


Fig. 3. Representación esquemática y real, en RM, en secciones coronales que muestra los diferentes grados de invasión del seno cavernoso (SC) según la clasificación de Knops de los AH. Imagen tomada de <http://www.tumoresdehipofisis.com/tipos-de-tumores-de-hipofisis/adenoma-de-hipofisis> CIS: Arteria carótida interna supracavernosa. CII: Arteria carótida interna intracavernosa

Clasificación clínica-hormonal/clínica-funcional

Según este sistema, existen dos grupos bien diferenciados de AH (Tablas 1 y 2). En el primer grupo (65%) encontramos aquellos adenomas que por sus características producen secreción excesiva de alguna hormona específica con determinada actividad y que producen, por ello, una manifestación clínica característica. A este grupo se lo conoce como adenomas funcionantes. En el segundo grupo (35%) encontramos aquellos adenomas que no producen secreción excesiva de alguna hormona activa. A este grupo se lo conoce como adenomas no funcionantes.

TIPO DE ADENOMA	PRESENTACIÓN CLÍNICA	PREVALENCIA CLÍNICA APROXIMADA
FUNCIONANTES		65%
Lactotropo (PRL)	<ul style="list-style-type: none"> • Mujeres: Galactorrea, Amenorrea e infertilidad. • Hombres: impotencia e infertilidad 	30%
Somatotropo (GH)	<ul style="list-style-type: none"> • Acromegalia • Gigantismo 	20%
Corticotropo (ACTH)	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Cushing 	10%
Mixto (GH/PRL)	<ul style="list-style-type: none"> • Acromegalia • Hiperprolactinemia 	5%
Tirotropo (TSH)	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertiroidismo 	1%
NO FUNCIONANTES	<ul style="list-style-type: none"> • Efecto masa 	35%

Tabla. 1. Clasificación clínica-hormonal/clínica-funcional de los AH, forma de presentación clínica y prevalencia en la población general. Tomado de <http://www.tumoresdehipofisis.com/tipos-de-tumores-de-hipofisis/adenoma-de-hipofisis>

Con la técnica clásica histológica (hematoxilina-eosina) se pueden apreciar distintos tipos de células (acidófilas, basófilas o cromóforas) dependiendo del tipo de adenoma que se esté analizando. Además, lo característico es una pérdida del patrón en cordones celulares, típico de la hipófisis. Así, inicialmente se clasificaban los adenomas como acidófilos, basófilos o cromóforos. En la actualidad, solamente con la histología convencional no es suficiente, y el diagnóstico final del tipo de adenoma debe establecerse mediante análisis inmunohistoquímico. La inmunohistoquímica permite identificar el tipo de célula que da origen al adenoma. Así, si un determinado adenoma sintetiza, por ejemplo, GH; la inmunohistoquímica permitirá identificarlo con gran precisión y estaremos ante la presencia de un adenoma productor de GH (acromegalia/gigantismo). El análisis inmunohistoquímico es imprescindible tras la resección quirúrgica de un tumor de hipófisis por dos motivos, definir el tipo de adenoma, y determinar el tratamiento en caso de que no se logre la curación definitiva con la cirugía.

TIPO DE ADENOMA		EXPRESIÓN INMUNOQUÍMICA	CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS	PRESENTACIÓN CLÍNICA	*
FUNCIONANTES					
LACTOTROPO	Adenoma secretor de PRL densamente granulado	Prolactina (PRL)	Acidófilo	Hiperprolactinemia	0,3%
	Adenoma secretor de PRL escasamente granulado	Prolactina (PRL)	Cromóforo, células elongadas	Hiperprolactinemia	8,9%
SOMATOTROPO	Adenoma secretor de GH densamente granulado	Hormona de crecimiento (GH)	Acidófilo	Acromegalia	9,2%
	Adenoma secretor de GH escasamente granulado	Hormona de crecimiento (GH)	Acidófilo débil	Acromegalia	6,3%
CORTICOTROPO	Adenoma secretor de ACTH densamente granulado	Corticotropina (ACTH)	Basófilo, PAS +++	Enfermedad de Cushing	6,1%
	Adenoma secretor de ACTH escasamente granulado	Corticotropina (ACTH)	Cromóforo o levemente basófilo, PAS +	Enfermedad de Cushing	3,5%
	Adenoma de células de Crook	Corticotropina (ACTH)	Anillos hialinos cotisólicos	Enfermedad de Cushing	0,03%
MIXTO	Adenoma mixto bicelular secretor de GH/PRL	GH/PRL	Acidófilo	Acromegalia con hiperprolactinemia	5,2%
	Adenoma mamosomatotrofo	GH/PRL	Acidófilo	Acromegalia con hiperprolactinemia	1,1%
	Adenoma acidófilo stem cell	GH/PRL	Acidófilo	Hiperprolactinemia a menudo acromegalia leve	0,2%
TIROTROPO	Adenoma secretor de TSH	Tirotropina (TSH)	Cromóforo, PAS ++	Hipertiroidismo	1,5%
NO FUNCIONANTES					
GONADOTROPO	Adenoma secretor de FSH/LH	LH, FSH y subunidades LH/FSH	Cromóforo	Inactivo	25,2%
ADENOMA NULO	Adenoma de células nulas	-	Cromóforo	Inactivo	19,8%
	Adenoma de células nulas, variante oncócica	-	Acidófilo con muchas mitocondrias	Inactivo	5,8%
NO GONADOTROPO SILENTE	Adenoma plurihormonal	Combinación de PRL, GH, ACTH, TSH, FSH, LH biológicamente inactivas	Pueden ser acidófilos, basófilos o cromóforos		1,3%
	Adenoma silente secretor de ACTH tipo 1	ACTH sin actividad	Cromóforo o levemente basófilo, PAS +	Inactivo	1,1%
	Adenoma silente secretor de ACTH tipo 2	ACTH sin actividad	Cromóforo o levemente basófilo, PAS +	Inactivo	4,4%

**Tabla. 2. Tabla que resume las características inmunoquímicas, histológicas y clínicas de los diferentes tipos de AH según la clasificación clínica-funcional. Tomado de <http://www.tumoresdehipofisis.com/tipos-de-tumores-de-hipofisis/adenoma-de-hipofisis>
*Prevalencia en muestras analizadas: Collection in the German Registry of Pituitary Adenomas of the years 1996–2005.**

Además, la inmunohistoquímica permite asimismo identificar en los AH algunos marcadores de actividad celular indicativos de, actividad proliferativa como el Ki-67 y, otros como el p53 que permiten predecir el comportamiento del adenoma.

Siguiendo la clasificación clínica-hormonal, se describen a continuación las características más relevantes de cada uno de los tipos de adenomas.

ADENOMAS FUNCIONANTES

Prolactinomas

Este tipo de adenoma es el más frecuente en la hipófisis, constituyendo el 30% de todos los AH. Mientras que en los microprolactinomas la relación mujeres:hombres es de 20:1, en los macroprolactinomas es aproximadamente equivalente. Además, el tamaño de los macroadenomas suele ser superior en hombres, siendo más invasivos y con signos histopatológicos de crecimiento más rápido (Glezer y Bronstein, 2015; Sánchez-Medina, 2017). La hipersecreción de PRL por este tipo de tumores provoca en mujeres el síndrome de amenorrea-galactorrea, y en hombres una pérdida de la libido sexual. Este tipo de adenoma es raramente invasivo y suele presentarse en mujeres jóvenes. Histológicamente suelen presentar una cápsula de tejido conjuntivo que separa el tejido hipofisario tumoral del tejido sano adyacente. A nivel ultraestructural se observa que sus células presentan abundante retículo endoplasmático rugoso, un complejo de Golgi bien desarrollado y, en general, escasos gránulos de secreción. El prolactinoma es el tipo de adenoma más frecuente observado en la neoplasia maligna múltiple. Entre un 15 y un 20% de los casos, el tumor es la primera manifestación de la enfermedad (Glezer y Bronstein, 2015).

Adenomas somatotropos

Este tipo de adenoma constituye entre el 10 y el 15% de todos los AH. La hipersecreción de GH, puede provocar acromegalia en adultos y gigantismo en niños, de hecho, el 95% de los casos de acromegalia diagnosticados son consecuencia de la presencia de un adenoma productor de GH. Suelen diagnosticarse entre la cuarta y quinta década de vida y a diferencia de otros AH, no presentan diferencias en cuanto a su incidencia por sexos. Desde el punto de vista histológico se conocen como adenomas

acidófilos debido a su afinidad tintorial por colorantes ácidos. A nivel ultraestructural se ha podido observar la presencia de células con alta y baja densidad de gránulos secretores en este tipo de tumores (Niveiro-de Jaime *et al.*, 2003).

Adenomas corticotropos

Los adenomas corticotropos representan entre el 10 y el 15% de todos los AH. Los adenomas corticotropos, aparecen con una frecuencia 5 veces mayor en mujeres que en hombres. La presencia de un adenoma corticotropo lleva, en la mayoría de los casos, a la aparición de enfermedad de Cushing, enfermedad que tiene como única causa el hipercortisolismo, secundario en este caso a un exceso de ACTH. De hecho, los adenomas corticotropos son responsables del 70% de los casos de enfermedad de Cushing endógeno que se diagnostican. Se clasifican como adenomas basófilos en función de sus características tintoriales y a nivel ultraestructural, la mayor parte de ellos presentan células con una alta densidad de gránulos secretores (Lagares *et al.*, 2004).

Adenomas tirotropos

Se trata de tumores poco frecuentes, en torno al 1% del total de AH. El 88% de los tumores secretores de TSH son macroadenomas y el 12% restante microadenomas. Además, el 60% de estos tumores son localmente invasivos. Histológicamente, se clasifican como adenomas cromóforos ya que sus células presentan nula o escasa afinidad tintorial por los colorantes. Estas neoplasias pueden presentarse a cualquier edad y al contrario que las enfermedades tiroideas de carácter autoinmune, presentan una incidencia similar en ambos sexos. Morfológicamente estos adenomas presentan una arquitectura tisular, similar a la de la adenohipófisis sana, aunque con mayor presencia de tejido conjuntivo entre las células tumorales. Es relativamente frecuente observar núcleos pleomórficos y nucleolos prominentes en las células de estos tumores, sin que esto sea indicativo de malignidad (Niveiro-de Jaime *et al.*, 2003).

Adenomas plurihormonales

Los adenomas plurihormonales conocidos también como adenomas mixtos, son tumores que producen combinaciones inusuales de hormonas. Representan aproximadamente entre el 10 y el 15% del total de AH. Dichos tumores comprenden más del 50% de los adenomas en el contexto de la acromegalia y se producen con una frecuencia algo mayor en la infancia y la adolescencia que en la edad adulta. El 8% se asocia con la neoplasia endocrina múltiple, tipo I. La variante más común del

adenoma plurihormonal produce GH, PRL y una o más hormonas glicoproteicas, siendo la TSH la más habitual. Los efectos clínicos reflejan principalmente la presencia de GH y, en menor medida, la de PRL; los síntomas debidos a la sobreproducción de la hormona glicoproteica son raros. Estos adenomas son más frecuentemente macroadenomas, en torno al 80 % de ellos, mientras que sólo un 20% suelen ser microadenomas. En un 50% de los casos aproximadamente, estos adenomas presentan carácter invasivo (González-González *et al.*, 2005).

ADENOMAS NO FUNCIONANTES, SILENTES O NULOS

Adenomas gonadotropos

Los tumores hipofisarios productores de FSH y LH son extremadamente infrecuentes, menos del 1% del total de AH. La mayoría de los adenomas gonadotropos son macroadenomas con extensión supraselar, es decir fuera de la silla turca, lo que determina la aparición de síntomas compresivos locales o efecto masa. La inmunohistoquímica ha permitido poner de manifiesto que la mayor parte de adenomas “no funcionantes” son en realidad adenomas gonadotropos, catalogados como gonadotropos silentes, es decir productores de FSH y LH con escasa o nula actividad biológica (Gilsanz *et al.*, 2006)

Adenomas no funcionantes no gonadotropos

Son adenomas con características similares a los adenomas gonadotropos silentes, pero en este caso no hay producción de hormonas gonadotropas, sino que producen otro tipo de hormonas dando lugar a adenomas somatotropos silentes (productores de GH nula), corticotropos silentes (productores de ACTH nula), tirotropos silentes (productores de TSH nula) y prolactinomas silentes (productores de PRL nula) (Niveiro-de Jaime *et al.*, 2003).

Adenomas nulos o silentes

La microscopia electrónica ha permitido describir otro tipo de adenoma denominado adenoma nulo o silente. Se trata de adenomas no funcionantes que no presentan signos de diferenciación a nivel ultraestructural. El estudio inmunohistoquímico de estos tumores ha mostrado la ausencia de inmunoreactividad para cualquiera de las hormonas adenohipofisarias, con ausencia de síntomas y signos, como es obvio, relacionados con sobreproducción de hormonas (Niveiro-de Jaime *et al.*, 2003). En conjunto, los adenomas no funcionantes (gonadotropos, no gonadotropos y silentes o nulos) representan entre un 25 y un 35% del total de AH. El diagnóstico puede

establecerse cuando son volumétricamente significativos y generan clínica secundaria al efecto masa, o de manera incidental en RM (incidentaloma) (Gilsanz *et al.*, 2006).

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Actualmente, el AH representa un dilema para el clínico y para el neurocirujano, en el que es necesario equilibrar aspectos de riesgo-beneficio y de costo-efectividad en cuanto al uso de métodos diagnósticos y terapéuticos. El objetivo terapéutico persigue normalizar los niveles de hormonas y disminuir el tamaño del adenoma, o hacerlo desaparecer (Castaño *et al.*, 2017).

Son múltiples las alteraciones que pueden producir los AH, por lo que, en el contexto de un diagnóstico diferencial y, antes de realizar un estudio de imagen, deben descartarse primero causas fisiológicas, farmacológicas u otras secundarias, de dichas alteraciones.

Los métodos diagnósticos utilizados se pueden dividir en:

- Métodos diagnósticos por imagen
- Métodos diagnósticos analíticos

Métodos diagnósticos por imagen

La sospecha de que un paciente presenta un adenoma hipofisario se debe a que desarrolla una sintomatología específica y/o señales derivadas de la hipersecreción hormonal o, alteraciones en el sistema nervioso central.

Las técnicas de imagen permiten definir el tamaño tumoral, identificando lesiones menores de 10 mm de diámetro, grado de afectación selar y evaluar la extensión supraselar (Ogbole *et al.*, 2012; Romano *et al.*, 2017).

Para poder tener resultados fiables se realizan entre otras, diferentes pruebas de imagen cerebral de alta resolución destacando la RM y la campimetría visual (se debe realizar campimetría, fondo de ojo y evaluación de la agudeza visual, para determinar la extensión y la repercusión del proceso, así como para el control evolutivo tras el tratamiento. Los potenciales visuales evocados son útiles también para descartar lesiones desmielinizantes de la vía óptica) (Ogbole *et al.*, 2012; Romano *et al.*, 2017).

Los métodos de imagen pueden llevar en algunas ocasiones a errores. Esto es debido a que la hipertrofia fisiológica de la hipófisis, su hipertrofia secundaria a fallo de órgano diana producida en el hipotiroidismo y, algunos adenomas, pueden tener un aspecto virtualmente idéntico en estudios de imagen, con aumento difuso de la glándula en todos ellos. La pubertad precoz, de origen central, también puede ser la causa de una hipófisis grande y con el borde superior convexo.

Por otro lado, la RM por imágenes (RMI) se considera la técnica más precisa o ideal para el estudio de estas lesiones. Dicha técnica fue descubierta en 1946 y desde entonces ha ido evolucionando convirtiéndose en una de las más utilizadas y con mayor éxito, debido a que ha permitido el diagnóstico temprano de las masas en la región selar. La RMI puede producir imágenes con un contraste excelente entre los tejidos blandos, así como una elevada resolución espacial en todas las direcciones; la radiación electromagnética que utiliza posee baja energía. Todo ello hace que se haya convertido en una de las técnicas más específicas y fiables actualmente utilizada (Dinza-Cabrejas *et al.*, 2017).

El protocolo de RM de hipófisis que se utiliza habitualmente, se puede dividir en dos partes: un estudio morfológico y uno dinámico. El estudio morfológico consta de una secuencia sagital potenciada en T1 y con saturación de la grasa y otra potenciada en T2 en coronal. Se realizan secciones muy finas de 3 mm centradas en la hipófisis. Con estas dos secuencias se pueden identificar las estructuras normales o patológicas; si existen lesiones, saber si son sólidas, quísticas, con componente graso, hemorrágico o proteico y su relación con las estructuras adyacentes. Hay que destacar que la secuencia sagital potenciada en T1 y con saturación de la grasa es muy útil para detectar el brillo de la neurohipófisis (Vaño-Molina *et al.*, 2012).

La segunda parte del estudio es el dinámico. Se administra un bolo de 10 mL de gadolinio a 2,5 mL/seg seguido de un bolo de 20 mL de suero fisiológico. Se realizan 10 adquisiciones de imagen de forma cíclica, en secuencia coronal potenciada en T1, cubriendo toda la hipófisis en sentido antero-posterior. La primera adquisición es sin contraste y las sucesivas, con contraste, permiten comprobar como aumenta la intensidad de señal de la glándula en el tiempo a medida que se produce la captación del contraste. La hipófisis es una estructura intracraneal que se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica y, por tanto, la captación de contraste es rápida y precoz respecto a otras estructuras cerebrales. Cualquier lesión con distinto patrón vascular será fácilmente identificable. Tras el estudio dinámico se realiza una adquisición en secuencia coronal y otra en secuencia sagital para ver el realce tardío y homogéneo de la hipófisis.

No siempre se puede llevar a cabo una RM, el TAC se utiliza en casos en los que la RM está contraindicada, como es el caso de los portadores de marcapasos, o bien como técnica complementaria a la RM cuando existen lesiones con calcificaciones o afectación ósea.

En contraposición, cabe destacar que los cortes coronales con RM con y sin contraste de gadolinio permiten una adecuada evaluación del hueso y las partes blandas con mayor sensibilidad que el TAC (López, 2004). Por otro lado, la imagenología es una herramienta que nos permite trazar el área del tumor que se va a analizar, además el programa informático calcula la densidad promedio, la desviación estándar y el número de píxeles, el perímetro y el área de la zona seleccionada. En 1996 Korobkin demostró que existía una diferencia de carga lipídica entre los carcinomas y los adenomas. Estos últimos presentan un mayor contenido lipídico, presentando una menor densidad que las lesiones malignas (Vaño-Molina *et al.*, 2012). Los adenomas tienen una vascularización homogénea y uniforme, por lo que el contraste radiológico yodado pasa a través de ésta de forma rápida, lo que los distingue, sobre todo, de las lesiones malignas. Basado en este principio, se realizan los estudios dinámicos contrastados, administrando el contraste radiológico yodado por vía intravenosa. Se obtiene y se determina la densidad de las lesiones en las imágenes de la vista arterial o precoz (al minuto), y en una vista tardía, que generalmente se obtiene entre 10 y 15 minutos después de la administración del contraste. Los adenomas, ya sean ricos o pobres en contenido lipídico, captan el contraste rápidamente y lo liberan también de forma rápida, por lo que en las vistas tardías conservan poco contraste. Se calcula el porcentaje de lavado (pérdida de contraste) absoluto (%LA), y el porcentaje de lavado (pérdida de contraste) relativo (%LR). Se ha establecido para el %LA, un punto de corte de 60% o más para los adenomas, con una sensibilidad entre un 82 y un 97 %, y una especificidad entre un 83 y un 92%. Para el %LR, el punto de corte se ha establecido en 40% o más, con sensibilidad similar y una especificidad que se incrementa entre un 92 y un 100% (Castaño *et al.*, 2017).

Métodos de diagnóstico analítico

Es muy importante la determinación de los niveles de hormonas para confirmar junto con las pruebas de imagen y la clínica del paciente que se trata de un AH de un tipo concreto. La clasificación anatomopatológica de los AH se basó inicialmente en características tintoriales, sin embargo, estas presentan pobre correlación con la forma de presentación clínica. La ultraestructura y la aplicación sistemática de la inmunohistoquímica hormonal han permitido el desarrollo de clasificaciones funcionales con significado clínico. Además, el estudio de la actividad proliferativa con el marcador de proliferación Ki-67 o de la expresión de determinadas proteínas

codificadas por genes supresores de tumores como p53 también ha aportado información de interés sobre el pronóstico y evolución clínica del tumor. Finalmente, las aportaciones de las técnicas moleculares pueden ayudar a entender la patogénesis de algunas variedades de adenoma (Niveiro-de Jaime *et al.*, 2003; Caimari y Korbonits, 2016). Aunque anteriormente se mencionó que las características tintoriales no presentan relación con el estado funcional, eso no quiere decir que no aporten información útil, como por ejemplo poder diferenciar un adenoma de cualquier otra patología como hipofisitis, metástasis, etc. Gracias a esa aportación morfológica podemos conocer diferentes aspectos de la lesión tumoral como actividad mitótica, presencia de cuerpos hialinos, adenomas oncóticos, necrosis, etc (López, 2004). Por otra parte, se requiere el estudio inmunohistoquímico para conocer los principales tipos celulares secretores que dan lugar a los diferentes tipos de AH (GH, PRL, ACTH, TSH, FSH y LH) (López, 2004).

En el caso de los adenomas somatotropos, la inmunohistoquímica hormonal permite detectar la presencia de la GH en células neoplásicas y estimar la densidad granular. Además, lo más probable es que los adenomas agresivos presenten una mayor actividad proliferativa con Ki-67 (proteína cuyo nivel aumenta a medida que estas se preparan para dividirse y formar nuevas células) (Niveiro-de Jaime *et al.*, 2003).

En los prolactinomas, la inmunohistoquímica es característica, con positividad perinuclear para la PRL, lo que los anatomopatólogos denominan patrón de Golgi. Por otro lado, existen adenomas de células madre que representan una variedad de prolactinomas de comportamiento más agresivo, la inmunohistoquímica vuelve a ser positiva en este caso, pero diferente a los anteriores, debido a que no cuenta con el característico patrón de Golgi de los prolactinomas.

En adenomas tirotrópicos, la inmunohistoquímica demuestra la positividad para TSH. Es frecuente en este tipo de adenomas la inmunoreacción para otras hormonas adenohipofisarias como GH y PRL y en menor medida para las gonadotropinas FSH y LH.

Por último, en el caso de los adenomas gonadotropos, la inmunohistoquímica ha permitido demostrar que la mayor parte de los adenomas clasificados como adenomas no funcionantes se corresponden con adenomas gonadotropos silentes, es decir tumores que producen LH y FSH que parecen no secretarse o no tener actividad (Niveiro-de Jaime *et al.*, 2003). Por otra parte, se ha demostrado que los adenomas nulos (que no

secretan ni presentan inmunoreacción para las hormonas adenohipofisarias), son poco frecuentes, inferiores al 5% (Niveiro-de Jaime *et al.*, 2003).

Otro aspecto importante dentro de los métodos de diagnóstico analítico ha sido el desarrollo de la microscopía electrónica. Ya que, aunque es cierto que muchos aspectos pueden ser descritos a través de la inmunohistoquímica, existen muchos otros que solo pueden ser definidos utilizando la microscopía electrónica.

En cuanto a los adenomas corticotropos, la microscopía electrónica demuestra la presencia de numerosos gránulos de secreción con contenido de densidad variable. Un hallazgo destacado es la presencia de numerosos filamentos de disposición perinuclear y que corresponden a citoqueratina como puede demostrarse mediante inmunohistoquímica, observándose en las células del adenoma, reacción positiva perinuclear en forma de anillo para citoqueratinas de bajo peso molecular (Castaño *et al.*, 2017). Otro hallazgo característico, que se puede observar en las células corticotropas no tumorales que rodean al adenoma es el acúmulo citoplasmático de filamentos de citoqueratina, lo que se conoce como cambio hialino de Crooke, y que se produce como consecuencia del efecto supresor de los corticoesteroides (Anahí *et al.*, 2015).

ABORDAJE TERAPÉUTICO

Para un gran número de AH, la cirugía es el tratamiento de primera línea y el abordaje transesfenoidal microquirúrgico, tanto por vía sublabial como por vía transnasal, el más utilizado. En los últimos años, el abordaje transesfenoidal por vía transnasal endoscópico, ha irrumpido como la técnica de elección para el abordaje de las lesiones de la región selar, con idénticos resultados y recuperaciones más rápidas (González-González *et al.*, 2005).

El abordaje transesfenoidal transnasal es un tipo de cirugía en la que se introducen instrumentos (endoscopio y curetas) a través de las narinas o fosas nasales y el seno esfenoidal (un espacio hueco en el hueso de la nariz) para acceder a la hipófisis y extraer tumores presentes en la glándula o cerca de ella (Fig. 4).

Cirugía transesfenoidal

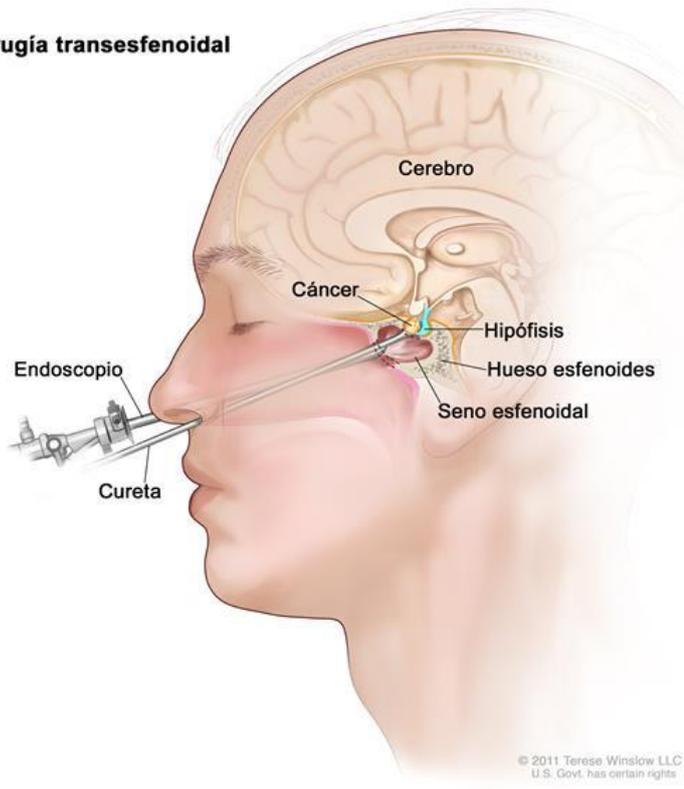


Fig. 4. Representación esquemática en visión lateral en la que se muestra la técnica quirúrgica de abordaje transesfenoidal transnasal para la extirpación de tumores hipofisarios. Imagen tomada de <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/cirugia-transesfenoidal> ("Definición de cirugía transesfenoidal - Diccionario de cáncer - National Cancer Institute," n.d.)

El abordaje transesfenoidal por vía transnasal endoscópico presenta ventajas sobre todo en tumores de gran tamaño y con extensión lateral. Desde su aparición hace aproximadamente unos 10 años, se ha impuesto como la alternativa quirúrgica presentando una mayor tasa de éxeresis tumoral (extirpación), mejor control de la enfermedad y una menor tasa de complicaciones (Tortosa y Webb, 2017).

Tras la cirugía la mayoría de los pacientes presenta una disminución del volumen tumoral. La función visual mejora considerablemente (entre un 75 y un 91%) y también lo hace el hipopituitarismo (entre un 10 y un 36%) aunque este último no de manera tan notable (Rojas, 2017). Existen una serie de tecnologías que apoyan la cirugía transesfenoidal como son por una parte la neuronavegación, que permite al cirujano simular hasta cierto punto la cirugía que va a realizar durante la planificación de la misma en el ordenador, de manera que puede prever algunas de las posibles complicaciones, así como conocer con detalle la anatomía de la región en la que va a trabajar, y por otra parte, el uso de la RM intraoperatoria, que permite la adquisición de imágenes de alta calidad y su uso como sistema de navegación durante los procedimientos neuroquirúrgicos. Los potenciales beneficios de estas tecnologías permiten que el cirujano disponga de una evidencia intraoperatoria del grado de

resección de la lesión que se está realizando, con la consiguiente disminución del porcentaje de resecciones sucesivas, complicaciones postquirúrgicas y morbilidad. Asimismo, supone un considerable incremento de la supervivencia global y de la calidad de vida posterior. Sin embargo, en ambos casos, no existen evidencias suficientes que recomienden su uso de forma sistemática (Rojas, 2017). El abordaje quirúrgico transcraneal se utiliza inicialmente cuando existen configuraciones desfavorables de la silla turca, tales como, silla turca pequeña con gran masa supraselar, arterias carótidas muy próximas entre sí en el plano coronal o tumor con morfología en reloj de arena. También se utiliza de manera complementaria en el caso de pacientes que ya han sido sometidos a una resección transesfenoidal en la que no se ha logrado la erradicación del tumor, ya sea porque se trata de tumores de consistencia firme, tumores invasores o tumores con importante extensión supraselar (Rojas, 2017).

Por otra parte, existen una serie de tratamientos adyuvantes que suelen utilizarse tras la cirugía, cuando esta no ha conseguido la completa resección del tumor. Entre estos tratamientos se encuentra la RT, en estos casos, se recomienda el uso de dosis mayores o iguales a 12 Gray (Gy) para lograr un control local del tumor. La RT se utiliza principalmente, cuando no es factible una nueva cirugía, ya sea por la edad del paciente o por las características médicas asociadas. En el caso de que la cirugía haya sido completamente exitosa, y se haya logrado la resección completa del tumor, se realiza un seguimiento periódico al paciente con técnicas de imagen (Rojas, 2017).

El abordaje terapéutico de los AH no solo cuenta con la cirugía y la RT. En determinadas circunstancias estas dos opciones terapéuticas pueden no estar indicadas. En estos casos, y en contraposición a ellas se utiliza la farmacoterapia, la cual, permite el manejo de la enfermedad de forma indefinida y en algunos casos puede llegar a disminuir el tamaño del adenoma llegando incluso a desaparecer (Tortosa y Webb, 2017). Actualmente, el arsenal terapéutico destinado al tratamiento de AH, cuenta con análogos (antagonistas) de la somatostatina como el octeótrido (lanreótido) utilizado en el tratamiento de diferentes tipos de adenomas como los somatotropos y los tirotropos, en los cuales este fármaco consigue una reducción significativa del tumor y una mejoría general de la sintomatología asociada (Niveiro-de Jaime *et al.*, 2003).

La somatostatina inhibe la secreción de TSH tanto en condiciones fisiológicas, como en AH productores de TSH. Sus análogos (antagonistas) 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 (Charpenello *et al.*, 2015).

El lanreotide es un octapéptido cíclico antagonista de la somatostatina capaz de inhibir la secreción de algunas hormonas intestinales e hipofisarias en individuos sanos. Se ha observado que suprime la secreción de TSH, tanto en individuos sanos como en pacientes portadores de tirotropinomas, confirmada en este último caso por la disminución de los niveles plasmáticos de TSH. Las formulaciones de liberación sostenida han demostrado eficacia en el tratamiento de la acromegalia (Charpenello *et al.*, 2015).

Se han observado diferentes respuestas al tratamiento con lanreotide en distintos pacientes, lo que indica que no todos los adenomas secretores de GH o TSH poseen la misma sensibilidad al fármaco, probablemente como consecuencia de la expresión de diferentes subtipos de receptores de somatostatina (Ajler *et al.*, 2012).

En el caso de los adenomas corticotropos, está descrito que el exceso de producción de ACTH por las células del tumor va a dar lugar a la enfermedad de Cushing o hipercortisolismo secundario (Niveiro-de Jaime *et al.*, 2003). En este caso, para lograr el control de la producción de ACTH y secundariamente de la producción de cortisol, el único fármaco aprobado con esta indicación terapéutica es el pasireotide. El pasireotide puede administrarse tanto previamente como posteriormente a la cirugía transesfenoidal. No obstante, en situaciones especiales se utiliza el ketoconazol, un antifúngico, para tratar pacientes afectados por enfermedad de Cushing. Por otro lado, análogos (antagonistas) de la somatostatina y agonistas dopaminérgicos han sido recientemente utilizados como terapias neoadyuvantes a la cirugía transesfenoidal en pacientes con enfermedad de Cushing producida por adenoma corticotropo. La combinación de ketoconazol con estos fármacos ha mostrado ser muy eficaz en reducir el hipercortisolismo, previamente a la cirugía. Además, la utilización de análogos (antagonistas) de la somatostatina y agonistas dopaminérgicos puede ser útil en pacientes en los que el ketoconazol este contraindicado (Charpenello *et al.*, 2015).

En cuanto al tratamiento de todos los AHNF, no ha lugar el uso de la farmacoterapia, por lo que la cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección. Los grandes tumores, los niños y los pacientes con fosas nasales pequeñas a menudo requieren un abordaje sublabial, pero la vía endonasal proporciona una visión adecuada en una gran proporción de éstos. No obstante, en los últimos años, las técnicas endoscópicas han ido ganando terreno en el tratamiento quirúrgico de estos casos, ya que suponen un método mucho menos traumático y ofrecen una visión panorámica de la lesión, sobre todo del compartimento supraselar y de los senos cavernosos. Además, también se aplica la RT

como primer tratamiento de grandes tumores difíciles de extirpar completamente mediante cirugía, para que no produzcan compromiso visual. Sin embargo, la mayoría de autores no recomiendan la RT como tratamiento inicial (Gilsanz *et al.*, 2006).

Otro tratamiento aplicado a este tipo de adenomas es la radiocirugía, la cual, además de presentar menos efectos secundarios que la RT, permite administrar una dosis alta de radiación sobre una porción mucho mejor delimitada de tejido, que permite respetar los márgenes de la lesión y, de esta manera, preservar el tejido sano circundante (Rojas, 2017).

PROLACTINOMAS

La PRL es una hormona de naturaleza proteica que se sintetiza en las células lactotropas de la adenohipófisis y cuya función principal es estimular la producción de leche por las glándulas mamarias durante el periodo de lactancia. La producción de PRL está regulada negativamente por la DA, sintetizada en las neuronas hipotalámicas del núcleo arcuato en el hipotálamo medial, que proyectan sus axones a la eminencia media y constituyen el sistema tubero-infundibular dopaminérgico (Moreno *et al.*, 2005). Un prolactinoma es un tumor de la adenohipófisis originado a partir de células lactotropas, que en la mayoría de los casos es de carácter benigno. Este tumor produce PRL en exceso, lo cual conduce a una situación o estado de hiperprolactinemia, con niveles séricos de PRL que pueden oscilar entre 300 y 1.000 ng/mL. A diferencia de otras hormonas de la hipófisis anterior, el control hipotalámico de la producción y liberación de PRL está mediado por la inhibición tónica de la DA (Hewedy *et al.*, 2015). Aproximadamente 1 de cada 10.000 personas puede desarrollar un prolactinoma, cuya causa se desconoce. Ocurren en ambos sexos, aunque son más frecuentes en la mujer. Rara vez ocurren en niños y casi nunca se transmiten de padres a hijos. Los prolactinomas son mayoritariamente microadenomas y rara vez crecen, sin embargo, algunos, pueden hacerlo llegando a alcanzar un tamaño considerable (Sánchez-Medina, 2017).

La consecuencia de la hiperprolactinemia, es el hipogonadismo; en la mujer, esta situación se manifiesta como amenorrea/oligomenorrea, anovulación y galactorrea, mientras que en el hombre se manifiesta con una disminución de la libido y disfunción eréctil (Melgar *et al.*, 2016).

Los prolactinomas representan aproximadamente el 30% de todos los AH y entre el 50 y el 60% de los AH funcionantes (Hewedy *et al.*, 2015). La RM y los exámenes

histológicos demuestran que aproximadamente el 17% de los pacientes con hiperprolactinemia tienen un microprolactinoma. Los microprolactinomas comúnmente causan disfunción sexual y alteraciones de la función reproductora, mientras que los macroprolactinomas pueden causar además, efecto masa, lo que resulta en compromiso visual y compresión del seno cavernoso, e hipopituitarismo (Hewedy *et al.*, 2015).

TIPOS DE PROLACTINOMAS

El nivel normal de PRL es <20 ng/ml. En la mayoría de las mujeres, los tumores se detectan cuando son pequeños (microadenomas) y el nivel de PRL es solo moderadamente elevado (30 a 300 ng/mL). Por el contrario, en los hombres, los prolactinomas generalmente no se detectan hasta que son grandes (macroadenomas) (Sánchez-Medina, 2017). Por otro lado, podemos encontrar prolactinomas gigantes, habitualmente con diámetros superiores a 40 mm y donde el nivel basal de PRL supera los 1000 ng/mL con una frecuencia de entre un 3 y un 5%. Aparecen con una relación hombre-mujer de aproximadamente 9:1 y por lo general existe una relación entre el tamaño tumoral y el nivel de PRL sérica basal (Shimon, 2017).

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Los prolactinomas pueden derivar en hiperprolactinemia si se trata de prolactinomas funcionantes, pero ante una situación de hiperprolactinemia, se debe realizar un diagnóstico diferencial, ya que puede haber otras causas que motiven o justifiquen dicho estado clínico. Otras situaciones causantes de hiperprolactinemia pueden ser la insuficiencia renal, la insuficiencia hepática y algunas enfermedades endocrinas como el hipertiroidismo primario, además de la hiperprolactinemia de origen iatrogénico causada por el uso de determinados fármacos como metoclopramida, risperidona y fenotiazinas (Moreno *et al.*, 2005).

Entre los métodos utilizados actualmente en el diagnóstico diferencial de hiperprolactinemia debida a la presencia de un prolactinoma destacan las pruebas de imagen y las pruebas analíticas de determinación de los niveles basales de PRL en suero (Casanueva *et al.*, 2006). No obstante, hasta hace pocos años, se han utilizado también unos ensayos analíticos conocidos como pruebas dinámicas de secreción de PRL basadas en la administración intravenosa de determinados fármacos para incrementar los niveles basales de PRL, comparando los resultados obtenidos con valores de referencia en individuos sanos. Sin embargo, la obtención de resultados contradictorios en este tipo de pruebas han hecho replantearse a muchos autores la utilidad de las

mismas en el diagnóstico diferencial de la hiperprolactinemia (Hernández y Santana, 2005).

Pruebas de imagen

La RM es la prueba de elección que se realiza para comprobar una posible lesión hipofisaria. Esta prueba de imagen es complementaria y se pide tras la observación de hiperprolactinemia o, por otro lado, por causas secundarias como pueden ser cefaleas. En el caso de que la RM no esté indicada, se realiza una tomografía de alta definición (Moreno *et al.*, 2005).

ABORDAJE TERAPÉUTICO

Fármacos

El prolactinoma produce síntomas derivados de la hipersecreción de PRL y como consecuencia directa del crecimiento del tumor (Triantafilo *et al.*, 2016) Por ello, normalmente el tratamiento aplicado para este tipo de adenomas se basa en la utilización de fármacos agonistas de la DA con el fin de controlar y normalizar los niveles de PRL (Melgar *et al.*, 2016). Estos agonistas actúan a través de receptores D2 de DA inhibiendo la secreción de PRL (Triantafilo *et al.*, 2016).

Los dos medicamentos aprobados en la actualidad por la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) con indicación terapéutica para hiperprolactinemia asociada a prolactinomas, entre otras, son Parlodel® (bromocriptina) y Dostinex® (cabergolina) (Triantafilo *et al.*, 2016). El tratamiento prolongado con agonistas dopaminérgicos es bien tolerado y, en general, la dosis puede reducirse considerablemente una vez ajustada en cada caso (Halperin-Rabinovich *et al.*, 2013).

Con cualquiera de los agonistas dopaminérgicos empleados se deberá mantener la dosis mínima eficaz, es decir aquella capaz de producir una respuesta terapéutica y mantener la normoprolactinemia. Si aparecen efectos indeseables, el fármaco elegido deberá sustituirse por otros agonistas dopaminérgicos (Halperin-Rabinovich *et al.*, 2013).

La cabergolina, presenta ciertas ventajas sobre la bromocriptina. Por un lado, resulta más eficaz reduciendo los niveles de PRL y el tamaño tumoral con menos efectos secundarios, y, por otro, la posología y forma de administración de la cabergolina es más cómoda que la de la bromocriptina, pudiendo esto influir en la adherencia al tratamiento. En cualquier caso, la elección adecuada del fármaco se realizará siempre teniendo en cuenta las características e historia clínica del paciente (Melgar *et al.*, 2016).

Cirugía y radioterapia

Tanto la cirugía como la RT, no constituyen la primera opción terapéutica en el tratamiento de los prolactinomas, de hecho, muy rara vez se aplican, ya que la farmacoterapia es eficaz en la mayoría de los casos. Por lo tanto, la aplicación de la cirugía queda reservada para el caso de macroprolactinomas en los que existe un crecimiento tumoral considerable o en pacientes refractarios a la farmacoterapia (Sánchez-Medina, 2017).

CONCLUSIONES

Las conclusiones extraídas del presente trabajo han sido las siguientes:

- 1.- Los adenomas hipofisarios son expansiones clonales de células de la adenohipófisis que presentan una gran heterogeneidad morfológica y funcional.
- 2.- Existen distintas formas de clasificar los adenomas hipofisarios siendo todas ellas de utilidad clínica.
- 3.- De los diferentes sistemas de clasificación de los adenomas hipofisarios, el más utilizado es la clasificación clínica-funcional, la cual diferencia entre adenomas funcionantes y no funcionantes.
- 4.- Para diagnosticar de forma correcta un adenoma hipofisario es necesario combinar técnicas de imagen con técnicas de determinación analítica.
- 5.- Los prolactinomas son los adenomas hipofisarios que presentan mayor incidencia, siendo además más frecuentes en la población femenina.
- 6.- El correcto abordaje terapéutico de los adenomas hipofisarios se basa tanto en la cirugía y la radioterapia, como en la farmacoterapia, siendo la elección del tratamiento función de las características del tumor y del paciente.

CONCLUSIONS

The conclusions obtained from the present work have been the following:

- 1.- Pituitary adenomas are clonal expansions of adenohipophysary cells that present a great morphological and functional heterogeneity.
- 2.- There are different ways of classifying pituitary adenomas, all of them being of clinical utility.
- 3.- Of the different classification systems of pituitary adenomas, the most used is the clinical-functional classification, which differentiates between functioning and non-functioning adenomas.
- 4.- To diagnose a pituitary adenoma in a precise way, it is necessary to combine

imaging techniques with analytical determination techniques.

5.- Prolactinomas are pituitary adenomas that present a higher incidence, being more frequent in the female population.

6.- The correct therapeutic approach of pituitary adenomas is based on surgery and radiotherapy, as well as pharmacotherapy, being the choice of treatment based on the characteristics of the tumor and the patient.

BIBLIOGRAFÍA

- Ajler, P., Hem, S., Goldschmidt, E., Landriel, F., Campero, A., et al.** 2012. Endoscopic transnasal surgery for pituitary adenomas. *Surgical Neurology International*, **3 (Suppl 6)**: S389-94.
- Anahí, C. L., Fantón, R., Tatiana, E., Paula, E., Roque, P., et al.** 2015. Adenomas hipofisarios: Análisis de la casuística de 10 años, *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas* **72(1)**: 32–38.
- Balcázar-Hernández, L. J., Benítez-Rodríguez, F. J., Jandete-Medina, M. A., Murillo-Galindo, K. V., Sánchez-Mentado J. A., et al.** 2017. Tratamiento multimodal de los adenomas de hipófisis recidivantes clínicamente no funcionales. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM* **60**: 19–26.
- Becker, P. C.** 2013. Tratamiento médico de tumores hipofisarios. *Revista Médica Clínica Las Condes* **24(5)**: 742–747.
- Caimari, F., Korbonits, M.** 2016. Novel Genetic Causes of Pituitary Adenomas. *Clin Cancer Res* **22(20)**: 5030-5042.
- Casanueva, F. F., Molitch, M. E., Schlechte, J. A., Abs, R., Bonert, V., et al.** 2006. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* **65(2)**: 265–273.
- Castaño, L., Martínez de la Piscina, I., Portillo, N., Rica, I.** 2017. Adenomas hipofisarios : Impacto clínico de los hallazgos moleculares. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* **8 (Suppl)**: 35–45.
- Chiarpenello, J., Strallnicoff, M., Fernández, L., Baella, A., Riccobene, A., et al.** 2015. Macroadenoma hipofisario productor de TSH y GH tratado con dosis mensuales del análogo de somatostatina lanreotide. Caso clínico. *Rev. Méd. Rosario* **81**: 116-122.
- Dinza-Cabrejas, E. L., Martínez-López, J. A., Pons-Porrata, L. A. García-Gómez, O.** 2017. Magnetic resonance in patients with more frequent tumors in the selar region. *Medisan* **21(6)**: 725–730.
- Gilsanz, A., Moreno, B., Obiols, G., Zugasti, A., Català, M., et al.** 2006. Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonfunctioning pituitary tumors and gonadotrophinomas. *Endocrinología y Nutrición* **53(1)**, 13–18.
- Glezer, A., Bronstein, M. D.** 2015. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* **44(1)**: 71–78.

- González-González, J. L., López-Arbolay, O., Morales-Sabina, O., Martí-Piñeiro, J. F., Vidal-Verdial, R.** 2005. Cirugía transnasal transesfenoidal endoscópica en afecciones de región selar. *Neurocirugía* **112(2)**: 27–33.
- Halperin-Rabinovich, I., Cámara-Gómez, R., García-Mouriz, M., García-Agulló, D. O.** 2013. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia. *Endocrinología y Nutrición* **60(6)**: 308–319.
- Hernandez, R., Santana, S.** 2005. Pruebas dinámicas de liberación de la PRL en la hiperprolactinemia: Una evaluación crítica de las características operacionales. *Revista Mexicana de Patología Clínica* **52**: 190–199.
- Hewedy, M. A., Abdelwahab, O. M., Hamed, H.** 2015. Role of Surgery in Treating Prolactinoma. *Egyptian Journal of Neurosurgery* **30(4)**: 241–246.
- Lagares, A., González, P., Miranda, P., Cabrera, A., Lobato, R. D.** 2004. Adenomas corticotropos silentes: Presentación de dos casos que debutaron con apoplejía hipofisaria. *Neurocirugía* **15(2)**: 159-164. [https://doi.org/10.1016/S1130-1473\(04\)70496-0](https://doi.org/10.1016/S1130-1473(04)70496-0)
- Lam, K. S. L., Lechan, R. M., Minamitani, N., Segerson, T. P., Reichlin, S.** 1989. Vasoactive intestinal peptide in the anterior pituitary is increased in hypothyroidism. *Endocrinology* **124(2)**: 1077–1084.
- Melgar, V., Espinosa, E., Sosa, E., Rangel, M. J., Cuenca, D., et al.** 2016. Diagnóstico y tratamiento actual de la hiperprolactinemia. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* **54(1)**: 111- 121.
- Moreno, B., Obiols, G., Pàramo, C., Zugasti, A.** 2005. Guía clínica del manejo del prolactinoma y otros estados de hiperprolactinemia. *Endocrinología y Nutrición* **52(1)**: 9–17.
- Niveiro-de Jaime, M., Aranda-López, F. I., Peiró-Cabrera, G.** 2003. Patología de los adenomas hipofisarios. *Rev Esp Patol* **36**: 357–372.
- Ogbole, G. I., Adeyinka, O. A., Okolo, C. A., Ogun, A. O., Atalabi, O. M., et al.** 2012. Low field MR imaging of sellar and parasellar lesions: experience in a developing country_hospital. *Eur J Radiol.* **81(2)**: e139-146.
- Reyes R, Martínez S, González M, Tramu G, Bello AR.** 2008. Origin of adenohipophysial lobes and cells from Rathke's pouch in Swiss albino mice. Proliferation and expression of Pitx 2 and Calbindin D28K in corticotropic and somatotropic cell differentiation. *Anat Histol Embryol* **37(4)**: 263-271.
- Rojas, D.** 2017. Management of pituitary tumours. *Revista Clínica Las Condes* **28(3)**:

409–419.

Romano, A., Coppola, V., Lombardi, M., Lavorato, L., Di Stefano, D., et al. 2017. Predictive role of dynamic contrast enhanced T1-weighted MR sequences in pre-surgical evaluation of macroadenomas consistency. *Pituitary* **20(2)**: 201-209. Erratum in: *Pituitary* **20(2)**: 210.

Sánchez-Medina, Y. 2017. Una década de la cirugía de los adenomas hipofisarios en el Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Tesis doctoral. Universidad de La Laguna.

Shimon, I. 2017. Giant prolactinomas : Multi-modal approach to achieve tumor control. *Endocrine* **56(2)**: 227–228.

Taniguchi, Y., Kominami, R., Yasutaka, S., Kawarai, Y. 2000. Proliferation and differentiation of pituitary corticotrophs during the fetal and postnatal period: a quantitative immunocytochemical study. *Anat Embryol* **201**: 229-234.

Taniguchi, Y., Kominami, R., Yasutaka, S., Kawarai, Y. 2001. Proliferation and Differentiation of Thyrotrophs in the pars distalis of the rat pituitary gland during the fetal and postnatal period. *Anat Embryol* **203(4)**: 249-253.

Tortosa, F., Webb, S. M. 2017. Novel aspects in histopathology of the pituitary gland. *Endocrinología , Diabetes y Nutrición* **64(3)**: 152–161.

Triantafilo, N., Castro-Gutiérrez, V., Rada, G. 2016. Cabergoline or bromocriptine for prolactinoma? *Medwave* **16(Suppl3)**: e6545.

Vaño-Molina, M., Pastor del Campo, A., Jornet-Fayos, J., Molla-Olmos, E., Caño-Gómez, A., et al. 2012. Cómo interpretar un estudio de RM de Hipófisis : anatomía , secuencias y lesiones frecuentes. 31 Congreso de la Sociedad Española de Radiología Médica. Granada. DOI: [10.1594/seram2012/S-0898](https://doi.org/10.1594/seram2012/S-0898)

Vidal, N., Paules, M. J., Villabona, C., Gómez, J. M., Ferrer, I. 2003. Cromogranina A en adenomas hipofisarios humanos. *REV ESP PATOL* **36(2)**: 189–194.

World Health Organization (WHO). 2004. Tumours of the pituitary gland. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Edited by DeLellis, R. A., Lloyd, R. V., Heitz, Ph. U, and Eng, Ch. pp 9-47.

<https://pituitary.org/knowledge-base/disorders/prolactinomas>

<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/cirugia-transesfenoidal>

<http://www.tumoresdehipofisis.com/tipos-de-tumores-de-hipofisis/adenoma-de-hipofisis>

ANEXO I

Glosario de términos

Apoplejía hipofisaria: Síndrome caracterizado por una necrosis o hemorragia en el seno de un tumor hipofisario. Clínicamente cursa con cefalea repentina, signos de irritación meníngea, alteraciones en la agudeza visual, incluso ceguera y en ocasiones disminución del nivel de conciencia.

Cambio oncocítico: El cambio oncocítico es un aumento del volumen citosólico ocasionado por un aumento en el número de mitocondrias, que se presenta en una amplia variedad de condiciones reactivas y neoplásicas.

Gray: Unidad de radiación equivalente a la absorción de un julio de energía por un kilogramo de masa de material irradiado.

Iatrogénico: Dicho de una alteración del estado del paciente: Producida por el médico.

Pleomorfismo nuclear: Pleomorfismo es un término usado en histología y citopatología para describir la variabilidad en el tamaño, forma y tinción de los núcleos celulares. Es una característica de neoplasias malignas y algunas metaplasias. Algunas células benignas también pueden presentar pleomorfismo nuclear.

Secuencias potenciadas en T1 y T2: En las imágenes de RM las secuencias T1 y T2 expresan las propiedades de las señales de los tejidos en escalas de negros y grises. La diferencia entre una secuencia y otra depende del tipo de pulsos de frecuencia utilizados y del tiempo que hay entre ellos. Se dice que un tejido o estructura es *hiperintenso* cuando su coloración es blanca o grisácea (*brilla*, tiene más intensidad), en cambio si su coloración es oscura (tendencia al negro) es *hipointenso*. Las secuencias potenciadas en T1 (SE-T1) se utilizan, fundamentalmente, para obtener información morfológica. Las secuencias potenciadas en T2 (SE-T2) permiten detectar cuadros patológicos.

Selar: Propio de la silla turca (región del cráneo humano) o relacionado con ella.

Supraselar: Crecimiento de un adenoma hipofisario por encima de los márgenes superiores de la silla turca.

Terapia adyuvante: Tratamiento adicional que se administra después del tratamiento primario.

Terapia neoadyuvante: Tratamiento que se administra antes del tratamiento primario.