

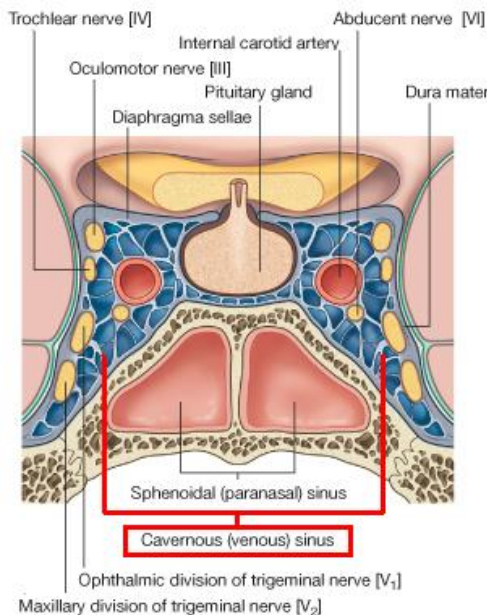
TUMORES HIPOFISIARIOS

Flavia Nilo

INTRODUCCION:

Para referirnos a los tumores hipofisarios, primero es necesario mencionar algunas referencias anatómicas de la región selar que serán determinantes en la manifestación clínica y opciones terapéuticas:

La hipófisis se encuentra en la silla turca, conectada con el hipotálamo por el tallo hipofisario hacia superior, encontrándose anterior al él, el quiasma óptico (II). Hacia lateral, se extiende el seno cavernoso donde están los nervios III, IV, V1, V2, VI y las arterias carótidas. El crecimiento pituitario anormal comprime estas estructuras, lo que determina la aparición de síntomas por exceso o déficit hormonal; y neuro-oftalmológicos como cefalea, déficit en el campo visual y/o en la agudeza visual y alteración en la oculomotilidad.



El diagnóstico diferencial de un tumor en la región selar es amplio (anexo1), por lo que para identificar la etiología es necesario realizar un estudio acabado con:

- Anamnesis dirigida para identificar síntomas de exceso o déficit hormonal (en especial de hipogonadismo), y síntomas neuro-oftalmológicos.
- Examen físico completo, realizando siempre una campimetría por confrontación.
- Screening de exceso o déficit hormonal según sospecha por laboratorio y búsqueda de comorbilidades.
- RNM cerebro y de región selar (mayor sensibilidad y definición que TAC para caracterizar tumores selares), y definir si es un tumor quístico o sólido.
- Evaluación formal de Campo Visual con Campimetría de Humphrey o Perimetría de Goldmann.

Por frecuencia nos enfocaremos en el enfrentamiento de adenomas hipofisarios funcionales y no-funcional, del "incidentaloma" hipofisario, de la hiperprolactinemia; y por su gravedad y manejo específico, de la apoplejía hipofisaria.

ADENOMAS HIPOFISIARIOS

Son tumores benignos de la glándula hipofisaria. Se clasifican según:

-**Tamaño** (macroadenoma si >10mm y microadenoma si <10mm), donde el 1º se manifiesta por efecto de masa e hipopituitarismo principalmente, v/s el 2º que tiende presentarse como adenoma funcional o incidentaloma.

-**Funcionales / no-funcionales** según la presencia clínica de un exceso hormonal como etiología.

1. Adenomas funcionales: son aquellos con manifestación clínica de exceso hormonal por un tumor secretor de prolactina, TSH, GH, ACTH o gonadotropinas. De ellos haremos mención especial de la **Acromegalia** por la relevancia del dg precoz y manejo en el pronóstico: El tumor pituitario productor de GH es poco frecuente (USA: incidencia 3 x por millón y prevalencia 60 x millón) y presenta un retraso en el dg de 7-10 años como promedio, por lo que en un 70% de las veces se diagnostica como macroadenoma con síntomas neuro-oftalmológicos por efecto de masa, aumento del tamaño de diferentes tejidos, hipopituitarismo e hiperprolactinemia (anexo 2). Los pacientes presentan un 48% más de mortalidad global que la población general, principalmente por ECV y cáncer (en especial se ha descrito el cáncer de colon). Estudios han mostrado que esto se asocia a la edad del paciente, pero también al retardo en el dg, mal control de la enfermedad y de factores de riesgo CV (HTA-DM2-SAHOS). Es por ello que como internistas debemos enfocarnos en la pesquisa y derivación precoz, búsqueda de factores de riesgo CV y estudio con ecocardiograma (HVI); además de evaluar la necesidad de realizar screening de cáncer colorrectal.

2. Adenomas NO funcionales: aquellos sin manifestación clínica de exceso hormonal. Tienen una alta prevalencia en la población (16.7% según meta-análisis de estudios con autopsia e imágenes cerebrales), comprendiendo el 50% de los tumores hipofisarios.

En general corresponden a **tumores secretores de gonadotropinas o subunidades de ellas**, pero también están descritos adenomas silentes (ACTH el más frecuente).

Se manifiestan por:

- efecto de masa: cefalea 25%, déficit agudeza visual 50%, tr. campo visual 14%, convulsiones y rinorrea de LCR (raro).
- hiperprolactinemia 2º e hipopituitarismo: donde el **hipogonadismo es el más frecuente (77%)**, luego le sigue en menor frecuencia la hiperPRL (37%), adrenal (28%), tiroideo (22%).
- incidentaloma (discutido más adelante).

Con respecto al manejo, el riesgo de crecimiento de un microadenoma no funcional es el 3.2 – 12.5%, v/s 50% de un macroadenoma no-funcional, por lo que se recomienda el seguimiento en los micro y la resección quirúrgica en los macroadenomas no-funcionales.

3. Hiperprolactinemia (HiperPRL): mención especial merece en enfrentamiento de una HiperPRL para diferenciar un prolactinoma v/s hiperPRL 2º; ya que en ambos las manifestaciones endocrinas de galactorrea e hipogonadismo, además de disminución de masa muscular y ósea, son similares. Para ello se recomienda evaluar con **niveles séricos de prolactina** (valor normal < 20 ng/L) e identificar causas 2º de hiperprolactinemia como se describe en la imagen:

- | Causas HiperPRL | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Fisiológica <ul style="list-style-type: none"> - Embarazo / lactancia - Estimulación pezón - Estrés emocional o físico • Compresión tallo hipofisario • Prolactinoma • Idiopática | <ul style="list-style-type: none"> • Otras: <ul style="list-style-type: none"> - Hipotiroidismo 1º - SOP - Enfermedad renal - Enfermedad hepática - Medicamentos: <ul style="list-style-type: none"> • Estrógenos • Opiáceos • Antieméticos • Antipsicóticos (haldol, risperidona) • Antidepresivos • Antihipertensivos |

Dado que existe una correlación entre tamaño del adenoma y el nivel de PRL sérico, si el valor de PRL es > a 200 ng/L se asocia a la presencia de un prolactinoma (en general macroadenoma). Por el contrario, si el valor es entre 20 y 200 ng/dL, en general se asocia a una hiperPRL 2º a un trastorno del eje hipotálamo-hipofisario por tumor de otra etiología, hipertiroidismo 1º, fármacos, etc. Cabe destacar que hay excepciones (ej: risperidona, metoclopramida) en que se han descrito niveles de PRL > 200.

En general el manejo de los adenomas funcionales o no funcionales con efecto de masa o hipopituitarismo es quirúrgico, con resección transesfenoidal de la masa tumoral por un neurocirujano experimentado y seguimiento con reposición de déficit hormonal si se requiere.

4.- Incidentaloma hipofisario: es un tumor hipofisario diagnosticado por "hallazgo radiológico". La incidencia descrita en la literatura difiere según el tamaño (macro-micro) y tipo de imagen (TAC v/s RNM):
 -Micro-incidentaloma: 3.7–20% población (TAC), 10% (RNM)
 -Macro-incidentaloma: 0,2% de la población.

El hallazgo de un tumor selar nos trae los siguientes problemas clínicos:

a. Diagnóstico diferencial:

- **Quístico:** quiste Rathke v/s craneofaringioma: el craneofaringioma en general se presenta como una masa sólido-quística, pero puede ser solo quística a la imagen. Un TAC con calcificaciones puede orientar al diagnóstico.

- **Hormonalmente activo o no:** si clínicamente impresiona como no-funcional, o bien el screening endocrinológico resulta negativo, se recomienda solo medir **PRL sérica**. Si ésta es normal y no hay evidencia clínica de hipersecreción hormonal, no es necesario el seguimiento; de lo contrario se debe enfrentar como adenoma funcional.

- **Masa tumoral o hiperplasia glandular fisiológica.** Acá es clave la caracterización que nos da la RNM, dado que un crecimiento hipofisario homogéneo en una mujer sin clínica de un tumor hipersecretor hormonal, corresponderá a una hiperplasia glandular que no requiere de intervención.

b. TTO: Cirugía v/s seguimiento

Si el incidentaloma corresponde a un adenoma funcional o si tiene efecto de masa con compromiso visual, tiene indicación de tto. quirúrgico. En el caso de un prolactinoma incidental con hipogonadismo se maneja como tal con agonistas dopaminérgicos, y si es un microincidentaloma no-funcional, se observa.

5.- Apoplejía hipofisaria.

Es un síndrome clínico caracterizado por cefalea brusca e intensa, vómitos, alteración de la agudeza visual, oculomotilidad y de conciencia; producto de una hemorragia y/o infarto hipofisario.

Su incidencia es de 2-7% de los adenomas hipofisarios, sin embargo en un 80% de las veces es la 1ª manifestación, es decir, no existe el antecedente por lo que se debe tener un alto índice de sospecha; sin embargo existe un factor precipitante en el 40% de los casos (tabla1)

Table 1. Precipitating factors in pituitary apoplexy
Systemic hypertension (26%)
Major surgery, in particular coronary artery bypass surgery
Dynamic pituitary function tests with GnRH, TRH and CRH
Anticoagulation therapy
Coagulopathies
Oestrogen therapy
Initiation or withdrawal of dopamine receptor agonist
Radiation therapy
Pregnancy
Head trauma

Ante la sospecha diagnóstica, lo primero es estabilizar al paciente y hospitalizar en UCI para monitorización y manejo oportuno de complicaciones. Si no se realizó previamente se recomienda completar el estudio diagnóstico con RNM y realizar el estudio de todos los ejes hormonales.

El 80% tiene déficit de 1 o más ejes, siendo el gonadotropo el más frecuente (75%) pero el clínicamente más relevante (principal causa de mortalidad) es el de **ACTH 70%**, seguido por TSH 50%, HipoNa 40%. El tener niveles bajos de PRL se asocia a peor pronóstico a largo plazo.

Las indicaciones de tto. corticoidal empírico de urgencia son la inestabilidad HD, compromiso de conciencia, disminución agudeza visual o déficit severo en campo visual; y se recomienda el uso de **hidrocortisona 100-200 mg ev bolo** seguido de BIC 2-4 mg/hora o 50-100mg c/6 hrs IM ante la sospecha, previa toma de muestras para estudio de déficit.

El manejo es multidisciplinario, con monitorización continua para identificar oportunamente deterioro clínico y derivar para resolución quirúrgica precoz, suplementación hormonal y evaluación oftalmológica formal tras estabilización.

Anexo 1: causas tumores de la región selar.

Causes of sellar masses

Benign tumors
Pituitary adenoma (most common sellar mass)
Craniopharyngioma
Meningiomas
Pituitary hyperplasia
Lactotroph hyperplasia (during pregnancy)
Thyrotroph and gonadotroph hyperplasia
Somatotroph hyperplasia due to ectopic GHRH
Malignant tumors
Primary
Germ cell tumor (ectopic pinealoma)
Sarcoma
Chordoma
Pituitary carcinoma (rare)
Metastatic
Lung
Breast
Cysts
Rathke's cleft
Arachnoid
Dermoid
Pituitary abscess
Lymphocytic hypophysitis
Carotid arteriovenous fistula

©2011 UpToDate®

Bibliografía:

- UpToDate 19.1
- Acromegaly, NEJM (2006)
- Non-functioning pituitary adenomas. Best Practice & research Clinical Endocrinology & Metabolism (2009)
- Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. JCEM (2011)
- Potential Cardiac Valve Effects of Dopamine Agonists in Hyperprolactinemia. JCEM 2010.
- Pituitary Incidentaloma, The Endocrinologist (2003)
- UK guidelines for the management of pituitary apoplexy Pituitary Apoplexy Guidelines Development Group (2011)

... Y muchas gracias a la Dra. Carmen Carrasco!

Anexo 2: manifestaciones clínicas de acromegalia

Table 1. Clinical Features of Acromegaly.

Local tumor effects	Visceromegaly
Pituitary enlargement	Tongue
Visual-field defects	Thyroid gland
Cranial-nerve palsy	Salivary glands
Headache	Liver
	Spleen
Somatic systems	Kidney
Acral enlargement, including thickness of soft tissue of hands and feet	Prostate
Musculoskeletal system	Endocrine and metabolic systems
Gigantism	Reproduction
Prognathism	Menstrual abnormalities
Jaw malocclusion	Galactorrhea
Arthralgias and arthritis	Decreased libido, impotence, low levels of sex hormone-binding globulin
Carpal tunnel syndrome	Multiple endocrine neoplasia type 1
Acroparesthesia	Hyperparathyroidism
Proximal myopathy	Pancreatic islet-cell tumors
Hypertrophy of frontal bones	Carbohydrate
	Impaired glucose tolerance
Skin and gastrointestinal system	Insulin resistance and hyperinsulinemia
Hyperhidrosis	Diabetes mellitus
Oily texture	Lipid
Skin tags	Hypertriglyceridemia
Colon polyps	Mineral
	Hypercalciuria, increased levels of 25-hydroxyvitD ₃
Cardiovascular system	Urinary hydroxyproline
Left ventricular hypertrophy	Electrolyte
Asymmetric septal hypertrophy	Low renin levels
Cardiomyopathy	Increased aldosterone levels
Hypertension	Thyroid
Congestive heart failure	Low thyroxine-binding-globulin levels
	Goiter
Pulmonary system	
Sleep disturbances	
Sleep apnea (central and obstructive)	
Narcolepsy	

Acromegaly, N Engl J Med 2006