

11232
lej.
9

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional

ACROMEGALIA

TESIS DE POSTGRADO
NEUROCIROGIA

DR. RAFAEL ROMERO RAMIREZ

INSTIT. MEX. DEL SEG. SOC.
HOSP. DE ESPES.
DEL C. M. N.
★ MAR. 1 1989 ★
JEFATURA DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

MEXICO, D. F.

1989

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

CAPITULO I.- GENERALIDADES

| | | |
|---------|-------------------------------------------------------|----|
| 1.1 | DEFINICION | 1 |
| 1.2 | ETIOLOGIA | 1 |
| 1.3 | HISTORIA | 2 |
| 1.4 | FRECUENCIA-EDAD-SEXO | 4 |
| 1.5 | FISIOLOGIA | 5 |
| 1.5.1 | HORMONA DE CRECIMIENTO (HC) | 6 |
| 1.5.1.1 | Efectos sobre el Metabolismo Intermediario | 7 |
| 1.5.1.2 | Acciones Celulares Directas | 8 |
| 1.5.1.3 | Concentración Plasmática | 9 |
| 1.5.1.4 | Regulación | 10 |
| 1.5.2 | Factor Liberador de HC (GHRF) | 13 |
| 1.5.3 | Somatostatina (SRIF) | 14 |
| 1.5.4 | Somatomedinas | 16 |
| 1.6 | CLASIFICACION Y PATOLOGIA DE LOS ADENOMAS PITUITARIOS | 17 |
| 1.6.1 | Adenomas de Células Productoras de HC | 22 |
| 1.6.1.1 | Densamente Granulados | 22 |
| 1.6.1.2 | Escasamente Granulados | 23 |
| 1.6.1.3 | Mixto (HC y PRL) | 23 |
| 1.6.1.4 | Acidófilos de Células Primitivas | 25 |
| 1.6.1.5 | Adenomas de Células Mamosomatotróficas | 26 |
| 1.6.1.6 | Carcinomas | 27 |
| 1.6.1.7 | Adenomas Plurihormonales | 28 |

CAPITULO II.- DIAGNOSTICO

| | | |
|-------|----------------------------|----|
| 2.1 | MANIFESTACIONES CLINICAS | 30 |
| 2.1.1 | Piel y Faneras | 31 |
| 2.1.2 | Sistema Musculoesquelético | 32 |
| 2.1.3 | Tejidos Blandos | 33 |
| 2.1.4 | Sistema Cardiovascular | 33 |
| 2.1.5 | Sistema Respiratorio | 34 |

| | | |
|---------|--------------------------------------------------------|----|
| 2.1.6 | Sistema Nervioso Periférico | 35 |
| 2.1.7 | Transtornos Endocrinológicos | 35 |
| 2.1.8 | Síntomas y Signos por Compresión y/o Invasión | 37 |
| 2.1.9 | Otras manifestaciones | 38 |
| 2.2 | ESTUDIOS ENDOCRINOLOGICOS | |
| 2.2.1 | Evaluación de la Función Somatotrófica | 39 |
| 2.2.1.1 | Prueba de Hipoglicemia Induci- da con insulina | 39 |
| 2.2.1.2 | Prueba de Administración de Arginina | 40 |
| 2.2.2 | Determinación de Niveles Basales de HC | 41 |
| 2.2.3 | Prueba de Tolerancia a una Carga oral de Glucosa | 42 |
| 2.2.4 | Respuesta de la HC a la Administración de TRH | 43 |
| 2.2.5 | Determinación de Somatomedina C | 44 |
| 2.2.6 | Otras Pruebas Dinámicas | 45 |
| 2.2.7 | Determinación de otras Hormonas | 45 |
| 2.3 | ESTUDIOS RADIOLOGICOS | |
| 2.3.1 | Generalidades | 47 |
| 2.3.2 | Rx Simples de Cráneo | 48 |
| 2.3.3 | TAC de Silla Turca | |
| 2.3.3.1 | Detalles Técnicos | 50 |
| 2.3.3.2 | Anatomía Radiológica de la Región Selar y Paraselar | 51 |
| 2.3.3.3 | Hallazgos Tomográficos en Adenomas Pituitarios | 53 |
| 2.3.4 | Resonancia Magnética Nuclear | 59 |
| 2.4.5 | Angiografía Carotídea | 60 |
| 2.3.6 | Otros Estudios Radiológicos | 60 |
| 2.4 | ESTUDIO NEURO-OFTALMOLOGICO | 61 |
| 2.5 | INMUNOHISTOQUIMICA | 63 |

CAPITULO III.- TRATAMIENTO

| | | |
|---------|-------------------------|----|
| 3.1 | QUIRURGICO | |
| 3.1.1 | Cirugía Transcranial | 65 |
| 3.1.2 | Cirugía Transesfenoidal | 68 |
| 3.1.2.1 | Historia | 68 |
| 3.1.2.2 | Técnica Quirúrgica | 71 |

| | | |
|-------|-------------------------------------|-----|
| 3.2 | FARMACOTERAPIA | |
| 3.2.1 | Agonistas Dopaminérgicos | 90 |
| 3.2.2 | Somatostatina | 91 |
| 3.2.3 | Antlogos de la Somatostatina | 92 |
| 3.3 | RADIOTERAPIA | 93 |
| 3.4 | TRATAMIENTO DE ADENOMAS RECURRENTES | 96 |
| 3.4.1 | Causas de Recurrencia Tumoral | 97 |
| 3.4.2 | Diagnóstico | 98 |
| 3.4.3 | Tratamiento | 99 |
| 3.5 | CRITERIOS DE CONTROL | 100 |

CAPITULO IV.- PRESENTACION DE LA EXPERIENCIA DEL SERVICIO

| | | |
|-----|--------------------|-----|
| 4.1 | MATERIAL Y METODOS | 101 |
| 4.2 | RESULTADOS | 104 |
| 4.3 | DISCUSION | 107 |

| | | |
|--|--------------|-----|
| | BIBLIOGRAFIA | 113 |
|--|--------------|-----|

CAPITULO I. GENERALIDADES

1.1. DEFINICION.

La acromegalia representa las manifestaciones somáticas de un exceso patológico en la secreción de Hormona de crecimiento (HC). Cuando esta condición está presente en la infancia, antes del cierre de las epifisis de los huesos largos, ello conlleva al gigantismo (54).

1.2 ETIOLOGIA.

La gran mayoría de los casos de acromegalia (95-97%) son producidos por tumores de las células somatotróficas de la adenohipófisis. Algunos de estos tumores (20-30%), tienen la capacidad de producir cantidades excesivas de hormona de crecimiento (HC) y prolactina (PRL) (11, 26, 30, 41).

La acromegalia puede también presentarse como resultado de la hiperplasia de las células somatotróficas (2-3%), ya sea independientemente o en respuesta a una cantidad excesiva de factor liberador de hormona de crecimiento -

(GHRF) (54, 79). Se han reportado casos de acromegalia secundarios a producción ectópica de HC y/o GHRF en tumores de páncreas, pulmón, intestino, mama, ovario, mediastino y hamartomas hipotalámicos (5, 6, 8, 32, 36, 59, 68, 75, 76).

Existe controversia sobre si la etiología de la secreción de HC por tumores hipofisarios es secundaria a regulación hipotalámica anormal, o a disgenesia de la adenohipófisis.

1.3 HISTORIA.

1986. PIERRE MARIE describe la acromegalia como un síndrome clínico. Sin embargo, en ese entonces no se conocía su relación con la glándula pituitaria, y se pensaba que el agrandamiento de la hipófisis encontrado en autopsias era otro hallazgo secundario a la hipertrofia que afectaba a muchas partes del cuerpo.

1900, correlaciones fisiopatológicas realizadas por BENDA, sugirieron que la hipertrofia o hiperplasia de la hipófisis podría ser la causa de la acromegalia, documentandose la naturaleza adenomatosa del agrandamiento pituitario.

1905, LEWIS propaga el concepto entre la comunidad quirúrgica.

1907, SCHOLEFFER realiza la primeracirugía transesfenoidal para reseca un adenoma de hipófisis.

1908, HOCHENEGG extirpa por primera vez una adenoma de hipófisis productor de HC por vía transesfenoidal.

1909, CUSHING realiza primera cirugía transesfenoidal en U.S.A. para un caso similar.

1909, GRAMEGNA y BECLERE reportan éxito en el tratamiento de la acromegalia con radioterapia.

1914, CUSHING perfecciona el abordaje sublabial rinoseptal submucoso, opera 60 pacientes acromegálicos utilizando este método.

1920, CUSHING abandona la vía transesfenoidal, prefiriendo la vía transcranial. DOTT y HIRSCH, discípulos de CUSHING continúan utilizando la vía transesfenoidal.

1950-1960, se desarrollan en varios lugares del mundo procedimientos estereotáxicos para el tratamiento de tumores

hipofisiarios, incluyendo el uso de isótopos radioactivos, y termocoagulación.

1958, GUIOT, discípulo de DOTT, renueva la utilización de la vía transesfenoidal.

1960-1970, GUIOT y HARDY introducen el intensificador de imagen y microscopio quirúrgico.

1969, HARDY introduce el concepto de la resección selectiva de los microadenomas pituitarios.

1.4 FRECUENCIA, EDAD, SEXO.

Pueden aparecer síntomas de exceso de hormona de crecimiento a cualquier edad, pero se reconocen más a menudo entre la tercera y la quinta década de la vida. Rara vez se inicia el trastorno durante la infancia, en un momento en que las epifisis abiertas permiten la intensificación del crecimiento esquelético, lo cual produce gigantismo.

No se ha reconocido una predisposición clara en un sexo o una raza. Se han informado casos múltiples en una familia, pero en su mayor parte son esporádicos. La acromeg

gelia es una manifestación rara del síndrome de Neoplasia endocrina múltiple (MEN I) (26, 53).

1.5 FISILOGIA.

Los niveles de hormona de crecimiento (HC) dependen de la acción recíproca entre el GHRF, un péptido de 41 aminoácidos y la Somatostatina (SRIF), un péptido inhibitorio de 14 aminoácidos. El Balance entre estos dos péptidos es regulado por neuronas adyacentes al hipotálamo (26, 79) (Fig. 1-1).

Otras sustancias que pueden estimular la liberación de HC son: Encefalina, glucagón, hormona estimulante de los melanocitos, vasopresina, diazepam y estrógenos. Son muy notables las variaciones de los niveles de HC durante el día, encontrándose elevados durante las primeras horas del sueño, con pequeños incrementos durante el día, no existiendo secreción durante muchas horas. Los núcleos ventromedial e infundibular de el hipotálamo están involucrados con la naturaleza pulsátil de la secreción (63).

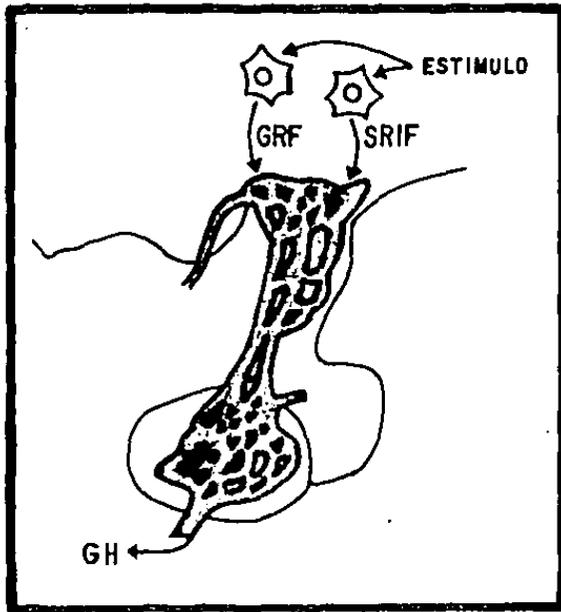


Fig. 1-1 Regulación de la secreción de HC.

1.5.1 HORMONA DE CRECIMIENTO (HC).

Es un polipéptido de 191 aminoácidos, con dos enlaces S-S intramoleculares entre las mitades de Cistinas en las posiciones 53 y 165, y entre las posiciones 182 y 189.

La HC, PRL y Somatomamotropina coriónica (CS) de la pla-

centa tienen estructuras químicas semejantes, y acciones biológicas sobrepuestas. Las homologías estructurales de estas 3 hormonas, constituyen una indicación franca de que evolucionaron a partir de una sola hormona originaria (26).

1.5.1.1 EFECTOS SOBRE EL METABOLISMO INTERMEDIARIO.

La administración de HC a animales y seres humanos deficientes en esta hormona, produce cambios en el metabolismo intermediario. Sobreviene un aumento en la síntesis de proteínas, que es el resultado de diversos procesos integrados, entre ellos aumento del transporte de aminoácidos, aumento del número de ribosomas, aumento del mRNA y del aparato enzimático para la síntesis de proteínas.

La desviación de los aminoácidos hacia la síntesis de proteínas, apartándolos de las vías oxidativas, produce disminución de la formación de urea y balance nitrogenado positivo.

Acelera la movilización de grasas, desde sus depósitos, hacia el hígado. Se incrementa la oxidación de los ácidos grasos en relación con la de aminoácidos y carbohidratos, fomentándose la cetogénesis. La HC inhibe la captación

ción de carbohidratos por el músculo, principalmente por disminución de la capacidad de reacción de éste a la insulina. Esto puede atribuirse en parte al aumento de utilización de ácidos grasos, el llamado ciclo de glucosa y ácidos grasos, y en parte a disminución y afinidad del número de receptores de la insulina.

A pesar del hiperinsulinismo, se impide la utilización de glucosa, y tiende a aumentar la concentración plasmática de la misma. Sobreviene hipertrofia insular, que en algunos casos puede producir agotamiento de los islotes.

La HC tiene acción diabotógena, la cual se eclipsa en presencia de una reserva pancreática normal (26).

1.5.1.2 ACCIONES CELULARES DIRECTAS.

Aunque se han reconocido claramente los efectos generales de la HC in vivo, aún existen dudas sobre los mecanismos moleculares por medio de los cuales ejerce sus efectos: se sabe que actúa directamente sobre diversos tipos de células del organismo.

Esta hormona reacciona con receptores específicos de la pared celular que se han estudiado en una línea de linfocitos

cidos humanos cultivados. Aún no se conoce el segundo mensajero para la acción de la HC, porque el complejo activado de HC y receptor no transmite su información por activación de la adenilciclase. La mayor parte de los efectos de la HC son retrasados, y parecen requerir un período de síntesis protéica (26).

1.5.1.3 CONCENTRACION PLASMÁTICA.

La concentración plasmática de HC determinable por radioinmunoanálisis en el adulto bien reposado, antes del desayuno, es menor de 3 ng/ml. Se puede encontrar valores más altos en caso de ejercicio moderado, como el que efectúan los pacientes ambulatorios que llegan al hospital. Se produce aumento de la HC plasmática en muchos individuos 2 a 4 horas después de la ingestión de una comida, y durante el ayuno prolongado que pasa de una noche.

El período más sostenido de la secreción de HC, tanto para niños como para adultos, sobreviene una hora después de iniciarse el sueño profundo. Existen pruebas de que el sueño REM inhibe el pico de HC y puede ser importante para terminar la secreción de HC relacionada con el sueño.

Se ha sugerido que la secreción de HC relacionada con el sueño es importante en los procesos anabólicos y de reparación; las anomalías de la secreción de esta hormona durante el sueño podrían influir en el crecimiento esquelético (26, 63).

1.5.1.4 REGULACION.

En el hombre la secreción de HC es estimulada por la disminución rápida de la glucosa plasmática, pero quizá - la hipoglicemia de desarrollo lento no active dicha secreción. En la tabla 1-1, se señalan los factores fisiológicos y farmacológicos que alteran la secreción de HC.

La administración oral o intravenosa de aminoácidos estimula la secreción de HC. Uno de los aminoácidos más potentes para producir liberación de esta hormona es la arginina; este aminoácido estimula también la liberación de insulina, que precede a la liberación de HC, pero no guardan relación entre sí la liberación de ambas hormonas.

Una sugerencia razonable es que la secreción de HC inducida por aminoácidos es una mecánica para estimular la síntesis de proteínas cuando se dispone de precursores (26,

Tabla 1-1 Factores que influyen en la secreción normal de HC

| S e c r e c i o n d e H C | | |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Aumentada | Inhibida |
| Neurógenos | <ol style="list-style-type: none"> 1. Etapas III y IV del sueño 2. Stress 3. Agonistas alfa-adrenérgicos. 4. Antagonistas beta-adrenérgicos. 5. L-dopa | <ol style="list-style-type: none"> 1. Sueño REM 2. Privación emocional 3. Agonistas beta-adrenérgicos 4. Antagonistas alfa-adrenérgicos. |
| Metabólicos | <ol style="list-style-type: none"> 1. Hipoglicemia (ayuno) 2. Concentración baja de ácidos grasos 3. Aminoácidos 4. Diabetes no controlada 5. Uremia 6. Cirrosis hepática | <ol style="list-style-type: none"> 1. Hiperglicemia 2. Concentración alta de ácidos grasos. 3. Obesidad |
| Hormonales | <ol style="list-style-type: none"> 1. Somatomedina baja (?) 2. Estrógenos 3. Glucagón 4. Vasopresina | <ol style="list-style-type: none"> 1. Somatostatina 2. Hipotiroidismo 3. Dosis altas de corticoides 4. Medroxiprogesterona |

63, 88).

La estimulación de la liberación de HC está mediada por - mecanismos alfa-adrenérgicos y dopaminérgicos. Por lo tanto, en individuos normales el nivel de HC se incrementa después de la administración de norepinefrina, L-dopa, clonidina y apomorfina, además de algunas condiciones que estimulan los mecanismos alfa-adrenérgicos tales como el stress, hipoglicemia y ejercicio.

El sistema límbico participa en la liberación de HC, a - través de mecanismos serotoninérgicos, de modo que la administración de precursores de la serotonina, tales como L-triptofano o 5-hidroxitriptofano también ocasiona liberación de esta hormona. Este sistema de B-receptores - inhibe la secreción de HC. Por lo tanto, el isoproterenol bloquea su secreción, mientras que el propranolol incrementa la secreción en cierto grado en respuesta a el - glucagón, vasopresina y L-dopa. La liberación de HC - también es inhibida por la administración de glucocorticoides, y en pacientes obesos, o en aquellos con niveles elevados de ácidos grasos libres (26, 63, 88).

1.5.2 FACTOR LIBERADOR DE HC (GHRF).

La inyección de tejido hipotalámico en bruto, o de extractos fraccionados parcialmente, o la adición de tales extractos a las células hipofisarias, estimulan la liberación de HC. Se ha logrado sintetizar un péptido similar en sus acciones al GHRF, a partir de tumores pancreáticos, demostrándose liberación de HC posterior a la administración de este péptido (34, 8, 58).

Se han encontrado en el hipotálamo muchos péptidos capaces de estimular la liberación de HC cuando se administran a ratas sanas, bien sea por vía sistémica o por inyección directa dentro del III ventrículo. Estos péptidos incluyen las endorfinas, substancia P, neurotensina, glucagón, hormona paratiroidea y alfa-MSH. Sin embargo, ninguno es efectivo cuando es aplicado directamente a la hipófisis, y deben por lo tanto ser activos sólo a través del mecanismo del GHRF. Las principales aminas biogénicas del hipotálamo: Dopamina, Serotonina y Norepinefrina, también son capaces de liberar HC, tras la inyección intrahipotalámica, pero también son inefectivas aplicadas localmente a la hipófisis (63, 83).

1.5.3 SOMATOSTATINA (SRIF).

Durante los estudios realizados para tratar de aislar el GHRF a partir de extractos hipotalámicos, KRULICH y McCANN en 1968 descubrieron una fracción que inhibía la liberación de HC de células hipofisarias incubadas in vitro. Ellos denominaron a este factor como Factor inhibidor de la Liberación de somatotrofina (SRIF), y postularon que la secreción de HC estaba regulada por un sistema de doble control, uno estimulador, el otro inhibidor. Posteriormente, en 1973 BRAZEAU y cols, observaron nuevamente el factor inhibidor cuando intentaban aislar el GHRF, y con la experiencia en la metodología conseguida desde los primeros estudios de la TRH y LRH, fué posible aislar e identificar en un tiempo relativamente corto, un potente inhibidor de la liberación de HC, a partir de extractos hipotalámicos. A este péptido de 14 aminoácidos se le llamó Somatostatina (SRIF). Poco después que la somatostatina sintetizada químicamente estuvo disponible, se encontró que inhibía también la secreción de TSH, glucagón e insulina. Posteriormente, se observó que inhibe las secreciones de otras glándulas, incluyendo casi todas las

glándulas del tracto gastrointestinal (26).

Se ha puesto en evidencia que la somatostatina, originalmente aislada a partir del hipotálamo, es un componente tisular ampliamente distribuido, y que en ciertos sitios actúa como secreción paracrina, y en otros como secreción neuroendocrina.

La somatostatina se encuentra en el jugo gástrico, y es efectiva cuando se administra por vía oral. De las hormonas hipofisiotróficas aisladas hasta el momento, la somatostatina tiene la concentración extrahipotalámica más elevada, tanto en otros lugares del SNC, como en estructuras extraneurales, especialmente en el tracto gastrointestinal.

En general, el principal efecto de la somatostatina sobre las células nerviosas es el de deprimir su actividad espontánea, en algunas localizaciones parece que el SRIF incrementa la actividad nerviosa, pero esto puede ser debido a la supresión del tono inhibitorio interneural.

En las raíces de los gánglios dorsales, parece que modifi

ca los impulsos dolorosos dirigidos centralmente, mediante el control de la liberación de sustancia P en la zona de entrada de la raíz dorsal de la médula espinal (26).

1.5.4 SOMATOMEDINAS.

La hormona de crecimiento no ejerce directamente algunos de sus efectos, sino que éstos son mediados de manera indirecta por inducción de la formación de un segundo mensajero hormonal, las Somatomedinas o Factores de Crecimiento de Tipo Insulinico (IGF-I/SmC).

Se han identificado dos somatomedinas, cuyos pesos moleculares son aproximadamente de 8000; su secreción por el hígado depende de los niveles de HC. La somatomedina C posee propiedades similares a la insulina, y su nivel se incrementa en los pacientes acromegálicos (9, 22, 26, 61, 72, 77, 79, 88).

Por la semejanza de la estructura con la proinsulina, estos péptidos se han denominado factores del crecimiento del tipo insulinico (IGF) I y II. Las somatomedinas circulan como un complejo macromolecular constituido por el péptido somatomedina y un fijador proteínico plasmático

co.

Existen receptores para las somatomedinas en condrocitos, hepatocitos, adipocitos y células musculares, lo mismo - que en otros tipos de células. En la mayor parte de los casos, estos receptores fijan también en cierto grado a - la insulina. El suero contiene aproximadamente 0.05 ug de somatomedina por ml.

1.6 CLASIFICACION Y PATOLOGIA DE LOS ADENOMAS PITUITARIOS.

Los adenomas hipofisarios son generalmente neoplasias epiteliales, derivadas de las células de la denohipó fisis. Representan aproximadamente el 10% de todos los tumores intracraneales. Estudios histológicos de glándulas pituitarias obtenidas de autopsias al azar en adultos, muestran la presencia de adenomas incidentales en un 8-23% de los casos (43).

Al igual que otros tumores de glándulas endocrinas, los - adenomas pituitarios varían considerablemente en tamaño, tasa de crecimiento, apariencia radiológica, presentación clínica, función endocrina, composición celular y morfología. En la mayoría de los casos son histológicamente be

nignos, de lento crecimiento, pequeños y confinados a la silla turca. Algunos tumores, sin embargo, exhiben una tasa de crecimiento más rápida, invaden estructuras vecinas y causan síntomas locales tales como cefálea y trastornos visuales.

Generalmente, son tumores bien delimitados y están separados por una pseudocápsula de fibras condensadas de reticulina, de la adenohipófisis normal adyacente. A diferencia de otros tumores benignos en otras localizaciones, no posee una cápsula fibrosa. Algunos adenomas hipofisarios, histológicamente benignos, pueden tener límites imprecisos, con grupos de células tumorales diseminadas en la profundidad de la adenohipófisis normal adyacente.

El Neurocirujano generalmente clasifica a los adenomas pituitarios, de acuerdo a su tamaño, en microadenomas (menores de 10 mm) y macroadenomas (mayores de 10 mm). El Patólogo no puede determinar el tamaño del adenoma removido quirúrgicamente, ya que el tejido es recibido en fragmentos. En material de autopsia, los adenomas pueden ser divididos en: pequeños, medianos y grandes: los tumores pequeños ocupan menos del 25% de la glándula, mientras que

los grandes pueden ocupar más del 75% de ésta.

La clasificación de los adenomas hipofisarios de acuerdo a sus características morfológicas ha sufrido un cambio - substancial; sobre la base de sus propiedades de tinción, en el pasado fueron divididos en: Cromófobos, Acidófilos y Basófilos. Se presumía que los adenomas cromófobos - eran endocrinológicamente inactivos, incapaces de secretar hormonas. Los acidófilos fueron relacionados con - acromogalia y gigantismo y los basófilos con la enfermedad de Cushing. Teniendo en cuenta que las características tintoriales de las células adenomatosas no pueden ser correlacionadas con su actividad secretoria, esta clasificación basada en la afinidad de tinción del citoplasma ha perdido significancia.

Los progresos en la metodología, especialmente la introducción de la inmunocitología y la microscopia electrónica, ha resultado en una nueva clasificación morfológica, la cual separa los adenomas hipofisarios de acuerdo a su contenido hormonal, composición celular, hallazgos ultraestructurales y citogénesis.

La microscopia electrónica ha venido a dar luz sobre los hallazgos ultraestructurales de la célula; el resultado ha sido la distinción de varios tipos celulares, la clasificación de los adenomas y un profundo conocimiento de los detalles del proceso secretorio.

Desde el punto de vista endocrinológico, algunos adenomas pituitarios presentan evidencia clínica y bioquímica de hipersecreción hormonal. Ellos pueden secretar: HC, PRL, ACTH, TSH, FSH, LH y alfa-subunidades de glicoproteínas. Algunos tumores, llamados adenomas plurihormonales, producen más de una hormona (31, 41, 69). Más del 20% de los adenomas hipofisarios parecen ser inactivos clínica y bioquímicamente; estos tumores silenciosos contienen invariablemente gránulos de secreción dentro del citoplasma, lo que sugiere la producción de sustancias, ya sea hormonas no identificadas, precursores biológicos inactivos o fragmentos hormonales. En la Tabla 1-2, se presenta la clasificación actual de los adenomas hipofisarios, de acuerdo a su citogénesis (43); nos referiremos con más detalle a los adenomas productores de Hormona de Crecimiento (HC).

Tabla 1-2 CLASIFICACION DE LOS ADENOMAS DE HIPOFISIS SEGUN LA CITOGENESIS

| | <u>Prevalencia %</u> |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------|
| Adenomas de Células Productoras de HC | |
| a) Densamente granulados | 7.0 |
| b) Escasamente granulados | 9.0 |
| Adenomas de Células Productoras de PRL | |
| a) Densamente granulados | 0.3 |
| b) Escasamente granulados | 28.6 |
| Adenomas de Células Productoras de ACTH | |
| a) Con exceso de ACTH | 8.4 |
| b) Sin exceso de ACTH | 6.0 |
| Adenomas de Células Productoras de TSH | 0.5 |
| Adenomas de Células Productoras de FSH/LH | 3.3 |
| Adenomas Plurihormonales | |
| a) Mixto (Productor de HC y PRL) | 4.6 |
| b) Acidófilos de Células Primitivas (Indiferenciadas) | 3.1 |
| c) Células mamosomatotróficas | 1.5 |
| d) No clasificados | 2.8 |
| Adenomas de Células nulas | 18.2 |
| Adenomas de Células Oncocíticas (Oncocitomas) | 6.7 |

1.6.1 ADENOMAS DE CELULAS PRODUCTORAS DE HORMONA DE CRECIMIENTO.

KOVACS y HORVATH, clasifican a los adenomas pituitarios productores de HC en 7 grupos, nos referiremos brevemente a cada uno de ellos, mencionando sus características principales (45).

1.6.1.1 DENSAMENTE GRANULADOS.

Los adenomas de células productoras de HC densamente granulados, son tumores de crecimiento lento, bien diferenciados, los cuales pueden ser removidos con una alta tasa de curación. Son identificados como acidófilos por microscopia de luz. El citoplasma celular se tinte con varios ácidos, exhibiendo positividad difusa para HC con la técnica de inmunoperoxidasa.

Ultraestructuralmente, las células tumorales son muy similares a las células somatotróficas normales, con núcleo central y células redondas. Hay prominente retículo endoplásmico rugoso y abundante aparato de Golgi. Los gránulos de secreción son abundantes y miden de 300 a 600 nm. (43, 44, 45).

1.6.1.2 ESCASAMENTE GRANULADOS.

Estos tumores son más agresivos, y están formados por células poco diferenciadas, crecen más rápidamente, pueden invadir estructuras vecinas, son más frecuentes en mujeres y tienen una tasa de curación quirúrgica más baja. Por microscopia de luz son cromóforos; con la técnica de inmunoperoxidasa se demuestra la presencia de HC. Desde el punto de vista ultraestructural, los núcleos son irregulares y puede haber pleomorfismo celular y nuclear marcado; el aparato de Golgi y el RER están bien desarrollados. Los gránulos de secreción son escasos y de gran electrodensidad, miden entre 100 y 500 nm. Es muy frecuente observar centriolos y cilios, pero el dato más importante son los cuerpos fibrosos, globulares, localizados en el lado concavo de los núcleos, que están constituidos por abundantes filamentos en cuyo centro se encuentran atrapados numerosos organelos (gránulos de secreción, mitocondrias, centriolos, etc.) (43, 44, 45):

1.6.1.3 MIXTO (HC y PRL)

Los adenomas mixtos están compuestos de 2 diferentes tipos de células: Somatotróficas, que producen HC y lacto

tróficas, que producen PRL. De modo, que estos tumores son adenomas bimorfos, bihormonales.

Son benignos histológicamente, y muestran tinción acidófila en su citoplasma, también pueden ser cromófobos o presentar una mezcla de células cromófobas y acidófilas.

La técnica de inmunoperoxidasa revela la presencia de gránulos de secreción para HC y PRL. La microscopía electrónica muestra dos tipos de células; las células somatotróficas y lactotróficas pueden ser densamente o escasamente granuladas.

En algunos adenomas, especialmente en niños y adolescentes, pueden hallarse células bihormonales, encontrándose HC y PRL en el citoplasma de la misma célula.

Clínicamente, estos adenomas se asocian con acromegalia o gigantismo, amenorrea, galactorrea, disminución de la libido e impotencia. La mayoría son de lento crecimiento, aunque algunos pueden presentar extensión supraselar. En la mayoría de los pacientes, se encuentran niveles elevados de HC, pudiéndose encontrar también hiperprolactinemia.

En otros casos, la PRL es normal, indicando que la prolactina no es liberada en exceso de estos tumores. (11, 43, 44, 45).

1.6.1.4 ACIDOFILOS DE CELULAS PRIMITIVAS (INDIFERENCIADAS).

Están compuestos de un tipo celular, que se cree es el progenitor común de los somatotrofos y lactotrofos. Son tumores monomorfos, bihormonales.

Por microscopia la luz, son cromófilos o ligeramente acidófilos, PAS negativo. La técnica de inmunoperoxidasa demuestra la presencia de HC y PRL en el citoplasma de la misma célula tumoral. Generalmente, es más fuerte la inmunopositividad para PRL que para la HC, y en algunas áreas puede no encontrarse positividad para HC.

La microscopia electrónica revela la presencia de células tumorales ovaladas, elongadas o irregulares, con un núcleo grande y nucléolo denso. El RER y el aparato de Golgi son menos prominentes que en los tumores bien diferenciados productores de PRL. Pueden encontrarse estructuras típicas de los adenomas productores de HC, tales como cuerpos fibrosos, microfilamentos, centriolos, y cilios.

Se han documentado varios grados de transformación oncocítica en la mayoría de estos tumores.

Los gránulos de secreción son escasos, esféricos, ovalados o irregulares, y miden entre 150 y 300 nm. Puede también encontrarse exocitosis errática.

Clinicamente, se encuentra hiperprolactinemia, pero en muchos casos no hay correlación entre el tamaño del tumor y el incremento de los niveles de PRL. Los niveles de HC raramente están elevados. Los rasgos acromegálicos pueden ser aparentes, lo que sugiere la secreción anormal de HC, la cual puede ser biológicamente activa pero no puede ser demostrada por radioinmunoensayo. Estos tumores frecuentemente muestran un rápido crecimiento, invaden estructuras vecinas y su resección quirúrgica es muy difícil (40, 44, 45).

1.6.1.5 ADENOMAS DE CELULAS MAMOSOMATOTROFICAS.

Están compuestos de un tipo celular bien diferenciado, por inmunoperoxidasa se demuestra HC y PRL, y la microscopía electrónica muestra hallazgos combinados de células somatotróficas y lactotróficas. Son tumores monomorfos,

bihormonales; las dos hormonas son producidas por un sólo tipo de célula, llamada célula mamosomatotrófica (30).

Por microscopia de luz son acidófilos y PAS negativo. Algunos grupos de células tumorales pueden ser monohormonales, y exhibir inmunorreactividad para HC o PRL.

Los gránulos de secreción son numerosos, esféricos, ovales o irregulares, midiendo entre 200 y 2000 nm. Una característica especial de estos tumores, es la presencia de grandes depósitos extracelulares de material secretorio, el cual puede mostrar inmunopositividad para HC.

Clinicamente, son de lento crecimiento, casi siempre intraselares. Los pacientes presentan una larga historia de acromegalia; los niveles de HC se encuentran elevados, y en algunos casos hay hiperprolactinemia. El pronóstico de estos tumores es bueno, en la mayoría de los pacientes se consigue la curación después de la cirugía (30, 44, 45).

1.6.1.6 CARCINOMAS.

Estos tumores son muy raros, se han reportado algunos casos hace muchos años, pero éstos no fueron estudia-

dos por inmunocitología y microscopía de electrónica.

El diagnóstico sólo puede hacerse cuando se han documentado metástasis a distancia. Las metástasis a distancia - pueden presentarse en hígado, huesos, ganglios linfáticos y corazón, pudiendo ocasionar síntomas adicionales dependiendo de el sitio y el tamaño del depósito tumoral secundario (44, 45, 70).

1.6.1.7 ADENOMAS PLURIHORMONALES.

Estos tumores producen más de dos tipos de hormonas diferentes en composición química, inmunoreactividad y acción biológica. Pueden ser divididos en monomorfos y plurimorfos. Los adenomas monomorfos consisten de un sólo tipo de célula que produce dos o más hormonas, demostrado por la técnica de inmunoperoxidasa. Los plurimorfos están compuestos de dos o más poblaciones celulares; son en realidad adenomas mixtos, ya que cada tipo celular contiene sólo una hormona, y ultraestructuralmente son similares a las células no tumorales.

Algunos adenomas plurihormonales producen combinaciones raras de hormonas hipofisarias, tales como HC y TSH; HC,

PRL y TSH; HC, PRL y ACTH; HC, PRL y alfa-subunidades de glicoproteínas, etc. Histológicamente, estos tumores son acidófilos o cromóforos, o están compuestos de una mezcla de células acidófilas y cromóforas. En algunos casos no se puede demostrar la presencia de HC en el citoplasma celular, por la técnica de inmunoperoxidasa.

Puede existir discrepancia entre los hallazgos clínicos, niveles hormonales séricos y hallazgos inmunocitológicos, ya que algunas hormonas pueden ser sintetizadas pero no liberadas en suficiente cantidad para causar anomalias bioquímicas e incremento en la concentración sérica de dicha hormona (31, 43, 44, 45, 69).

CAPITULO II. DIAGNOSTICO.

2.1 MANIFESTACIONES CLINICAS.

Los pacientes acromegálicos presentan un amplio espectro de signos y síntomas. Aquellos con elevación de la HC en la infancia, desarrollan gigantismo, con alargamiento de brazos y piernas además de un incremento proporcional en el tamaño de otras partes del cuerpo. Una vez que se han cerrado las epifisis, el incremento en la producción de HC produce acromegalia, con agrandamiento focal de los huesos y tejidos blandos en diversas partes del cuerpo (26, 54, 62, 77, 80, 82).

El primer aspecto clínico de la acromegalia es la tosqueidad de los rasgos faciales y la tumefacción de los tejidos blandos. El paciente reconoce este problema por los cambios de aspecto y la necesidad de anillos, guantes y zapatos de mayor tamaño. Estos cambios suelen ocurrir de manera tan gradual que no los reconoce el paciente o sus familiares hasta que han progresado mucho.

Se hay reportado casos de acromegalia-gigantismo (86), con manifestaciones clínicas comunes a las dos entidades,

predominando una u otra, dependiendo de la edad de inicio del cuadro.

2.1.1 PIEL y FANERAS.

Los cambios dérmicos son resultado de la proliferación del tejido conectivo y de acumulación de matriz intercelular. El depósito de hialuronatos produce edema intersticial que se ha confirmado por medición del volumen del líquido intersticial. Hay aumento del pelo áspero del cuerpo, se incrementa el tamaño y función de las glándulas sebáceas y sudoríparas. La mayor parte de los pacientes se quejan de transpiración excesiva (hiperhidrosis), y de mal olor del sudor.

Algunos pacientes presentan oscurecimiento moderado de la piel; se ha reportado en pacientes acromegálicos jóvenes con niveles elevados de HC, Acantosis Nigricans, más obvia en las axilas (60).

En pacientes de edad avanzada, sobre todo hombres, se ha observado engrosamiento de la piel cabelluda, la cual muestra una apariencia corrugada (cutis verticis gyrata) (54, 60).

2.1.2 SISTEMA MUSCULOESQUELETICO.

Son frecuentes las deformidades craneales. El maxilar inferior aumenta la longitud y espesor ocasionando prognatismo y maloclusión dental. Puede existir engrosamiento de la bóveda craneal y agrandamiento exuberante de los senos paranasales; aumentan de tamaño los rebordes oscos y las inserciones musculares. Las costillas siguen alargándose, por proliferación de las uniones costocondrales. En la acromegalia de larga evolución el crecimiento costal puede producir torax en tonel (26). Se presenta también crecimiento perióstico de las vértebras, y con frecuencia se reconoce proliferación osteofítica de los bordes de las articulaciones.

En la acromegalia de larga duración, sobre todo en pacientes de edad avanzada, son comunes los síntomas articulares; estos pueden limitarse a dorsalgias o artralgiás, o progresar a una osteoartritis degenerativa severa invalidante y estenosis del canal raquídeo. Existen pruebas electromiográficas y por biopsia, de miopatía de los músculos proximales.

2.1.3 TEJIDOS BLANDOS.

Hay engrosamiento de los cojines de manos y pies. Los rasgos faciales se hacen característicamente toscos, por agrandamiento de la nariz y de los labios. El agrandamiento de la lengua puede ocasionar obstrucción de las vías aéreas superiores (26, 60).

2.1.4 SISTEMA CARDIOVASCULAR.

Se presentan cambios estructurales en el sistema cardiovascular, asociándose frecuentemente con aterosclerosis severa, HTAS y enfermedad coronaria (60).

Se observa casi universalmente aumento de tamaño del corazón, incluso en ausencia de alteraciones funcionales. Algunos pacientes pueden desarrollar insuficiencia cardíaca progresiva durante la 5° y 6° décadas de la vida. En estudios de autopsias se encuentra incremento del tamaño de las fibras miocárdicas y además separación por fibrosis intersticial.

El aumento de la incidencia de HTAS en pacientes acromegálicos, y la reducción de la presión arterial que se presenta en algunos pacientes controlados posterior a la ci-

rugía, indican claramente una asociación entre estas dos condiciones; se cree que el incremento del volumen extracelular puede jugar un papel importante. (26, 54).

2.1.5 SISTEMA RESPIRATORIO.

Las alteraciones en las vías respiratorias altas, la ringe, lengua y columna vertebral, ocasionan las manifestaciones respiratorias en los pacientes acromegálicos. Ya se comentó que el agrandamiento lingual puede ocasionar obstrucción de las vías respiratorias superiores.

Los principales cambios laringeos encontrados son: engrosamiento de la mucosa, agrandamiento y rotación de los cartílagos, agrandamiento y algunas veces fijación de las cuerdas vocales. Algunos pacientes pueden presentar cifosis, escoliosis, tórax en tonel y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Es común la somnolencia durante el día y períodos de apnea durante el sueño.

El tamaño del maxilar inferior, la macroglosia y la hipertrofia de la epiglotis pueden dificultar a el anestesiólogo la visualización de la laringe, esto, asociado a el estrechamiento de la apertura de las cuerdas vocales dificul

ta la intubación, siendo necesario en algunos casos realizar traqueostomía antes de la intervención quirúrgica para reseca el adenoma hipofisiario. (60).

2.1.6 SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO.

Aproximadamente el 20% de los pacientes acromegálicos presentan acroparestesias. En muchos casos es secundaria a atrapamiento de los nervios por proliferación excesiva de hueso o tejidos blandos. La compresión del nervio mediano en el tunel del carpo, produce debilidad y alteraciones sensitivas en las manos (12, 26, 54, 60).

La neuropatía periférica puede ser causada también por proliferación fibrosa perineural y endoneural; a menudo se palpan los nervios periféricos aumentados de tamaño. La estenosis del canal raquídeo también juega un papel muy importante en la sintomatología radicular que presentan los pacientes acromegálicos de edad avanzada, y está generalmente asociada a osteoartropatía degenerativa.

2.1.7 TRANSTORNOS ENDOCRINOLOGICOS.

Se encuentra alteración en el metabolismo de la glucosa en casi la mitad de los casos de acromegalia, pero sólo

ocurre Diabetes Mellitus clínica en el 10% de estos (26, 60, 88). Incluso, en los pacientes cuya respuesta de la glucosa plasmática a la glucosa administrada por vía oral es normal, está incrementada la respuesta de la insulina - plasmática, lo que indica resistencia a la insulina. Se sospecha que se desarrolla DM sólo en los pacientes acromegálicos con predisposición hereditaria. Se observa bocio en aproximadamente el 25% de los acromegálicos, generalmente se trata de bocio multinodular sin pruebas histológicas de hipersecreción, aunque algunos pacientes pueden cursar con hipertiroidismo (26). Generalmente, el hipermetabolismo de la acromegalia es un efecto directo del exceso de HC. Se puede desarrollar hipotiroidismo tardíamente durante la evolución de la acromegalia, una vez que el tejido hipofisiario normal ha sido comprimido por el adenoma, o destruido por el tratamiento (17).

El 5% de los pacientes acromegálicos presentan un síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN I), más frecuentemente con adenomas de páncreas y paratiroides; en estos pacientes se puede encontrar hipercalcemia, urolitiasis, hiperinsulinemia y úlcera gástrica (26, 53, 54).

Aproximadamente en el 20% de los casos, hay hiperprolactinemia, pudiendo presentar las mujeres premenopáusicas: oligomenorrea, amenorrea y/o galactorrea. Otros síntomas relacionados con el incremento de la PRL, son la disminución de la libido en ambos sexos e impotencia en el hombre.

Los grandes tumores hipofisarios pueden producir hipopituitarismo, con adinamia, pobre respuesta a el stress, agenia e hipogonadismo (18).

2.1.8 SINTOMAS Y SIGNOS POR COMPRESION Y/O INVASION.

La compresión de la vía óptica, secundaria a extensión supraselar de el tumor, ocasiona fotofobia, pérdida visual progresiva, disminución de los campos visuales (generalmente hemianopsia bitemporal) y en algunos casos - atrofia óptica (23, 18, 21, 48, 77).

También puede presentarse disminución súbita de la visión, secundaria a apoplejia pituitaria (64), una condición bastante rara, cuya sintomatología es secundaria a un rápido incremento del tamaño tumoral causado por hemorragia y/o infarto intratumoral con consecuente edema. Se han reportado casos que presentan remisión de la sintomatología

secundaria a la acromegalia, posterior a un episodio de - apoplejía pituitaria (3, 15, 64), y otros en que se hace evidente la acromegalia posterior a un cuadro de apoplejía pituitaria (19).

La compresión y/o invasión de los senos cavernosos, por extensión lateral del tumor, puede ocasionar dolor facial y paresia de oculomotores, la cual se puede manifestar inicialmente por diplopía (77). Algunos tumores invasivos pueden producir fistula de LCR, al presentar extensión subaracnoidal.

2.1.9 OTRAS MANIFESTACIONES.

Con frecuencia se encuentra crecimiento de otros órganos, especialmente hígado, riñón, bazo y páncreas. También se ha encontrado una mayor incidencia de epilepsia, demencia y psicopatías en pacientes acromegálicos, quizá relacionados con anomalías de neurotransmisores péptidos (54, 26). La cefalea, síntoma relativamente frecuente en los acromegálicos, puede estar relacionada con la HTAS o ser secundaria a distensión de la duramadre por el crecimiento tumoral.

2.2 ESTUDIOS ENDOCRINOLOGICOS.

2.2.1 EVALUACION DE LA FUNCION SOMATOTROPICA.

La evaluación endocrinológica de los centros somatotrofos comprende la determinación de los niveles séricos de HC en ayuno, y después de la administración de agentes estimuladores o inhibidores. La HC es liberada en forma pulsátil por la adnohipófisis, siendo los niveles séricos muy variables. En pacientes con hipopituitarismo, el nivel promedio de HC puede ser marginal por lo que debe determinarse la reserva. En personas normales, el nivel de HC se incrementa después de la prueba de hipoglicemia inducida con insulina, o la administración de arginina o precursores de la dopamina (L-dopa) (88).

2.2.1.1 PRUEBA DE HIPOGLICEMIA INDUCIDA CON INSULINA.

Es la prueba provocativa más utilizada para determinar la reserva de células somatotrofas. Después de la administración intravenosa de insulina cristalina (0.1-0.15 u/Kg), los niveles de glucosa plasmática descienden, en individuos normales, a menos de 40 mg/dl. Este resultado más un nivel de HC mayor de 5 ng/ml, indica función somatotrófica normal. En algunos individuos normales se demueg

tran niveles de HC más elevados.

Se puede presentar náusea e hipotensión durante la prueba, por lo que debe realizarse bajo estricta vigilancia intrahospitalaria. Esta prueba puede ser peligrosa en individuos con hipopituitarismo e inadecuada reserva suprarrenal; debe evitarse en pacientes de edad avanzada, en aquellos con enfermedad vascular o cerebrovascular y cuando hay antecedentes de crisis convulsivas (26, 88).

2.2.1.2 PRUEBA DE ADMINISTRACION DE ARGININA.

La arginina estimula la liberación de HC a través de un mecanismo mediado por alfa-receptores, siendo más efectivo en mujeres que en hombres.

En las pruebas clínicas se administra por vía IV Clorhidrato de arginina, a una dosis de 0.5 gm/Kg de peso corporal, durante un periodo de 30 minutos. Se obtienen muestras de sangre para determinación de HC para 30 minutos durante dos horas. Los valores máximos suelen ocurrir entre 60 y 90 minutos después de iniciar la infusión. Se considera normal el aumento de los niveles séricos de HC entre 7 y 10 ng/ml. Cualquier nivel detectable indica la presencia

de células somatotróficas (26).

Al igual que la prueba de hipoglicemia inducida con insulina, puede ocasionar náuseas e hipotensión, y debe ser realizada bajo estricta vigilancia intrahospitalaria.

2.2.2 DETERMINACION DE NIVELES BASALES DE HC.

Entre las pruebas diagnósticas para acromegalia, se incluye la determinación de los niveles basales de HC mediante radioinmunoensayo. Para realizar esta prueba, debe obtenerse sangre en estado basal antes del desayuno. Ocurren elevaciones fisiológicas transitorias de la HC plasmática en los pacientes ambulatorios, sobre todo en mujeres jóvenes, y debe distinguirse de la hipersecreción patológica.

La HC plasmática puede estar ligeramente elevada (5-20 ng/ml), o alcanzar concentraciones muy altas (más de 1000 ng/ml). La identificación de niveles plasmáticos de HC mayores de 20 ng/ml confirman la enfermedad, mientras que niveles menores de 2 ng/ml excluyen este diagnóstico. También se han reportado casos con niveles de HC elevados, sin manifestaciones clínicas de acromegalia (42).

En términos generales, los niveles basales normales de HC deben ser menores de 5 ng/ml. Aproximadamente el 20% de los pacientes con acromegalia activa tendrán niveles de HC entre 5-10 ng/ml, y el 5% pueden tener niveles inferiores a 5 ng/ml; en estos casos debe recurrirse a otras pruebas, que mencionaremos posteriormente, para esclarecer el diagnóstico. No existe una correlación estricta entre los niveles basales de HC y actividad de la enfermedad (54, 67, 79, 80).

Las mediciones de HC tienen gran valor práctico para el diagnóstico y para vigilar la respuesta terapéutica. Pero debe recordarse que quizá una o dos mediciones de HC efectuadas al azar pueden no indicar con precisión la secreción total de esta hormona. A pesar de estas limitaciones, ofrece una guía mucho más confiable para el tratamiento que las fluctuaciones menores de los signos y síntomas (26, 88).

2.2.3 PRUEBA DE TOLERANCIA A UNA CARGA ORAL DE GLUCOSA.

Entre las pruebas dinámicas o provocativas, se incluye la prueba de tolerancia a una carga oral de glucosa. Los individuos normales presentan posterior a la adminis-

tración de una carga oral de glucosa (COG), disminución de los niveles basales de HC a menos de 2 ng/ml, 60 minutos después de la administración de ésta. En pacientes acromegálicos, no habrá supresión, existe mínima disminución o incremento paradójico de los niveles basales de HC. Solamente el 5% de los acromegálicos presentan una respuesta normal (26, 88).

Esta prueba se realiza intrahospitalariamente, administrando a el paciente 100 gm de glucosa oral, tomando muestras de sangre a los 0', 30', 60', 90', 120' y 180', para determinar glucosa plasmática y niveles de HC.

Actualmente se le dá más valor, como índice de actividad, a esta prueba que a los niveles basales de HC (35, 60, 62, 66, 74, 77, 79, 88).

2.2.4 RESPUESTA DE LA HC A LA ADMINISTRACION DE TRH.

Se administran 200 ug IV de TRH en 1 minuto, tomando muestras de sangre a los 0', 20' y 60'. En personas normales no hay modificación de los niveles plasmáticos de HC; en pacientes acromegálicos estos niveles se incrementan en un 70-80%. Algunos autores consideran la prueba -

positiva cuando los niveles basales de HC se incrementan - más del 100% (4, 81).

Esta prueba no se realiza de rutina en nuestro servicio, y se ha cuestionado su valor diagnóstico (77).

2.2.5 DETERMINACION DE SOMATOMEDINA C.

Como ya se mencionó, las somatomedinas median la estimulación del crecimiento celular por acción de la HC; son secretadas por el hígado dependiendo su secreción de los niveles de HC en plasma. La somatomedina C posee propiedades similares a la insulina, y su nivel se incrementa en la acromegalia activa.

Se cree que las alteraciones encontradas en los acromegálicos, están en más cercana relación con los niveles de somatomedina C, que con el nivel de HC.

Los valores normales de somatomedina C son de 0.34 a 1.97 UI/ml en hombres y 0.45 a 2.2 UI/ml en mujeres. La determinación de Somatomedina C mediante radioinmunoensayo, demuestra una concentración de 2 a 20 veces mayor en acromegálicos que en individuos normales. Existe buena correlación entre los niveles de somatomedina C y los signos clíni

cos (9, 14, 22, 26, 54, 61, 62, 77, 79, 88). Sin embargo algunos autores han encontrado pobre correlación de los niveles de somatomedina C, como índice de actividad (72).

Esta prueba es de mucha utilidad para corroborar el diagnóstico de acromegalia en casos dudosos, con niveles basales de HC ligeramente elevados y en aquellos pocos pacientes - que presentan respuesta normal posterior a una carga de - glucosa. Desafortunadamente, no está disponible en todos los centros, y no se realiza aún en nuestro servicio.

2.2.6 OTRAS PRUEBAS DINAMICAS.

Existen otras pruebas dinámicas, que se utilizan en el estudio de pacientes acromegálicos, las cuales determinan la respuesta de los niveles basales de HC a la administración de LHRH, L-dopa, Bromocriptina, etc. Por ser de poca utilidad y cuestionable valor diagnóstico no ahondaremos en detalles.

2.2.7 DETERMINACION DE OTRAS HORMONAS.

Durante el estudio endocrinológico de un paciente con sospecha clínica de acromegalia se realizan otros estudios hormonales, con el fin de evaluar la función de la adeno-

hipófisis. Estos estudios incluyen las determinaciones - de PRL, PFT, LH, FSH, Testosterona y cortisol plasmático.

Como se mencionó anteriormente, aproximadamente el 20% de los pacientes acromegálicos presentan también elevación de la PRL, agregándose a los síntomas inherentes a la enfermedad, otros secundarios a la hiperprolactinemia, como galactorrea, amenorrea, infertilidad, disminución de la libido, etc.

En conclusión, el diagnóstico endocrinológico de acromegalia se basa en el hallazgo de niveles basales elevados de HC, falta de supresión a menos de 2 ng/ml posterior a una COG, respuesta anormal a la administración de TRH y presencia de niveles elevados de somatomedina C. Para fines - prácticos, es suficiente con la determinación de niveles basales de HC y una prueba de COG; en base a estos dos estudios endocrinológicos apoyamos el diagnóstico de acromegalia en nuestro servicio.

La evaluación endocrinológica de los pacientes posterior a la Cirugía, Radioterapia o Farmacoterapia requiere repetir las mismas pruebas, para determinar el adecuado control de

la enfermedad, o por el contrario, la persistencia de ésta (88).

2.3 ESTUDIOS RADIOLOGICOS.

2.3.1 GENERALIDADES.

Los estudios radiológicos para investigar lesiones sellares y parasellares han tenido muchos cambios en los últimos años. La TAC de alta resolución y la RMN han reemplazado a estudios neuroradiológicos invasivos, tales como la Neumoencefalografía y la angiografía. Durante muchos años, se utilizó la politomografía como un procedimiento rutinario en pacientes con sospecha clínica de adenoma de hipófisis; sin embargo, se ha demostrado que el abalonzamiento focal, erosión discreta y la asimetría del piso sellar puede ser un hallazgo normal. La dosis de radiación en una politomografía es de aproximadamente 20 rads, mientras que en una TAC es de 4 rads. Actualmente, las lesiones sellares y parasellares pueden ser evaluadas mediante TAC de alta resolución, Resonancia Magnética Nuclear (RMN), cisternografía con inyección de medio de contraste subaracnoideo y angiografía carotídea en ciertos casos especiales, para descartar un aneurisma o el compromiso de carótidas -

y/o seno cavernoso por la lesión (39, 54, 77).

Nos referiremos básicamente a estos estudios, haciendo men-
ción también de algunos aspectos importantes de las Rx'sim-
ples de cráneo.

2.3.2 RX SIMPLES DE CRANEO.

Generalmente, es el estudio radiológico inicial que -
se solicita a un paciente con sospecha clínica de adenoma
de hipófisis. Se observa anormalidad en la región de la
silla turca en aproximadamente el 85-90% de los casos.

Las alteraciones más frecuentemente encontradas son: aumen-
to de los diámetros de la silla turca, erosión de piso y/o
dorso, desnivel, doble piso, silla turca abalonada, y, des-
trucción de la silla turca en tumores invasivos. De ruti-
na se solicitan proyecciones AP y lateral, con foco en si-
lla turca. Las Rx de cráneo también son de utilidad para
evaluar la anatomía del seno esfenoidal (Fig. 2-1), parti-
cularmente cuando se planea realizar un abordaje transes-
fenoidal.

En algunas ocasiones, sobre todo en presencia de un micro-
adenoma, las Rx de craneo no muestran alteraciones en la -

silla turca, pero lo común es encontrar las alteraciones -
previamente descritas (Fig. 2-2).

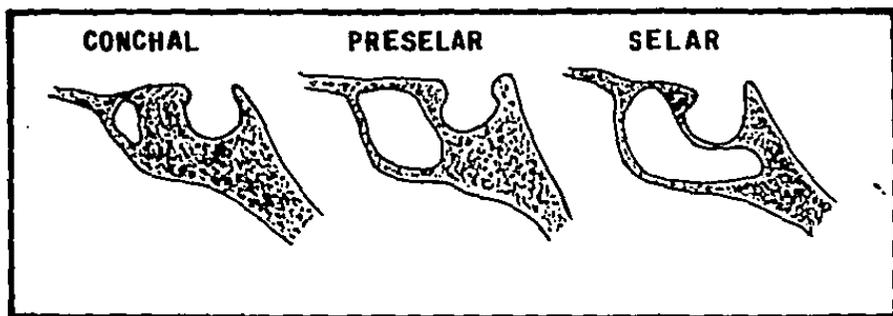


Fig. 2-1 Tipos de seno esfenoidal



Fig. 2-2 Rx. simple de cráneo

2.3.3 TAC DE SILLA TURCA.

2.3.3. 1 DETALLES TECNICOS.

Para realizar un estudio tomográfico adecuado de la región selar y paraselar, se deben realizar múltiples cortes muy delgados (1-1.5 mm), en los planos axial y coronal. Previamente se obtiene una imagen lateral del cráneo, con el fin de localizar el nivel de los cortes y obtener el ángulo adecuado para los cortes coronales. Para obtener cortes axiales paralelos a través del área de interés, los cortes son realizados desde el ángulo cero (línea cantomeatal).

Los cortes coronales son obtenidos con el paciente en decúbito prono y la cabeza hiperextendida. En algunos pacientes esta posición no es posible, por lo que los cortes se efectúan con el paciente en decúbito supino y la cabeza extendida. Es necesario efectuar los cortes coronales en una situación retromandibular, para eliminar al máximo los artefactos desde los dientes. Rutinariamente se utiliza material de contraste IV, a menos que exista un antecedente de alergia (39).

La Cisternografía con aplicación de medio de contraste en el espacio subaracnoideo lumbar, está indicada después de la infusión de contraste IV, cuando no se ha podido establecer si la lesión es intra o extra-axial, o en caso de sospecha de silla turca vacía.

2.3.3.2 ANATOMIA RADIOLOGICA DE LA REGION SELAR Y PARASELAR.

Las estructuras de la región selar y paraselar que deben ser visualizadas en una TAC son: cisterna supraselar, hipófisis, infundíbulo o tallo hipofisario, quiasma óptico, arterias carótidas, senos cavernosos y el receso anterior del III ventrículo. Los márgenes óseos de la silla turca y el seno esfenoidal deben ser evaluados utilizando ventanas especiales.

La cisterna supraselar normal tiene la configuración de una estrella de 5 puntas; las puntas de la estrella están formadas por: fisura interhemisférica, cisuras de Silvio y las cisternas Ambiens y Crural. En corte altos a través de la cisterna supraselar, tiene la configuración de una estrella de 6 puntas, con la sexta punta formada por la fosa interpeduncular. El borde anterior de la cisterna supraselar está formado por la región posteroinferior de los

l6bulos frontales, y el borde lateral por el Uncus y la regi6n medial del l6bulo temporal. En cortes bajos, el borde posterior de la cisterna supraselar est1 formado por el puente, y en corte m1s altos por la fosa interpeduncular.

Cuando se inyecta medio de contraste, en cortes axiales - puede observarse muy bien el c6rculo de Willis, el infund6bulo de la hip6fisis puede visualizarse en el centro de la cisterna; 6ste mide normalmente 1 mm de di1metro. El - quiasma 6ptico es una estructura rectangular situada en el centro de la cisterna supraselar; su di1metro transversal - normal es de 18 mm y en corte coronales su di1metro vertical es de 4 mm². Debe investigarse a fondo cualquier reforzamiento en la cisterna supraselar diferente del quiasma 6ptico, infund6bulo hipofisiario y arterias car6tidas. Ocasionalmente puede reconocerse el receso anterior del III ventr6culo dentro de la cisterna supraselar.

La hip6fisis se visualiza mejor en los cortes coronales. Normalmente tiene una altura de 5 mm en hombres y 7-8 mm en mujeres. La superficie superior debe ser concava o plana; posterior a la administraci6n del medio de contraste, la gl1ndula tiene una apariencia homog6nea, con una densi-

dad igual o ligeramente mayor que el tejido cerebral normal. El infundíbulo está generalmente en la línea media, pero en algunas ocasiones puede situarse a la izquierda o derecha de la línea media.

Los senos cavernosos pueden ser evaluados en cortes contrastados axiales y coronales, pudiendo visualizarse en algunas ocasiones los nervios oculomotores en su interior - como defectos de llenado. La cisternografía con medio de contraste subaracnoideo permite visualizar mejor las estructuras dentro de la cisterna supraselar (39).

2.3.3.3 HALLAZGOS TOMOGRAFICOS EN ADENOMAS PITUITARIOS.

En presencia de un microadenoma, se observa una glándula de más de 8 mm de altura, con una superficie superior convexa. La mayoría de los microadenomas aparecen como áreas de discreta hipodensidad en la glándula cuando se realizan cortes inmediatamente después de la administración del medio de contraste. Sin embargo, algunos tumores pueden captar el medio de contraste o tener calcificaciones en su interior. La erosión del piso selar es de poco valor dado que puede ser un hallazgo normal.

Cuando el tumor es mayor de 1 cm, se puede detectar con mucha certeza, aproximadamente en el 95% de los casos. La apariencia tomográfica de los tumores secretores y no funcionantes es similar. En el estudio contrastado generalmente se observa un área de hiperdensidad, que se extiende desde la silla hacia la cisterna supraselar (Fig. 2-3). Pueden haber también áreas quísticas dentro del tumor, ya sea por necrosis o hemorragia previa (Fig. 2-4). Generalmente existe erosión de la silla, y en algunas ocasiones el tumor puede extenderse al seno esfenoidal; cuando esto sucede, el paciente puede desarrollar fístula de LCR o neumoencéfalo.

Los macroadenomas invasivos pueden erosionar la base del cráneo, y presentarse como una masa nasofaríngea; cuando esto ocurre puede ser confundido con un carcinoma nasofaríngeo. En pacientes con tumores muy grandes, debe realizarse angiografía para descartar un aneurisma, el estudio de elección en estos casos es la angiografía digital.

La invasión de el seno cavernoso es difícil de precisar por TAC, dado que no puede distinguirse entre el tumor y la pared medial del seno cavernoso; es de mayor utilidad



Fig. 2-3 Adenoma de hipófisis con extensión supraselar



Fig. 2-4 Adenoma de hipófisis con área quística

en estos casos la RMN (27).

En pacientes con apoplejia pituitaria, si hay hemorragia intratumoral, el estudio no contrastado puede ser patognomónico, observándose áreas de hiperdensidad en el interior del tumor o en la cisterna supraselar con una densidad entre 40 y 90 unidades Hounsfield (UH). En casos de infarto de el tumor, puede observarse en la TAC áreas de hipodensidad en el interior de la masa tumoral. En el estudio contrastado puede existir un reforzamiento anular de estas áreas. Este patrón no es patognomónico, pudiendo confundirse con cambios quísticos dentro del tumor.

En la TAC posterior a la cirugía transesfenoidal, se observarán los cambios postquirúrgicos en la región anterior de la silla, con opacificación del seno esfenoidal, y cantidades variables de grasa, en caso que se haya dejado en el lecho tumoral. Una TAC realizada en el postoperatorio inmediato demostrará la pseudocápsula tumoral engrosada, con agrandamiento del contenido de la fosa pituitaria. Por este motivo, es difícil estimar si existe tumor residual.

Después de 4-6 semanas hay disminución en el tamaño de la

glándula normal y retracción de la pseudocápsula, por lo que se recomienda realizar la TAC de control postoperatorio para esta época (27, 39, 77). Es de mucha utilidad para planear el abordaje quirúrgico, la clasificación radiológica de Hardy Vezina, la cual da una idea del tamaño, extensión e invasión del tumor (Fig. 2-5).

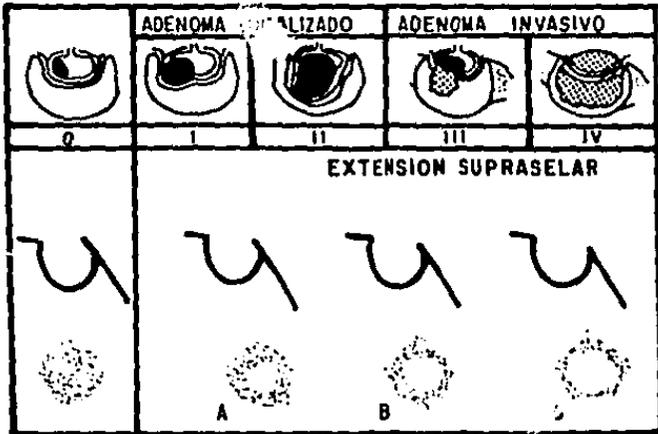


Fig. 2-5 Clasificación radiológica esquemática de los adenomas (Hardy-Vezina)

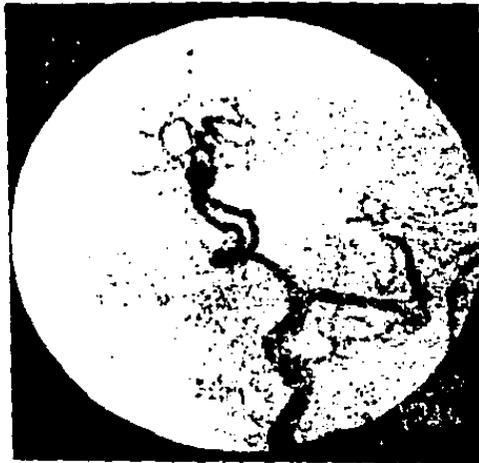


Fig. 2-6 Angiografía carotídea
Desplazamiento de cerebral anterior



Fig. 2-7 Angiografía carotídea
Desplazamiento de carótida supraclinoidea

2.3.4 RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR.

Se considera de mayor utilidad la RMN en los macroadenomas y tumores recurrentes, particularmente para definir los bordes exáctos de la lesión, y para determinar si el tumor está invadiendo los senos cavernosos (77, 17).

La otra ventaja de la RMN es que no hay exposición a radiación ionizante, lo cual hace que sea una modalidad muy atractiva en el seguimiento a largo plazo. La RMN puede

eliminar virtualmente la necesidad de una angiografía carotídea, en aquellos casos que se desea descartar la posibilidad de un aneurisma; en los cortes en T1 se pueden visualizar perfectamente las carótidas y sus relaciones con el tumor. En presencia de un microadenoma, la RMN no ofrece ventajas sobre la TAC de alta resolución (27, 77).

2.3.5 ANGIOGRAFIA CAROTIDEA.

Generalmente se realiza para descartar la posibilidad de un aneurisma, y para ver las relaciones de el tumor con las carótidas, sobre todo en macroadenomas con extensión supra y/o paraselar (39). Como ya se mencionó, la RMN puede obviar este estudio.

También puede ser de utilidad para el diagnóstico diferencial con otras lesiones de la región selar, sobre todo con Meningiomas del tubérculo de la silla. En muy raras ocasiones, solicitamos este estudio ya que son pocas las indicaciones (Fig. 2-6, 2-7).

2.3.6 OTROS ESTUDIOS RADIOLOGICOS.

Durante el estudio de un paciente con sospecha clínica de acromegalia, generalmente el Endocrinólogo solicita

Rx de manos, piés, huesos largos y cráneo, en busca de algunos hallazgos radiológicos descritos en esta enfermedad, como son el engrosamiento de tejidos blandos, ensanchamiento de las falanges, reacción perióstica, presencia de osteofitos, deformaciones de las falanges terminales, formación de espolones, osteoporosis, agrandamiento de senos - paranasales, engrosamiento de la bóveda craneal, agrandamiento del maxilar inferior, proliferación del cartílago articular, etc. (26).

2.4 ESTUDIO NEURO OFTALMOLOGICO.

Se realiza en forma rutinaria a todos los pacientes - con adenomas de hipófisis, independientemente del tamaño tumoral. Como ya se mencionó, los adenomas de hipófisis producen efecto de masa por compresión y/o invasión de estructuras vecinas. Debido a su proximidad, el quiasma óptico y el seno cavernoso son especialmente vulnerables.

Básicamente en la exploración neuro-oftalmológica se examina la agudeza visual, motilidad palpebral, reflejos pupilares, motilidad ocular, fondo de ojo y campos visuales.

Los hallazgos neuro-oftalmológicos van a depender de varios factores, entre los que podemos mencionar: Tamaño del

tumor, tiempo de evolución, invasión del seno cavernoso, -
situación del quiasma óptico (pre o postfijado), hemorra-
gia y/o infarto tumoral (apoplejia pituitaria), etc.

Por lo general, son más frecuentes las alteraciones neuro-
oftalmológicas en tumores no funcionales, los cuales por
no producir inicialmente manifestaciones endocrinas pueden
crecer a un gran tamaño, sospechándose el diagnóstico -
cuando producen compresión quiasmática o invaden el seno
cavernoso. Las alteraciones encontradas varían mucho, -
dependiendo de los factores mencionados: lo más frecuente
es la presencia de una hemianopsia o cuadrantopsia, la -
cual puede ser unilateral o comprometer ambos campos tempo-
rales; también puede hallarse atrofia óptica, escotomas,
papiledema, parasia de oculomotores, diplopia, ptosis pal-
pebral, disminución de la agudeza visual, amaurosis y altera-
ción en los reflejos pupilares.

Se realizan controles periódicos posterior a el tratamien-
to quirúrgico, Radioterapia o farmacoterapia, sobre todo
en aquellos pacientes que presentaban previamente altera-
ciones neuro-oftalmológicas, para ver la evolución; en caso
de deterioro visual secundario al tratamiento y cuando se

sospecha recurrencia tumoral (23, 1).

2.5 INMUNOHISTOQUIMICA.

Tradicionalmente se consideraba que los adenomas de hipófisis eran unipotenciales, de tal manera que sólo producían una hormona: HC, PRL, ACTH, TSH, etc. Los procedimientos de inmunohistoquímica han permitido determinar con certeza el tipo de hormonas presentes en el citoplasma celular. La técnica de inmunoperoxidasa ha probado ser de especial valor; este método puede ser utilizado en material fijado en formo y embebido en parafina, aún en glándulas pituitarias obtenidas de autopsias y almacenadas por muchos años (31, 43).

Mediante esta técnica se ha podido demostrar la secreción de varias hormonas por las células tumorales (adenomas - plurihormonales). Se considera como adenoma plurihormonal a aquel que contenga gránulos de secreción de más de 2 hormonas, y que éstas provengan de líneas celulares distintas, no relacionadas bioquímicamente entre sí (31).

También se ha demostrado que algunos tumores considerados como silenciosos, contienen hormonas, pero no la liberan en suficiente cantidad para afectar el equilibrio endocri-

no (43).

CAPITULO III. TRATAMIENTO.

3.1 QUIRURGICO.

La finalidad principal del tratamiento quirúrgico en los adenomas hipofisarios es: 1.) Descomprimir las estructuras nerviosas afectadas, especialmente las vías ópticas y, 2.) Restaurar la función hormonal (77). En el caso de los tumores funcionales, este último objetivo sólo se cumple cuando se logra reseca totalmente el tumor, quedando tejido glandular normal.

Nos referimos básicamente a las dos modalidades de tratamiento quirúrgico utilizadas actualmente, mencionando sus indicaciones, contraindicaciones y complicaciones. Se trata con más detalle la cirugía transesfenoidal por ser la de mayor utilización.

3.1.1 CIRUGIA TRANSCRANIAL.

Las indicaciones para realizar cirugía transcranial en pacientes con tumores hipofisarios son:

- 1.- Adenomas con extensión intracraneal en las regiones subfrontal, retroquiasmática y/o fosa media. (Fig. 3-1, C, D, E).

2.- Adenomas que presentan una configuración tomográfica con reloj de arena, por la existencia de una constricción entre el componente intra y supraselar. (Fig. 3-1, A).

3.- Presencia de tumor supraselar con silla turca de dimensiones normales. (Fig. 3-1, B).

Pueden utilizarse 3 diferentes tipos de abordajes intracraniales: Subfrontal, Pterional y Subtemporal (48). La vía subfrontal y/o Pterional son las más utilizadas; mientras que la subtemporal sólo se utiliza en caso de tumores con extensión posterior, generalmente en combinación con una abordaje Pterional.

En los pacientes acromegálicos es más difícil realizar una craniotomía, debido a el engrosamiento del cráneo y agrandamiento del seno frontal, muy característico de esta patología (54).

Entre las ventajas del abordaje transcranial podemos mencionar:

- 1.- La cirugía se realiza a través de un campo estéril.
- 2.- La visualización de estructuras nerviosas, permite protegerlas durante la resección del adenoma.
- 3.- Se puede modificar el abordaje, dependiendo de la extensión tumoral

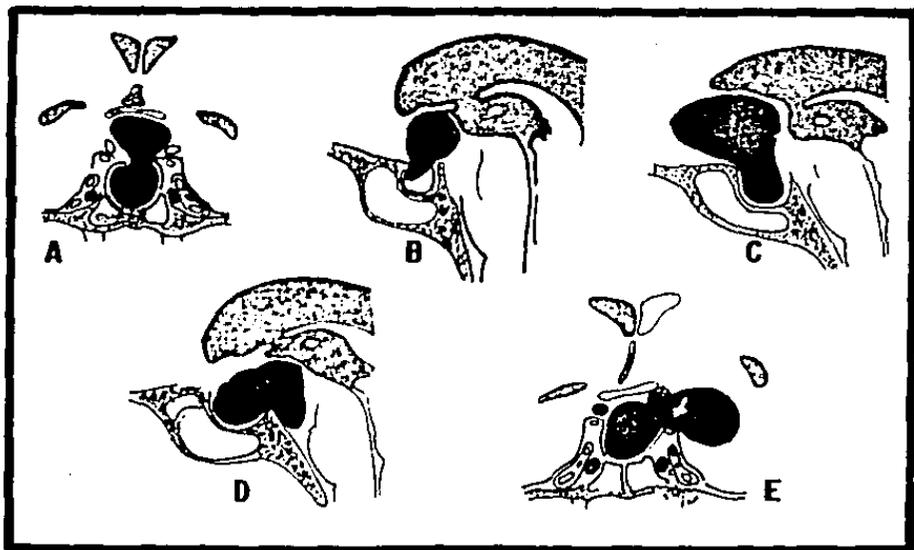


Fig. 3-1 Indicaciones de cirugía transcranial

4.- Es un abordaje familiar para el cirujano, y no es exclusivo para esta patología (62).

Las desventajas de la cirugía transcranial son:

- 1.- Es una cirugía mayor, con significativa morbi-mortalidad.
- 2.- No es bien tolerada por pacientes graves y/o de edad avanzada.
- 3.- Anosmia uni o bilateral, cuando se utiliza abordaje - subfrontal.
- 4.- Manipulación importante de el lóbulo frontal y/o temporal.
- 5.- Puede haber mayor deterioro visual postoperatorio.
- 6.- No es fácil diferenciar entre el tumor y la glándula normal.

- 7.- Mayor incidencia de hipopituitarismo y diabetes insípida permanente.
- 8.- Es mayor la recurrencia tumoral a largo plazo.
- 9.- Riesgo de convulsiones postoperatorias.

3.1.2 CIRUGIA TRANSESFENOIDAL.

3.1.2.1 HISTORIA

La primera cirugía transesfenoidal, transnasal para reseca un adenoma de hipófisis fué realizada por SCHLOFFER en 1907. HOCHENECC, en 1908, reseco por primera vez un adenoma productor de HC por esta vía. En 1909, CUSHING, realiza la primera cirugía de este tipo en U.S.A. para un caso similar; esta fué la primera cirugía transesfenoidal realizada por CUSHING para un tumor hipofisiario y él utilizó un abordaje transnasal superior, reseca el septum superior y los cornetes (25). Posteriormente en 1914, perfeccionó el abordaje sublabial rinoseptal submucoso, y operó unos 60 pacientes acromegálicos utilizando este método.

De un total de 338 tumores hipofisiarios operados por CUSHING, 240 casos (74%) fueron operados por vía transesfenoidal, con solamente un 5.8% de mortalidad, la mayoría secundaria a meningitis, en una época que no existían los

antibióticos (50). Posteriormente el discontinuó su uso, siendo reintroducido por GUIOT en 1958, quien utilizaba lupas y un espéculo nasal con iluminación que había sido ideado por DOTT (37). Años más tarde GUIOT introduce la radiofluoroscopia transoperatoria y el intensificador de imagen, y HARDY el microscópio quirúrgico con el concepto de la resección selectiva de los microadenomas, respetando el tejido glandular normal (38). Desde la década de los 70's esta vía ha sido utilizada casi exclusivamente para el tratamiento de los adenomas hipofisarios.

Entre las ventajas de la cirugía transesfenoidal podemos mencionar:

- 1.- Baja morbi-mortalidad.
- 2.- Mínimo trauma cerebral.
- 3.- Es bien tolerada por pacientes graves y/o de edad avanzada.
- 4.- Permite la visualización de tumores pequeños.
- 5.- Es posible diferenciar entre el tejido tumoral y la glándula normal.
- 6.- Se disminuye el tiempo anestésico y de convalecencia.

Las desventajas más importantes son:

- 1.- No es posible visualizar las estructuras nerviosas vecinas al tumor.
- 2.- El abordaje se realiza a través de un campo contaminado, aunque la incidencia de meningitis es baja.

3.- No es posible extirpar la extensión tumoral a región subfrontal, fosa media y/o retroclival.

Las complicaciones de la cirugía transesfenoidal las podemos dividir en 3 grupos (16, 77):

1.- INTRASELARES/INTRACRANIALES

- Hematoma intracraneal
- Fístula de LCR
- Lesión de arteria cerebral anterior
- Lesión de vías ópticas
- Daño hipotalámico
- Hipopituitarismo
- Diabetes insípida
- Meningitis
- Neumoencéfalo

2.- INTRACAVERNOSAS

- Lesión de carótida interna
- Falso aneurisma
- Fístula carótido-cavernosa
- Lesión de nervios oculomotores
- Vasoespasmio cerebral
- Embolización

3.- ESPENOIDES Y NASOPACIAL

- Sinusitis
- Mucocele
- Fractura de paladar duro
- Fractura de lámina cribiforme
- Perforación septal
- Deformidad nasal externa
- Devascularización o denervación dental
- Epistaxis

3.1.2.2 TECNICA QUIRURGICA.

Se describirá el abordaje sublabial rinoseptal transesfenoidal, que es el que utilizamos rutinariamente en nuestro servicio (38, 48, 51, 52, 71, 74, 80).

La posición del paciente, mesa de operaciones, arco de fluoroscopia y equipo quirúrgico está esquematizada en la Fig. 3-2.

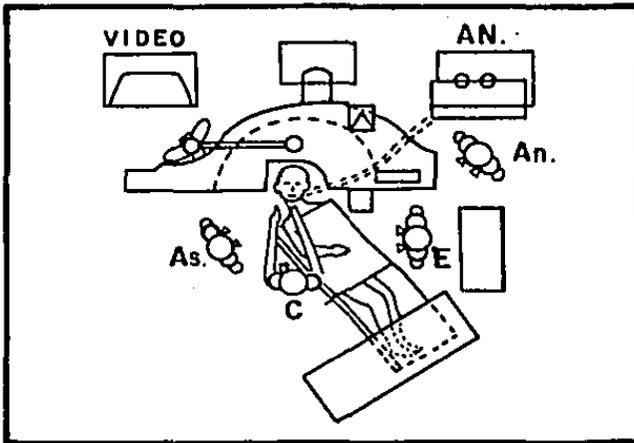


Fig. 3-2 Posición del paciente y equipo quirúrgico

Posterior a la colocación del tubo endotraqueal, la orofaringe es empaquetada mediante la colocación de 3 o 4 gasas húmedas, extendidas y unidas entre sí; ésto con el fin de prevenir la acumulación de sangre en la garganta y eventualmente el estómago.

Es de mucha importancia una buena posición de la cabeza, esto facilita el abordaje y las maniobras con técnica microquirúrgica. El cirujano debe estar en una posición - confortable y relajada.

Después de haber sujetado la cabeza con un cabezal de 3 pinchos en forma de herradura (Mayfield, Gardner), se flexiona unos 20° ; luego, se flexiona lateralmente el cuello unos 40° hacia el hombro izquierdo y se rota la cabeza - hacia la derecha, permaneciendo ésta en posición vertical con el mentón dirigido hacia el hombro derecho. Es muy importante que las orejas queden en el mismo plano horizontal. Después de fijado el cabezal a la mesa de operaciones, se rota ésta aproximadamente 30° , de modo que el cuerpo del paciente se aleje del cirujano; esta maniobra permite que el cirujano esté colocado en frente de la cara del paciente, en un estricto plano medio-sagital.

Inmediatamente se coloca el arco para la fluoroscopia - transoperatoria, centrando el rayo horizontal en la región de la silla turca, colocando el monitor de TV en un lugar visible. El control radiofluoroscópico se utiliza de - acuerdo a las necesidades durante el transoperatorio, tratando de evitar radiación excesiva al personal del quirófano, y es manejado mediante un control de pié. Se debe - preparar el abdomen u opcionalmente el muslo derecho para tomar injerto de grasa, fascia o músculo, si es necesario. En caso de elegirse el muslo derecho, se flexiona la rodilla, rotando además el miembro pélvico derecho hacia la - línea media, con el fin de exponer mejor la región lateral del muslo. Después de posicionar adecuadamente, se realiza la asepsia y antisepsia. Algunos toman cultivos de fo - sas nasales antes de ésto, nosotros no lo hacemos rutinariamente.

Utilizamos para la asepsia y antisepsia una solución acuosa (Merthiolate blanco) o Isodine (Iodo-povidona). Esta se efectúa básicamente en cara, fosas nasales y boca, previa protección ocular, también se realiza en el sitio que se eligió para la toma del injerto, ya sea abdomen inferior

o muslo derecho. Luego, se procede a la colocación de campos quirúrgicos, procurando cubrir adecuadamente el arco de fluoroscopia para evitar contaminación. Todo el procedimiento, hasta la apertura del seno esfenoidal, se realiza bajo visión directa con ayuda de una lámpara frontal con fuente de luz halógena; posterior a la apertura del seno esfenoidal se introduce el microscopio quirúrgico. Utilizamos un microscopio Contraves (Zeiss), con objetivo de 300 mm y oculares de 12.5X.

Colocados los campos, se produce a infiltrar la mucosa nasal y sublabial con una solución de Lidocaína al 1% con epinefrina, 10 ml + 40 ml de agua bidestilada; generalmente se infiltran entre 25 y 30 ml de esta solución. Esto se hace con el fin de facilitar la disección de la mucosa endonasal y para disminuir el sangrado. Algunos estudios recientes han demostrado que la infiltración de anestésicos locales también previene estímulos dolorosos e hipertensión reactiva al abrir las valvas del espéculo nasal.

El labio superior es retraído por el asistente, con la ayuda de 2 separadores, realizándose una incisión de fosa canina a fosa canina, a 0.5 cm de surco bucogingival

(Fig. 3-3).

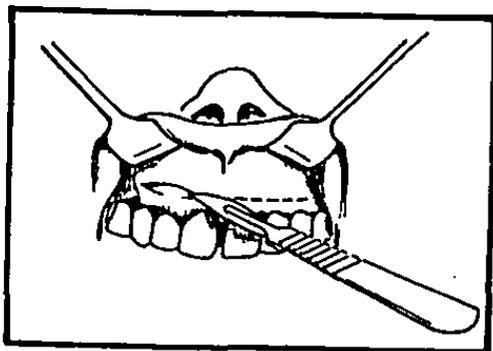


Fig. 3-3 Incisión sublabial

Se profundiza la incisión hasta tocar el maxilar superior, recolocando los separadores en los ángulos de ésta; con la ayuda de un desperiostizador (cuchillo de Cottle), se diseca por vía submucosa, elevando el labio superior y el periostio exponiendo la espina nasal y la apertura piriforme de ambas fosas nasales. Se debe procurar respetar algunas fibras del tejido conectivo pre-espinal, para fijar el septum cartilaginoso al final del procedimiento. Hecho esto, se recolocan nuevamente los separadores en la profundidad de los ángulos de la incisión, y se procede a reali-

zar los dos túneles inferiores con la ayuda de disectores curvos (Cottle), trabajando desde el borde lateral hacia la línea media, procurando despegar la mucosa nasal inferior de la superficie superior del paladar duro

Posteriormente, se trabaja en la elaboración del tunel medial derecho; el plano subcondral de clivaje debe iniciarse en la línea media, introduciendo el disector de Cottle para despegar la mucosa del septum nasal, tratando de no ocasionar desgarros ni perforaciones. Puede ser de utilidad, una vez localizado el plano de clivaje subcondral, disecar la mucosa medial bajo visión directa con la ayuda de un rinoscopio colocado en la fosa nasal derecha; esta maniobra ayuda a evitar desgarros y perforaciones de la mucosa.

Una vez despegada la mucosa medial derecha totalmente, se procede a unir los túneles medial e inferior derechos, despegando con disección cortante la inserción del septum cartilaginoso en la espina nasal (Figs. 3-4 y 3-5). Luego, se introduce un rinoscopio largo en el tunel realizado para identificar el sitio de unión del septum cartilaginoso con el septum oseo, y con la ayuda de el disector de Cottle se despegan esta unión, y la mucosa posteromedial de

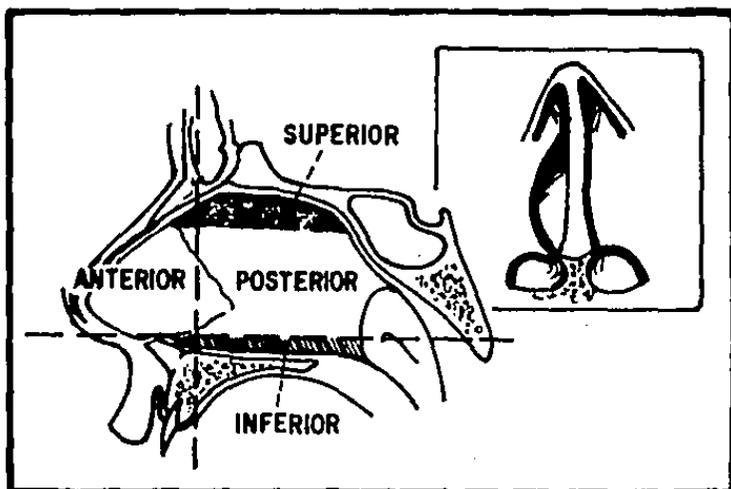


Fig. 3-4 Túneles inferiores y medial derecho

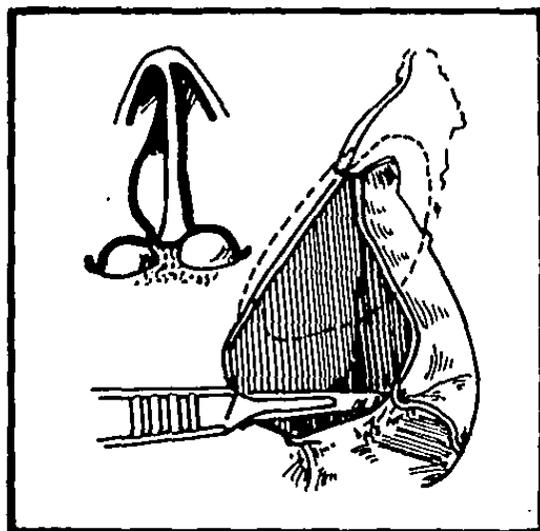


Fig. 3-5 Unión de túneles medial e inferior derecho

la fosa nasal izquierda adosada a la porción ósea del septum nasal. Una vez realizado ésto, se despoja el septum cartilaginoso de su inserción inferior y se luxa hacia la izquierda, introduciendo enseguida un espéculo nasal (Hardy), abriendo las valvas ampliamente para retraer la mucosa nasal fuera del campo quirúrgico. El espéculo nasal debe introducirse hasta tocar el rostrum esfenoidal, bajo visión fluoroscópica para dar la orientación adecuada. Una vez colocado y abiertas las valvas, debe visualizarse la quilla del vómer en la línea media y el rostrum esfenoidal al fondo; puede completarse la disección de la mucosa posterior bajo visión directa, tratando de visualizar los ostium del seno esfenoidal, que sirven de guía para determinar el límite superior de la apertura del seno esfenoidal; generalmente en pacientes acromegálicos no es posible observarlos por el engrosamiento óseo.

Se corrobora nuevamente con ayuda de la fluoroscopia, la orientación de la punta del espéculo nasal, de modo que quede dirigida hacia el piso de la silla turca. El paso siguiente consiste en remover la porción postero-inferior del septum óseo, y una parte del vómer y de la lámina pex

pendicular del etmoides, con el fin de exponer adecuadamente el rostrum esfenoïdal (Fig. 3-6). Estos fragmentos óseos se colocan en solución salina, utilizandolos posteriormente para sellar el defecto en el piso de la silla turca. Con experiencia, generalmente no estorba la espina nasal, aún si es prominente; es preferible desde un punto de vista estético preservar esta estructura.

Posteriormente, se procede a abrir el seno esfenoïdal, utilizando un cincel y martillo; ésta ventana se amplía con la ayuda de un Kerrinson angulado de 2 mm, tratando de hacerlo lo más lateral e inferior posible, siendo el límite superior de esta ventana los ostium del seno esfenoïdal.

Se procede inmediatamente a disecar la mucosa del seno esfenoïdal, retirándola con el fin de disminuir el sangrado y la posibilidad de formación de un mucocele en el postoperatorio. Es muy importante revisar detenidamente antes de la cirugía la anatomía radiológica del seno esfenoïdal, con el fin de observar su neumatización y la existencia de tabiques en su interior; de esta manera se evitara complicaciones durante el abordaje.

A estas alturas de el procedimiento, el piso de la silla turca debe ser cláramente visible; se utiliza nuevamente la fluoroscopia para delimitar sus márgenes. Una vez hecho ésto, se introduce el microscopio quirúrgico, colocando la magnificación adecuada de modo que la silla turca ocupe todo el campo quirúrgico. Con la ayuda de un cincel y martillo se abre el piso de la silla turca, ampliando esta apertura con Kerrison angulado de 2 mm, lo más que se pueda (Fig. 3-7). En algunos casos con escasa neumatización del seno esfenoidal (tipo conchal), debe utilizarse una fresa de alta velocidad para obtener adecuada exposición; en otras ocasiones, el piso selar está muy adelgazado, o inclusive no existe pudiendo encontrarse tumor invadiendo el seno esfenoidal.

Una vez abierto el piso selar, puede visualizarse la duramadre; en algunos casos se observan senos intercavernosos en la parte superior e inferior (seno circular). Debe evitarse lesionarlos al abrir la duramadre, por el sangrado venoso que dificulta el acto quirúrgico, el cual puede ser difícil de controlar. En algunas ocasiones se observa la duramadre muy adelgazada, de color azul; ésto debe

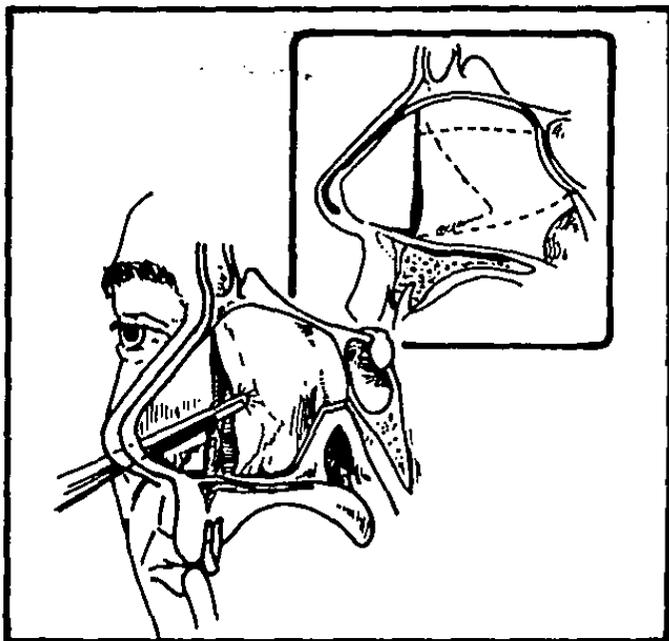


Fig. 3-6 Resección parcial del septum óseo

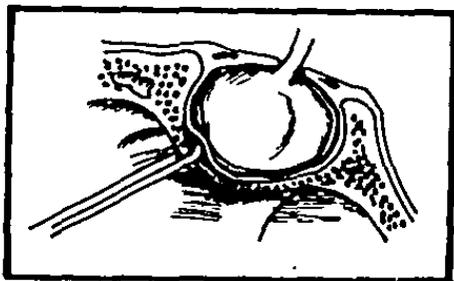


Fig. 3-7 Apertura del piso selar

hacer sospechar la existencia de silla turca vacía, y se debe tener precaución para no abrir la aracnoides ya que hay mayor riesgo de fistula de LCR.

Se procede a abrir la duramadre, previamente se coagula con bipolar el trayecto del corte y en la periferia; la apertura se realiza con bisturí No. 11, puede ser en forma de X ó cruciforme, prolongándose hasta el borde de la ventana ósea para facilitar mejor exposición (Fig. 3-8).

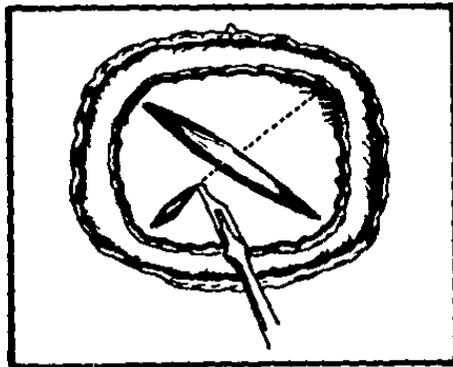


Fig. 3-8 Incisión de la duramadre

Una vez hecho esto, coagulamos con bipolar los bordes de la duramadre; posteriormente con un disector se busca un plano de clivaje entre la duramadre y la glándula o el

tumor. Debe evitarse la formación de un falso plano de -
clivaje entre las dos capas de la duramadre, ya que esto
permite la entrada al seno cavernoso y ocasiona un sangra-
do venoso importante.

Cuando se trata de un microadenoma, éste puede o no ser vi-
sible en la superficie de la glándula. Es importante co-
nocer la localización más frecuente de los microadenomas -
secretorios, con el fin de iniciar la exploración en esa
región, en caso de que no sea visible al realizar la aper-
tura de la duramadre (Fig. 3-9).

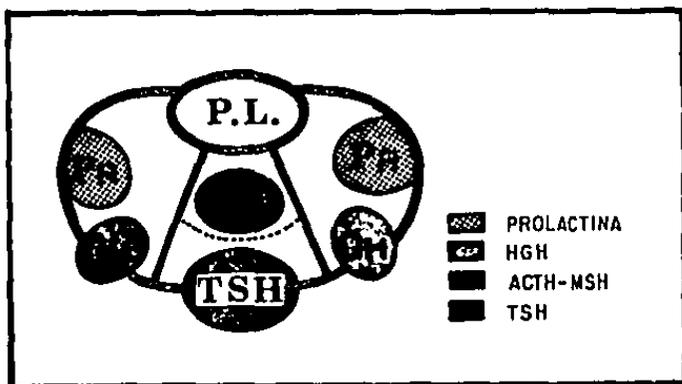


Fig. 3-9 Localización de los microadenomas

Generalmente los microadenomas de más de 6 mm producen un abultamiento discreto de la glándula; después de incidir - la delgada capa de piamadre de la cápsula hipofisiaria normal, el tumor protruye espontáneamente. Puede ser útil - realizar una ligera presión de la glándula, para facilitar la protrusión tumoral. Luego, se continúa la resección - tumoral con microcuretadas hasta obtener tejido glandular - normal, corroborado por el Neuropatólogo durante el estudio transoperatorio. Puede colocarse un cotonoide impregnado con alcohol absoluto en la cavidad tumoral durante - unos 5 minutos, pero no hay evidencia de que esto mejore los resultados inmediatos del riesgo de recurrencia.

Es más difícil la resección tumoral en microadenomas productores de ACTH, en algunas ocasiones puede ser necesario ir retirando fragmentos glandulares en forma de cuadrantes, hasta la localización del tumor. Dependiendo de la cavidad dejada por el tumor, se puede dejar Gelfoam o un fragmento de grasa tomada del abdomen.

Cuando se trata de un macroadenoma, muchas veces al abrir la duramadre se observa inmediatamente protrusión del tumor, de consistencia gelatinosa y color gris-púrpura.

Después de tomar muestra para estudio transoperatorio y definitivo, se continúa la resección tumoral con microcuretadas, pinzas de biopsia y succión. Se recomienda disminuir la presión del succionador antes de introducirlo en la cavidad del tumor, con el fin de evitar accidentes, sobre todo si existe apertura de la aracnoides.

La fluoroscopia es de mucha utilidad durante la resección de macroadenomas, ya que nos orienta sobre el sitio que estamos trabajando; esto disminuye el riesgo de accidentes transoperatorios.

Primero debe trabajarse con la cureta en el piso de la silla turca y hacia el dorso; posteriormente se continúa lateralmente, desde la región inferior hasta la superior, teniendo cuidado de no lesionar la pared medial del seno cavernoso por el riesgo de lacerar las carótidas y oculomotores.

No se debe traccionar el tejido tumoral de las paredes laterales, ya que esta maniobra puede ocasionar avulsión de estructuras intracavernosas. Finalmente, se continúa la resección de la región anterior y superior del tumor, siem

pre con control fluoroscópico; debe tenerse mucho cuidado en este paso, para no desgarrar aracnoides y crear una fistula de LCR.

La descompresión intraselar del tumor permite generalmente que el componente supraselar descienda. Si esto no sucede, puede ayudar a su descenso pedir a el anestesiólogo - que realice varias maniobras de Valsalva, para aumentar la presión intracraneal.

También puede ser útil, la colocación de un catéter en el espacio subaracnoideo lumbar, previo a la inducción anestésica, con el fin de inyectar aire a través de él. Esta maniobra ayuda a delinear fluoroscópicamente la extensión supraselar del tumor, y produce una diferencia de presión que favorece el descenso del tumor; generalmente es suficiente con inyectar 20-25 ml de aire.

Para corroborar la resección total del tumor, se introduce un espejo tipo dental en la cavidad, con el fin de visualizar todo su interior. Terminada la extirpación del tumor, se produce en la mayoría de los casos un descenso de la pseudocápsula; se debe identificar el tejido hipofi

siario normal y preservarlo, para evitar hipopituitarismo en el postoperatorio.

Si no ocurrido apertura de la aracnoides, se introduce a la cavidad tumoral cetonoides impregnados en alcohol durante 5 minutos, como ya se mencionó no está demostrado que esta maniobra disminuya el índice de recurrencia tumoral.

Luego, se coloca grasa o músculo en la cavidad tumoral, con el fin de evitar el descenso del diafragma a la silla y la producción de un aracnoidocele que podría condicionar mayor deterioro visual en el postoperatorio. También hay que ser muy cautos en el tamaño del injerto de grasa o músculo, para evitar sobre-empaquetamiento que podría condicionar compresión de las vías ópticas. En nuestro servicio se prefiere la grasa a el músculo, ya que en los controles tomográficos postoperatorios no produce confusión con remanente tumoral por su hipodensidad.

Si durante la resección del tumor se produjo un desgarramiento de la aracnoides con fístula de LCR, el cierre debe ser más hermético; en estos casos se coloca un injerto de fascia, tomado del muslo o el abdomen, y se sella el sitio

de la fístula; posteriormente colocamos grasa y nuevamente fascia, tratando de anclarla entre la duramadre y los bordes del defecto óseo en el piso selar. Luego, se coloca un fragmento óseo, tomado previamente del septum nasal, para sellar el defecto del piso de la silla, quedando anclado también entre la duramadre y los bordes óseos.

Para corroborar que no hay fuga de LCR, se solicita a el - anesthesiólogo que realice maniobras de Valsalva, en caso de existir aún salida de LCR, se aconseja dejar grasa en el interior del seno esfenoidal.

Hecho ésto, se retira el espéculo nasal y se procede a re-colocar el septum nasal, introduciendo el dedo índice en la fosa nasal izquierda, para desplazarlo hacia la derecha y dejarlo en su posición normal. Posteriormente, bajo - visión directa con ayuda de una lámpara frontal, se colo-can los tapones nasales impregnados con vaselina, utilizan-do un rinoscopio largo para corroborar la adecuada coloca-ción del taponamiento.

Retraemos nuevamente el labio superior con separadores en los ángulos de la incisión sublabial, se fija el septum - cartilaginoso a las fibras pre-espinales con un punto en

U, utilizando Vicryl o Dexon 00000. Por último, se sutura la mucosa sublabial con puntos separados de catgut crómico 000 (Fig. 3-10).

Colocamos una gasa sobre el labio superior, como vendaje compresivo, sujeta con ligas y microporo a las mejillas: Rutinariamente utilizamos Hidrocortisona 100 mg IV 6 - horas previas a la cirugía, continuando con 100 mg cada 8-12 h en infusión continua durante el transoperatorio y postoperatorio inmediato; al reanudar el paciente la vía oral, suspendemos la hidrocortisona e iniciamos prednisona a una dosis de 7.5 mg/24 h. También administramos antibióticos (dicloxacilina-cloranfenicol), iniciándolos 6h antes de la cirugía, continuándolos por 72 horas.

Generalmente se retira el taponamiento nasal al 4°-5° día, y si no hay complicaciones agregadas, el paciente es egresado el día siguiente. Si hay evidencia de fístula de LCR al retirar los tapones, hacemos punciones seriadas, o colocamos un drenaje cerrado subaracnoideo lumbar durante 72 horas, indicando reposo absoluto y decúbito dorsal permanente. En caos de persistir la fístula de LCR, se

defecto, por el riesgo de meningitis.

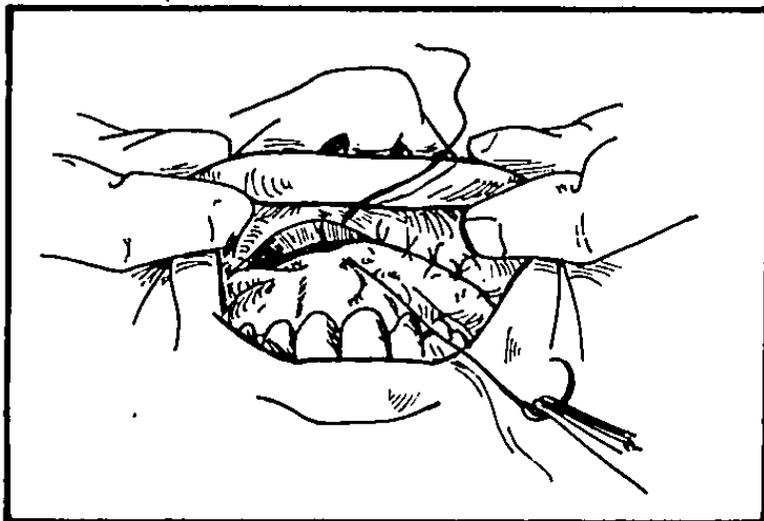


Fig. 3-10 Sutura de mucosa sublabial

3.2 FARMACOTERAPIA.

3.2.1 AGONISTAS DOPAMINERGICOS.

El descubrimiento de que la secreción de HC está -
bajo control dopaminérgico, inició la utilización de la -
Bromocriptina (BEC) en el manejo de la acromegalia. Apro-
ximadamente el 75% de los pacientes con acromegalia acti-

va, responden con una disminución en la producción de HC - cuando son tratados con BEC (13, 17, 20, 26, 77). La Bromocriptina puede reducir los niveles de HC a menos de 10 ng/ml en aproximadamente el 50% de los pacientes (rango 32-78%), pero en menos del 20% se reducen a menos de 5 ng/ml (rango 13-33%). Desafortunadamente se requieren dosis muy altas (20-60 mg/día), con mayores efectos colaterales. La respuesta a la BEC es mejor en acromegálicos con hiperlactinemia, en estos casos puede haber disminución del tamaño tumoral (54, 77, 79, 80, 82, 87).

Generalmente, se utiliza como tratamiento coadyuvante, en aquellos pacientes que posterior a la cirugía y radioterapia continúan con niveles elevados de HC. También es utilizada en asociación con radioterapia, en pacientes que por su estado general y/o enfermedades asociadas, no se pueda realizar cirugía por ser de alto riesgo (62).

3.2.2 SOMATOSTATINA.

El descubrimiento y aislamiento de la somatostatina (SRIF), dió grandes esperanzas para el control médico de la acromegalia. Desafortunadamente, es muy costosa, tiene una vida media plasmática corta y se presenta hiperse-

creción de rebote de HC después de la infusión de este péptido; además su efecto es muy transitorio. Por todo lo anterior, no se considera en la actualidad como un método efectivo de tratamiento médico en pacientes acromegálicos (26, 54, 62, 77, 79, 80).

3.2.3 ANALOGOS DE LA SOMATOSTATINA.

En los últimos años se ha estudiado utilizando un análogo de la somatostatina (SMS 201-995; Sandoz, Basilea-Suiza), en el tratamiento de pacientes acromegálicos con resultados promisorios. Este octapéptido inhibe tanto la secreción espontánea de HC, como la producida por estimulación con GHRH y TRH, en pacientes con acromegalia asociada a un tumor hipofisiario o hiperplasia somatotrófica secundaria a secreción ectópica de GHRH.

También se ha demostrado disminución del tumor hipofisiario en algunos casos, pero este efecto no es sostenido, ya que al suspender el medicamento hay recrecimiento tumoral. Se reporta fibrosis perivascular en casos operados posterior al tratamiento, la cual no está relacionada con la duración de éste (24).

Hay varias series en la literatura que reportan buenos resultados en pacientes tratados hasta por 7 meses, con dosis entre 100 y 300 ug/día. Este producto puede administrarse por vía IV o SC; tiene un efecto inhibitorio sobre la secreción de insulina, ocasionando en algunos pacientes hiperglicemia durante el tratamiento.

Es necesaria una mayor experiencia clínica, para determinar el papel del SMS 201-995 en el manejo de la acromegalia. Probablemente sea de mucha utilidad en pacientes con recurrencia tumoral, y en macroadenomas, con el fin de disminuir el tamaño del tumor previo a la cirugía para facilitar la extirpación (10, 20, 24, 47, 77).

3.3 RADIOTERAPIA.

La radioterapia (RT) es un método efectivo de tratamiento para ciertos tumores hipofisarios, pero tiene serios efectos colaterales potenciales. En los años 40's y 50's, era empleada frecuentemente como la primera modalidad de tratamiento. A medida que otras opciones terapéuticas se han desarrollado, la RT ha pasado a un plano secundario (54).

Hay fundamentalmente 2 tipos diferentes de RT, que pueden ser utilizadas con efectividad en el tratamiento de tumores pituitarios. Uno de ellos, es la electromagnética - convencional y el otro la radiación con partículas pesadas. La RT convencional libera rayos Gamma a partir de energía electromagnética, y es el tipo de radiación generada por máquinas de cobalto y aceleradores lineales; estas máquinas están disponibles en la mayoría de los centros.

La radiación con partículas pesadas está limitada a pocos centros en el mundo; este tipo de RT requiere de la generación de partículas con carga pesada (protones en lugar de electrones), liberándose una gran cantidad de radiación a una pequeña área. Su uso ha disminuido en la última década debido a que es relativamente inaccesible, y al incremento de la cirugía transesfenoidal (28, 46, 49, 62). La RT convencional tiene la desventaja de disminuir lentamente los niveles de HC, y se ha reportado una incidencia de hipopituitarismo entre 25-50%, en series con 10 años de seguimiento. La utilización de radiación con protones se ha asociado con una incidencia de hipopituitarismo entre 10 y 13%; después de la radiación con particu

las alfa, un 30% de los pacientes desarrollan hipopituitarismo en seguimientos a 5 años (46, 49). Con este último método, aproximadamente 1/3 de los pacientes tienen niveles de HC menores de 5 ng/ml a 5 años, y 2/3 de éstos tendrán niveles menores de 5 ng/ml a 10 años (79).

En términos generales, la RT es efectiva en el tratamiento de la acromegalia; es importante recordar que deben pasar meses a años para que sus efectos sean evidentes, y más importantes aún conocer los graves efectos tardíos de la RT. Entre éstos podemos mencionar: Lesión de vías ópticas, necrosis de la punta del lóbulo temporal, fístula de LCR, hipopituitarismo, inducción de tumores (meningiomas, fibrosarcomas), etc. (77).

Otra modalidad de RT, poco utilizada, es la RT intersticial con implantación local de isótopos radioactivos de Itrio, Oro y Estroncio. Este tipo de RT puede producir fístula de LCR y meningitis (26). Se recomienda la utilización de la RT como tratamiento primario, en acromegálicos con tumores invasivos irresecables, y en aquellos pacientes en mal estado general o con enfermedades graves asociadas. Debe utilizarse cuando ha fallado el trata-

miento médico y/o quirúrgico; si existe un tumor recurrente con importante componente intraselar es preferible la reintervención quirúrgica antes de enviar a RT (17). En aquellos casos con acromegalia activa y TCC postoperatoria sin evidencia tumoral, debe optarse por dar RT como tratamiento coadyuvante (65).

3.4 TRATAMIENTO DE ADENOMAS RECURRENTES.

A pesar de que los adenomas de hipófisis son tumores benignos, en los cuales el tratamiento quirúrgico, asociado a RT y/o farmacoterapia da buenos resultados, es preferible utilizar el término "control", en lugar de "curación".

La resección transesfenoidal del tumor tiene un índice de recurrencia entre 3-8% a 5 años; mientras que la asociación de craniotomía y RT tenía una incidencia de recurrencia entre 3-13% a 5 años antes de que existieran estudios radiológicos más sofisticados, por lo que la verdadera incidencia de recurrencia con esta modalidad de tratamiento parece ser más elevada (17, 35, 55, 65, 67, 73).

Cuando nos referimos a los adenomas recurrentes, deben -

distinguirse dos entidades diferentes:

- 1.- Tumores que fueron aparentemente extirpados totalmente, y posteriormente reaparecen.
- 2.- Tumores que no fueron extirpados totalmente, pero que tardan algún tiempo en dar nuevamente sintomatología. Esto es válido sobre todo para tumores funcionales.

3.4.1 CAUSAS DE RECURRENCIA TUMORAL.

Entre las causas más importantes de recurrencia tumoral podemos mencionar:

a) NATURALEZA DEL TUMOR.

Algunos adenomas de hipófisis, especialmente los productores de HC y/o PRL tienen tendencia a invadir la dura madre (43, 70). La evidencia de invasión dural disminuye la posibilidad de remisión a largo plazo.

b) RESECCION INCOMPLETA.

Es el factor más importante de recurrencia tumoral. La mayoría de las veces es inevitable, sobre todo en aquellos tumores que invaden el seno cavernoso, o que tienen gran extensión supraselar con fibrosis y adherencias al hipotálamo. En otras ocasiones, el cirujano que opera un tumor intraselar puede tener dificultades para distin-

guir el tumor del tejido glandular normal que lo rodea, pudiendo quedar tumor residual que no es aparente estructural ni funcionalmente por algún tiempo después de la cirugía (17, 65).

c) EDAD DEL PACIENTE.

Los pacientes jóvenes tienen más posibilidad de presentar recurrencia tumoral en el curso de su vida que los pacientes de edad mayor (17); sin embargo, LAWS (55) encontró mayor índice de recurrencia en pacientes de mayor edad (promedio 42 años), prevaleciendo el sexo femenino sobre el masculino.

3.4.2 DIAGNOSTICO.

Existen tres métodos para detectar recurrencia tumoral: Sintomatología clínica, incluyendo exámen de campos visuales; controles hormonales seriados y mediante estudios radiológicos.

En el caso de los pacientes acromegálicos, el incremento de los rasgos acrales, con niveles basales de HC mayores de 5 ng/ml los cuales no suprimen a menos de 2 ng/ml durante una prueba de COG, sugieren recurrencia tumoral - (17, 65, 54, 77, 80).

Los mejores estudios radiológicos para detectar recurrencia tumoral son la TAC de alta resolución y la RMN, con cortes coronales y sagitales. Teniendo en cuenta que con la RMN se eliminan los artificios oseos, es el estudio ideal si está disponible (27).

3.4.3 TRATAMIENTO.

En pacientes acromegálicos, los efectos endocrinos y metabólicos de los niveles persistentemente elevados incluyen: DM, HTAS, EPOC, Cardiomiopatía, etc. Por lo tanto, debe intentarse normalizar los niveles de HC por cualquier medio.

Si se demuestra recurrencia tumoral debe intentarse la reintervención. En pacientes reintervenidos por vía transfenoidal, se logra normalizar los niveles de HC en el 50% de los casos, sin embargo, la posibilidad de complicaciones es mayor (55).

En los pacientes con recurrencia tumoral, se utilizan como tratamiento coadyuvante la RT, Bromocriptina y/o análogos de la somatostatina.

3.5 CRITERIOS DE CONTROL.

Idealmente, cuando el tratamiento es exitoso esto se traduce en una mejoría clínica, reducción de los niveles basales de hormona de crecimiento (HC) a menos de 5 ng/ml, supresión a menos de 2 ng/ml de los niveles basales de HC durante una prueba de COG, normalización de los niveles de somatomedina C y una respuesta normal de la HC posterior a la administración de TRH, además de una TCC de control postoperatorio sin evidencia de tumor (77). Desde un punto de vista práctico, se acepta como evidencia de control además de la mejoría clínica, los niveles basales de HC menores de 5 ng/ml, supresión a menos de 2 ng/ml con COG y la TCC sin evidencia de tumor residual.

Estos son los criterios de "control" vigentes en nuestro servicio, y en base a ellos presentaremos la experiencia nuestra en el manejo de los adenomas de hipófisis productores de HC.

CAPITULO IV. PRESENTACION DE LA EXPERIENCIA DEL SERVICIO.

4.1 MATERIAL Y METODOS.

En un período comprendido entre el 1° de Marzo de 1986 al 31 de Diciembre de 1987 (22 meses), fueron operados 47 adenomas de hipófisis, en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social; 42 de éstos por vía transesfenoidal y 5 casos por vía transcranial. Del total de adenomas de hipófisis operados, 15 eran productores de hormona de crecimiento (HC), y todos fueron abordados por vía transesfenoidal, interviniendo todos los médicos adscritos al servicio. Los adenomas productores de HC ocuparon el primer lugar en frecuencia en este grupo (Tabla 4-1).

De estos 15 pacientes, 9 (60%) eran del sexo femenino, y 6 (40%) del sexo masculino, con edades comprendidas entre los 24 y 72 años (promedio de 44.2 años). El período de seguimiento postoperatorio osciló entre 12 y 31 meses (promedio de 18.4 meses). Todos los pacientes presentaban los signos y síntomas clásicos de la acromegalia (Tabla 4-2), con una evolución entre seis meses y veinte años. Un paciente tenía el antecedente de haber sido

operado por vía transesfenoidal en 1985, cursando en el postoperatorio con niveles persistentemente elevados de HC, y la TAC de control postoperatorio demostró tumor intraselar. Otro paciente, el de mayor edad de esta serie, había recibido radioterapia (RT) 12 años previos, por no aceptar la cirugía; los controles posteriores de HC fueron normales, no evidenciándose tumor en la TCC realizada 6 meses posterior a la RT. Diez años después presentó nuevamente elevación de los niveles de HC, demostrándose recurrencia tumoral intraselar en la TAC. Cuatro pacientes presentaban Diabetes Mellitus tipo II, y tres HTAS.

Además de su historia clínica detallada, a todos los pacientes se les realizaron estudios neuroendocrinológicos, neuro-radiológicos y neuro-oftalmológicos. Los niveles basales preoperatorios de HC oscilaron entre 4.2 y 47.8 ng/ml, dos pacientes presentaban además prolactina (PRL) elevada. En todos se encontró anormal la prueba de tolerancia a una COG, con falta de supresión de los niveles basales de HC a menos de 2 ng/ml, o respuesta paradójica.

De acuerdo a los niveles preoperatorios de HC, fueron clasificados en 4 grupos: Grupo A-Niveles menos de 10 ng/ml

(5 casos); Grupo B-Niveles entre 10 y 20 ng/ml (5 casos); Grupo C-Niveles entre 20 y 30 ng/ml (3 casos) y Grupo D-Niveles de más de 30 ng/ml (2 casos). (Tabla 4-3).

A todos se les realizó Rx de cráneo simples en proyecciones AP y lateral, para ver las dimensiones de la silla turca y la anatomía del seno esfenoidal, muy importante para planear el abordaje quirúrgico. Además, se realizó TAC de silla turca de alta resolución con cortes axiales, coronales y reconstrucciones sagitales. Mediante la TAC de silla turca se demostró la presencia de un microadenoma en 7 casos; hubo 8 macroadenomas, cinco de éstos con extensión supraselar.

El examen neuro-oftalmológico fue normal en 11 pacientes, en 4 casos se encontraron defectos campimétricos, predominantemente hemianopsia y/o cuadrantopsia bitemporal; uno de ellos presentaba además atrofia óptica unilateral.

Todos los pacientes fueron operados mediante un abordaje transesfenoidal, sublabial rinoseptal, con control fluoroscópico transoperatorio. Se indicó de rutina desde 6 horas previas a la cirugía; Hidrocortisona 100 mg IV, continuándose con 100 mg IV cada 8-12 h en infusión continua

durante el transoperatorio y el postoperatorio inmediato, al reiniciarse la vía oral indicamos suspender la hidrocortisona iniciándose prednisona 7.5 mg/24h. También, utilizamos antimicrobianos (dicloxacilina-clorafenicol), desde 6 horas antes de la cirugía, continuándose por 72 horas.

4.2 RESULTADOS.

El seguimiento se realizó en base a revisión de expedientes, anotando los datos clínicos, resultados de controles hormonales, radiológicos y Neuro-oftalmológicos, hasta el día 31 de Diciembre de 1988.

Se encontró que en 10 pacientes (66%), se ha logrado un control adecuado de la enfermedad, con disminución de los cambios acrales, niveles basales de HC menores de 5 ng/ml, prueba de tolerancia a una COG con supresión a menos de 2 ng/ml y TAC de silla turca postoperatoria sin evidencia de tumor. 5 pacientes (33%), persisten con acromegalia activa, a pesar de que en tres casos la TAC de control postoperatorio no demostró tumor residual.

Todos los pacientes con microadenomas están controlados. En la Tabla 4-4 se resume el resultado del tratamiento en

los 4 grupos de pacientes, observándose mejores resultados en los pacientes que presentaban niveles preoperatorios basales de HC menores de 20 ng/ml (Grupo A y B). El promedio de estancia hospitalaria fué de 16.5 días, quizá un poco prolongada porque algunos pacientes de la serie no contaban con TAC de silla turca a su ingreso, y hubo demoras para realizarla.

Durante el período de seguimiento hubo tres reintervenciones, encontrándose en la cirugía tejido tumoral residual en los 3 pacientes, asociado a aracnoidocele intraselar en dos de ellos. De estos tres pacientes reintervenidos, uno tiene TAC de control postoperatorio sin evidencia de tumor residual, pero su HC basal actual es de 12 ng/ml con respuesta paradójica en la prueba de COG. Otro paciente tiene adenoma residual en la TAC postoperatoria, con HC basal elevada y COG anormal. En el tercer paciente están pendientes los reportes de estudios hormonales y aún no se realiza TAC de control. Los dos primeros pacientes fueron enviados a RT recientemente, no contamos aún con estudios endocrinológicos ni radiológicos de control.

Uno de los pacientes del grupo B, recibió RT posterior a

la cirugía por persistencia de niveles elevados de HC y tumor residual en la TCC de control postoperatoria. Se decidió enviar a RT por no aceptar una segunda cirugía; actualmente, 1 año después de haber terminado ciclo de RT convencional, sus niveles basales de HC son normales, y en la prueba de COG suprime a menos de 2 ng/ml; la TAC post RT no muestra tumor residual.

A cuatro pacientes de esta serie se les realizó estudio de inmunohistoquímica con la técnica de inmunoperoxidasa, demostrándose secreción de HC y TSH en todos; en un paciente se demostró además FSH y en otro LH. Estos resultados fueron reportados en una publicación reciente de Felix y cols (31).

Las complicaciones presentadas fueron: Diabetes insípida transitoria en 6 casos; fístula de LCR en 1 caso, ameritando dos cirugías transesfenoidales posteriormente para sellarla; meningitis en 1 caso; hipopituitarismo en 3 casos, uno de ellos posterior a la RT; hipotiroidismo en 1 caso y Neumoencéfalo en 1 caso (Tabla 4-5).

4.3 DISCUSION.

Con relación al seguimiento a largo plazo de los pacientes operados de un adenoma de hipófisis, es mejor utilizar el término "control", y no "curación". Es ampliamente reconocida la recurrencia de adenomas hipofisarios considerados curados (17, 55, 65).

En el caso específico de la Acromegalia secundaria a un adenoma de hipófisis productor de HC, idealmente cuando el tratamiento es exitoso se traduce en una mejoría clínica, con disminución de los cambios acrales, reducción de los niveles basales de HC a menos de 5 ng/ml, supresión a menos de 2 ng/ml con COG, normalización de los niveles de somatomedina C y respuesta normal de la HC posterior a la administración de TRH. Desde un punto de vista práctico, se acepta en la actualidad como evidencia de control, además de la mejoría clínica, los niveles basales de HC menores de 5 ng/ml y supresión a menos de 2 ng/ml con COG, además de que en la TAC de control postoperatoria no se demuestre tumor residual (54, 66, 67, 77, 79, 80). Como se mencionó previamente, es mejor hablar de control y no de curación, ya que hay reportes en la literatura de casos -

aparentemente curados, sin datos clínicos de acromegalia - activa, TAC negativa para tumor, que han fallecido por - otra causa y al realizar la autopsia se ha encontrado tejido tumoral, el cual no estaba ocasionando sintomatología - (85). El tratamiento ideal es la resección del tumor - hipofisiario causante de la acromegalia mediante abordaje transesfenoidal (1, 2, 7, 26, 29, 35, 37, 38, 50, 51, 54, 56, 57, 60, 62, 66, 67, 74, 77, 78, 80, 82, 84, 87).

Con frecuencia, es difícil evaluar los resultados quirúrgicos obtenidos, teniendo en cuenta que algunas series reportan pacientes "curados" con niveles basales de HC sobre 5 ng/ml y aún hasta 10 ng/ml. En 12 series quirúrgicas, - utilizando abordaje transesfenoidal, la tasa de "curación" fué entre 57 y 77%, considerando como criterio de "curación" los niveles menores de 5 ng/ml, y entre 72 y 89% con niveles menores de 10 ng/ml (2, 7, 33, 35, 50, 56, 57, 60, 66, 67, 78, 84).

Los resultados obtenidos en nuestro servicio, son similares a los de las series previamente mencionadas; es importante recalcar la participación de todos los médicos adscritos al servicio, a diferencia de algunas series en que

unicamente se reporta la experiencia del autor. No podemos hablar de curación, debido al corto período de seguimiento (promedio 18.4 meses), preferimos utilizar el término "control" de la enfermedad.

Otro punto importante en esta serie, es el manejo de los adenomas recurrentes, ya sea por tumor residual o recidivante. En nuestra serie hubo 3 reintervenciones por tumor residual, sin resultados satisfactorios, siendo necesario dar RT como tratamiento coadyuvante. Durante el seguimiento no hemos detectado recidiva tumoral, en los casos controlados, tal vez por el corto período de seguimiento. Aunque la acromegalia sea una enfermedad que progresa lentamente, disminuye considerablemente la expectativa de vida; el 50% de los pacientes no tratados muere antes de los 50 años de edad (60, 67), una tasa de mortalidad casi el doble que la de la población general; por lo tanto debe ponerse más empeño en normalizar los niveles de HC.

La política del servicio es reintervenir aquellos casos en que se demuestre tumor recurrente con importante componente intraselar, y de acuerdo a los controles postoperatorios dar RT si es necesario. En caso de no observarse tumor

residual en la TCC de control, es preferible enviar a RT - inmediatamente.

No contamos en nuestro medio con los análogos de la somatostatina; hay reportes que indican que puede ser muy útil para el tratamiento de los adenomas recurrentes y aquellos tumores irreseccables (10, 20, 24, 47).

Tabla 4-1 ADENOMAS OPERADOS POR VIA TRANSESEFENOIDAL

| | |
|---------------------|----------|
| Productores de HC | 15 |
| Productores de PRL | 11 |
| Productores de ACTH | 3 |
| No Funcionales | 12 |
| Mixto (HC y PRL) | <u>1</u> |
| TOTAL | 42 |

HE-CMN
NEUROCIRUGIA

Tabla 4-2 MANIFESTACIONES CLINICAS

| | |
|------------------------|----|
| Cambios acrales | 15 |
| Cefalea | 7 |
| Artralgias | 4 |
| Hirsutismo | 3 |
| Hiperhidrosis | 4 |
| Amenorrea/Galactorrea | 2 |
| Defectos Campimétricos | 4 |
| DM Tipo II | 4 |
| H.T.A.S. | 3 |

HE-CMN
NEUROCIRUGIA

Tabla 4-3 NIVELES PREOPERATORIOS DE HC

| Rango: 4.2 - 47.8 ng/ml | |
|--------------------------------------|---|
| Grupo A: menos de 10 ng/ml | 5 |
| Grupo B: 10 - 20 ng/ml | 5 |
| Grupo C: 20 - 30 ng/ml | 3 |
| Grupo D: más de 30 ng/ml | 2 |

HE-CMN
NEUROCIRUGIA

Tabla 4-5 COMPLICACIONES

| | |
|---------------------------------------|---|
| D.I. Transitoria | 6 |
| Hipopituitarismo* | 3 |
| Hipotiroidismo | 1 |
| Fístula de LCR ⁺ | 1 |
| Meningitis ⁺ | 1 |
| Neumoencéfalo ⁺ | 1 |

+ Presentadas en un mismo paciente
* En un caso posterior a RT

HE-CMN
NEUROCIRUGIA

Tabla 4-4 RESULTADOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

| Grupo | PREOPERATORIO | | | POSTOPERATORIO | | | | | | |
|-------|---------------|-------------------|----------------|----------------|--------|---------------------------|-----------------------------------|------|--------|------------------|
| | Caso | HC Basal ng/ml | TAC | HC | COG | TAC | Reintervención | HC | COG | TAC |
| A | 1 | 5.3 | micro | 2.1 | normal | ST | ---- | ---- | ---- | ---- |
| | 2 | 9.1 | macro intra | 5.4 | RP | remanente intrasetelar | Envío a RT | 2 | Normal | ST |
| | 3 | 6.05 | micro | 1.8 | normal | ST | ---- | ---- | ---- | ---- |
| | 4 | 4.2 | micro | 0.8 | normal | ST | ---- | ---- | ---- | ---- |
| | 5 | 6.4 | micro | 1.2 | normal | ST | ---- | ---- | ---- | ---- |
| B | 6 | 18 | micro | 1.0 | normal | ST | ---- | ---- | ---- | ---- |
| | 7 | 19.3 | macro intra | 7.4 | NS | ST | Envío a RT | P | P | P |
| | 8 | 20 | macro supra | 2.8 | normal | ST | ---- | ---- | ---- | ---- |
| | 9 | 12 | micro | 2 | normal | ST | ---- | ---- | ---- | ---- |
| | 10 | 16.2 | micro | 1.2 | normal | ST | ---- | ---- | ---- | ---- |
| C | 11 | 24 | macro supra | 3.5 | normal | ST | ---- | ---- | ---- | ---- |
| | 12 | 24 | macro intra | 8.5 | RP | ST | Envío a RT | P | P | P |
| | 13 | 21 | macro supra | 6.7 | NS | remanente intrasetelar | Adenoma residual Aracnoidocele | P | P | P |
| D | 14 | 37.1 | macro supra | 14 | NS | remanente intrasetelar | Adenoma residual Aracnoidocele | 8.2 | NS | Adenoma residual |
| | 15 | 47.8 | macro supra | 27 | NS | remanente intrasetelar | Adenoma residual | 12 | RP | ST |

RP: Respuesta paradójica
NS: No suprime

ST: Sin tumor
P: Pendiente

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Adams CB: The management of pituitary tumours and post-operative visual deterioration. Acta Neurochir (Wien) 94: 103-116, 1988.
- 2.- Arafah BM, Brodkey JS, Kaufman B, et al: Transsphenoidal microsurgery in the treatment of acromegaly and gigantism. J Clin Endocrinol Metab 50:578-585, 1980.
- 3.- Arisaka O, Hall R, Hughes IA: Spontaneous endocrine cure of gigantism due to pituitary apoplexy. Br Med J 287:1007-1008, 1983.
- 4.- Arosio M, Giovanelli MA, Riva E, et al: Clinical use of pre- and postsurgical evaluation of abnormal GH responses in acromegaly. J Neurosurg 59:402-408, 1983.
- 5.- Asa SL, Scheithauer BW, Bilbao JM, et al: A case of hypothalamic acromegaly: a clinicopathological study of six patients with hypothalamic gangliocytomas producing growth hormone-releasing factor. J Clin Endocrinol Metab 58:796-803, 1984.

- 6.- Asa SL, Kovacs K, Thorner MO, et al: Immunohistological localization of growth hormone-releasing hormone in human tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 60:423-427, 1985.
- 7.- Balagura S, Derome P, Guiot G: Acromegaly: analysis of 132 cases treated surgically. *Neurosurgery* 8:413-416, 1981.
- 8.- Barkan AL, Shenker Y, Grekin RJ, et al: Acromegaly due to ectopic growth hormone (GH)-releasing hormone (GHRH) production: Dynamic studies of GH and ectopic GHRH secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 63:1057-1064, 1986.
- 9.- Barkan AL, Beitinz IZ, Kelch RP: Plasma insulin-like growth factor-I/Somatomedin-C in acromegaly: Correlation with the degree of growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 67:69-73, 1988.
- 10.- Barkan AL, Lloyd RV, Chandler WF, et al: Preoperative treatment of acromegaly with long-acting somatostatin analog SMS 201-995: Shrinkage of invasive pituitary macroadenomas and improved surgical remission rate, *J Clin Endocrinol Metab* 67:1040-1048, 1988.

- 11.- Bassetti M, Spada A, Arosio M, et al: Morphological studies on mixed growth hormone (GH)-and prolactin (PRL)-secreting human pituitary adenomas. Coexistence of GH and PRL in the same secretory granule. J Clin Endocrinol Metab 62:1093-1100, 1986.
- 12.- Baum H, Ludecke K, Herrman HD: Carpal tunnel syndrome and acromegaly. Acta Neurochir (Wien) 83:54-55, 1986.
- 13.- Bell PM, Atkinson B, Hadden DR, et al: Bromocriptina reduces growth hormone in acromegaly. Arch Intern Med 146:1145-1149, 1986.
- 14.- Bercu BB, Shulman D, Root AW, et al: Growth hormone (GH) provocative testing frequently does not reflect endogenous GH secretion. J Clin Endocrinol Metab 63:709-716, 1986.
- 15.- Bjerre P, Lindholm J, Videbak H: The espontaneous course of pituitary adenomas and ocurrence of an empty sella in untreated acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 63:287-291, 1986.

- 16.- Black PM, Zervas NT, Candia GL: Incidence and management of complications of transsphenoidal operation for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 20:920-924, 1987.
- 17.- Black PM, Zervas NT: Management of recurrent pituitary adenomas. *Contemporary Neurosurgery* 9:1-6, 1987.
- 18.- Black PM, Zervas NT, Candida G: Management of large pituitary adenomas by transsphenoidal surgery. *Surg Neurol* 29:443-447, 1988.
- 19.- Candrina R, Giustina G: Development of acromegaly after pituitary apoplexy. *JAMA* 256:2998-3000, 1986.
- 20.- Chiodini PG, Cozzi R, Dallabonzana D, et al: Medical Treatment of acromegaly with SMS 201-995, a somatostatin analog: A comparison with bromocriptine, *J Clin Endocrinol Metab* 64:447-454, 1987.
- 21.- Ciric I, Mikhael M, Stafford T, et al: Transsphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long-term follow-up results. *J Neurosurg* 59:395-401, 1983.
- 22.- Clemmons DR, Van Wyk JJ, Ridgway EC, et al: Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin-C. *N Engl J Med* 301:1138-1142, 1979.

- 23.- Cohen AR, Cooper FR, Kupersmith MJ, et al: Visual recovery after transsphenoidal removal of pituitary adenomas. *Neurosurgery* 17:446-452, 1985.
- 24.- Comi RJ, Gorden P: The response of serum growth hormone levels to the long-acting somatostatin analog SMS 201-995 in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 64:37-42, 1987.
- 25.- Cushing H: Partial hypophysectomy for acromegaly, with remarks on the function of the hypophysis. *Ann Surg* 50:1002-1017, 1909.
- 26.- Daughaday WH: The adeno-hypophysis, in Williams RH (ed) *Textbook of Endocrinology*, ed 6^o, Philadelphia: WB Saunders, pp 80-128, 1984.
- 27.- Davis PC, Hoffman JC, Spencer T, et al: MR imaging of pituitary adenoma: CT, clinical, and surgical correlation. *AJR* 148:797-802, 1987.
- 28.- Eastman RC, Gordon P, Roth J: Conventional supervoltage irradiation is an effective treatment for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 48:931-940, 1979.
- 29.- Fahlbusch R, Schroll U: Surgical therapy within the hypothalamic region. *Acta Neurochir* 75:125-135, 1985.

- 30.- Felix IA, Horvath E, Kovacs K, et al: Mammomatotroph adenoma of the pituitary associated with gigantism and hyperprolactinemia. A morphological study including immunoelectron microscopy. Acta Neuropathol (Berl) 71:76-82, 1986.
- 31.- Felix IA, Osorio MA, Zarate A, et al: Plurihormonal adenomas of the hypophysis: Immunohistochemical study of 13 cases. Arch Invest Med (Mex) 19:231-240, 1988.
- 32.- Garcia-Luna PP, Leal-Cerro A, Montero C, et al: A rare cause of acromegaly: Ectopic production of growth hormone-releasing factor by a bronchial carcinoid tumor. Surg Neurol 27:563-568, 1987.
- 33.- García-Uria J, Del Pozo JM, Bravo G: Functional treatment of acromegaly by transsphenoidal microsurgery. J Neurosurg 49:36-40, 1978.
- 34.- Gelato MC, Merriam GR, Vance ML, et al: Effects of growth hormone releasing factor on growth hormone secretion in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 60: 251-257, 1985.

- 35.- Grisoli F, Leclercq T, Jaquet P, et al: Transsphenoidal surgery for acromegaly: Long-term results in 100 patients. *Surg Neurol* 23:513-519, 1985
- 36.- Guillemin R, Brazeau P, Bohlen P, et al: Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly. *Science* 218:585-587, 1982.
- 37.- Guiot G, et al: Adenomes hypophysaires, Masson et Cie, Paris, pp 276, 1958.
- 38.- Hardy J: Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg* 16:185-217, 1969.
- 39.- Hoffman JC: Radiology of sellar and parasellar lesions, in Wilkins RH, Rengachary SS (eds): *Neurosurgery*. New York: Mc Graw-Hill, Inc, pp 822-833, 1985.
- 40.- Horvath E, Kovacs K, Singer W, et al: Acidophil stem cell adenoma of the human pituitary. *Arch Pathol Lab Med* 101:594-599, 1977.

- 41.- Horvath E, Kovacs K: Pituitary adenomas producing growth hormone, prolactin, and one or more glycoprotein hormones: A histologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of four surgically removed tumors. *Ultrastructural Pathology* 5:171-183, 1983.
- 42.- Klibanski A, Zervas NT, Kovacs K, et al: Clinically silent hypersecretion of growth hormone in patients with pituitary tumors. *J Neurosurg* 66:806-811, 1987.
- 43.- Kovacs K, Horvath E, Asa SL: Classification and Pathology of pituitary tumors, in Wilkins RH, Rengachary SS (eds): *Neurosurgery*. New York: Mac Graw-Hill, Inc, pp 834-842, 1985.
- 44.- Kovacs K, Horvath E: Adenomas with growth hormone production, in Hartmann WH, Sobin LH (eds): *Tumors of the pituitary Gland*. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, pp 70-93, 1986.
- 45.- Kovacs K, Horvath E: Pathology of growth hormone-producing tumors of the human pituitary. *Seminars in Diagnostic Pathology* 3:18-33, 1986.

- 46.- Lamberg BA, Kivikangas V, Vartiainen J, et al: Conventional pituitary irradiation in acromegaly. Acta Endocrinol 82:267-281, 1976.
- 47.- Lamberts SW, Uitterlinden P, Verschoor L, et al: Long-term treatment of acromegaly with the somatostatin analogue SMS 201-995. N Engl J Med 313:1576-1580, 1985.
- 48.- Landolt AM, Wilson CB: Tumors of the sella and parasellar area in adults, in Youmans JR (ed): Neurological Surgery, ed 2, Philadelphia: WB Saunders, Vol 5, pp 3107-3162, 1982.
- 49.- Lawrence JH, Tobias CA, Linfoot JA, et al: Heavy particle therapy in acromegaly and Cushing's disease. JAMA 235:2307-2310, 1976.
- 50.- Laws ER Jr, Piepgras DG, Randall R, et al: Neurosurgical management of acromegaly. J Neurosurg 50:454-461, 1979.
- 51.- Laws ER Jr: Transsphenoidal tumor surgery for intrasellar pathology. Clin Neurosurg 26:391-397, 1979.
- 52.- Laws ER Jr: Transsphenoidal approach to lesions in and about the sella turcica, in Schmidek HH, Sweet WH (eds): Operative Neurosurgical Techniques. New York: Grune & Stratton, Vol 1, pp 327-341, 1982.

- 53.- Laws ER Jr, Scheithauer BW, Carpenter S, et al: The pathogenesis of acromegaly. *J Neurosurg* 63:35-38, 1985.
- 54.- Laws ER Jr: Acromegaly and Gigantism, in Wilkins RH, Rengachary SS (eds): *Neurosurgery*. New York: Mc Graw-Hill, Inc, pp 864-867, 1985.
- 55.- Laws ER Jr, Fode NC, Redmond MJ: Transsphenoidal surgery following unsuccessful prior therapy. An assessment of benefits and risks in 158 patients. *J Neurosurg* 63:823-829, 1985.
- 56.- Loyo M, Del Valle R, Moran C, et al: Microcirugía transesfenoidal para el tratamiento del adenoma hipofisario. *Rev. Med IMSS (Mex)* 24(3):189-193, 1986.
- 57.- Loyo M, Moran C, Espinoza R, et al: Tratamiento de la acromegalia por microcirugía transesfenoidal. *Rev Med IMSS (Mex)*, 24(5-6):337-341, 1986.
- 58.- Masuda A, Shibasaki T, Nakahara M, et al: The effect of glucose on growth hormone (GH)-releasing hormone-mediated GH secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 60:523-526, 1985.

- 59.- Melmed S, Ziel FH, Braunstein GD, et al: Medical Management of acromegaly due to ectopic production of growth hormone-releasing hormone by a carcinoid tumor. J Clin Endocrinol Metab 67:395-399, 1988.
- 60.- Nabarro JD: Acromegaly. Clinical Endocrinology 26: 481-52, 1987.
- 61.- Oppizzi G, Petroncini M, Dallabonzana D, et al: Relationship between somatomedin-C and growth hormone levels in acromegaly: Basal and dynamic evaluation. J Clin Endocrinol Metab 63:1348-1353, 1986.
- 62.- Post KD, Muraszko K: Management of pituitary tumors, in Zimmerman EA, Abrams GM (eds): Neurologic Clinics. Philadelphia: WB Saunders, Vol 4, pp 801-831, 1986.
- 63.- Quabba HJ: Hypothalamic control of GH secretion: Pathophysiology and clinical implications. Acta Neurochir 75:60-71, 1985.
- 64.- Ramos E, Weston E: Pituitary apoplexy: A review. Neurosurgery 14: 363-373, 1984.
- 65.- Rauhut F, Clar HE, Bamberg M, et al: Diagnostic criteria in pituitary tumour recurrence-Combined modality of surgery and radiotherapy. Acta Neurochir 80: 73-78, 1986.

- 66.- Roelfsema F, Van Dulken H, Frolich M: Long-term results of transsphenoidal pituitary microsurgery in 60 acromegalic patients. *Clinical Endocrinology* 23:555-565, 1985.
- 67.- Ross DA, Wilson CB: Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients *J Neurosurg* 68:854-867, 1988.
- 68.- Scheithauer BW, Kovacs K, Randall RV, et al: Hypothalamic neuronal hamartoma and adenohypophyseal neuronal choristoma: Their association with growth hormone adenoma of the pituitary gland. *J Neuropathol Exp Neurol* 42:648-663, 1983.
- 69.- Scheithauer BW, Horvath E, Kovacs K, et al: Plurihormonal pituitary adenomas. *Seminars in Diagnostic Pathology* 3:69-82, 1986.
- 70.- Scheithauer BW, Kovacs K, Laws ER Jr, et al: Pathology of invasive pituitary tumors with especial reference to functional classification. *J Neurosurg* 65: 733-744, 1986.

- 71.- Spaziante R, de Divitiis E, Cappabianca P: Reconstruc-
tion of the pituitary fossa in transsphenoidal
surgery: A experience of 140 cases. Neurosurgery
17:453-458, 1985.
- 72.- Stonesifer LD, Jordan RM, Kohler PO: Somatomedin C
in treated acromegaly: Poor correlation with growth
hormone and clinical response. J Clin Endocrinol
Metab 53:931-934, 1981.
- 73.- Symon L, Logue V, Mohanty S: Recurrence of pituitary
adenomas after transcranial operation. J Neurol
Neurosurg Psychiatry 45:780-785, 1982.
- 74.- Teasdale G: Surgical Management of pituitary adenoma.
Clin Endocrinol Metab 12:789-823, 1983.
- 75.- Thorner MO, Perryman RL, Cronin MJ, et al: Somato-
troph hyperplasia. Successful treatment of acromegaly
by removal of a pancreatic islet tumor secreting a
growth hormone-releasing factor, J Clin Invest
70:965-977, 1982.
- 76.- Thorner MO, Frohman LA, Leong DA, et al: Extrahypo-
thalamic growth hormone-releasing factor (GRF) secre-
tion is a rare cause of acromegaly: Plasma GRF levels
in 177 acromegalic patients. J Clin Endocrinol Metab
59:846-849, 1984.

- 77.- Tindall GT, Barrow MD: Current management of pituitary tumors. Contemporary Neurosurgery 10:1-12, 1988.
- 78.- Tucker HS, Grubb SR, Wigand JP, et al: The treatment of acromegaly by transsphenoidal surgery. Arch Inter Med 140:795-802, 1980.
- 79.- Van Gilder JC: The Hypothalamic anterior pituitary relationships and their tumors. A review. Surg Neurol 30:187-196, 1988.
- 80.- Wass JA, Laws ER Jr, Randall RV: The treatment of acromegaly. Clin Endocrinol Metab 15:683-707, 1986.
- 81.- Watanabe M, Kuwayama A, Nakane T, et al: Long-term growth hormone responses to nonspecific hypothalamic hormones in acromegaly patients. Surg Neurol 24:449-456, 1985.
- 82.- Weis MH: Medical and surgical management of functional pituitary tumors. Clin Neurosurg 28:374-383, 1981.
- 83.- Werner H, Okon E, Fridkin M, et al: Localization of growth hormone releasing hormone in the human hypothalamus and pituitary stalk. J Clin Endocrinol Metab 63:47-50, 1986.

- 84.- Wilson CB: A decade of pituitary microsurgery. The Herbert Olivecrona lecture. J Neurosurg 61:814-833, 1984.
- 85.- Wrightson P, Holdaway IM, Synek BJ: Criteria for cure in acromegaly: Report of a case apparently cured in which persisting tumor was found at autopsy. Neurosurgery 14:750-755, 1984.
- 86.- Zampieri P, Scanarini M, Siculo N, et al: The acromegaly-gigantism Syndrome. Surg Neurol 20:498-503, 1983.
- 87.- Zervas NT, Martin JB: Management of hormone-secreting pituitary adenomas. N Engl J Med 302:210-214, 1980.
- 88.- Zervas NT: Endocrine Diagnosis in Neurosurgery. in Wilkins RH, Rengachary SS (ed): Neurosurgery. New York Mc Graw-Hill, Inc, pp 843-851, 1985.