

11232
LOT
200

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado

**Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
"Dr. Manuel Velasco Suárez"**

**"EXPERIENCIA QUIRÚRGICA DE LOS ADENOMAS
DE HIPÓFISIS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIURGÍA"**

Carina Ruiz

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

NEUROCIURJANO

PRESENTA:

DR. CARLOS ALBERTO PATARROYO GONZÁLEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. ALFREDO GÓMEZ AVIÑA

[Handwritten signature]



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIURGIA
SUB DIRECCION GENERAL DE
ENSEÑANZA**



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 está 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.

INTRODUCCIÓN

El estudio inicial de la hipófisis fue realizado por una serie de hombres predecesores en las Neurociencias alrededor del año 1543, cuando Vesalio la describe por primera vez. Posteriormente, Silvio en el siglo XVII le otorga la función de elaborar el líquido cefaloraquídeo, pero es Richard Lower, en el siglo XVIII, el primero en darle una función endócrina a esta glándula.

Lorain en 1871 asocia la destrucción hipofisiaria con el enanismo, pero realmente es Pierre Marie en 1876 quien describe la acromegalia.

Posteriormente, en 1877, Minkowski reconoce el primer tumor hipofisiario del que se tienen noticias.

En 1900, Benda reconoce a la asociación de adenomas acidófilos con acromegalia.

En el año de 1909 Cushing relacionan el hipopituitarismo con los tumores del infundíbulo y de la adenohipófisis, describiendo por esta época el acceso quirúrgico transepto-esfenoidal para la exéresis de estos tumores, acumulando una experiencia durante 20 años de 338 pacientes; serie que fue

publicada por Henderson en 1939 bajo el nombre de Adenomas Hipofisarios (98).

Actualmente, los adenomas de hipófisis representan aproximadamente del 2 al 15% de las neoplasias intracraniales según la serie que se revise en las diferentes publicaciones (169, 260, 291).

Histológicamente, estas lesiones se consideran benignas originarias de las células adenohipofisarias. Dichas lesiones pueden desarrollarse dentro de la silla turca, junto a ella o en forma parasellar, pudiendo extenderse supra o infrasellar. Estos tumores suelen cursar largo tiempo asintomáticos mientras estén confinados a la silla turca y no sean secretores. De lo contrario, pueden empezar con síntomas endocrinológicos los cuales son muy variados (11).

Dentro de las características primordiales de los adenomas de hipófisis se encuentra su localización en un área neuroanatómica compleja que representa un reto para el neurocirujano en el logro de la exéresis radical para evitar la recurrencia, y a su vez, dejar al paciente con una integridad neurológica funcional. (234) Graf.1.

Por este motivo, surgió la inquietud de realizar un estudio de revisión de la experiencia quirúrgica en el manejo de este tipo de tumores en el

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía y efectuar una correlación con la experiencia reportada por otros autores en la literatura mundial esperando que este trabajo sea de utilidad tanto para el personal médico en formación como para las autoridades de este Instituto en nuevas conductas terapéuticas abordando al paciente en una forma integral e interdisciplinaria.

ANATOMÍA DE LA HIPÓFISIS E HIPOTÁLAMO

El entendimiento de la anatomía de la glándula pituitaria y de las estructuras circundantes es esencial para los médicos tratantes de las lesiones de esta área.

La pituitaria adulta mide de 1.2 a 1.5 cm en su diámetro mayor, pesa de 0.5 a 0.6 gr en el hombre adulto y es un poco más grande en la mujer. La glándula está situada en la silla turca y está unida al hipotálamo por el tallo hipofisiario. El tallo alcanza a la glándula a través de la apertura del diafragma sellar, siendo este un hueco en la dura madre entre los procesos clinoides dados por la tienda del cerebelo .Graf 1

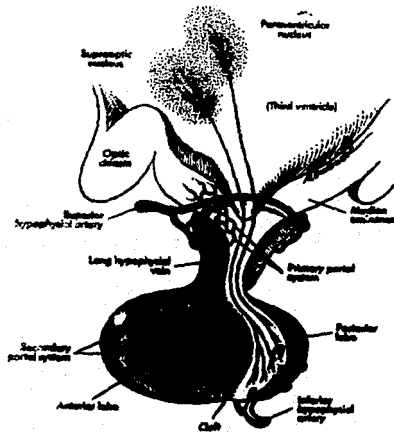
La glándula pituitaria humana está dividida en dos lóbulos: el lóbulo anterior o adenohipófisis y el lóbulo posterior o neurohipófisis (Graf. 2). Aunque cada uno tiene un origen embriológico distinto, los dos lóbulos están íntimamente relacionados durante la embriogénesis y así permanecen. Durante la tercera o cuarta semana de gestación un divertículo en la línea media, la Bolsa de Rathke, forma una invaginación del estomodeo primitivo.

Las células de la Bolsa de Rathke crecen cranealmente hacia el tubo neural para formar el ducto craneofaríngeo.^(115,116) La porción proximal de este ducto se oblitera alrededor de la doceava semana de gestación y pierde sus conexiones con la cavidad oral. La proliferación de la pared anterior distal de la Bolsa de Rathke forma la parte distal, la cual forma la adenohipófisis. La pared posterior de la Bolsa de Rathke se convierte en el lóbulo intermedio, el cual permanece como vestigio alargado en los humanos adultos. Una capa delgada de las células pituitáricas anteriores, la parte tuberal, circunda al borde inferior del tallo y se extiende a corta distancia sobre el diafragma sellar.

La pituitaria posterior está formada tempranamente, en la vida embrionaria, desde el hundimiento de la bolsa del diencéfalo en el piso del tercer ventrículo. La porción superior se fusiona para convertirse en el tallo y el borde distal se alarga para convertirse en la neurohipófisis.

La hipófisis y el hipotálamo están conectados por el tallo compuesto de elementos glandulares, vasculares y neurales. La porción glandular del tallo está formada por la parte tuberalis. El componente vascular consiste de arterias nutricias, el sistema venoso portal y la red capilar. El suministro arterial a la eminencia media, la glándula pituitaria y el tallo se derivan de las

ANATOMIA DEL HIPOTALAMO Y LA HIPOFISIS EN UN CORTE SAGITAL



GRAFICA 1

arterias de la pituitaria superiores que se originan en las arterias carótidas cavernosas. Los vasos portales están formados por la confluencia de las asas capilares de la eminencia media a las venas en la superficie anterior del tallo. Los vasos portales también se anastomosan con los capilares de la neurohipófisis, la cual recibe un suministro arterial directo desde las arterias hipofisarias inferiores (Graf. 1,61). Las arterias vienen en contacto con las terminaciones nerviosas de las neuronas peptidérgicas hipotalámicas que sintetizan la liberación de hormonas. Las ramificaciones capilares están drenadas por las venas portales y distribuidas a los sinusoides de la adenohipófisis. La porción neural del tallo está compuesta por tractos nerviosos supraópticohipofisarios y paraventriculohipofisarios que se originan en los núcleos hipotalámicos y terminan en la neurohipófisis. La porción neural del tallo es esencial para el transporte de las hormonas neurohipofisarias, la vasopresina y la oxitocina al lóbulo posterior.

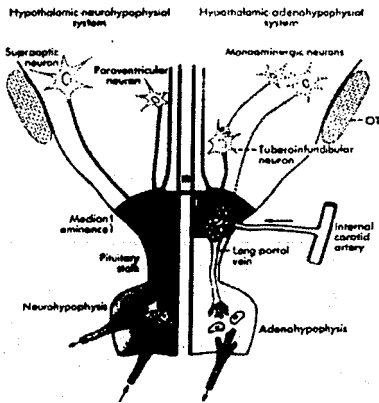
La función del hipotálamo y de la glándula hipófisis es como una unidad que puede ser considerada como dos sistemas, el sistema hipotalámico-adenohipofisario y el sistema hipotalámico-neurohipofisario (53).

El sistema hipotalámico-adenohipofisario incluye las neuronas

tuberoinfundibulares en el hipotálamo, considerándose como la fuente de las hormonas hipofisiotrópicas. Sus axones terminan en el plexo capilar de los vasos sanguíneos portohipofisarios. El papel crucial de estos vasos sanguíneos, es como un conducto de las hormonas hipofisiotrópicas hipotalámicas desde las neuronas tuberoinfundibulares a la adenohipófisis vía tallo hipofisario que, ahora está bien establecido. Muchos de los cuerpos celulares de las neuronas tuberoinfundibulares están localizados en el hipotálamo basal medio en el núcleo arcuato, el área periventricular anterior y el área preóptica media (89,283).

El túbler cinereum es una protuberancia convexa en la superficie central del hipotálamo. Emerge de él, en la línea media la eminencia media o infundíbulo, una región especializada del tercer ventrículo que da origen al tallo. La eminencia media contiene al plexo primario de los vasos sanguíneos portohipofisarios, la cual forma una zona contacto entre las terminales de las neuronas tuberoinfundibulares neurosecretorias (factor liberados) y los capilares de la circulación portohipofisaria (272). La eminencia media contiene capilares con endotelio fenestrado (usualmente característico de los capilares del tipo glandular en el tejido secretorio endócrino). Situadas dentro de las

ANATOMIA DEL HIPOTALAMO Y LA HIPOFISIS EN UN CORTE CORONAL



GRAFICA 2

paredes inferiores del tercer ventrículo están las células ependimales especializadas conocidas como tanicitos. Estas células envían los procesos que terminan en el área de la eminencia media, por lo que establecen una unión entre el líquido cefaloraquídeo y la eminencia media. La función de los tanicitos ha sido una materia de especulación. Su posición nada usual ha permitido sugerir que pueden funcionar como conductos para la transferencia de las hormonas hipotalámicas desde el líquido cefaloraquídeo en el tercer ventrículo hasta los capilares de la eminencia media y vice versa (270).

El sistema hipotalámico-neurohipofisario incluye los núcleos supraóptico y paraventricular en el hipotálamo, cuyos axones terminan en vasos sanguíneos en la hipófisis posterior. Estos núcleos producen vasopresina y oxitocina, las cuales son transportadas en gránulos en sociedad con sus neurofisininas respectivas al lóbulo posterior de la hipófisis. Ahí permanecen en almacenamiento hasta la liberación, por un potencial de acción proveniente del cuerpo celular. (174)

OSTEOLOGÍA

El hueso circundante a la hipófisis puede variar enormemente en parte como resultado de la embriología complicada del esfenoides. En el 10% de los cráneos de los neonatos y niños jóvenes, el canal craneofaríngeo medio es visible. - Este canal corre a través del cuerpo del esfenoides a la base del cráneo o puede permitirse dentro del seno esfenoidal. Arey encontró un canal craneofaríngeo abierto en el 0.42% de los adultos, con un diámetro de 1 a 1.5 mm y con una longitud de 15 a 16 mm (3, 9). Se han encontrado, en recién nacidos y en adultos, arterias y venas ramificadas en la parte inferior de la fosa hipofisiaria. Se ha sugerido que estos canales, de este tipo, representen vestigios de la vía tomada por la Bolsa de Rathke.

En cerca del 5 al 6% de los casos, los puentes sellares, la taeniae intraclinoidea y el foramen caróticoclinoideo pueden ser vistos la localización posterior a diferentes ángulos al plano de Frankfort, el plano horizontal, el plano mediosagital y el vertical (234).

La espina sellar fue primeramente descrita en un adulto joven de 23 años de edad, caucásico (238). La espina ósea fue de 4.35 mm de largo y se

protufa desde el lado dorsal de la fosa pituitárica dentro de la fosa misma. La punta de la espina fue de 1.25 mm de largo. Se encontró en adultos dehiscencias en el dorso sellar, a través de las cuales corrían las ramificaciones de las caróticocavernosas y de las venas entre las redes hipofisarias venosas y arteriales clivales.

El ancho del piso sellar fue medido por Renn y Rhoton, siendo de 14.0 mm (rango 10-16 mm) (3, 11). Se encontró que es mucho más extenso 3-7.5 mm dorsalmente al tubérculo sellar y que el margen derecho de la fosa hipofisaria es menor, frecuentemente, en relación al plano horizontal de Frankfort que el izquierdo. Solamente en el 50% de los 71 casos estudiados se pudo ver una fosa hipofisaria; en el 15.5% la parte inferior de la silla fue un plato horizontal, en cerca del 20% se encontró un plato y una menor impresión, y en el 6% un plato y una convexidad, mientras que en cada uno del 4.23% de los casos se encontró una concavidad, una convexidad o un plato y una convexidad en el piso sellar. La pared lateral del hueso esfenoides en el área hipofisaria es más vertical en el lado derecho que en el izquierdo. Además, se encontró que las impresiones de la arteria carótida interna, en la parte dorsal del hueso esfenoides, estuvieron más pronunciadas en el lado

izquierdo que en el derecho. En el área anterior (debajo del proceso clinóideo anterior), se encontraron dichas impresiones en el 53.5% de los casos (234).

El promedio de distancia desde la mitad del proceso clinóideo anterior al posterior es de 12.23 mm (rango 8-17 mm) en el derecho y de 12.58 mm (rango 9-16 mm) en el izquierdo (234). Las diferencias arriba de 3 mm en esta dimensión fueron encontradas entre los lados izquierdo y derecho de algunos cráneos. Especialmente para el acceso transesfenoidal, es importante conocer la distancia entre las dos arterias carótidas internas.

El pliegue petroclinoideo se extiende desde el ápex de la roca petrosa al dorso sellar, en su zona lateral superior. Sus fibras consisten, principalmente, de las contribuciones de las fibras anteriores de la tienda cerebelosa, incluyendo a las fibras del pliegue petroclinoideo anterior, el cual se extiende al proceso clinóideo anterior. El ángulo entre los dos pliegues petroclinoideos fueron medidos siendo 38° (rango 25-50°) (Triángulo de Parkinson). El pliegue petroclinoideo anterior está contra la parte del giro parahipocámpico y produce un nudo uncal en la parte posterior, pero cuando el pliegue está rodeado, este nudo puede no estar presente. En las lesiones ocupativas, el nervio oculomotor puede estar comprimido contra el pliegue

REGION SELLAR Y PARASELLAR EN VISTA DORSAL Y SU ENTORNO NEUROANATÓMICO EN FORMA ESQUEMÁTICA



GRAFICA 3

petroclinoideo posterior. (239)

El diafragma sellar se extiende desde el origen del tubérculo sellar al borde superior del área del dorso sellar, en los procesos clinoideos posteriores. Su promedio de longitud fue medido por Renn y Rhoton, siendo de 8 mm (rango 5-13 mm) y su ancho siendo de 11 mm (rango 6-15 mm). En el área media del diafragma se encuentra el foramen diafragmático, el cual está rodeado, en el 54% y el óvalo transversal en el 46% de los casos (286). Tiene un diámetro de 5 mm ó más. El diafragma sellar está unido, anteriormente, al tubérculo sellar y, posteriormente, a la parte anterior de los procesos clinoideos posteriores y al dorso sellar. Medial al proceso clinoideo anterior, la arteria carótida interna atraviesa el diafragma sellar. Debajo de esta área, este vaso se curva convexamente hacia adelante y medialmente, luego pasa a través del portal dural del diafragma sellar, el cual está rodeado en la línea externa y algunas veces situado más arriba que el posterior. A través del diafragma curva una extensión de la membrana aracnoidea y del espacio subaracnoideo que es conocido como la cisterna hipofisaria (286, Graf 3,4).

**REGION SELLAR Y PARASELLAR EN UNA VISTA SUPERIOR
Y SU ENTORNO NEUROANATÓMICO**



GRAFICA 4

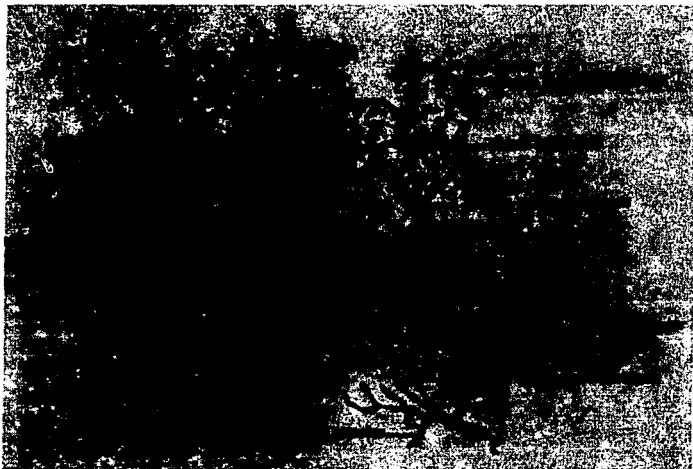
VASOS HIPOFISIARIOS

Las arterias hipofisarias superiores, usualmente dos en número, se ramifican más comúnmente desde la superficie media y superior de la parte subaracnoidea de la arteria carótida interna, después pasa a través del diafragma sellar. En algunos casos, se encontró el origen de estas arterias debajo del diafragma y dentro del seno cavernoso. Luego, las arterias corren hacia arriba y hacia atrás junto al infundíbulo, alcanzando varios niveles. Algunas ramificaciones de esta arteria irrigan a la superficie inferior del quiasma y al nervio óptico, al infundíbulo y al túber cinereum. En el tallo, las arterias usualmente forman un círculo arterial rodeando al infundíbulo y luego, descienden en la circunferencia anterior o lateral del tallo en la dirección del foramen diafragmático. Mientras que corren en la parte inferior, frecuentemente dan varias arteriolas finas en las superficies anterior y posterior del tallo. Dentro del tallo forman hemocapilares glomerulares con una dirección aferente y una amplia asa capital eferente. Estos vasos tienen una estructura inusual de pared, la cual los hace permeables a ciertas sustancias de alto peso molecular. Estas asas capilares eferentes extensas

corren del sistema venoso portal de la hipófisis, la cual alcanza al asa anterior y suministra sangre a los grupos celulares. Junto a la arteria hipofisiaria superior, se encontraron arterias hipofisarias accesorias, pequeñas ramas de las arterias comunicantes posteriores las cuales corren del túbulo cinereum y contribuyen a la irrigación del infundíbulo y anastomosándose con la arteria hipofisiaria superior (163).

Otros estudios neuroanatómicos han determinado de 2 a 6 pequeñas arterias alrededor de la parte cavernosa de la arteria carótida interna, dividiéndolas en anteriores y posteriores. Estas últimas transcurren de 2 a 7 mm dentro del seno cavernoso antes de irrigar el dorso de la silla, el clívus y la parte de la punta del peñasco. Estas ramas se anastomosan con la arteria faríngea ascendente y con ramas a la arteria vertebral. La rama principal del área hipofisiaria es la arteria hipofisiaria inferior, la cual se divide en dos que se enlazan en el lóbulo posterior de la hipófisis. La rama superior corre en la parte posterior superior de la adenohipófisis y la rama inferior del área inferior de su lóbulo posterior. (164, Graf 6)

IRRIGACION ARTERIAL DE LA HIPOFISIS



GRAFICA 6

SENO CAVERNOSO

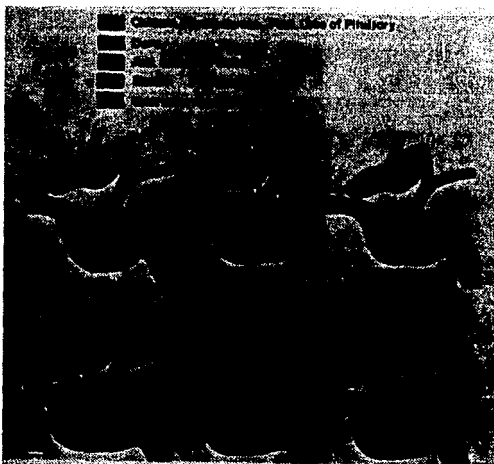
El seno cavernoso, el cual circunda a la hipófisis, contiene a la arteria carótida interna y al nervio abducens y en su espacio sanguíneo venoso, el cual está conectado con el seno cavernoso opuesto a través de los senos intracavernosos anterior, inferior y posterior. Estos, a su vez, son muy variables en presentación. La pared superior del seno cavernoso está compuesta de la dura madre, a la cual la llamamos el plato transverso. Tiene un ancho en el área del foramen diafragmático de 38.9 mm (rango 26.5-34.0 mm). En muchos de los casos, el borde lateral es el pliegue petroclinoideo anterior, el cual está localizado 20.55 mm (rango 17.0-23.0 mm) sobre el piso dural de la fosa craneal media en el derecho y 18.01 (rango 14.2-22.6 mm) en el izquierdo. La distancia entre esta área y el mayor ancho craneal en el lado derecho fue de 53.75 mm (rango 45-61 mm) y en el izquierdo fue de 51.46 (rango 45-57 mm). En la superficie superior de la dura, los nervios craneales tercero y cuarto cursan a la pared lateral del seno cavernoso. Debe de hacerse notar que estos dos nervios (y el nervio abducens) están relacionados a cierta distancia en las capas durales y aracnoidea dentro del

**REGION SELLAR Y SEÑO CAVERNOSO EN CORTE
CORONAL CON SUS ESTRUCTURAS NEUROANATÓMICAS**



GRAFICA 5

**CORTES ESQUEMÁTICOS DE LA REGION SELLAR Y LAS
VARIANTES DE LOS SENOS HIPOFISIARIOS
INTERCAVERNOSOS**



GRAFICA 7

SENO CAVERNOSO (109, Graf 5, 7)

CAVIDAD NASAL

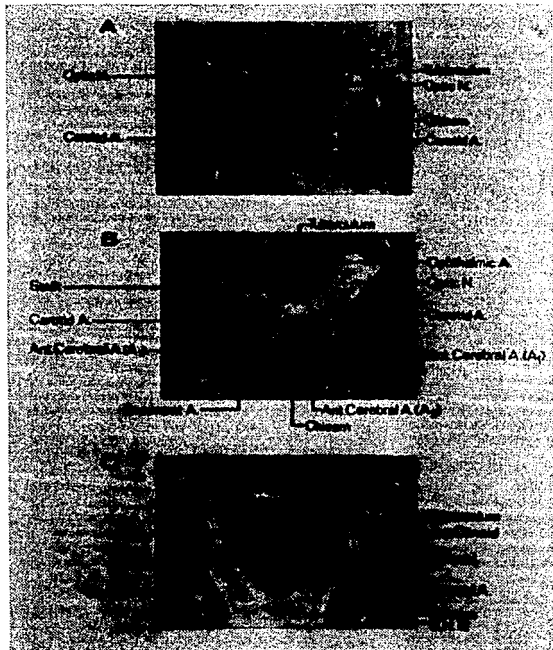
La cavidad nasal da acceso al seno esfenoidal durante los accesos transesfenoidales. Para el cirujano, la pared media o el séptum es la pared más importante de la cavidad nasal, la que frecuentemente está desviada a un lado. El séptum nasal consiste, principalmente, del cartilago septal, el plato perpendicular del etmoides y el vómer. Los huesos adyacentes como el frontal, el maxilar, el palatino y el esfenoides, hacen menores contribuciones. (371)

TIPOS DE QUIASMA OPTICO

Hay tres tipos de quiasma opticos que se ilustran en las Graficas 8 y 9, siendo estos el prefijado (A), normofijado (B) y el postfijado (C).

TIPOS DE QUIASMAS OPTICOS

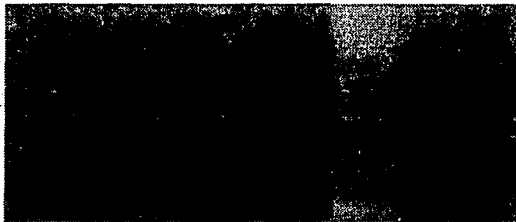
A: PREFIJADO. B: NORMOFIJADO. C: POSTFIJADO



GRAFICA 8

TIPOS DE QUIASMAS OPTICOS EN CORTE SAGITAL

A: PREFIJADO. B: NORMOFIJADO. C: POSTFIJADO



GRAFICA 9

PATOLOGÍA

Históricamente, los adenomas de hipófisis fueron clasificados en base a su afinidad tintorial para los colorantes ácidos o básicos en adenomas acidófilos, basófilos o cromófobos (243).

La patología de estos tumores está descrita, en detalle, en el fascículo "Tumores de la Glándula Hipófisis e Infundíbulo" de Kernohan y Sayre. Solamente aquellos aspectos relacionados al involucro secundario del sistema nervioso central serán mencionados aquí.

Los adenomas hipofisarios, especialmente la variedad cromófoba, tienen una tendencia notoria a diseminarse junto a los confines de la silla turca y a invadir a la región hipotalámica, la cavidad del tercer ventrículo, el lóbulo frontal o temporal y, en algunos casos, aún la fosa posterior. Estas neoplasias pueden diseminarse en esta forma relativamente silenciosos, al principio, y después, presentarse clínicamente como lesiones intracerebrales ocupativas desde las cuales, frecuentemente, sólo una pequeña biopsia puede ser obtenida (250).

Los adenomas de hipófisis están usualmente bien demarcados y están separados de la adenohipófisis no tumoral adyacente comprimida por una pseudocápsula, la cual consiste de fibras condensadas de reticulina. A diferencia, muchos tumores benignos de otras localizaciones, estas lesiones no tienen cápsula fibrosa. Algunos tumores benignos histológicamente pueden tener un borde indistinto y cavidades de las células del adenoma pueden encontrarse diseminadas profundamente en la adenohipófisis adyacente no tumoral (70).

El patrón histológico más característico del adenoma cromóforo es tanto sinusoidal como papilar o de un tipo más difuso en el cual las masas homogéneas de las células pálidas con las membranas citoplasmáticas definidas están intersectadas por un estroma de tejido conectivo delicado. Los dos patrones están frecuentemente encontrados lado a lado dentro del mismo tumor. El patrón sinusoidal puede, debido a su arreglo perivascular de las células tumorales, invitar a la sospecha de un astroblastoma o un ependimoma. Y el patrón difuso puede, cercanamente, parecerse a un oligodendroglioma. (65,284)

Los adenomas de hipófisis pueden, ocasionalmente, desarrollar múltiples nódulos subdurales separados en la cavidad craneal. Esto puede estar asociado con la atipia citológica moderada de las células tumorales y, algunas veces, figuras mitóticas. Se ha notado, especialmente en tumores recurrentes, que pueden extenderse sobre un período de varios años. Las propensiones invasivas locales de los adenomas son bien conocidas y, como los meningiomas, son aptos a infiltrar la dura y los senos venosos adyacentes. El término *adenoma invasor* es, algunas veces, dado para este desarrollo y es, probablemente, más correcto que la designación de *adenocarcinoma*. Los tumores endócrinos son el curso notorio en su tendencia al pleomorfismo celular, al hiper cromatismo nuclear y a la permeabilidad venosa local. Aún estos rasgos no usualmente concuerdan con la malignidad clínica. Ocasionalmente también, las células del adenoma pueden diseminarse en el espacio subaracnoideo. Pero aún esto o los rasgos citológicos atípicos son, algunas veces, encontrados en los adenomas de crecimiento rápido y en el desarrollo ocasional de los nódulos subdurales o subaracnoideos alguna distancia desde la masa principal son suficientes para garantizar el diagnóstico del tumor maligno (166).

Esta clasificación por afinidad tintorial, data desde principios de 1900, en donde se le dió propiedades de secreción hormonal a los adenomas acidófilos (de color rosa) con tinción hematoxilina-eosina, asociándolo con secreción de prolactina y hormona de crecimiento; a los basófilos, con tinción azul para secretar ACTH y TRH; y, a los cromóforos como no secretores (12a.129).

La clasificación más reciente de los adenomas es en base a la función endócrina, con técnica de radioinmunoensayo, inmunohistoquímica y microscopía electrónica. Un sistema útil de clasificación de adenomas que está basado en los descubrimientos inmunocitológicos (para determinar la presencia de hormonas inmunoreactivas) y el microscopio electrónico (2. 76). Este sistema intenta identificar el tipo de células del cual se deriva el tumor y trata de correlacionar los descubrimientos morfológicos con la historia clínica, la conducta biológica y la actividad endócrina; como se muestra en el siguiente cuadro:(159)

- ① Adenomas de Células de Prolactina
 - Escasamente granulado
 - Densamente granulado
- ① Adenomas de Células de Hormona de Crecimiento
 - Escasamente granulado
 - Densamente granulado
- ① Adenomas Plurihormonales
 - Adenomas Mixtos de Células de Prolactina y de Hormona de Crecimiento
 - Adenomas de Células Acidófilas
 - Adenomas de Células Mamosomatotróficas
 - Adenomas de Células no Clasificadas
- ① Adenomas de Células Tirotróficas
- ① Adenomas de Células Corticotróficas
 - Escasamente granulado
 - Densamente granulado
- ① Adenomas de Células Gonadotróficas
- ① Adenomas de Células Vacías
- ① Oncocitomas

Esta clasificación hecha por Horvath y Kovacs da un mayor entendimiento sobre los adenomas de hipófisis, pero requiere de sofisticadas técnicas, además de que una subpoblación de adenomas y sus características morfológicas que no son conocidas aún (144,146,146).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los síntomas y signos pueden dividirse en dos categorías. La primera corresponde a los síntomas generales y la segunda a los signos y a los síntomas neurológicos específicos por afección estructural específica. (82)

SIGNOS Y SÍNTOMAS GENERALES

Los signos y síntomas generales dependerán de cualquier masa tumoral e independiente de su tamaño que se encuentre localizada en la región sellar o parasellar que comprometa la función neuroendócrina o neural de las estructuras en esta vecindad, incluyendo al nervio óptico, al quiasma o a las vías hipotálamohipofisarias, sistema ventricular o al cerebro mismo (149).

Manifestaciones Visuales

La más común de las presentaciones clínicas es el deterioro visual, incluyendo la disminución de campos temporales tanto como la pérdida de la agudeza visual, siendo característica la hemianopsia bitemporal en los procesos supraselares. En ésta, inicialmente se afectan los cuadrantes superiores y, posteriormente, los inferiores. Pero hay la posibilidad de que cause hemianopsias no congruentes en caso de que el tumor esté creciendo más hacia un lado que hacia el otro, o incluso, producir escotomas centrales cuando el nervio está envuelto por la neoplasia (185 . 202).

El mecanismo causal de estos déficits visuales corresponde inicialmente a una compresión mecánica de las fibras del nervio óptico y/o quiasma con una isquemia secundaria o a una combinación de los dos procesos (78. 144).

Una de las pruebas más efectivas es la evaluación del signo de Marcus Gunn indicando lesión prequiasmática del nervio óptico ipsilateral.

Manifestaciones de Disfunción Hipotálamo-Hipófisis

Estas manifestaciones clínicas se presentan, generalmente, por carencia o disminución en la gran mayoría pudiéndose presentar también por sobreproducción en la menor parte de las veces y, generalmente, estas disfunciones hipofisarias son progresivas en su instalación (139, 22). En las presentaciones clínicas por carencias están la disminución de hormonas gonadotróficas con su consecuente pérdida de la libido y potencia sexual pocas veces interrogada por el médico y menos mencionada por el paciente en nuestro medio. También se presentan las carencias de hormonas tiroideas con intolerancia al frío o al calor, según sea el caso, mixedema, hipotensión y otros. En las presentaciones por exceso se encuentran, primordialmente, la secreción de prolactina, hormona de crecimiento, TRH, FSH con sus cuadros clínicos típicos de amenorrea, galactorrea en la mujer y en el hombre impotencia, gigantismo o acromegalia para la hormona del crecimiento o hipertiroidismo en el caso de la TRH (20, 126, 272).

Parálisis de Nervios Craneales Relacionados con Invasión al Seno

Cavernoso

La parálisis de los músculos oculomotores no es inusual en nuestro medio ni en otras series en la literatura y depende, básicamente, de la invasión tumoral al seno cavernoso por compresión, en su mayoría, con la consecuente factibilidad de que se afecten los nervios motor ocular común, patético, abducens o la rama oftálmica del trigémino (213, 253).

Hidrocefalia

Cuando hay crecimiento suprasellar lento y generalmente asintomático, desde el punto de vista hormonal, puede llegar a comprimir al tercer ventrículo hasta producir una hidrocefalia obstructiva, generalmente aguda o subaguda; motivo de la consulta con el especialista quien detecta estos enormes tumores de hipófisis produciendo consecuentemente letargia, estupor o incluso coma

(105).

Cefalea

Cualquier masa sellar o parasellar puede ocasionar cefalea por irritación de las estructuras sensitivas o por causar hipertensión endocraneal por el mismo tamaño de la lesión (120).

Compromiso del Tejido Cerebral Circunvecino

Las lesiones parasellares o sellares, como los adenomas, pueden según su crecimiento, comprometer a las porciones orbitofrontales con su consecuente síndrome frontal con cambios de personalidad, pérdida de la memoria o abulia, e incluso, afección del control voluntario de la micción. En caso de que esté involucrado el lóbulo temporal, puede cursar el paciente con un síndrome convulsivo o irritabilidad (253).

SÍNTOMAS Y SIGNOS ESPECÍFICOS DE LAS LESIONES PARASELARES

Los síntomas y signos específicos de las lesiones paraselares están principalmente relacionadas a las endocrinopatías producidas por los adenomas hipersecretorios de la hipófisis.

Un adenoma de la hipófisis puede crecer a un tamaño que produce síntomas de su masa sin concordancia con sus características endócrinas. Muchos de estos tumores están hormonalmente inactivos, permitiéndoles aumentar el tamaño sin manifestarse tempranamente causando una endocrinopatía.

Una manifestación relativamente rara de los tumores de la pituitaria es la apoplejía hipofisaria resultando tanto de la hemorragia o del infarto de la neoplasia. Esta emergencia clínica está caracterizada por cefalea severa, estado mental alterado, meningismo, problema visual agudo y parálisis oculomotoras.(214)

Endocrinopatía de los Adenomas Secretores de Prolactina

Los adenomas de hipófisis secretores de prolactina (prolactinomas) son los tumores más comúnmente encontrados con tumores hipofisarios hiperfuncionales, contando con aproximadamente el 30% de todos los tumores de hipófisis. Los síntomas clínicos producidos por la hiperprolactinemia resultante difieren entre los sexos. En la mujer, los datos principales consisten de galactorrea y disfunción reproductiva, incluyendo amenorrea u oligomenorrea e infertilidad.

Los prolactinomas tienden a ser más grandes en los hombres que en las mujeres al momento en que acuden a la atención médica. La razón de esta diferencia es desconocida pero puede estar relacionada al hecho de que los prolactinomas en las mujeres son detectados más tempranamente debido a sus síntomas más aparentes resultado de la endocrinopatía. Debido a que los tumores son usualmente mayores en los hombres, la visión clínica está frecuentemente dominada por los síntomas y los signos de los efectos de masa. Sin embargo, los hombres con prolactinomas pueden presentarse con una disminución de la libido, impotencia y oligospermia. Los hombres pueden

también tener galactorrea pero es mucho menos común que en las mujeres. (90, 191, 223)

Endocrinopatía de los Adenomas de Hipófisis Secretores de Hormona de Crecimiento

El exceso patológico de la hormona de crecimiento resulta en el agrandamiento de las extremidades, cara y varios tejidos blandos, produciendo una apariencia característica referida como acromegalia. Cuando la condición está presente en la niñez, antes del cierre de la epífisis de los huesos largos, hay un aumento más proporcional en el tamaño de todas las partes del cuerpo, referida como gigantismo. Además de esta distorsión de la apariencia, la acromegalia está asociada con una expectativa de vida reducida, primeramente relacionada al padecimiento cardiovascular y respiratorio. Aunque la cardiomegalia y la falla cardíaca congestiva son descubrimientos comunes en la acromegalia, su patogénesis no está completamente entendida. Algunos investigadores han sugerido que un padecimiento específico del

también tener galactorrea pero es mucho menos común que en las mujeres. (90, 191, 223)

Endocrinopatía de los Adenomas de Hipófisis Secretores de Hormona de Crecimiento

El exceso patológico de la hormona de crecimiento resulta en el agrandamiento de las extremidades, cara y varios tejidos blandos, produciendo una apariencia característica referida como acromegalia. Cuando la condición está presente en la niñez, antes del cierre de la epífisis de los huesos largos, hay un aumento más proporcional en el tamaño de todas las partes del cuerpo, referida como gigantismo. Además de esta distorsión de la apariencia, la acromegalia está asociada con una expectativa de vida reducida, primeramente relacionada al padecimiento cardiovascular y respiratorio. Aunque la cardiomegalia y la falla cardíaca congestiva son descubrimientos comunes en la acromegalia, su patogénesis no está completamente entendida. Algunos investigadores han sugerido que un padecimiento específico del

músculo cardíaco, cardiomiopatía *acromegálica*, existe en algunos casos.(17)

Endocrinopatía de los Adenomas de Hipófisis Secretores de Hormona

Adrenocorticotrópica

El Síndrome de Cushing es una enfermedad que resulta del hipercortisolismo y está caracterizado por rasgos clínicos distintivos. El hipercortisolismo iatrogénico resulta de la administración de corticoesteroides exógenos excesivos. La ocurrencia espontánea del Síndrome de Cushing puede estar causada por un adenoma hipofisiario secretor de hormona adrenocorticotrópica o hiperplasia (juntos reuniendo aproximadamente el 60% de los casos), hipersecreción primaria de cortisol de un adenoma adrenal o carcinoma (25%) o elaboración excesiva de hormona adrenocorticotrópica del tejido ectópico no hipofisiario, más comúnmente una malignidad pulmonar (15%). Cuando el Síndrome de Cushing está causado por un tumor secretor de hormona adrenocorticotrópica o por hiperplasia, el padecimiento es referido como una enfermedad de Cushing.(284)

El hipercortisolismo resulta en una medición médica de acuerdo a los

siguientes rasgos clínicos:

**Obesidad centrípeta
Hirsutismo
Estrías moradas
Síntomas mentales
Baja capacidad de cicatrización
Infecciones severas
Debilidad muscular
Acné
Amenorrea u oligomenorrea**

Las condiciones médicas y los problemas metabólicos asociados con el Síndrome de Cushing incluyen problemas en la tolerancia a la glucosa, hipertensión, edema, hipocalcemia, osteoporosis, pérdida de proteína, eritrocitosis, linfopenia y eosinopenia.

La obesidad centrípeta resulta de la acumulación del tejido adiposo, particularmente en las áreas facial, nugal, troncal y circundantes. La pérdida de la matriz ósea permite la osteoporosis generalizada. Aproximadamente el 90% de los pacientes tienen algún grado de problema metabólico de la glucosa. Sin embargo, en muchos de los pacientes con problemas está manifestado por una anomalía de la prueba de tolerancia a la glucosa más que por su diabetes mellitus clínicamente aparente.

Muchos de los pacientes con Síndrome de Cushing son hipertensos, con hipertrofia ventricular izquierda asociada. Aunque la producción mineralocorticoide excesiva ha sido implicada en la patogénesis de la hipertensión, la evidencia obtenida por algunos investigadores ha indicado que una anomalía del sistema renina-angiotensina resulta del exceso glucocorticoide.

Un amplio rango de psicopatología es encontrado en los pacientes con el Síndrome de Cushing. Muchos son emocionalmente débiles y fácilmente irritables y algunos son psicóticos. Los estudios de Regesteins y los colegas indicaron que los esteroides excesivos incitan la latencia, previamente no expresada, de problemas mentales más que la causa de una anomalía psicológica específica.(78)

El Síndrome de Nelson es una condición caracterizada por la hiperpigmentación asociada con un agrandamiento del adenoma de hipófisis secretor de hormona adrenocorticotrópica después de la adrenalectomía bilateral para el Síndrome de Cushing. Debido a que ha declinado marcadamente el uso de la adrenalectomía bilateral por el hipercortisolismo, uno puede esperar una disminución paralela en la incidencia de este Síndrome.

Endocrinopatía de Otros Adenomas Secretores

Aunque raro, los adenomas de hipófisis secretores de la hormona estimulante del tiroides asociados con la evidencia clínica y de laboratorio del hipertiroidismo están bien documentados. Los criterios siguientes deben seguirse para confirmar el diagnóstico de un adenoma de hipófisis secretor de hormona estimulante del tiroides causando tirotoxicosis: 1) tiroxina sérica aumentada [T4] y/o triyodotironina [T3]; 2) niveles elevados o inapropiadamente altos de hormona estimulante del tiroides determinados por un radioinmunoensayo específico para la hormona humana estimulante del tiroides; 3) el descubrimiento de un tumor de hipófisis con evidencia de tirotrófinas típicas definidas tanto por su estructura morfológica fina como por su inmunohistoquímica; 4) ausencia de oftalmopatía o acropatía infiltrativa (osteoartropatía pulmonar hipertrófica); 5) inmunoglobulinas estimulantes del tiroides no detectables; y 6) la desaparición del hipertiroidismo después de la resección del adenoma de hipófisis.(207)

También son raros los casos de hipersecreción de gonadotropina por los adenomas de hipófisis, usualmente ocurren en los pacientes con

hipogonadismo primario. Los adenomas secretores de gonadotropina no asociados con hipogonadismo, muchos de ellos han estado acompañados por hipersecreción de la hormona estimulante del folículo. Solo raramente hay tumores secretores tanto de hormona estimulante del folículo como de hormona luteinizante.(158)

La glicoproteína de las hormonas estimulantes del tiroides, la hormona estimulante del folículo y la hormona luteinizante están hechas de dos cadenas peptídicas con grupos substitutos carbohidratados unidos a cada cadena. Una de las cadenas peptídicas es designada alfa y la otra beta. La secuencia aminoácida de la subunidad alfa aparece siendo idéntica para las tres hormonas. La actividad hormonal está conferida por las subunidades beta, las cuales difieren en las secuencias aminoácidas. Ridgeway y asociados en 1981 reportaron hipersecreción aislada de la subunidad alfa en dos pacientes con diagnóstico previo de adenomas cromóforos no funcionales. Los adenomas de hipófisis secretores de subunidad alfa están ahora bien reconocidos. Aunque la excesiva secreción de la subunidad alfa no está asociada con el síndrome clínico conocido, la medición de esta entidad puede servir como un marcador de la eficacia del tratamiento en los casos en los

cuales los niveles de pretratamiento de la subunidad alfa están elevados.(12.

263)

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA ENDÓCRINA

La prueba endócrina es importante en la evaluación de los pacientes con tumores de la región hipofisaria y sellar, por varias razones. Dicha prueba da documentación de las deficiencias en la función endócrina antes y después del tratamiento, confirma el diagnóstico de las endocrinopatías debidas a los adenomas hipofisarios hiperfuncionales y evalúa los resultados del tratamiento de estas condiciones. Por razones prácticas, las pruebas endócrinas están divididas en 1) pruebas que dan valoración a la reserva de la hormona de hipófisis y 2) aquellas que evalúan a los pacientes quienes obviamente tienen o se sospecha tienen endocrinopatías debidas a los tumores de hipófisis hiperfuncionantes como la enfermedad de Cushing, la acromegalia o el estado hiperprolactinéxico por un prolactinoma. En general, las pruebas que dan valoración de la reserva de la hormona hipofisaria deben de ser obtenidas en todos los pacientes conocidos o sospechosos de tener tumores en la región hipofisaria o sellar.(1)

VALORACIÓN DE LA RESERVA DE HORMONAS HIPOFISIARIAS

Determinando la función anterior y posterior de la hipófisis en los pacientes con tumores en la región sellar es importante la identificación clínicamente de la hormona alterada en los estados de deficiencia debido al tumor, y en la evaluación de los pacientes después de la cirugía o la radiación en la región de la hipófisis para detectar las deficiencias de hormona que resultan del tratamiento dado. Las deficiencias de las hormonas adrenal, tiroidea y gonadal pueden ser benignas, pero deben ser acertadas si se presentan. La escasez de hormona antidiurética (vasopresina) suficientemente severa para causar diabetes insípida es usualmente aparente, y unas simples pruebas son generalmente adecuadas para evaluar esta condición. La valoración de un aspecto particular de la función de la hipófisis debe incluir la valoración clínica de los signos y los síntomas de las deficiencias de hormona y las pruebas de laboratorio de la función del órgano de la hipófisis blanco (por ejemplo, tiroxina, cortisol). En pacientes seleccionados, las hormonas hipofisarias deben de ser medidas bajo condiciones designadas para estimular su liberación, enfatizando el concepto de que la extensión de la evaluación

debe de ser de acuerdo a cada circunstancia.(222)

Eje Adrenal

Un nivel normal de cortisol sérico o en plasma matutino debe de ser considerado como una indicación satisfactoria de un eje intacto hipotalámico-hipofisiario-adrenal. Una prueba provocada relativamente simple, la prueba de estimulación cosintropina, además prueba a este eje. Una respuesta normal es un surgimiento del cortisol en plasma mayor de 7 ug por dl y un valor pico mayor de 20 ug por dl. Las pruebas más sensitivas del eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal, como la prueba de tolerancia a la glucosa o metirapona, deben de ser reservadas para los pacientes en los cuales la insuficiencia adrenal esté clínicamente sospechada o aquellos en donde se ha encontrado anormal el nivel de cortisol matutino o la respuesta a la cosintropina. La medición de la hormona adrenocorticotrópica en sangre, tanto en la línea base o después de la estimulación con insulina o metirapona, generalmente no es

útil. Sin embargo, la experiencia limitada con el factor de estimulación liberador de corticotropina indica que el uso de este péptido puede ser una herramienta diagnóstica valiosa y puede, últimamente, volverse la prueba de primera instancia de la reserva de la hormona adrenocorticotrópica.⁽³¹⁾

Eje Tiroideo

El eje hipotalámico-hipofisiario-tiroideo debe de asumirse intacto si el nivel sérico de tiroxina (total o libre) es normal. Si el hipotiroidismo es sospechado clínicamente, si la tiroxina sérica está baja o límite, o si la prueba más precisa de este eje está indicada, la prueba de estimulación de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) debe de ser realizada. Esta prueba está acompañada por el trazo de una línea base de muestra sanguínea para determinar el nivel de hormona estimulante del tiroides (TSH), luego administrando intravenosamente 500 ug de hormona liberadora de tirotrópina y obteniendo muestras adicionales de hormona estimulante del tiroides 30 y

60 minutos después de la inyección. Una respuesta normal es un pico de dos veces el valor de la línea base a 30 minutos. Una respuesta dañada de la hormona estimulante del tiroides en un paciente con un nivel sérico bajo indicando una anomalía de la hipófisis; un pico de la hormona estimulante del tiroides (a 45 ó 60 minutos) indica disfunción hipotalámica.(28, 155)

Eje Gonadal

La valoración de laboratorio de la línea base debe incluir medición de las gonadotropinas séricas (hormona luteinizante y hormona estimulante del folículo) y los esteroides (estradiol en mujeres y testosterona en hombres). La historia y el examen médico son útiles en la evaluación del eje gonadal hipofisario.(11)

Prolactina

Los niveles de prolactina deben de ser determinados en todos los pacientes con tumores de la hipófisis, especialmente los tumores que aparentan ser no funcionales. Muchos pacientes, en la última categoría, tienen valores elevados debido a la secreción de esta hormona tanto por el tumor como por la presión del tumor en el hipotálamo o el tallo de la hipófisis. Aunque la prolactina normalmente aumenta en respuesta a la hormona liberadora de tirotropina y a otros agentes, dichas pruebas de reserva de prolactina tienen relativamente poco valor clínico.(25)

Hormona de Crecimiento

La medición de rutina de la hormona de crecimiento como una prueba de la reserva de la hipófisis no es necesaria. Sin embargo, como con la deficiencia de prolactina, la deficiencia en la hormona de crecimiento no es

clínicamente significativa en los adultos pero debe de ser evaluada en todos los niños con lesiones hipotalámicas o de la pituitaria.(104, 114)

Hipófisis Posterior

Una deficiencia en la vasopresina usualmente está asociada con la diabetes insípida. La última está caracterizada por poliuria y polidipsia, con una excreción urinaria de mas de 2.5 litros por día. La historia usualmente revela nocturia y poliuria. Si hay una sospecha de diabetes insípida, una muestra de orina de 24 horas puede ser recolectada para determinar el volumen, densidad urinaria y otras pruebas de secreción de hormona antidiurética realizadas si el volumen urinario es excesivo. Los electrolitos séricos deben de ser medidos pero generalmente son normales excepto en paciente con diabetes insípida severa, sed o acceso limitado al agua. La evaluación detallada de la hormona antidiurética puede estar acompañada con una prueba indirecta (privación de agua) o una prueba directa (infusión salina

hipertónica). La determinación de la osmolaridad sanguínea y la osmolaridad urinaria generalmente no son útiles excepto en relación a una de estas pruebas, o en un paciente con valores anormales de electrolitos séricos o excreción urinaria elevada. (283)

DIAGNÓSTICO DE ENDOCRINOPATÍAS CAUSADAS POR TUMORES DE HIPÓFISIS HIPERFUNCIONALES

Son necesarias pruebas endócrinas adicionales para los pacientes con endocrinopatías sospechadas como la acromegalia, el Síndrome de Cushing e hiperprolactinemia en orden de 1) hacer un diagnóstico positivo de endocrinopatía específica, 2) identificar la fuente del padecimiento (por ejemplo, la hipófisis en el Síndrome de Cushing) y 3) evaluar la eficacia de una terapia dada.

Adenomas Secretores de Prolactina

Para propósitos prácticos, los niveles de prolactina sérica mayores de 150 ng por ml son muy sugestivos de un tumor de hipófisis secretor de prolactina (prolactinoma). Los valores menores de 150 ng por ml y ciertamente los valores entre 30 y 100 ng por ml pueden resultar de muchas otras condiciones incluyendo hipotiroidismo, falla renal, otras lesiones con efecto de masa en la región sellar y ciertas drogas, como las fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos y antihipertensivos centralmente activos. Para todos los pacientes con hiperprolactinemia, un nivel de hormona estimulante del tiroides debe de ser determinado para excluir hipotiroidismo primario no apreciado. En algunos pacientes, esta condición puede permitir hiperplasia tanto de los tirótrofos como de los lactótrofos, los cuales pueden resultar en un agrandamiento de la glándula pituitaria. Las lesiones de la hipófisis o supraselares (incluyendo tumores de la hipófisis no funcionales) que interfiere con la liberación normal del factor inhibidor de prolactina a la adenohipófisis puede también causar hiperprolactinemia. Usualmente en estos pacientes los niveles de prolactina son menores de 100 ng por ml. Las lesiones de la

hipófisis o supraselares que causan prolactina sérica elevada en esta forma están referidos como "pseudoprolactinomas".

El diagnóstico de un prolactinoma puede ser difícil de establecer prequirúrgicamente. Muchos microadenomas no pueden ser visualizados tanto por la tomografía como por la resonancia magnética. Las pruebas de estimulación con agentes como la hormona liberadora de tirotropina o clopromazina han sido tratados pero no dan especificidad adecuada. Por lo tanto, el diagnóstico de un tumor secretor de prolactina está basado en la sospecha clínica, la exclusión de causas conocidas de hiperprolactinemia (especialmente drogas) y niveles de prolactina sérica en un rango de alta probabilidad para un prolactinoma.(90, 97)

Adenomas Secretoras de Hormona de Crecimiento

Además de los estudios endócrinos básicos citados previamente, los pacientes con sospecha o acromegalia probada deben someterse a los

siguientes estudios: 1) prueba para los niveles basales de hormona de crecimiento, 2) prueba de supresión de glucosa de hormona de crecimiento y 3) determinación de los niveles de somatomedina-C.

Niveles Basales de Hormona de Crecimiento. Estos están elevados (por ejemplo, más de 10 ng por ml) en cerca del 90% de los pacientes con acromegalia activa. Las muestras basales para la hormona del crecimiento deben manejarse en un estado rápido y de reposo. Los niveles pueden también estar elevados por el ejercicio y el stress, especialmente en la mujer estrogenizada y por hipoglicemia. Los niveles de la hormona de crecimiento entre 5 y 10 ng por ml pueden estar asociados con acromegalia pero también se encontraron en individuos normales. Las siguientes pruebas sirven para confirmar el diagnóstico del padecimiento.

Prueba de Supresión de Glucosa de la Hormona de Crecimiento. La carga de glucosa suprime la secreción de la hormona de crecimiento aún cuando la hormona de crecimiento está fisiológicamente elevada en individuos normales, pero no en pacientes con un tumor de la hipófisis secretor de

hormona de crecimiento. Este fenómeno está probado por la administración oral de 100 gm de glucosa. La hormona de crecimiento está medida antes de la carga de glucosa y a 2 horas después de la ingestión. En individuos normales la hormona de crecimiento está suprimida abajo de 5 ng por ml, pero en los pacientes con acromegalia la hormona de crecimiento no está suprimida y puede aún mostrar un aumento paradójico.

Niveles de Somatomedina-C. El efecto de la hormona de crecimiento en los tejidos periféricos está mediada a través de somatomedinas, un grupo de polipéptidos con actividad parecida a la insulina, que están producidos en el hígado. Clemmons y asociados encontraron que los niveles de somatomedina-C, como fueron determinados por radioinmunoensayo, dan un significado adicional de confirmación del diagnóstico de acromegalia. Los niveles de somatomedina-C también parecen correlacionarse bien con los síntomas indicativos de hormona de crecimiento excesiva. La determinación de los niveles de somatomedina-C es más útil en pacientes en quienes se sospecha tener acromegalia pero quienes nos tienen niveles basales elevados de hormona de crecimiento y también útil en la respuesta siguiente al

tratamiento.(125)

Estimulación de la Hormona Liberadora de Tirotropina. Esto ha sido sugerido como un promedio de los siguientes pacientes con acromegalia después de la terapia. La hormona liberadora de tirotropina puede inducir a la liberación de la hormona del crecimiento en pacientes con acromegalia, pero no induce la liberación en los normales. La prueba puede ser útil prequirúrgicamente en los pacientes con acromegalia, en aquellos que están aparentemente curados pero quienes muestran un aumento sérico de la hormona del crecimiento siguiendo a la hormona liberadora de tirotropina y que puede estar a mayor riesgo por recurrencia que en los pacientes postquirúrgicos quienes muestran una respuesta normal a la hormona liberadora de tirotropina.

Niveles del Factor Liberador de la Hormona del Crecimiento (Factor Liberador de Gonadotropina). La producción ectópica del factor liberador de gonadotropina por varios tipos de tumores ha sido descrita como una causa de acromegalia. Dichos casos son raramente vistos, pero deben de

sospechase si la hipófisis no muestra evidencia de una lesión por tomografía computarizada o resonancia magnética o si la hiperplasia somatotrófica es encontrada en la hipófisis en la cirugía. Los niveles del factor liberador de gonadotropina están elevados en estos pacientes, pero los ensayos están disponibles en los laboratorios. (132)

Adenomas Secretores de la Hormona Adrenocorticotrófica

El establecimiento de la hipercortisolemia es el primer paso en el diagnóstico del Síndrome de Cushing. La medición de la muestra de orina de 24 horas de cortisol libre, por ejemplo, cortisol urinario libre en el paciente no estresado, da una indicación real de la producción de cortisol. Una elevación del cortisol libre en la orina, especialmente cuando es más de dos veces superior al límite normal, es fuertemente sugestivo del Síndrome de Cushing. La elevación del cortisol libre urinario puede ser causado por depresión, stress y alcoholismo además del Síndrome de Cushing.

Otra prueba útil para el Síndrome de Cushing es la prueba nocturna de supresión de dexametasona. Si el cortisol en plasma no cae a menos de 5 ug por dl, el diagnóstico del Síndrome de Cushing es muy parecido. La falla al mostrar la supresión puede ser vista, sin embargo, 1) en pacientes bajo stress; 2) en pacientes quienes fallan en tomar su medicamento; 3) cuando la globulina unida al cortisol en plasma está aumentada, como ocurre con la terapia con fenitoina y estrógenos; 4) en cerca del 50% de los pacientes con depresión; y 5) cuando la dexametasona es rápidamente metabolizada, como ocurre con la terapia anticonvulsiva. La supresión normal usualmente excluye al Síndrome de Cushing. La determinación del cortisol libre en orina en una muestra de orina de 24 horas, en unión con la prueba nocturna de supresión de dexametasona, son pruebas que pueden ser realizadas en un paciente externo para establecer o excluir el diagnóstico de hipercortisolismo.

Una vez que el diagnóstico del Síndrome de Cushing está establecido, las pruebas especializadas adicionales son necesarias para determinar la causa. La causa más común del Síndrome de Cushing es un adenoma parcialmente autónomo secretor de hormona adrenocorticotrópica (enfermedad de Cushing), lo cual cuenta del 60 al 80% de los casos,

dependiendo en las series que se revisen.. El padecimiento adrenal primario, tanto un adenoma adrenal como un carcinoma adrenal, cuenta del 15 al 25% de los casos. Una fuente ectópica de hormona adrenocorticotrópica es encontrada en el 5 al 15% de los pacientes y es usualmente de una de las siguientes condiciones malignas: carcinoma de célula pequeña de pulmón, carcinoide bronquial o intestinal, timoma, tumor de la células islóticas pancreáticas, carcinoma medular del tiroides o feocromocitoma. Estas tres mayores causas del Síndrome de Cushing -hipófisis, adrenal u hormona ectópica adrenocorticotrópica- pueden usualmente ser distinguidos en la base de la bioquímica y algunas veces en la base de los estudios radiológicos (por ejemplo, radiográficos, tomográficos). Otras causas del Síndrome de Cushing a considerar son la producción ectópica del factor liberador de corticotropina (CRF), el cual es raro, y el uso de glucocorticoides exógenos, el cual es usualmente aparente en la historia clínica. El diagnóstico etiológico del Síndrome de Cushing permanece como una de las dificultades en la endocrinología.(31)

Las mayores pruebas utilizadas en el diagnóstico diferencial del Síndrome de Cushing son 1) la prueba de supresión de dexametasona; 2) la

determinación de los niveles de hormona adrenocorticotrópica, especialmente en unión con la estimulación del factor liberador de corticotropina; y 3) la prueba metirapona.

Los niveles hormonales adrenocorticotrópicos en plasma están elevados en los pacientes con la enfermedad de Cushing y en los pacientes con una fuente ectópica de la hormona adrenocorticotrópica. Estos niveles están determinados por radioinmunoensayo y están usualmente elevados en los pacientes con producción hormona adrenocorticotrópica ectópica. Los niveles de hormona adrenocorticotrópica pueden estar elevados en los pacientes con adenomas de hipófisis pero están en el rango normal en más de la mitad de estos individuos. Los pacientes con tumores adrenales tienen bajos niveles de hormona adrenocorticotrópica.

Además, la lateralización de los niveles de hormona adrenocorticotrópica puede ser útil para el cirujano en la predicción del lado de la glándula hipófisis en el cual el tumor pueda ser encontrado. La medición de los niveles de hormona adrenocorticotrópica antes y después de la estimulación con el factor liberador de corticotropina no parece responsable del factor liberador de corticotropina. Cuando se confirma el diagnóstico de

hipercortisolismo, los estudios morfológicos pueden ser utilizados para corroborar los datos bioquímicos y dar información prequirúrgica al cirujano. Idealmente, los estudios radiológicos son realizados después del diagnóstico presumible basados en los estudios bioquímicos. Una tomografía computarizada o una resonancia magnética puede ser realizada, aunque muchos de los adenomas de hipófisis secretores de hormona adrenocorticotrófica no son visibles. La tomografía computarizada abdominal puede evaluar las glándulas adrenales para la simetría y la hiperplasia y otros órganos, como el páncreas, para la evidencia de los tumores que puedan ser las fuentes de la hormona adrenocorticotrófica ectópica.(196)

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA RADIOLÓGICA

En esta sección el foco está en las técnicas de neuroimagen en las que se consideraban apropiadas y útiles para la evaluación diagnóstica común de los pacientes con lesiones en o alrededor de la silla turca, incluyendo los tumores de hipófisis.

RAYOS X SIMPLES DE CRÁNEO

La evaluación de las lesiones sellares y parasellares usualmente es obtenida a través de una placa simple de rayos X en proyección lateral que nos da información sobre el tamaño y configuración de la silla turca, detección del grosor o anomalías de este incluyendo calcificaciones intra o suprasellares, determinación de la adecuada neumatización del seno esfenoidal o variaciones inusuales que permiten suponer patología a este nivel (46).

Los tumores de la silla turca usualmente agrandan y redondean el piso de la silla turca produciendo erosión y desplazamiento del dorso de la silla así como de las clinoides anteriores.

También permiten la valoración de la neumatización de los senos frontales y esfenoidales, permitiendo al cirujano planear adecuadamente la vía de abordaje quirúrgica más conveniente (50).

Este estudio sigue siendo importante en el diagnóstico rápido de las lesiones sellares sin que haya perdido vigencia con el advenimiento de los nuevos estudios computadorizados.

POLITOMOGRAFÍA

Esta es una técnica radiográfica especial que provee más detalles sobre el área anatómica de la silla turca que ha sido, en cierta forma, desplazada por la tomografía computadorizada.

Actualmente en la práctica común este tipo de estudio no es

recomendado como de rutina dada la mayor información que se puede obtener de los estudios más recientes, y evitar la radiación innecesaria del paciente.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

Con el advenimiento de este estudio y el perfeccionamiento del mismo en los últimos años, en los cuales se cuenta con equipos de tercera generación que permiten una adecuada valoración del proceso esfenoidal y su entorno se ha facilitado, de gran manera, el diagnóstico temprano y seguro de los adenomas de hipófisis dando información adicional sobre las relaciones neuroanatómicas y su abordaje quirúrgico directo en forma más segura y eficiente; con una certeza de diagnóstico del 90% o más, ya que se tiene que hacer diagnóstico diferencial con patologías a este nivel, de tipo vascular, o de otros procesos neoplásicos.

Actualmente, es un estudio de elección que ha desplazado a los estudios neuroradiológicos antes utilizados (45).

ANGIOGRAFÍA CEREBRAL

En el pasado la angiografía cerebral fue utilizada en el diagnóstico de los adenomas de hipófisis para excluir la presencia de un aneurisma a este nivel y determinar la extensión supra o parasellar de la lesión; pudiéndose determinar, además, la mayor o menor cantidad de vasos sanguíneos que envolvían al tumor o intervenir en el diagnóstico diferencial entre un adenoma y un meningioma. Esta técnica en la actualidad, en desuso progresivo, por el advenimiento de la angiografía por sustracción digital que provee una visualización más selectiva de los vasos arteriales a este nivel y la visualización de los senos venosos sellares y parasellares (139) . Actualmente reemplazada por la resonancia magnética.

NEUMOENCEFALOGRAFÍA

Fue utilizada en el pasado para determinar la relación entre las lesiones supraselares y los nervios ópticos; pudiéndose hacer diagnósticos diferenciales con divertículos paraselares y establecer la presencia de un Síndrome de la Silla Vacía.

En la práctica actual, es obsoleta, ya que ha sido desplazada por los nuevos estudios de neuroimagen (304).

VENOGRAFÍA DE LOS SENOS CAVERNOSOS Y PETROSOS

Es un procedimiento usado en circunstancias especiales durante el trabajo de diagnóstico de adenomas hipofisarios para demostrar la extensión lateral de los tumores o la presencia de microadenomas. Aunque este procedimiento es invasivo, actualmente se usa con fines de diagnóstico hormonal, ya que al tomar muestras comparativas entre el seno derecho y el

izquierdo puede influir en la decisión quirúrgica de intervenir al paciente dirigidamente hacia uno de los lados en que el perfil hormonal haya tenido un valor más alto (198), especialmente en el Sd de Cushing.

IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA

Hoy por hoy es considerado el estudio de elección en la evaluación de los pacientes con tumores de hipófisis ya que contiene varias características que la han convertido en este método diagnóstico de elección como son la no invasividad, la alta definición de imagen que otorga y la información neuroanatómica del entorno hipofisario. Este estudio permite, no sólo la valoración de las características tumorales con su contenido hidrico, si es sólido o quístico, las estructuras neurológicas involucradas, el tamaño y, además, da diagnóstico diferencial con otras neoplasias con alto grado de sensibilidad (45, 47, 240).

CLASIFICACIÓN RADIOGRÁFICA DE LOS ADENOMAS DE HIPÓFISIS

Una clasificación de los tumores de hipófisis fue creada por los Drs. Hardy, Vezina. Posteriormente modificada por el Dr. Wilson en base a los estudios radiográficos obtenidos para la evaluación quirúrgica de estos tumores y que consta de cinco grados y seis estadios. A saber: Grafica y cuadro siguientes. (98) Graf. 11

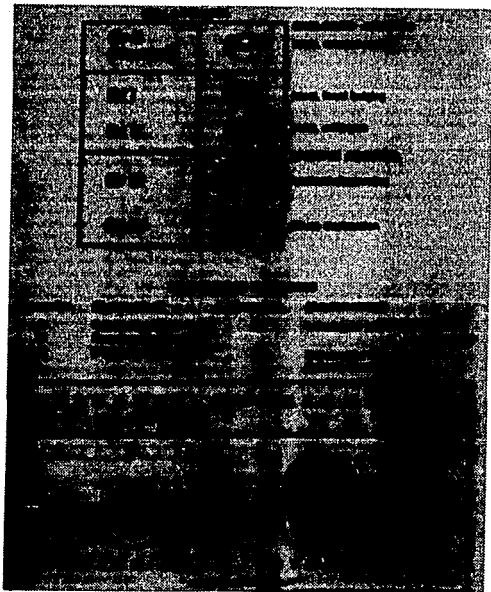
Diagnostico oftalmológico Se realiza a traves de una campimetria confrontada o controlada por computador. (45)

Diagnostico Electrofisiológico Se realiza con estudios de potenciales evocados visuales siendo su mayor importancia en el control transoperatorio.

(75)

- | | |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Grado I | Tumores menores de 10 mm con silla turca normal o focalmente erosionada. |
| Grado II | Tumores mayores de 10 mm con silla turca agrandada. |
| Grado III | Perforación focal del piso de la silla turca. |
| Grado IV | Perforación difusa del piso de la silla turca. |
| Grado V | Diseminación por vía de líquido cefaloraquídeo y/o hematógena. |
| Estadio O | Sin extensión suprasellar. |
| Estadio A | Extensión suprasellar sin deformidad del tercer ventrículo. |
| Estadio B | Extensión suprasellar con obliteración del receso anterior del tercer ventrículo. |
| Estadio C | Extensión suprasellar con elevación del piso del tercer ventrículo. |
| Estadio D | Extensión intracraneal a la fosa anterior , media o posterior. |
| Estadio E | Invasión al seno cavernoso. |

CLASIFICACIÓN RADIOGRÁFICA DE LOS TUMORES DE HIPÓFISIS



HARDY, VEZINA, WILSON

GRAFICA 11

DIAGNÓSTICO ENDOCRINOLÓGICO

La evaluación preoperatoria endócrina de los pacientes con adenomas hipofisarios es esencial. Debe de ser llevada a cabo una evaluación de la función hipofisaria antes del tratamiento para ayudar a la toma de decisión acerca de la administración hormonal sustitutiva. Especialmente importante es la valoración del estado adrenal y tiroideo por lo que las complicaciones potenciales de hipoadrenalismo e hipotiroidismo pueden ser evitadas.

Antes del advenimiento de la prueba de prolactina, la gran mayoría de los tumores de hipófisis se consideraban no secretores. La capacidad de medir la prolactina, la hormona del crecimiento, corticotropina y las hormonas glicoproteicas pituitáricas como la FSH, la LH y la TSH y sus subunidades ha cambiado la percepción de la incidencia relativa de los diferentes tipos de tumores de hipófisis (1).

En el siguiente cuadro se resumen las hormonas actualmente medibles y sus valores normales:

Valores Endócrinos Normales

Adrenocorticotropina (ACTH)	< 80 pg/ml
Hormona de Crecimiento (GH)	2-5 ng/ml
Prolactina (PRL)	
Hombres	0-10 ng/dl
Mujeres	0-15 ng/dl
Hormona Estimulante del Tiroides (TSH)	0.5-3.5 OU/ml
Hormona Lutinizante (LH)	
Hombres	6-30 mUI/ml
Mujeres	5-30 mUI/ml
Folicular	
	40-200. mUI/ml Medio Ciclo
	5-40 mUI/ml Lútea
Hormona Folículo-Estimulante (FSH)	
Hombres	5-25 mUI/ml
Mujeres	5-30 mUI/ml
	Folicular
	28-94 mUI/ml Medio Ciclo
	5-30 mUI/ml Lútea
Subunidades Alfa	
Hombres y Mujeres	0.5-2.5 ng/ml
Menopausia	0.5-5.0 ng/ml
Somatomedina-C	
Hombres	0.34-1.9 U/ml
Mujeres	0.45-2.2 U/ml
Tiroxina (T4)	4.0-12.00 Ug/dl
Triyodotironina (T3)	25-35%
Índice de Tiroxina Libre	1-4
Cortisol	
8 a.m.	5.25 Ug/dl
8 p.m.	< / = 10 Ug/dl
Cortisol Urinario	20-70 Ug/24 hrs.
17-Hidroxiesteroides	3-8 mg/día
17-Cetoesteroides	
Hombres	6-21 mg/24 hrs.
Mujeres	4-16 mg/24 hrs.
Testosterona	
Hombres	300-1100 Ug/dl
Mujeres	25-90 Ug/dl
Progesterona	
Hombres	< 1ng/ml
Mujeres	0.21-3.1 ng/ml
	Folicular
	5.7-33.8 ng/ml Lútea

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS ADENOMAS DE HIPÓFISIS

Los objetivos deben de tenerse en cuenta para tratamiento quirúrgico de los adenomas de hipófisis: liberar de signos y síntomas atribuidos al efecto de masa y la corrección del hipo o hipersecreción de las hormonas hipofisarias. No solamente la operación es ideal para todos los tumores de hipófisis. Muchos tumores pueden ser operados efectivamente por varios accesos quirúrgicos que variarán en técnica dependiendo de las características del tumor, tamaño, configuración, extensión extrasellar, tipo histológico e incluso, del paciente, como son la edad, estado de salud, déficit visual, afección endócrina y anatomía de la silla turca y del seno esfenoides.

Los tumores de hipófisis se pueden abordar en forma transcraneal o transepto esfenoidal, siendo la mejor técnica la que el cirujano domine más (2010). Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto.

ACCESO SUBFRONTAL

Este acceso es realizado a través de una incisión Soutar o bicoronal con una craniotomía frontal preferentemente derecha y basal para permitir una adecuada exposición de la región sellar. Para mas detalles se sugiere consultar la referencia anotada (301, 302). Este abordaje es ideal para adenomas de hipófisis grado III ó superior.

ACCESO SUBTEMPORAL

Este acceso puede ser hecho con una incisión tipo Wolf que permita retraer el músculo temporal y realizar una craneotomía ténporobasal que exponga el piso de la fosa media para tener una retracción mínima ténporobasal. Este acceso es de utilidad en los tumores parasellares con el inconveniente que por manipulación se produzca, frecuentemente, edema uncal con la consecuente evolución tórpida postquirúrgica y a largo plazo la

secuela de crisis convulsivas (166, 185, 253).

ACCESO FRONTOTEMPORAL

En este acceso quirúrgico, la incisión está realizada en bastón o tipo Yasargil preferentemente del lado derecho. Pero este abordaje facilita doble lado de exposición al tumor y es de elección siempre que el tumor tenga una extensión parasellar. Generalmente, el abordaje consta de una craneotomía frontotemporal de cinco trepanaciones o pterional, siendo necesario trabajar la disección por el espacio optocarroideo, en la mayoría de las veces, en y en forma limitada (95, 302).

ACCESO TRANSEPTOESFENOIDAL

El acceso transepto esfenooidal se ha considerado el procedimiento quirúrgico de elección en el tratamiento de los adenomas de hipófisis hasta grado III C de Hardy, Vezina Wilson. Este abordaje fue descrito, por primera vez, en 1907 por Schloffer, un otorinolaringólogo australiano que posteriormente, modificaron otros cirujanos europeos (98). Se realiza previa asepsia de la rinofaringe con disección submucosa a nivel septal hasta el pico rostrum del esfenoides, procediéndose a realizar osteotomía a este nivel exponiendo el seno esfenooidal, a través del cual se llega al piso sellar permitiendo la evacuación por esta vía de los tumores hipofisarios con cucharillas diseñadas para este fin; y más recientemente, con el uso del Yag Laser (271). Esta vía requiere de un conocimiento apropiado de la anatomía ósea y vascular del piso medio y rinofaringe para evitar complicaciones, las cuales son frecuentes (78, 79, 92, 98).

ACCESO SUBLABIAL

Este acceso fue diseñado por Cushing a partir del transesfenoidal en 1912 y popularizado por Guiot y Hardy (98), cuya modificación básica es la introducción de la incisión sublabial que permite un menor trauma a la nariz y una mejor exposición del campo operatorio, con menos complicaciones rinológicas. Estos dos últimos abordajes tienen la particularidad de necesitar microscopio quirúrgico para una técnica depurada y un mejor resultado postquirúrgico, con exéresis radical de las lesiones, coadyuvados por técnicas alternas como la inyección de solución salina por vía subaracnoidea lumbar, con miras a lograr el descenso del diafragma sellar, y de esta forma, asegurar una mejor exéresis tumoral (98).

ACCESOS TRANSETMOIDAL Y TRANSORBITARIO

Estos abordajes quirúrgicos se diseñaron como rutas alternas para llegar a la hipófisis. Pero dadas las implicaciones estéticas, técnicas y de complicaciones, han caído en desuso. Y por ende, no se ampliará el tema remitiendo al lector a las referencias anotadas (95).

ACCESO COMBINADO

Loyo y colaboradores describieron este tipo de abordaje combinado como tratamiento agresivo para lesiones supra e intrasellares o que tengan extensión a la fosa media o a la posterior. Ellos recomiendan la participación de dos neurocirujanos experimentados y que se haga en un solo tiempo quirúrgico. La descompresión transesfenoidal es hecha primero y, posteriormente la transcranial para lograr una adecuada disección de los vasos carotídeos del quiasma y nervio ópticos para poder extraer radicalmente el

tumor, empujándolo dentro de la silla para que el cirujano que está por el abordaje transesfenoidal logre la extracción completa (188). En contraposición de este acceso esta lo expuesto por algunos neurocirujanos quienes afirman que en manos experimentadas se puede realizar exeresis radical del tumor gigante por una sola vía sin necesidad de realizar este abordaje que es complicado técnicamente.

CRIOHIPOFISECTOMÍA ESTEREOTÁCTICA

Esta técnica se inició en el Centro Médico de California en 1963 utilizando la planeación estereotáctica con un abordaje transepto esfenoidal con especial énfasis en el tratamiento de los pacientes con acromegalia.

Este procedimiento se lleva a cabo utilizando un crióforo de 2.7 a 4.3 mm de diámetro usándose nitrógeno líquido y guiado a la silla turca bajo manipulación estereotáctica con control fluoroscópico y radiográfico. El

crióforo necesita temperaturas desde -170 a -180° C, produciendo varias lesiones criogénicas en ambos lados de la línea media en un período de 10 a 15 minutos y haciéndose un promedio de cinco lesiones en cada paciente.

El gradiente de temperatura aumenta grandemente a un rango de -5 a $+10^{\circ}$ C a 8 a 10 mm del sitio de congelación. El paciente se encuentra bajo anestesia local y sedación pero está despierto mientras que se crean las lesiones. Los movimientos extraoculares, agudeza visual y campos visuales son monitorizados cuidadosamente. Si se congelan los nervios craneales adyacentes al tumor debajo de 15° C, cerca del 15% de los paciente son aptos a desarrollar parálisis incipientes, las cuales desaparecen mientras que se calienta el crióforo.

En el 63% se logra reducir los síntomas clínicos de estos pacientes.

Las únicas complicaciones fueron transitorias y no frecuentes. Se desarrolló diabetes insípida en el 13% de los pacientes y fístula de líquido cefaloraquídeo en el 7%, no durando más de cuatro días. La meningitis no infecciosa inflamatoria, usualmente desapareció en un lapso de una semana, ocurriendo solamente en algunos pacientes (232).

ACCESOS MIXTOS

Este tipo de acceso es la combinación de un primer tiempo transfenoidal y por tumor residual o recurrente y la reintervención por una de las diferentes vías transcraneales en un segundo tiempo quirúrgico con miras a la exéresis radical de la lesión.

TERAPIA MÉDICA

Actualmente se dispone de terapia médica no citotóxica que ayuda en el intento de curar los adenomas hipofisarios, pero el consenso general es de que estas terapias coadyuvantes ayudan a reducir los niveles excesivos hormonales asociados a los tumores hipersecretorios. Pueden tener un efecto en la reducción del tamaño de los mismos, pero el consenso general es de que sólo es una opción más sin llegar a obtener los resultados ideales.(26)

MANEJO MÉDICO DE LOS PROLACTINOMAS

Este manejo está, en términos globales, sugerido para los pacientes con prolactinomas en quienes el nivel de la hormona es mayor en 1000 ng/ml. Estos tumores son, usualmente, con invasividad local y el índice de cura con la cirugía es pobre. De tal forma que el manejo a largo plazo con bromocriptina es posible y práctico.

En segundo término es conveniente administrarles el tratamiento a pacientes femeninos con una moderada elevación de la hormona menores de 250 ng/ml y quienes desean un embarazo. En estos casos, los niveles de prolactina pueden llegar a ser normales y restablecer los ciclos menstrual y ovulatorios normales mientras la concepción ocurre.

En tercer término se debe emplear la terapia en pacientes que contengan una elevación de prolactina habiendo sido ya operados o que presenten datos de recurrencia tumoral. En estos casos, los niveles de prolactina son mayores de 150 ng/ml. Debe valorarse la presencia de la recurrencia en conjunto con estudios de resonancia magnética para tomar una decisión quirúrgica alternativa (28).

Medicamentos de Utilidad en el Tratamiento de los Prolactinomas

Bromocriptina. Este fue el primer agente dopaminérgico empleado en el tratamiento de los prolactinomas cuyo mecanismo de acción se supone que es una supresión en la producción y liberación de la prolactina por estimulación de los receptores dopaminérgicos, creyéndose que inhibe la exocitosis y reduce el número de gránulos de secreción y de gránulos liberados al disminuir los niveles de AMPc (26). Pudiéndose confirmar esta postulación al demostrar decremento o disminución de los gránulos de prolactina con técnicas de inmunoperoxidasa (220).

Más sin embargo, también se ha reportado la presencia de prolactinomas resistentes a la bromocriptina en cultivo de tejidos (220).

El uso clínico de la bromocriptina está reservado para el personal médico capacitado en Neuroendocrinología, ya que presenta efectos colaterales importantes en más del 50% de los pacientes caracterizados por hipotensión ortoestática, náusea, cefalea, fatiga, calambres abdominales, congestión nasal, síntomas neuropsiquiátricos y hasta fistula de líquido cefaloraquídeo (8, 13).

La dosis inicial es de 2.5 mg pudiéndose elevar hasta alcanzar unos niveles séricos entre 45-220 ng/ml hasta por 4 horas, por lo cual, la administración debe de ser cada 6 horas y prolongarse de dos a tres semanas hasta dos, seis ó doce meses dependiendo de la respuesta clínica y radiológica del paciente.

Se ha visto también que algunos de los pacientes sometidos a tratamiento con bromocriptina presentan reducción parcial del tamaño de la neoplasia hasta en un 50 a 75% de los pacientes con dosis promedio de 10 a 20 mg/dl, apreciándose cambios en sus características imagenológicas secundarios a la fibrosis documentada de estos tumores (97., 13, 101).

Meslato de Pergolide. Es un derivado activo de la ergotamina con propiedades dopaminérgicas que causa supresión de prolactina 24 horas después de la primera dosis. Es cien veces más potente que la bromocriptina, probablemente por mayor afinidad a los receptores dopaminérgicos y la dosis diaria varía de 25 a 1600 mcg (138).

La mayor ventaja de este medicamento tal vez sea el que es de administración en una sola dosis diaria y que también inhibe el crecimiento

tumoral en aquellos pacientes en quienes la bromocriptina fue inefectiva (36). Los efectos secundarios son similares a la bromocriptina en el 10% de los pacientes, pero conlleva hepatotoxicidad moderada que no necesariamente indica suspensión del medicamento.

CV205-502. Este agente no es ergotamínico de larga duración que requiere una dosis diaria de 0.03 a 0.09 mg y cuyos efectos colaterales son semejantes a la bromocriptina, pero puede ser mejor tolerado con un decremento en el tamaño del tumor comparable con la bromocriptina (208,259).

Lisuride. Este medicamento tiene un mecanismo de acción y efectos colaterales similares a la bromocriptina. Su dosis recomendada es de 0.6 a 2.0 mg/día dividida en tres dosis. Su eficacia es similar a la bromocriptina (59).

Cabergoline. Es un derivado ergolínico con una potente acción sobre la prolactina que se administra oralmente una vez por semana a dosis de 0.3 a 0.6 mg. Los efectos secundarios y los resultados son similares a la bromocriptina, pero algunos pacientes no lo toleran bien (205).

Existen otros medicamentos que se pueden usar para suprimir la producción de prolactina. Todos son agonistas dopaminérgicos que no tienen ventajas particulares en comparación con la bromocriptina. Ellos son el metergoline (59), terguride (96), dehidroergocriptina (19) y el mesurlegin (27).

Medicamentos de Utilidad en el Tratamiento de la Acromegalia

El tratamiento médico de la acromegalia ha tenido un éxito relativamente reciente. De los muchos agentes farmacológicos diferentes en estos años solamente dos grupos de modalidades médicas parecen estar en la prueba del tiempo. (126)

Los primeros medicamentos que tuvieron algún éxito fueron agonistas dopaminérgicos; en ellos incluidos, principalmente, la bromocriptina y más recientemente el pergolide, existiendo reportes de éxito en el 50% de los pacientes (125, 37).

Somatostatina. Este es un tetradecapéptido primeramente aislado del hipotálamo de ovinos en 1973 (125). Se encontró la capacidad de inhibir la secreción de hormona de crecimiento pero también se encontraron órganos blancos a nivel gastrointestinal y pancreático.

Esta hormona es localizada en el núcleo paraventricular y es transportada por las neuronas a través de la eminencia media al tallo y depositada en los vasos portales capilares.

El potencial de la somatostatina en la acromegalia tiene ciertas limitaciones como es una vida media muy corta de aproximadamente dos minutos después de la administración, la necesidad de una infusión continua y el efecto de rebote con hipersecreción de hormona de crecimiento después de la suspensión (125).

Posteriormente, se sintetizaron análogos de la somatostatina, siendo el octapéptido que contiene una D-triptofano en cambio de una L-triptofano como sustitución característica que le confiere propiedades especiales como una mayor estabilidad biológica, vida media y un efecto terapéutico muy parecido a la sustancia original, siendo designado como el SMS 201-995 y comercializado con el nombre de Sandostatín.

Octreotide. El primero reporte benéfico del uso de este medicamento lo hizo Plewe (39), quien logró una supresión severa de los niveles de hormona de crecimiento después de la administración de este medicamento en pacientes con acromegalia.

Se necesitan entre 50 a 100 mcg de medicamento subcutáneo cada 6 a 8 horas para lograr una adecuada supresión en plasma de la hormona de crecimiento. Las dosis varían de 100 a 1500 mcg/día y es necesario la colocación de una bomba de infusión subcutánea para tener una mejor respuesta terapéutica (5, 25). Los efectos secundarios más importantes es la producción de cefalea minutos después de la administración subcutánea ya que el medicamento produce una respuesta vascular refleja vasoconstrictora responsable de los síntomas (200). También se han reportado cambios en la textura de la piel, resequedad, artralgias, parestesias, Síndrome de Atrapamiento Neural como el Síndrome del Túnel Carpiano, náusea, vómito, diarrea y la formación de cálculos biliares hasta en el 25-50% de los pacientes secundarios a la disminución de colecistoquinina e hipotiroidismo. (290)

Por último cabe mencionar que ya hay en el mercado presentación comercial del octeotride en spray y microencapsulado de liberación controlada

que facilitan una mayor tolerancia por el paciente y una mejor respuesta clínica. (303).

Medicamentos Útiles en el Tratamiento de Adenomas Productores de Hormona Adrenocorticotrófica.

Muchos medicamentos han sido usados para la enfermedad de Cushing con resultados variables, incluyendo desde toxinas adrenales, antagonistas de la serotonina y agonistas dopaminérgicos. (304)

Mitotane. Es el agente terapéutico más usado como inhibidor de la esteroidogénesis ya que actúa inhibiendo a la enzima 11-hidroxilasa produciendo una acción citotóxica (303). La dosis inicial del mitotane es de 1gr por día ya que tiene una vida media larga de 18 a 159 días pues se fija específicamente al tejido graso, se dan dosis de mantenimiento dependiendo de la respuesta clínica de 0.5 a 1gr cada 2 a 4 semanas(303, 31).

Los efectos secundarios incluyen disturbios gastrointestinales como anorexia, náusea, vómito, o diarrea hasta en el 80% de los casos; produce prurito transitorio en el 15% , mareo o vértigo en el 15% , e insuficiencia adrenal en menos del 1%. Este medicamento es altamente teratogénico y se encuentran niveles sanguíneos en plasma después de un año de haber suspendido la medicación por lo cual se le sugiere a las madres futuras no embarazarse hasta después de 2 años de haber suspendido el medicamento. También produce un bloqueo prolongado adrenal después de la suspensión del medicamento por lo cual deberá vigilarse los niveles séricos de cortisol para determinar cuando reiniciar el tratamiento a dosis bajas de 500mg/día.^(303, 28).

Ketoconazol: Este medicamento inhibe la esteroidogénesis en varios sitios enzimáticos incluyendo la desmetilación del lanosterol, 17-alfa hidroxilasa, la 17,20-desmolasa, la 21-hidroxilasa y a la 11 beta hidroxilasa ^(121, 303, 77, 78). Por este motivo es efectivo y generalmente bien tolerado teniendo como efectos colaterales la intolerancia por idiosincrasia en el 0.1%, alteración en las pruebas de funcionamiento hepático en el 10% reversibles con la suspensión del tratamiento y otros más raros como prurito en el 2%,

trastornos gastrointestinales en el 5% y ginecomastia en los hombres en el 1%.

Metirapone. Este medicamento actúa inhibiendo la enzima 11-beta hidroxilasa y puede inducir una inmediata baja en plasma de los niveles de cortisol (118, 202, 28, 82) produciendo un incremento de los precursores del cortisol y por ende teniendo una actividad tanto mineralocorticoide como androgénica produciéndose una hipertensión reactiva e hirsutismo efectos que se pueden aminorar con la administración de espironolactona 100 mg/día.

Otros efectos secundarios incluyen anorexia, náusea, vómito, acné, y reacciones alérgicas. La dosis recomendada es de 250 mg cada 6 hrs. pudiéndose incrementar en los siguientes días hasta 4.5 gr en dosis fraccionadas.

Aminoglutetimida. Este medicamento inhibe la cadena de entrada hendidida del colesterol impidiendo la conversión de colesterol a pregnenolona, afectando severamente otras etapas de la esteroidogénesis (303, 69, 90). los efectos colaterales en este medicamento son amplios incluyendo sedación,

visión borrosa, mareo, o depresión en el 30% de los pacientes, hay rash morbiliforme en el 18% e hipotiroidismo.

La dosis inicial de la aminoglutetimida es de 250 mg cada 12 hrs incrementándola progresivamente hasta 500 mg cada 6 hrs .

Trilostane. Este fármaco inhibe la reacción idroxilesteroido deshidrogenasa/delta 5, delta 4-isomerasa, a dosis de 0,2 a 1gr/día administrados en dosis fraccionadas cada 6 hrs. logrando un variable control del hipercortisolismo y con efectos colaterales de intolerancia gástrica, diarrea, y parestesias. (18, 42, 303)

Adrenalectomía: Esta técnica es una terapia combinada con irradiación descrita por Cushing con una mortalidad del 4% y una incidencia de Síndrome de Nelson del 10% (304, 57, 74). La adrenalectomía es una opción razonable para individuos con enfermedad de Cushing quienes no se pudieron controlar quirúrgicamente, con tratamiento médico o con radioterapia.

RADIOTERAPIA EN LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS

La radioterapia ha sido utilizada como un tratamiento secundarios para los tumores de hipófisis que recidivan o que no pueden ser extraídos radicalmente por medios quirúrgicos. Inicialmente dándosele cursos cortos de radioterapia de bajo voltaje con resultados pobres.

Posteriormente, se logra la adecuación de dosis y con el advenimientos de nuevas técnicas de radioterapia, se logran prevenir los efectos colaterales.

La radioterapia se puede aplicar de una o varios formas, que incluyen la implantación de semillas radioactivas intratumorales, radiación externa con partículas fotónicas producidas por un ciclotrón o radiación externa con partículas de alta energía de rayos X o rayos Gamma. Y más recientemente, con el uso del cuchillo de rayos Gamma.

La meta con el uso de la radioterapia es prevenir el crecimiento o la recurrencia del tumor y se debe, siempre, sopesar entre los efectos secundarios y el beneficio a obtenerse.

TÉCNICA

Se le aplica una dosis de 4,500 Rads calculadas en el 95% en isodosis lineal y distribuída en cinco semanas, con una dosis diaria que no exceda los 200 Rads.

Estas dosis se aplican con la técnica de campos laterales paralelos opuestos y coronales o con técnica standard rotacional, para evitar la radionecrosis de los lóbulos temporales. El uso de dosis más altas conlleva un mayor riesgo de hipopituitarismo y afección del nervio óptico.

RESULTADOS EN LA TERAPIA DE RADIACIÓN

Muchas series de pacientes tratados solamente con radioterapia reportan resultados de control tumoral entre el 71 y el 93%, con referencia ocasional al déficit visual y a otros síntomas específicos (303, 304, 13, 23, 27, 28).

Los beneficios de la radioterapia en los tumores secretores, en concenso general, es la disminución de los niveles hormonales como consecuencia de la radioterapia, llegando a ser del 50% para los productores de hormona de crecimiento, el 85% para los productores de hormona adrenocorticotrópica y disminución significativa para los prolactinomas.

La regresión tumoral puede ocurrir o no como sucede con cualquier tipo de neoplasia. Habiéndose observado que, por lo general, la regresión es mínima en un estudio hecho con un seguimiento hasta de 11 años. Pero esto no es necesariamente una falla en la radioterapia, ya que se ha observado que estas masas tumorales pueden persistir con el mismo tamaño por largo tiempo sin que haya un progreso tumoral que cause mayor déficit neurológico. Y por otra parte, y tal vez lo más significativo, es la baja de los niveles hormonales en los tumores secretantes (148).

COMPLICACIONES

Existen dos tipos de complicaciones: las tempranas, en las cuales ocurre primordialmente y en prácticamente todos los pacientes que es la caída del cabello, la cual es recuperada dentro de tres a seis meses posterior al tratamiento. Muchos pacientes presentan sequedad de boca, alteraciones en el gusto y en el olfato que se resuelven en varias semanas o varios meses después del tratamiento. Y por último, otros pacientes presentan edema de papila y empeoramiento visual, en los cuales es necesario el uso de corticoesteroides a dosis bajas, rutinariamente.

En las complicaciones tardías la más común y significativa es el hipopituitarismo, el cual es detectado después de seis meses del tratamiento, pudiendo durar largo tiempo como hasta diez años siendo necesario la restitución hormonal adecuada en estos pacientes. Este fenómeno tiene una incidencia dentro del 30 al 63% (303, 14, 31).

Otras complicaciones reportadas en la literatura incluyen carcinogénesis, necrosis óptica, radionecrosis de los lóbulos temporales, aparición de meningiomas (raro) y pérdida de memoria (303, 11, 15, 22, 30).

BRAQUITERAPIA

Este modelo terapéutico se ha utilizado con la ayuda de los procedimientos estereotácticos implantando semillas radioactivas, generalmente de Itrium90 y oro radioactivo, principalmente para tumores secretores; habiéndose reportado resultados parciales y excelentes en esta alternativa terapéutica, sin que, hasta el momento, haya una inclinación a utilizar este medio terapéutico por la falta de estudios de seguimiento de mejor calidad (295).

QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia ha sido introducida recientemente como alternativa terapéutica en el manejo de los adenomas hipofisarios, habiendo reportes de efectividad en el uso de citoestáticos del tipo de la vincristina, metrotexate y 5-fluoracilo en asociación con octeotride y/o suramin, especialmente para los adenomas secretores. Está pendiente la realización de un mayor número de estudios sobre este tema (305).

EXPERIENCIA QUIRÚRGICA EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS EN EL INSTITUTO DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA DE OCTUBRE DE 1964 A DICIEMBRE DE 1992

El presente estudio de revisión surge de la inquietud de saber los resultados neuroquirúrgico en el manejo de los adenomas de hipófisis ya que en los últimos 29 años se han hecho avances considerables en el tratamiento quirúrgico de estos tumores aunado a una alta incidencia reportada de resección completa tumoral (93,303, 11, 16, 17, 20, 39).

Para la realización de este estudio se tomó como base inicial el reporte confirmatorio histopatológico de adenoma de hipófisis del registro de Patología en toda historia, totalizando 548 pacientes diagnosticado con algún tipo histológico de adenoma de hipófisis. Se solicitaron los expedientes por número de registro al Departamento de Archivos Clínicos del Instituto lográndose recabar 404 expedientes que representan el 73.99% de los esperados. Se excluyeron pacientes que no concordaron con el número de registro y diagnóstico o aquellos que no se pudieron obtener por no

encontrarse disponibles en el Archivo.

Durante este mismo período de tiempo se han aceptado en el Instituto 120,000 pacientes por consulta neurológica, neuroquirúrgica o psiquiátrica; representando el 0.45% de las consultas por Patología Hipofisaria. El total de pacientes neuroquirúrgicos en el mismo lapso de tiempo es de 19,894, correspondiendo al 2.74% de las consultas a pacientes con adenomas de hipófisis. Dado que, de esta cantidad, no todos los pacientes presentan patología tumoral, la frecuencia aproximada de esta patología es del 7.0% calculada sobre la estimación de haberse manejado 7,500 tumores intracraniales durante este período. Esto corresponde a la frecuencia estimada en otras series (303, 304).

Con base en los resultados obtenidos el presente estudio se analizará en términos de frecuencias y porcentajes ya que es un estudio descriptivo y con variables múltiples que no hacen posible la aplicación de otro parámetro estadístico.

DISTRIBUCIÓN POR SEXO

En nuestro estudio se pudo determinar que 204 pacientes fueron hombres y 200 mujeres del total de 404 pacientes estudiados, que no representan significancia estadística ni variabilidad porcentual relevante. (Fig. 1.) En cuanto a la distribución por grupo de edad y sexo tiene un comportamiento característico ya observado por otros autores corresponde a un pico de frecuencia para ambos sexos entre los 20 y los 29 años con predominio en las mujeres y un segundo pico de frecuencia entre los 49 y 49 años con predominio en los hombres. Se pudo observar un comportamiento en joroba de camello que desciende paulatinamente hasta alrededor de los 79 años, en donde es muy inusual esta patología. Esta observación corresponde a la observada por otros autores (291, 169) (Fig. 2).

EXPERIENCIA QUIRURGICA EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS EN EL
INN MVS
DISTRIBUCION POR SEXO

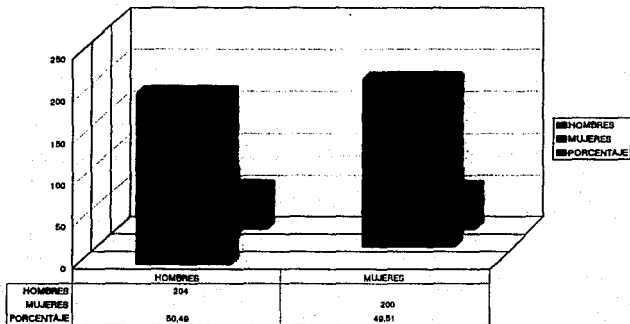


FIG. 1

**EXPERIENCIA QUIRURGICA EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS EN EL
INN MVS
DISTRIBUCION POR GRUPO DE EDAD Y SEXO**

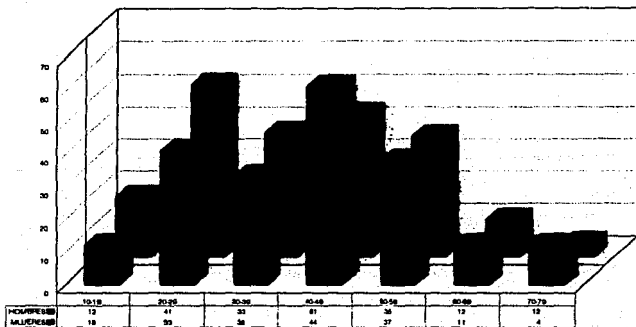


FIG. 2

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se analizaron 30 signos y síntomas independientes, que a su vez, al combinar dos ó más de estos pudieron integrar síndromes clínicos. Se englobaron síntomas y signos generales y específicos de lesiones sellares y parasellares; encontrando que el signo clínico predominante correspondiente al déficit campimétrico en 345 pacientes de los 404, representando el 85.39%. Este déficit se instaló con una presentación clínica de más de 6 meses de duración en el 83% de los pacientes. Presentaron cefalea 287 pacientes que representan el 71%. Posteriormente y en forma decreciente, se establecieron los signos y síntomas específicos como la amenorrea en 113 pacientes que representan el 27%, pérdida de la libido el 22%, galactorrea en el 19% y náuseas en el 17%.

Llamó la atención que la instalación de los síntomas y signos con una clínica menor de 6 meses correspondió tan solo al 16% de los pacientes, estando en relación directa con el nivel sociocultural elevado de los mismos. Posteriormente aparecen signos y síntomas en forma decreciente en frecuencia y porcentaje, los cuales pueden ser consultados en la Gráfica 3.

EXPERIENCIA QUIRURGICA EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS EN EL INNN MVS MANIFESTACIONES CLINICAS

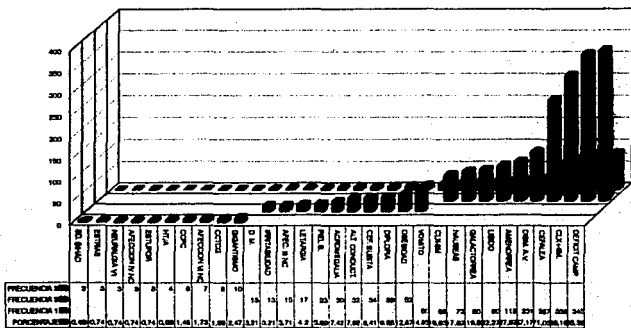


FIG. 3

PREDOMINIO HORMONAL

En nuestra serie correspondieron a tumores secretores 268 que representan el 66.33% y a no secretores 136 con el 33.66%, respectivamente. Esto en comparación a la literatura en forma superior, la cual está reportada en el 22,6--26,7% (128,303,10,37,38), y los no secretores del 28%; siendo similar a nuestra serie. (Gráfica 6.)

El predominio hormonal correspondió a los tumores secretores de prolactina con 199 casos para un 46.6%, seguido de la hipofunción tiroidea con el 8.43%, disfunción suprarrenal en el 10.7% y hormona de crecimiento en el 6.7% con 29 casos. Distribución similar a lo reportado en la literatura (119) (Gráfica 5.)

Los síndromes clínico-hormonales que se pudieron documentar se encuentran en la Gráfica 6. Se encontró el Síndrome Amenorrea-Galactorrea en 55 pacientes que corresponde al 13.61%, el 6.93% con 28 pacientes correspondió al Síndrome Acromegálico y/o Gigantismo apareciendo sólo en tercer lugar la apoplejía pituitaria sin relación hormonal y con el 3,48% y frecuencia de 14 casos. No hubo otros síndromes clínicos o enfermedades

**EXPERIENCIA QUIRURGICA EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS EN EL
 INNN MVS
 ADENOMAS SECRETORES VS NO SECRETORES**

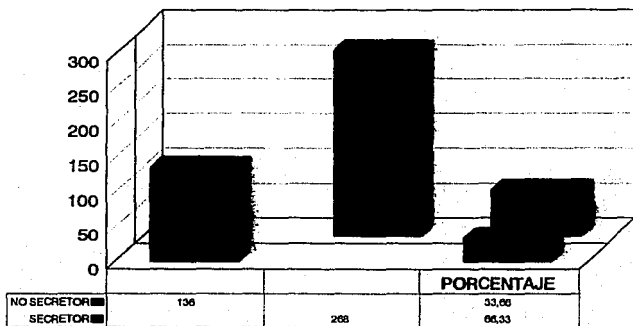


FIG. 4

EXPERIENCIA QUIRURGICA EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS EN EL INNN MVS PREDOMINIO HORMONAL

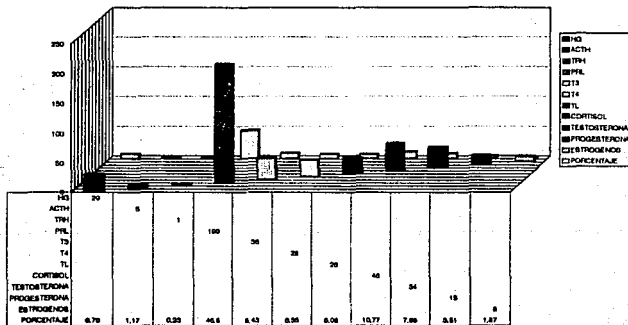


FIG. 5

**EXPERIENCIA QUIRURGICA EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS EN EL
 INNN MVS
 SINDROMES CLINICO HORMONALES**

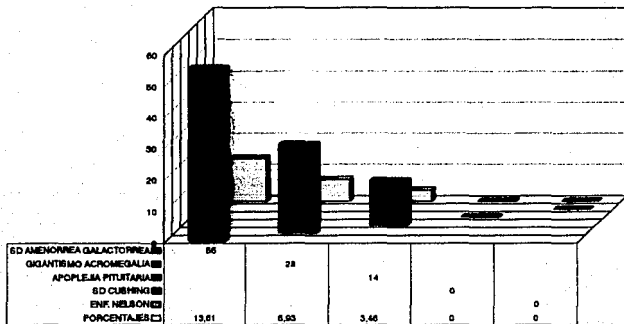


FIG. 6

asociadas como el Cushing, hallazgos concordantes con la literatura en donde la frecuencia estimada para el Síndrome de Cushing es de 10 personas por millón por año (118,303,39) y para la apoplejía pituitaria similar, ya que esta se presenta generalmente en macroadenomas y representa una urgencia quirúrgica relativa; siendo la vía de elección la transeptoesenoidal (260).

ESTUDIOS PARACLINICOS

A todos los pacientes se les realizó un perfil hormonal de valoración preoperatorio, así como valoración neurooftalmológica a 385 pacientes que representa el 95,5%. Además de esto, se complementó el diagnóstico con la realización de radiografías simples de cráneo a 334 pacientes (82.6%), tomografía computarizada en igual número y porcentaje, angiografía digital complementaria a 198 pacientes con el 49%, resonancia magnética a 155 (38.3%) y neumoencefalograma a 116 pacientes que representa el 28.7%; siendo este el estudio menos realizado por los avances actuales en métodos

EXPERIENCIA QUIRURGICA EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS EN EL
 INNN MVS
 ESTUDIOS PARACLINICOS

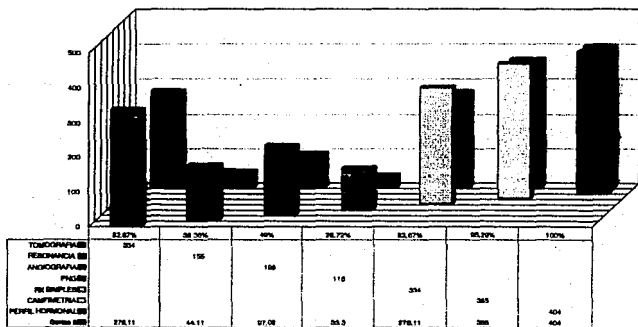


FIG. 7

diagnósticos, pero de mucha utilidad en los inicios del hospital (Gráfica 7). Más adelante comentaremos la utilidad de estos estudios en el diagnóstico, planeación quirúrgica e incidencia de recurrencias.

VIAS DE ACCESO QUIRÚRGICO

En la presente serie se realizaron 468 accesos quirúrgicos, los cuales se clasificaron de acuerdo a su localización y técnica específica. Estos accesos se realizaron bajo el criterio del cirujano, por su experiencia, tamaño tumoral y características individuales del paciente.

Se realizaron 243 accesos subfrontales que representan el 51.92% de los abordajes. Esta vía presentó un 30.45% de complicaciones postquirúrgicas distribuidas de la siguiente forma: 5 fístulas de líquido cefaloraquídeo secundarias a defectos en el cierre dural, hubo 27 pacientes que desarrollaron diabetes insípida por manipulación hipotalámica y grado de resección tumoral radical, 5 pacientes presentaron hematoma postquirúrgico el cual se drenó en cirugía posterior, 4 pacientes presentaron meningitis, 6

infección localizada a la piel, 5 neumonía postoperatoria, 2 neumoencéfalo postquirúrgico con efecto de masa y 7 presentaron infarto cerebral por retracción cerebral o incidente transoperatorio. Frecuencias bajas en comparación a lo reportado en la literatura por los finlandeses.(301)

Ciento treinta y seis pacientes se intervinieron por vía transesfenoidal representando el 29.05% de las cirugías en comparación con la literatura es baja su frecuencia, probablemente debida a que los tumores vistos en el instituto son macroadenomas que hacen seleccionar al cirujano otra vía de acceso quirúrgico. Este tipo de abordaje presentó un 38.49% de complicaciones distribuidas de la siguiente forma: 11 pacientes con fístula de líquido cefaloraquídeo, la cual revirtió a manejo conservador con drenaje subaracnoideo en diez de ellos, siendo necesario la reintervención quirúrgica para cierre de ella en un paciente restante, representando el 8.4% en comparación del 1-4% de otras series (32, 303). Se presentó diabetes insípida en 11 pacientes (8.4%). Otras series 1.8-4.8% (32,33), hematoma (0.73%), otras series 0.8% (303,22,271), meningitis en 7 pacientes (5.14%), otros reportes 1.6%, perforación septal y sinequias 3.6% y en la literatura del 3.5-5.6% (303,32) y afección de nervio craneal en 4 para el 2.94% con reportes

en la literatura de 1.6 - 3.5%.

Se realizaron otro tipo de accesos quirúrgicos que, por su número, le siguen el acceso mixto, habiéndose utilizado este como vía alterna después de una primer cirugía, generalmente transeptoefenoidal, con una transcraneal en cualquier modalidad de estas, la frecuencia y porcentajes de sus complicaciones están en las Gráficas 8 y 9, respectivamente, al igual que para los abordajes transorbitario 3 (0.64%), transetmoidal 13 (2.77%) temporal 21 (4.48%) y sublabial que, paradójicamente, es de sólo 8 casos con el 1.7%, debido a que en las notas postoperatorias se omite generalmente el mencionarlo como variación de la vía transeptoefenoidal. Estas vías de acceso, por lo poco usuales unas y otras en desuso por la morbi-mortalidad asociadas, no se pudieron comparar con la literatura, ya que no hay reportes de estas vías disponibles en los últimos 10 años.

La incidencia de las complicaciones postquirúrgicas globales se grafican en la No. 10, mostrándonos claramente el predominio de la diabetes insípida con el 7.45%, seguida en orden decreciente por la fístula de líquido cefaloraquídeo (3.2%), amaurosis postquirúrgica e infarto cerebral por retracción cerebral (2.56%). Posteriormente, está la hidrocefalia y la

EXPERIENCIA QUIRURGICA EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS EN EL
 INNN MVS
 TIPOS DE ACCESO QUIRURGICO

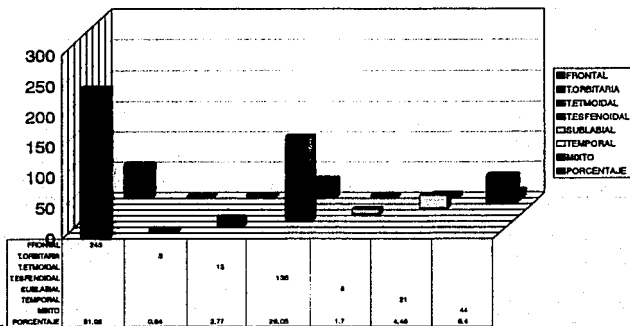


FIG. 8

meningitis con 2.35%, hasta ser la última la fistula carótido-cavernosa con el 0.21%.

ACCESO QUIRÚRGICO Y RECURRENCIAS

Para el análisis de las recurrencias se dividieron estas en cuatro grupos catalogadas en números progresivos por el número de recidivas, es decir, si era la primera recidiva ó la cuarta. Este dato es interesante pero no se puede comparar estadísticamente, ya que en el proceso intervinieron por lo menos siete cirujanos conocidos y otros que no realizan estos procedimientos habitualmente, como lo son los residentes en formación o adscritos, que ya no forman parte del Instituto. Por tal motivo, se expresa en frecuencia y porcentaje para cada una de las vías de acceso.

En la vía subfrontal se presentaron un total de 93 recurrencias que representan el 36,49% para esta vía, demostrando con esto, el alto índice de recidiva ya que es una vía que permite, generalmente, una mejor visualización

EXPERIENCIA QUIRURGICA EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS EN EL INNN MVS ACCESO QUIRURGICO Y RECURRENCIAS

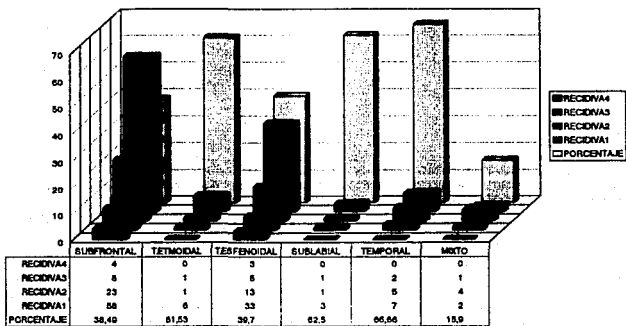


FIG. 11

del área operatoria facilitando, en cierta medida, la exéresis radical. Contrario a lo anterior cabría mencionar que el área quirúrgica, como se expuso al inicio de la presente tesis, es neuroanatómicamente compleja y no siempre es factible la disección de la pseudocápsula de estructuras tales como las carótidas, el receso anterior del tercer ventrículo, nervio óptico, piso sellar o de la pared del seno cavernoso. Por lo cual, es necesario revalorar esta vía de abordaje. (Gráf. 10)

El acceso transesfenoidal es quizá, la vía más estudiada en la literatura neuroquirúrgica, debido a que se considera la de elección para microadenomas y macroadenomas de clasificación G III B-C de la escala neuroradiológica de Hardy Vezina Wilson. En nuestra serie, se encontró que hubo un total de recidivas de 54 con un porcentaje del 39.7% correspondiendo a la primera vez 33 pacientes con un 24% porcentaje similar al reportado en otras series el cual va del 22%-71% (32,83,243,78) y para la recurrencia por segunda en nuestra serie fue de 13 pacientes con el 8.5% encontrándose en la literatura un porcentaje muy similar del 8.9% (32,303). Mientras que nosotros encontramos recurrencias por tercer y cuarta vez; no hay reportes similares en la literatura correspondiendo a 8 de nuestros

pacientes para un 5.8%.

En los otros abordajes empleados hubo igualmente recidivas que porcentualmente son mas importantes ya que para el transetmoidal fue de 61.53%, sublabial 62.5% y temporal para el 66%, exceptuando al mixto el cual sólo fue del 15.9%. (Figura 11.)

Es de comentar que estos abordajes son infrecuentes. Actualmente en desuso y que dan una dificultad técnica superior. De ahí los resultados documentados.

ACCESO QUIRÚRGICO Y MORTALIDAD.

En la presente serie se documentó una mortalidad global de 6 pacientes que corresponde al 1.44% global, distribuída según la vía de acceso quirúrgica resulta para el subfrontal un total de 3 pacientes con un porcentaje de 1.23% pudiéndose comparar con la literatura reciente sobre el mismo tema encontramos una mortalidad postoperatoria del 11,71% y global del 50,43%

EXPERIENCIA QUIRURGICA EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS EN EL INNN MVS ACCESO QUIRURGICO Y MORTALIDAD

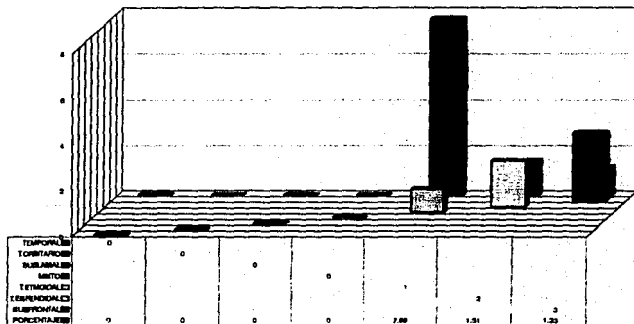


FIG. 12

(301)

La mortalidad para la vía transesfenoidal fue de 1.47%, con una frecuencia de 2 pacientes comparativamente a otras series, las cuales varían de 0.8% - 5.5% (32, 303).

La mortalidad para el acceso transetmoidal fue del 7.6%, relativamente alta en comparación con el total de cirugías realizadas, ya que estos fue de 13. Y para los otros tipos de abordaje no hubo mortalidad, pudiéndose observar en la Gráfica 12.

APOPLEJÍA PITUITARIA Y ACCESO QUIRÚRGICO

La apoplejía pituitaria es una entidad clínica bien reconocida, caracterizada por un sangrado tumoral probablemente más común que reconocido clínicamente caracterizado por pérdida visual súbita, con instalación de un Síndrome Quiasmático, parálisis de nervios oculomotores y

EXPERIENCIA QUIRURGICA EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS EN EL INNN MVS

ACCESO QUIRURGICO Y COMPLICACIONES

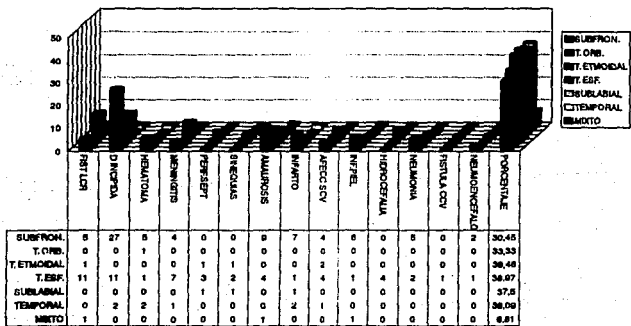


FIG.9

**EXPERIENCIA QUIRURGICA EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS EN EL
INNN MVS
INCIDENCIA DE COMPLICACIONES POST QUIRURGICAS**

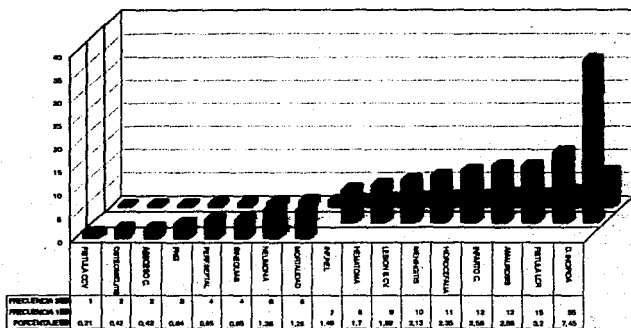


FIG. 10

cefalea súbita. Históricamente se ha reconocido que la vía de acceso a esta patología debe ser una emergencia neuroquirúrgica por la posibilidad de un colapso neuroendócrino y a través de una acceso transeptoefenoidal, motivo por el cual nos interesó ver esta relación.

Se encontró que de los 14 pacientes diagnosticados clínicamente y por neuroimagen como apoplejía pituitaria, se pudo establecer que esta patología representa el 3.46% y se intervinieron quirúrgicamente 9 pacientes (64.28%) por vía subfrontal. Tres pacientes por vía transeptoefenoidal (21.42%) y por vías etmoidal y temporal 1 paciente, con el 7.14% respectivamente. Cada uno sin lograr establecer los criterios por los cuales se les intervino quirúrgicamente en esta forma. (Gráfica 13.) (214,297,303)

TIPO HISTOLÓGICO DE ADENOMAS

Se tomaron los registros directos del Servicio de Neuropatología y se confirmaron con la hoja de reporte oficial de Patología en el expediente clínico.

EXPERIENCIA QUIRURGICA EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS EN EL INNN MVS

APOPLEJIA PITUITARIA Y ACCESO QUIRURGICO

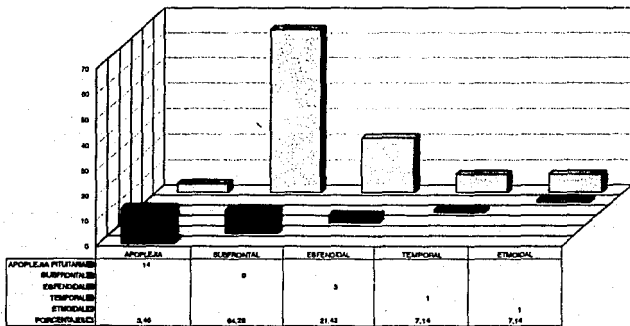


FIG. 13

Aunque este tipo de clasificación ha pasado a segundo término por los avances recientes en el estudio integral de los pacientes con adenomas basados en los hallazgos hormonales por radioinmunoanálisis, inmunohistoquímica con antisueros específicos y variados, así como el complemento con microscopía electrónica. Estas técnicas recientemente se implementaron en el Instituto y aún no son completas. Por tal motivo, escogimos a la técnica tradicional descrita a finales del siglo pasado, la cual consiste en su afinidad tintorial de las células por los colorantes hematoxilina eosina y su apreciación a la microscopía de luz.

Encontramos que 194 adenomas correspondieron al tipo cromóforo con el 48.01% pudiendo estar de acuerdo con lo publicado por Rasmussen en 1933, cuando encontró una frecuencia del 50% para estos tumores (233). Para los acidófilos correspondió un total de 130 adenomas con el 32.17% en la literatura del 40% y, finalmente, para los basófilos correspondieron 80 adenomas con una frecuencia de 19.8%, reportándose en la literatura el 10% (233). Gráfica 14.

**EXPERIENCIA QUIRURGICA EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS EN EL
INN MVS
TIPO HISTOLOGICO DE ADENOMAS**

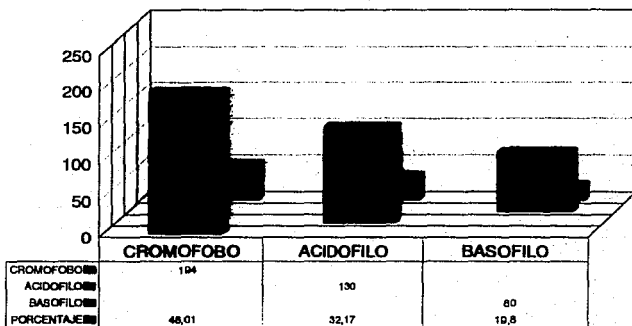


FIG. 14

PATRÓN HORMONAL SEGÚN EL TIPO HISTOLÓGICO

Adenomas Cromófobos. Estos adenomas presentaron un patrón mixto de hormonas. No hubo para ningún tipo histológico un predominio hormonal único, siempre fue de dos ó más hormonas. En el caso que nos ocupa, hubo porcentualmente mayor frecuencia de elevación de estrógenos, con el 62.5% seguido en frecuencia decreciente la progesterona, testosterona, cortisol, hormonas tiroideas, prolactina, hormona de crecimiento y finalmente ACTH. Se pueden observar estas relaciones en la Gráfica 15.

En la Gráfica No. 16 se muestra la frecuencia y porcentajes del predominio hormonal mixta en este tipo de adenomas, y en la Gráfica No. 21 se muestra la frecuencia de estos adenomas en los tumores no secretores la cual fue del 54.4%; estando muy por arriba de lo reportado en la literatura del alrededor del 25% (65, 303) .

Adenomas Acidófilos. El patrón hormonal en este tipo histológico de tumores se analiza en la Gráfica No. 17, en la cual mostramos que la mayor frecuencia porcentual está dada para la hormona del crecimiento, seguidas de el perfil tiroideo y de la ACTH.

EXPERIENCIA QUIRURGICA EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS EN EL INNN MVS

PATRON HORMONAL EN ADENOMAS CROMOFOBOS

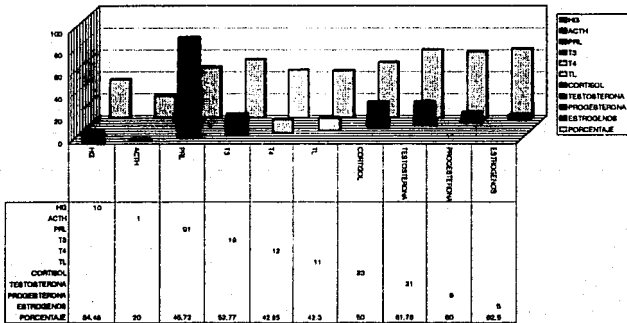


FIG. 15

EXPERIENCIA QUIRURGICA EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS EN EL INNN MVS

ADENOMAS CROMOFOBOS DE SECRECION HORMONAL MIXTA

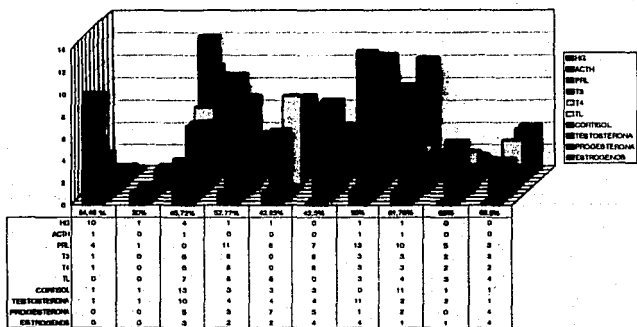


FIG. 16

EXPERIENCIA QUIRURGICA EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS EN EL INNN MVS

PATRON HORMONAL EN ADENOMAS ACIDOFILOS

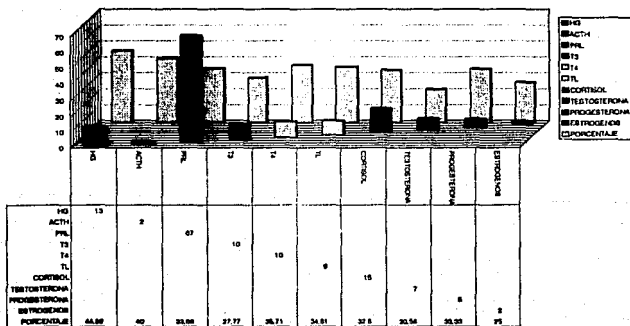


FIG. 17

EXPERIENCIA QUIRURGICA EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS EN EL INNN MVS

ADENOMAS ACIDOFILOS DE SECRECION HORMONAL MIXTA

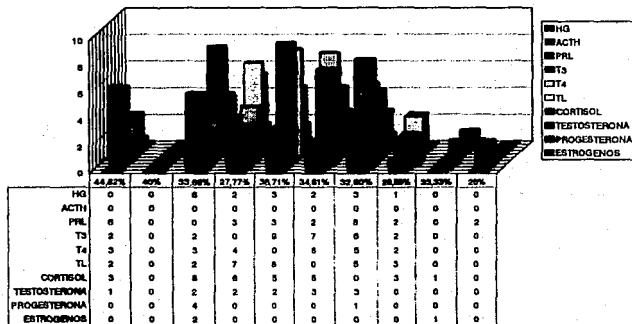


FIG. 18

Como se mencionó anteriormente, este tipo de tumor también presentó secreción plurihormonal, la cual se grafica en la número 18. Se puede realizar comparación entre los dos grupos histológicos, encontrando que hay cierta tendencia a elevación en un grupo de ciertas hormonas y en el otro de otras que aún que no representan diferencias estadísticas significativas; como hicieron pensar, a principios de siglo, de la asociación entre tipo histológico y secreción hormonal ; ya comentado al inicio de este texto.

Adenomas Basófilos. En este tipo de tumor la distribución de la frecuencia hormonal es más uniforme e igualmente corresponde a plurihormonales graficados en la número 19. Aquí se puede observar que el promedio porcentual es de alrededor del 20% con un pico sólo en la hormona ACTH de 40%.

La secreción hormonal mixta se documenta en la Gráfica 20, la cual no cambia significativamente en comparación con las predecesoras en su tipo. Se encontró, por otra parte, que este tipo histológico representa el 19.11% de los tumores no secretores; elevado en relación a lo reportado por Rasmussen, lo cual fue del 10% .(128, 303)

No encontramos relación entre el tipo histológico y el pico de edad

EXPERIENCIA QUIRURGICA EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS EN EL INN MVS PATRON HORMONAL EN ADENOMAS BASOFILOS

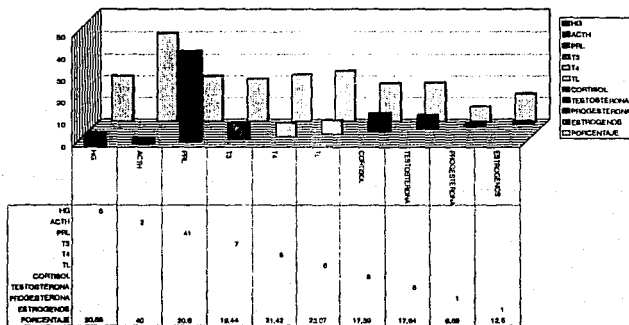


FIG. 19

EXPERIENCIA QUIRURGICA EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS EN EL
 INNN MVS
 ADENOMAS BASOFILOS DE SECRECION HORMONAL MIXTA

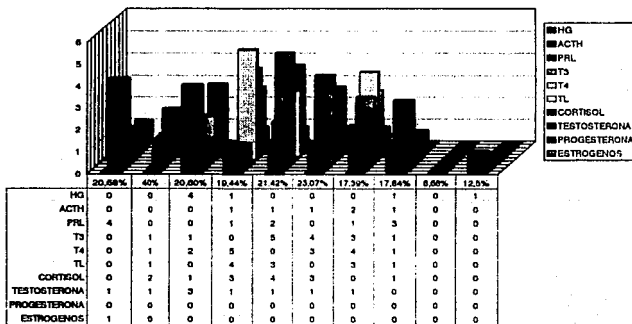


FIG. 20

EXPERIENCIA QUIRURGICA EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS EN EL INNN MVS

PATRON HISTOLOGICO Y TIPO DE ADENOMA SECRETOR O NO SECRETOR

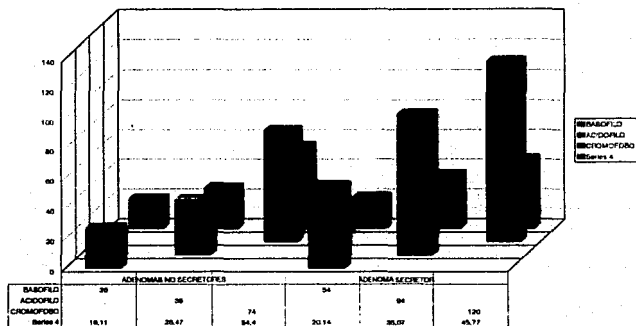


FIG. 21

estando de acuerdo con lo publicado con Zulch en 1965 quien encontró todo tipo histológico sin predominio etéreo. (303)

CURA BIOLÓGICA VERSUS CURA ANATÓMICA

El término cura biológica se acuñó recientemente para referirse al proceso de restablecimiento del patrón hormonal normal después de la intervención quirúrgica, encontrando en nuestra serie a 91 pacientes que llenaron los criterios representando al 22,52% en forma global, que al compararlo con los reportes en la literatura está ligeramente por debajo de lo reportado, siendo estos de entre el 25-75% con índice de recurrencia a 5 años del 21% (246,303). En nuestra serie no pudimos determinar la recurrencia.

El término cura anatómica se acuñó por la dificultad existente entre el reporte postoperatorio y las imágenes del postoperatorio, ya que estas se alteran por el procedimiento mismo y la colocación de materiales procoagulantes, además de la apreciación distinta del neuroradiólogo y del cirujano. Por tal motivo, surgió la inquietud de establecer parámetros radiológicos para establecer lo que sería tumor residual, recidivante o cambios postquirúrgicos por empaquetamiento, postulándose la realización de tomografías de control periódicas a los 30 días postoperatorios, 3 y 12 meses, estableciendo comparación objetiva de los mismos se pudo establecer un

criterio uniforme de cura anatómica, recidiva o tumor residual y ayuda, además para decidir si va a tomar la radioterapia o reintervención el paciente.

(248,303)

En nuestro estudio fue imposible el acceso a estos estudios ya por no disponibilidad en el archivo radiográfico o por que el paciente no contaba con estos, por lo que tomamos como referencia estudios de control postoperatorio dentro de parámetros normales a 2 años de postoperatorio y sin evidencia clínica de recidiva tumoral, encontrando que hubo 121 pacientes con estos criterios que representan el 29.95% del total. Gráfica 22.

CORRELACIÓN ENTRE ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN Y RECIDIVAS

Con la presente comparación se pretende demostrar que el estudio de neuroimagen puede tener relación con las recidivas desde el punto de vista en que el cirujano planea en base a estas imágenes su intervención quirúrgica

EXPERIENCIA QUIRURGICA EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS EN EL
INNN MVS
CURA BIOLOGICA VS CURA ANATOMICA

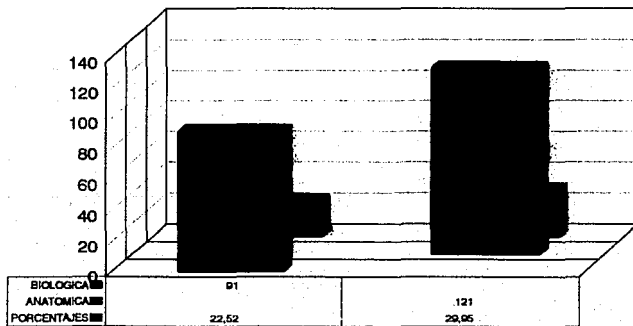


FIG. 22

y por consiguiente, la exéresis encaminada a ser radical y en los lugares más difíciles. Es así entonces, que la angiografía es quien más alta frecuencia tiene de recidivas, ya sea por que es el estudio solicitado como alternativa para el diagnóstico diferencial con patología vascular y no es concluyente en cuanto a diagnóstico etiológico. Tiene un porcentaje de 19.65%.

El estudio que resultó con menor incidencia fue la resonancia magnética en forma independiente con el 14.67% y por consiguiente, la tomografía fue la más afectada. Posiblemente por ser el estudio de elección con el 30.84% y la asociación de estudios mostró tendencia sesgada de igual forma por lo cual no resulta concluyente. Gráfica 23

EXÉRESIS PARCIAL , DESERCIÓN HOSPITALARIA Y RECURRENCIAS

La exéresis parcial se tomó de la nota postoperatoria por apreciación del cirujano. Más no fue factible la confirmación radiológica de los mismos, sólo

**EXPERIENCIA QUIRURGICA EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS EN EL
INN MVS
CORRELACION ENTRE ESTUDIOS DE IMAGEN Y RECIDIVAS**

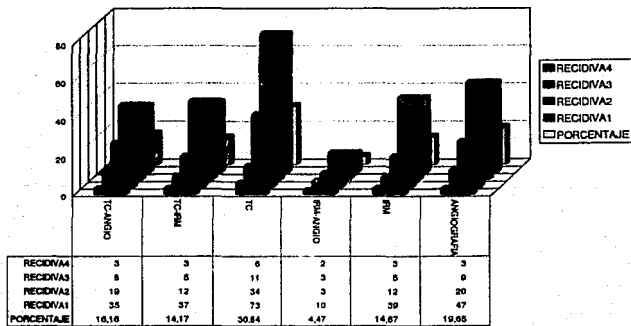


FIG. 23

tenemos la aproximación del cirujano, debiéndose resaltar que la mayoría de las veces es debida a problemas técnicos durante la cirugía que impiden la resección completa del tumor, ya que hasta en un 40% según la serie de la Clínica Mayo, la duramadre se encuentra infiltrada por la neoplasia y con adherencias firmes a estructuras importantes. Este porcentaje correspondió al 41.58%, lo cual está relacionado con lo comentado anteriormente y probablemente tenga relación con el 35% de las recurrencias acumuladas no siendo factible su confirmación en la base de datos.

La deserción hospitalaria fue del 32.67% tomándose como tal el no acudir por dos años a la institución después de su última consulta no teniendo forma de saber que ocurrió con el paciente si falleció o cambio de institución siendo este un dato importante para valorar los resultados quirúrgicos y su calidad de vida del paciente. Estos datos se encuentran en la Gráfica 24.

EXPERIENCIA QUIRURGICA EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS EN EL INNN MVS

TOTAL DE RECURRENCIAS DESERCIÓN HOSPITALARIA Y EXERESIS PARCIAL

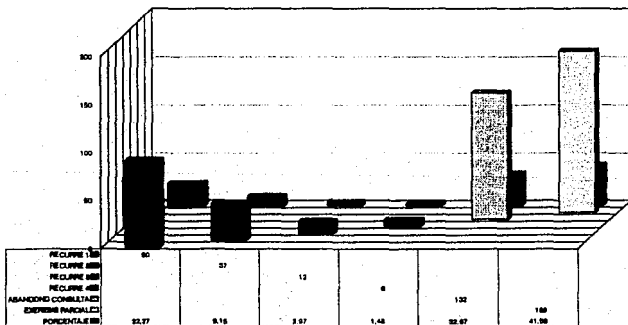


FIG. 24

TERAPIA COADYUVANTE

Se pudo determinar que 208 pacientes que representan el 51.48% de los pacientes recibió radioterapia como medio adicional de control de los adenomas sin poderse establecer con exactitud si estos pacientes tuvieron efectos benéficos de detención del crecimiento tumoral, regularización en el perfil hormonal o efectos secundarios propios de este tratamiento como la radionecrosis global o focal del nervio óptico, lóbulos temporales, etc.

En los pacientes en quienes se utilizó la única forma de tratamiento médico fueron 80 a quienes se les administró bromocriptina y en quienes está documentado en tesis de postgrado previas los efectos sobre la reducción tumoral y los cambios histopatológicos de los tumores bajo su efecto más no hay documentación de la tolerancia al tratamiento y de medicaciones alteranativas ni puesta al día con nuevos fármacos alternativos no sólo para los prolactinomas sin para los tumores productores de HG, y ACTH. Gráfica

EXPERIENCIA QUIRURGICA EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS EN EL
INNN MVS
TERAPIA COADYUVANTE

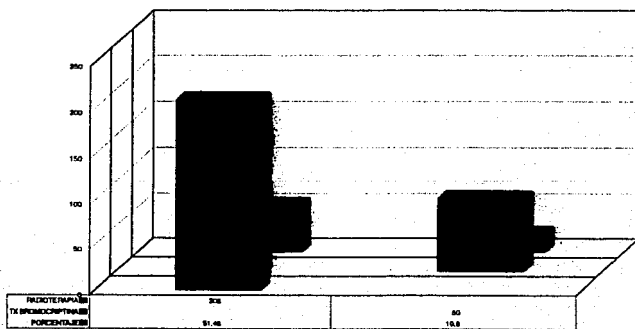


FIG. 25

RESULTADOS

El presente estudio de revisión nos hace caer en la cuenta de lo difícil y variado de la patología sellar, así como de las manifestaciones clínicas predominantes en los pacientes con adenomas hipofisarios, el grupo etéreo predominante los métodos diagnósticos con los cuales contamos y la falta de aplicación de la clasificación del tamaño tumoral en nuestros pacientes que hace en gran forma comprender la elección del acceso quirúrgico, la resección parcial y la recurrencia de los mismos confirmando una vez más que el estudio de elección es la IRM ya que da información completa del entorno hipofisario y su invasividad.

En los accesos quirúrgicos pudimos confirmar que hay vías de acceso que ya no son útiles y en cambio la utilidad y vigencia de otras en las cuales hay que poner mas énfasis para mejorar la técnica de disección y recurrir a nueva tecnología para lograr mejores resultados como es el uso del Yag Laser, cucharillas de Hardy maleables, inyecciones subaracnoideas de solución salina para hacer que el diafragma sellar descienda con facilidad y de esta forma lograr exéresis aún más radicales que las logradas hasta la fecha para lograr

disminuir el porcentaje de recidivas que si bien o dista mucho de lo reportado en la literatura mundial para la vía TSE si estamos por arriba de estos. En cuanto a la vía transcraneal deberá insistirse en la disección cuidadosa para lograr desprender la pseudocápsula lo mayor posible de las estructuras adyacentes sin dejar mayor déficit neurológico que el ya existente teniendo en cuenta que el fin de la cirugía es mejorar el deficit ya existente y evitar que este progrese con una cirugía más radical; ya que en la literatura se hace referencia exclusivamente a la serie finlandesa la cual esta muy por abajo de nuestra serie. (301)

Las complicaciones neuroquirúrgicas no distan de las publicadas en otras series e incluso estamos en algunas de ellas por abajo de estas pudiéndose mejorar aún más con esmero la técnica evitaremos esas complicaciones .

En cuanto a la valoración preoperatoria es fundamental implementar la valoración hormonal completa con nuevas técnicas de inmunoistoquímica para TRH, ACTH, FSH, Somatomedina C y subunidades alfa que en conjunto con un neuroendocrinólogo poder realizar un diagnóstico preciso de disfunción uni o pluri hormonal, básico para la clasificación inmunohistopatológica actual

la cual deberá de mejorarse en el procesamiento más refinado de técnicas aún no empleadas en nuestra institución para que en conjunto podamos dar un acercamiento diagnóstico al paciente y consecuentemente ofrecer otras técnicas de tratamiento como lo son el tratamiento médico en el cual únicamente estamos empleando la bromocriptina cuando hay en la actualidad nuevos y potentes medicamentos que mejoran el pronóstico y calidad de vida del paciente.

En cuanto al tratamiento coadyuvante sólo estamos empleando la radioterapia a dosis internacionalmente establecidas pero con un seguimiento inapropiado en donde no podemos determinar los efectos benéficos de esta técnica ni de los secundarios indeseables .

Por otra parte se deberán abrir nuevos campos a otro tipo de tratamientos de actualidad como lo son la braquiterapia, la quimioterapia y la criocirugía estereotáxica para tumores bien definidos pudiendo ensanchar los conocimientos sobre la biología y comportamiento de estos tumores .

DISCUSIÓN

Como se pudo apreciar durante la evolución de la presente tesis, no estamos haciendo las cosas mal pero nos falta complementar en forma integral e interdisciplinaria el manejo de los adenomas de hipófisis entre los diferentes servicios en los que se debe participar integralmente el clínico, el químico con sus técnicas de inmunoensayo, el patólogo con sus técnicas de inmunohistoquímica completas un neuroendocrinólogo, el neurorradiólogo con reporte de adenomas con la clasificación aceptada internacionalmente, el neurocirujano y por último el neuroncólogo para que de esta forma se mejore lo que se está haciendo y ponerse en competitividad mundial. Por lo anterior, se sugiere la creación de la clínica de adenomas.

CONCLUSIONES.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo de revisión nos permitieron conocer la complejidad que hay en el manejo adecuado de los pacientes con adenomas de hipófisis por lo cual sugerimos la creación de una clínica que se encargue en forma interdisciplinaria del manejo integral de estos pacientes.

Pudimos establecer que los pacientes con adenomas de hipófisis evolucionan crónicamente en el postoperatorio ya sea por la recidiva tumoral, la persistencia hormonal anormal en sus perfiles hormonales de control que ameritan un tratamiento farmacológico adicional individual y con sustancias alternativas para su control , o de la valoración de otro tipo de tratamiento como la radioterapia , braquiterapia o reintervención quirúrgica.

Se estableció que los pacientes operados por vía transepto esfenoidal tienen una evolución similar a la reportada en la literatura con la salvedad que en las series publicadas no hay referencia a las recurrencias por tercera o cuarta vez.

Nos dimos cuenta que los pacientes necesitan una valoración hormonal

mas estricta y completa posiblemente asesorados por un neuroendocrinólogo para lograr diagnósticos hormonales mas finos y precisos para ofrecer mejores planes terapéuticos individuales a cada caso.

Es necesario que se implementen adecuadamente las técnicas ya existentes de histopatología para que nuestras series se puedan publicar con competitividad a nivel mundial

Se establece así mismo que es necesaria la adquisición de material neuroquirúrgico de avanzada para el mejor resultado postoperatorio del porcentaje de resección, así como el refinamiento de las técnicas quirúrgicas empleadas.

Se estableció que los estudios de neuroimagen útiles en el diagnóstico y evolución del paciente son las radiografías de cráneo , la resonancia magnética nuclear y la tomografía computada

Se concluye que los estudios de neuroimagen útiles en el control de la evolución postoperatoria de estos pacientes se deberán realizar a intervalos de tiempo específicos de 30 días, tres meses y doce meses respectivamente para hacer una valoración real de tumor recidual , recidiva tumoral o cambios postquirúrgicos en pacientes con adenomas no secretores.

Es necesario la clasificación neuroradiológica de los adenomas de hipófisis con la propuesta por Hardy Vezina y modificada por Wilson, para hablar en un idioma universal, y anexarla al expediente clínico.

Es necesario un seguimiento de los pacientes por trabajo social para detectar su calidad de vida , si hubo fallecimiento extrahospitalario o deserción por fallas en el tratamiento aplicado.

La mortalidad que encontramos en la serie es ligeramente superior a la reportada por las series mas recientes para la vía transepto esfenoidal , mientras que para la transcraneal es concordante con lo publicado por otros autores.

Por último, las complicaciones postquirúrgicas están dentro de lo esperado no siendo ninguna de ellas de causa fatal en el presente estudio y comparativamene iguales a las reportadas en la literatura sobre este tema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abboud C.F.: Clinical endocrinological approach to hypothalamic pituitary disease. *J Neurosurg.* 51:271-91, 1979
2. Abe-M; Tabuchi-K; Fujii-K; Oda-K; Ishimoto-S.: Myopathy in acromegaly. Report of two cases. *BRAIN-NERVE.* 42/10 (923-927) 1990
3. Abrams-GM; Valiquette-G. Neuroendocrinology: Clinical and experimental. *CURR-OPIN-NEUROL-NEUROSURG.* 3/3 (412-417) 1990
4. Abrams-R; Van-Vyve-M; Willems-PJ; Neetens-I; Van-Der-Auwera-B; Van-Den-Ende-E; Van-De-Kelft-E; Beckers-A; Van-Marck-E; Martin-J-J.: The association of astrocytoma and pituitary adenoma in a patient with alcaptonuria. *J-NEUROL-SCI.* 108/1 (32-34) 1992
5. Alberti-VN; Takita-LC; De-Mesquita-MIS; Percario-S; Maciel-RMB.: Immunohistochemical demonstration of insulin-like growth factor I (IGF-1) in normal and pathological human pituitary glands. *PATH-RES-PRACT.* 187/5 (541-542) 1991
6. Alexander-JM; Biller-BMK; Bikkal-H; Zervas-NT; Arnold-A; Klibanski-A.: Clinically nonfunctioning pituitary tumors are monoclonal in origin. *J-CLIN-INVEST.* 86/1 (336-340) 1990
7. Alexander-JM; Jameson-JL; Bikkal-HA; Schwall-RH; Klibanski-A.: The effects of activin on follicle-stimulating hormone secretion and biosynthesis in human glycoprotein hormone-producing pituitary adenomas. *J-CLIN-ENDOCRINOL-METAB.* 72/6 (1261-1267) 1991
8. Armstrong-MR; Douek-M; Schellinger-D; Patronas-NJ.: Regression of pituitary macroadenoma after pituitary apoplexy: CT and MR studies. *J-COMPUT-ASSISTED-TOMOGRAPHY.* 15/5 (832-834) 1991
9. Asa-SL.: In vitro studies of human pituitary adenomas. *PATH-RES-PRACT.* 183/5 (561-564) 1988

10. Asa-SL.: The role of hypothalamic hormones in the pathogenesis of pituitary adenomas. *PATH-RES-PRACT.* 187/5 (581-583) 1991
11. Asa-SL; Gerrie-BM; Kovacs-K; Horvath-E; Singer-W; Killinger-DW; Smyth-HS.: Structure-function correlations of human pituitary gonadotroph adenomas in vitro. *LAB-INVEST.* 58/4 (403-410) 1988
12. Assadian-H; Shimatsu-A; Koshiyama-H; Hattori-N; Ishikawa-Y; Tanoh-T; Imura-H.: Secretion of alpha and TSH-beta subunits in patients with acromegaly: an in vivo study. *ACTA-ENDOCRINOL.* 122/6 (729-734) 1990
13. Asscheman-H; Gooren-LJG; Assies-J; Smits-JPH; De-Slegte-R.: Prolactin levels and pituitary enlargement in hormone-treated male-to-female transsexuals. *CLIN-ENDOCRINOL.* 28/6 (583-588) 1988
14. Barrow, D. L., Tindal, G. T., Kovacs, K., et al.: Clinical and pathological effects of bromocriptine on prolactin-secreting and other pituitary tumours. *J. Neurosurg.*, 60:1, 1984.
15. Barrow, D.L., Spector, R. H., Takei, Y. y Tindal, G.T.: Symtomatic Rathke's cleft cysts located entirely in the suprasellar region: Review of diagnosis, management and pathogenesis. *Neurosurgery*, 16:766, 1985.
16. Barrow, D.L. et al. Sintomatic Rathke's cleft cyst located entirely in the suprasellar region: Review of diagnosis management and pathogenesys. *Neurosurgery*, 16:766 1985
17. Baskin, D.S., and Wilson, C.B.: Transsphenoidal treatment of nonneoplastic intrasellar cysts: A report of 38 cases. *J. Neurosurg.*, 60:8, 1984.
18. Baskin, D. S. and Wilson: Transsphenoidal treatment of nonneoplastic intrasellar cysts: A report of 38 cases. *J. Neurosurg.* 60:8, 1984.
19. Bassetti-M; Brina-M; Spada-A; Giannattasio-G.: Somatomammotrophic cells in GH-secreting and PRL-secreting human pituitary adenomas. *J-ENDOCRINOL-INVEST.* 12/10 (705-712) 1989
20. Beckers-A; Courtoy-R; Stevenaert-A; Boniver-J; Closset-J; Frankenne-F; Reznik-M; Hennen-G.: Mammomatotropes in human pituitary adenomas as revealed by electron microscopic double gold immunostaining method. *ACTA-ENDOCRINOL.* 118/4 (503-512) 1988

21. Behncken-A; Saeger-W.: Lectin bindings in pituitary adenomas and normal pituitaries. PATH-RES-PRACT. 187/5 (629-631) 1991
22. Benlot-C; Pagesy-P; Peillon-F; Joubert-Bression-D. Growth hormone-releasing hormone and somatostatin in normal and tumoral human pituitaries. PEPTIDES. 12/5 (945-950) 1991
23. Bennet-WM; Hill-SF; Ghatel-MA; Bloom-SR.: Galanin in the normal human pituitary and brain and in pituitary adenomas. J-ENDOCRINOL. 130/3 (463-467) 1991
24. Berg-KK; Scheithauer-BW; Felix-I; Kovacs-K; Horvath-E; Klee-GG; Laws-ER Jr; Ciric-I; Post-KD.: Pituitary adenomas that produce adrenocorticotrophic hormone and alpha -subunit: Clinicopathological, immunohistochemical, ultrastructural, and immunoelectron microscopic studies in nine cases. NEUROSURGERY. 26/3 (397-403) 1990
25. Birmingham-J; Haenel-LC.: Hyperthyroidism with an FSH- and TSH-secreting pituitary adenoma. J-AM-OSTEOPATH-ASSOC. 89/12 (1560-1566) 1989
26. Besser, G.;, Wass, J.A.H., and Thorner, M. O.: Bromocriptine in the medical management of acromegaly. Adv. Bochem. Psychopharmacol., 23: 191, 1980.
27. Bevan-JS; Asa-SL; Rossi-ML; Esiri-MM; Adams-CBT; Burke-CW.: Intracellular gangliocytoma containing gastrin and growth hormone-releasing hormone associated with a growth hormone-secreting pituitary adenoma. CLIN-ENDOCRINOL. 30/3 (213-224) 1989
28. Bevan-JS; Burke-CW; Esiri-MM; Adams-CBT; Ballabio-M; Nissim-M; Faglia-Gof.: Studies two thyrotrophin-secreting pituitary adenomas: Evidence for dopamine receptor deficiency. CLIN-ENDOCRINOL. 31/1 (59-70) 1989
29. Bhide-SV; Ammigan-N; Nair-UJ; Lalitha-VS.: Carcinogenicity studies of tobacco extract in vitamin A-deficient Sprague-Dawley rats. CANCER-RES. 51/11 (3018-3023) 1991
30. Bianconcini-G; Gobbi-F. The primary Empty Sella Syndrome (ESS). Clinical report of 20 cases. MINERVA-MED. 81/5 (355-362) 1990
31. Biemond-P; De-Jong-FH; Lamberts-SWJ.: Continuous dexamethasone infusion for seven hours in patients with the Cushing Syndrome. A

superior differential diagnostic test. ANN-INTERN-MED. 112/10 (738-742) 1990

32. Black PMcL, Zervas N, Candia GL. Incidence and management of complications of transsphenoidal operation for pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 1987;20:920-924.
33. Bloom, H.J.G.: Radiotherapy of pituitary tumors. In Jenkins, J.S., ed.: *Pituitary Tumors*. New York, Appleton-Century-Crofts, 1973.
34. Bloom, H.J.G.: Recent concepts in the conservative treatment of intracranial tumours in children. *Acta Neurochir.*, 50:103, 1979.
35. Bloom, H.J.G.: Recent concepts in the conservative treatment of intracranial tumours in children. *Acta Neurochir*, 50:103, 1979
36. Boeher-Schwarz-HG; Hey-O; Higer-HP; Perneczky-A.: Intracellular cysticercosis mimicking a pituitary adenoma. *BR-J-NEUROSURG*. 5/4 (405-407) 1991
37. Boggan, J.E., Tyrrell, J.B., and Wilson, C.B.: Transsphenoidal microsurgical management of Cushing's disease. Report of 100 cases. *J. Neurosurg.*, 59:195, 1983.
38. Boggan, J.E. et al : Transsphenoidal microsurgical management of Cushing's disease. Report of 100 cases. *JNeurosurg*. 59:195, 1983
39. Boyages-S; Halpern-J-P; Maberly-GF; Eastman-CJ; Carr-P; Dezhong-Y; Chuan-Yi-Y; Chenen-J.: Effects of protracted hypothyroidism on pituitary function and structure in endemic cretinism. *CLIN-ENDOCRINOL*. 30/1 (1-12) 1989
40. Brigell-MG; Goodwin-JA; Lorange-R.: Saccadic latency as a measure of afferent visual conduction. *INVEST-OPHTHALMOL-VISUAL-SCI*. 29/8 (1331-1338) 1988
41. Buchfelder-M; Brockmeier-S; Fahlbusch-R; Honegger-J; Pichl-J; Manzi-M.: Recurrence following transsphenoidal surgery for acromegaly. *HORM-RES*. 35/3-4 (113-118) 1991
42. Burnett-CM; Goldenthal-El.: Multigeneration reproduction and carcinogenicity studies in Sprague-Dawley rats exposed topically to oxidative hair-colouring formulations containing p-phenylenediamine and other aromatic amines. *FOOD-CHEM-TOXICOL*. 26/5 (467-474) 1988

43. Bynke-H; Bynke-G.: Atrophy of myelinated retinal nerve fibres following pituitary surgery. Report of a case. *NEURO-OPHTHALMOLOGY*. 9/3 (179-185) 1989
44. Caccamo-D; Herman-MM; Urich-H; Rubinstein-LJ.: Focal neuronal gigantism and cerebral cortical thickening after therapeutic irradiation of the central nervous system. *ARCH-PATHOL-LAB-MED*. 113/8 (880-885) 1989
45. Cannavo-S; De-Natale-R; Princi-P; Li-Calzi-L; Aragona-A; Trimarchi-F.: Effectiveness of computer-assisted perimetry in the diagnosis of pituitary adenomas. *CLIN-ENDOCRINOL*. 31/6 (673-678) 1989
46. Casotto-A; Buoncristiani-P; Castrioto-C; Cenci-N; Ciorba-E; Magarini-G; Massini-E; Nasoni-G; Orvieto-P.: Cerebral aneurysm in association with pituitary adenoma. *RIV-NEUROBIOL*. 18/4 (153-157) 1989
47. Chakeres-DW; Curtin-A; Ford-G.: Magnetic resonance imaging of pituitary and parasellar abnormalities. *RADIOL-CLIN-NORTH-AM*. 27/2 (265-281) 1989
48. Chatani-F; Yamamoto-KI; Shikata-M; Kuzuna-S; Miyajima-H; Chiba-S.: Toxicity of TAP-144-SR and TAP-144 after repeated administrations and carcinogenicity of TAP-144 in animals. *JPN-PHARMACOL-THER*. 18/SUPPL. 3 (575-588) 1990
49. Chernavsky-AC; Szijan-I; Burdman-JA.. mRNA hybridization with cytoplasmic preparations from the rat anterior pituitary gland and from human pituitary adenomas. *NEUROENDOCRINOL-LETT*. 12/3 (171-176) 1990
50. Ciric IS, Tarkington, J. Transsphenoidal microsurgery. *Surg Neurol*. 1974;2:207-212.
51. Clemmons, D.R., Van Wyk, J.F., Evans, R.A., et al.: Optic gliomas in children. *Neurology*, 14:83, 1979
52. Clemmons et al: Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin-C. *N. Engl. J. Med*, 301:1138, 1979
53. Coates-PJ; Doniach-I; Wells-C; Hale-AC; Rees-LH; Besser-GM.: Peptides related to alpha -melanocyte-stimulating hormone are commonly produced by human pituitary corticotroph adenomas: No relationship with pars intermedia origin. *J-ENDOCRINOL*. 120/3 (531-536) 1989

54. Comtois, R., Beauger, H., Somma, M., Serri, O., Aris-Jilwan, A., and Hardy, J.: The clinical and endocrine outcome to transphenoidal microsurgery of nonsecreting pituitary adenomas. *Cancer*, Vo. 68, 1991.
55. Convens-C; Verhelst-J; Abs-R; Struyf-N; Mahler-C.: Galactorrhea-amenorrhea as presenting syndrome of primary hypothyroidism. *TIJDSCR-GENEESKD*. 48/9 (679-683) 1992
56. Correa, J.N., and Lampe, I.: The radiation treatment of pituitary adenomas. *J. Neurosurg.*, 19:626, 1962.
57. Corrigan, D.F., Schaaf, M., Whaley, R.A., et al.: Selective venous sampling to differentiate ectopic ACTH secretion from pituitary Cushing's syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 296:861, 1977.
58. Crichton M, Christy NP, Damon A. Host factors in "chromophobe" adenoma of the anterior pituitary: a retrospective study of 464 patients. *Metabolism*. 1981;30:248-267.
59. Crosignani-PG; Mattei-AM; Severini-V; Cavioni-V; Maggioni-P; Testa-G.: Long-term effects of time, medical treatment and pregnancy in 176 hyperprolactinemic women. *EUR-J-OBSTET-GYNECOL-REPROD-BIOL*. 44/3 (175-180) 1992
60. Damjanovic-S; Micic-D; Popovic-V; Petakov-M; Kendereski-A; Sumarac-M; Manojlovic-D; Micic-J.: Follicle stimulating hormone-secreting pituitary adenoma: Inappropriate secretion and effect of pulsatile luteinizing hormone releasing hormone analogue (buserelin) administration. *J-ENDOCRINOL-INVEST*. 14/4 (299-304) 1991
61. Daniels-M; Newland-P; Dunn-J; Kendall-Taylor-P; White-MC.: Long-term effects of a gonadotrophin-releasing hormone agonist ([D-Ser(Bu(t))(6)]GnRH(1-9)nonapeptide-ethylamide) on gonadotrophin secretion from human pituitary gonadotroph cell adenomas in vitro. *J-ENDOCRINOL*. 118/3 (491-496) 1988
62. De-Souza-B; Brunetti-A; Fulham-MJ; Brooks-RA; DeMichele-D; Cook-P; Nieman-L; Doppman-JL; Oldfield-EH; Di-Chiro-G.: Pituitary microadenomas: A PET study. *RADIOLOGY*. 177/1 (39-44) 1990
63. Demura, R., Kubo, O., Demura, H., et al.: FSH and LH secreting pituitary adenoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 45:653, 1977.

64. Diaz-MC; Vegh-I; Afione-S; Ristori-A; Debeljuk-L.: GABA levels in the cerebrospinal fluid of patients with hyperprolactinemia. *NEUROENDOCRINOL-LETT.* 13/2 (89-94) 1991
65. Diehl-S; Weber-T; Harmeister-U; Saeger-W; Ludecke-DK.: Light microscopical morphometric classification of oncocytic and chromophobe pituitary adenomas. *EXP-CLIN-ENDOCRINOL.* 91/3 (341-349) 1988
66. Dietz-DD; Abdo-KM; Haseman-JK; Eustis-SL; Huff-JE.: Comparative toxicity and carcinogenicity studies of tetracycline and oxytetracycline in rats and mice. *FUNDAM-APPL-TOXICOL.* 17/2 (335-346) 1991
67. Domingue, J.N., and Wilson, C.B.: Pituitary abscesses: Report of seven cases and review of the literature. *J. Neurosurg.*, 46:601, 1977.
68. Eastman, R.C., Gorden, P., and Roth, J.: Conventional supervoltage irradiation is an effective treatment for acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48:931, 1979.
69. Emmanuel, I.G.: Symposium on pituitary tumours: Historical aspects of radiotherapy, present technique and results. *Clin. Radiol.*, 17:154, 1966.
70. Esiri MM, Adams, CBT, Burke C, et al. Pituitary adenomas: immunohistology and ultrastructural analysis of 118 tumors. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1983;62:1-14.
71. Faglia-G; Bazzoni-N; Spada-A; Arosio-M; Ambrosi-B; Spinelli-F; Sara-R; Bonino-C; Lunghi-F.: In vivo detection of somatostatin receptors in patients with functionless pituitary adenomas by means of a radiiodinated analog of somatostatin. *J-CLIN-ENDOCRINOL-METAB.* 73/4 (850-856) 1991
72. Falaschi-P; Rosa-M; Rocco-A; D'Urso-R; Proietti-A; Melis-GB.: Effect of ritanserin, specific 5HT-2 antagonist, on PRL secretion in normal subjects and in different hyperprolactinaemic conditions. *CLIN-ENDOCRINOL.* 34/6 (449-453) 1991
73. Fava-M; Guaraldi-GP; Borofsky-GL; Mastrogiacono.: Childhood's enuresis in the history of women with hyperprolactinemic amenorrhoea. *INT-J-PSYCHIATRY-MED.* 19/1 (41-46) 1989
74. Felix-I; Asa-SL; Kovacs-K; Horvath-E.: Changes in hormone production of a recurrent silent corticotroph adenoma of the pituitary: A histologic,

- immunohistochemical, ultrastructural, and tissue culture study. HUM-PATHOL. 22/7 (719-721) 1991
75. Flanagan-JG; Harding-GFA.: Multi-channel visual evoked potentials in early compressive lesions of the chiasm. DOC-OPHTHALMOL. 69/3 (271-281) 1988
76. Forget-H; Huot-C; Collu-R.: Control of phospholipid turnover and prolactin release in a dopamine-sensitive, prolactin-secreting rat pituitary adenoma and in two dopamine-resistant, prolactin-secreting rat pituitary tumors. J-NEUROENDOCRINOL. 2/6 (833-838) 1990
77. Fraioli-B.. Erratum: Hemorrhagic pituitary adenomas: Clinicopathological features and surgical treatment (Neurosurgery 27:741-748, 1990). NEUROSURGERY. 28/6 (929) 1991
78. Freidberg-SR.; Transsphenoidal pituitary surgery in the treatment of patients with Cushing's disease. UROL-CLIN-NORTH-AM. 16/3 (589-595) 1989
79. Friedman-RB; Oldfield-EH; Nieman-LK; Chrousos-GP; Doppman-JL; Cutler-GB Jr; Loriaux-DL.: Repeat transsphenoidal surgery for Cushing's disease. J-NEUROSURG. 71/4 (520-527) 1989
80. Fujiwara-S; Fujii-K; Nishio-S; Fukui-M.: Diagnosis and treatment of pituitary adenoma with adjacent carotid artery aneurysm. J-NEUROSURG-SCI. 35/1 (41-46) 1991
81. Galway-AB; Hsueh-AJW; Daneshdoost-L; Zhou-M-H; Pavlou-SN; Snyder-PJ.: Gonadotroph adenomas in men produce biologically active follicle-stimulating hormone. J-CLIN-ENDOCRINOL-METAB. 71/4 (907-912) 1990
82. Gandola-C.: Asymptomatic pituitary adenomas. ANN-INTERN-MED. 113/6 (482) 1990
83. Garcia-Garcia-J; Jimenez-Reina-L; Garcia-Luna-PP; Leal-Cerro-A; Astorgas-Jimenez-R; Garcia-Garcia-Revillo-J; Bernal-Valls-G.: In vitro short-term effects of SMS 201-995, bromocriptine and TRH on growth hormone cell morphology from human pituitary adenomas. HISTOL-HISTOPATHOLOGY. 4/2 (223-233) 1989
84. George, A.E.: Radiologic diagnosis of pituitary tumors. Semin. Reprod. Endocrinol., 2:47, 1984.

85. Giannattasio-G; Bassetti-M.: Human pituitary adenomas. Recent advances in morphological studies. J-ENDOCRINOL-INVEST. 13/5 (435-454) 1990
86. Giustina-A; Bossoni-S; Grazia-Buffoli-M; Ferrari-C; Pozzi-A; Scalvini-T; Schettino-M.: Effect of pretreatment with pyridostigmine on the thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in patients with Cushing's disease. HORM-METAB-RES. 24/5 (248-250) 1992
87. Glikson-M; Gil-Ad-I; Galun-E; Dresner-R; Zilberman-S; Halperin-Y; Okon-E-Laron-Z; Rubinow-A.: Acromegaly due to ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by a bronchial carcinoid tumour. Dynamic hormonal responses to various stimuli. ACTA-ENDOCRINOL. 125/4 (366-371) 1991
88. Glover-GW.: Hypophysectomy: The rhinologist's vanishing art. RHINOLOGY. 27/SUPPL. 9 (57-66) 1989.
89. Grino-M; Guillaume-V; Boudouresque-F; Margioris-AN; Grisoli-F; Jaquet-P; Olivier-C; Conte-Devolx-B.: Characterization of corticotropin-releasing hormone receptors on human pituitary corticotroph adenomas and their correlation with endogenous glucocorticoids. J-CLIN-ENDOCRINOL-METAB. 67/2 (279-283) 1988
90. Grisoli-F; Brue-Th; Graziani-N; Costa-R; Trouillas-J; Begou-D; Jaquet-Ph.: Enlarged adenectomy for enclosed prolactinomas: A preliminary study of 26 cases. ACTA-NEUROCHIR. 103/3-4 (92-98) 1990
91. Grochowicki-M; Vighetto-A; Berquet-S; Sassolas-G.: Contrast sensitivity function and pituitary adenoma: A study of 40 cases. BR-J-OPTHALMOL. 74/6 (358) 1990
92. Grossman-A.: What is the cause of Cushing's disease? CLIN-ENDOCRINOL. 36/5 (451-452) 1992
93. Guilhaume-B; Bertagna-X; Thomsen-M; Bricaire-C; Vila-Porcile-E; Olivier-L; Racadot-J; Derome-P; Laudat-M-H; Girard-F; Bricaire-H; Luton-J-P.: Transsphenoidal pituitary surgery for the treatment of Cushing's disease: Results in 64 patients and long term follow-up studies. J-CLIN-ENDOCRINOL-METAB. 66/5 (1056-1064) 1988
94. Guiraud-J-M; Sion-B; Faivre-J; Duval-J; Beuron-F; Brassier-G; Thieulant-M-L.: Human prolactin-producing pituitary adenomas in

- three-dimensional culture. IN-VITRO-CELL-DEV-BIOL. 27 1/3 (188-190) 1991
95. Hakuba-A; Tanaka-K; Suzuki-T; Nishimura-S.: A combined orbitozygomatic infratemporal epidural and subdural approach for lesions involving the entire cavernous sinus. J-NEUROSURG. 71/5 1 (699-704) 1989
96. Hardy, J., and Vezina, J.L.: Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasms.
97. Hayashi-H; Mercado-Asis-LB; Murayama-M; Yamakita-N; Yasuda-K; Miura-K.: Reduction of pituitary tumor size with clinical and biochemical improvement with bromocriptine in a normoprolactinemic Cushing's disease. ENDOCRINOL-JPN. 37/6 (875-882) 1990
98. Henderson WR: The pituitary adenomato: A follow-up study of the surgical results in 338 cases (Dr. Harvey Cushing's series). Br J Surg 26:811-921, 1939.
99. Herman-Bonert-VS; Braunstein-GD.: Gonadotropin secretory abnormalities. ENDOCRINOL-METAB-CLIN-NORTH-AM. 20/3 (519-538+vi) 1991
100. Hermus-A; Ross-H; Van-Liessum-P; Naber-A; Smals-A; Kloppenborg-P.: Hyperthyroidism due to inappropriate secretion of thyroid-stimulating hormone: Diagnosis and management. NETH-J-MED. 38/5 (193-198) 1991
101. Heshmati-HM; Turpin-G; Kujas-M; Lam-X; Van-Effenterre-R; Racadot-J; De-Gennes-JL.: The immunocytochemical heterogeneity of silent pituitary adenomas. ACTA-ENDOCRINOL. 118/4 (533-537) 1988
102. Hofland-LJ; Van-Koetsveld-PM; Van-Vroonhoven-CCJ; Stefanko-SZ; Lamberts-SWJ.: Heterogeneity of growth hormone (GH) release by individual pituitary adenoma cells from acromegalic patients, as determined by the reverse hemolytic plaque assay: Effects of SMS 201-995, GH-releasing hormone and thyrotropin-releasing hormone. J-CLIN-ENDOCRINOL-METAB. 68/3 (613-620) 1989
103. Hofland-LJ; Van-Koetsveld-PM; Verleun-TM; Lamberts-SWJ.: Glycoprotein hormone alpha-subunit and prolactin release by cultured pituitary adenoma cells from acromegalic patients: correlation with GH release. CLIN-ENDOCRINOL. 30/6 (601-611) 1989

104. Hofland-LJ; Velkeniers-B; Van-Koetsveld-PM; Hooghe-Peters-EL; Lamberts-SWJ.: The relationship between growth hormone (GH) messenger ribonucleic acid levels and hormone release from individual cells derived from human GH-secreting pituitary adenomas. CLIN-ENDOCRINOL. 34/1 (5-11) 1991
105. Holck-S; Klinken-L. Entrapped, non-neoplastic adenohypophysiocytes in human pituitary adenomas. CLIN-NEUROPATHOL. 9/5 (251-253) 1990
106. Holm-R; Nesland-JM; Attramadal-A; Halse-J; Johannessen-JV.: Null cell adenomas of the pituitary gland. An immunohistochemical study. J-PATHOL. 158/3 (213-217) 1989
107. Hori-T; Nishiyama-F; Anno-Y; Tanaka-S; Watanabe-T; Hirano-H. Differences in glycoconjugates of adrenocorticotrophic hormone-secretory granules between nonadenomatous pituitary cells and adenoma cells as detected by double labeling. NEUROSURGERY. 23/1 (52-57) 1988
108. Horn, W.: Variationen am Sinus cavernosus und benachbarter regionen. Med. Diss. Würzburg, 1978
110. Horvath-SE; Asa-SL; Kovacs-K; Adams-LA; Singer-W; Smyth-HS.: Human pituitary corticotroph adenomas in vitro: Morphologic and functional responses to corticotropin-releasing hormone and cortisol. NEUROENDOCRINOLOGY. 51/3 (241-248) 1990
111. Housepian, E.M.: Intraorbital tumors. In Schmidek, H.H., and Sweet, W.H., eds.: Current Techniques in Operative Neurosurgery. New York, Grune & Stratton, 1977.
112. Hsu-DW; Riskind-PN; Hedley-Whyte-ET.: Vasoactive intestinal peptide in the human pituitary gland and adenomas. An immunocytochemical study. AM-J-PATHOL. 135/2 (329-338) 1989
113. Hulting-AL; Askansten-U; Tribukait-B; Wersall-J; Auer-G; Grimmelius-L; Falkmer-SWerner-S.: DNA evaluation in growth hormone producing pituitary adenomas: Flow cytometry versus single cell analysis. ACTA-ENDOCRINOL. 121/3 (317-321) 1989
114. Ikuyama-S; Natori-S; Nawata-H; Kato-K-I; Ibayashi-H; Kariya-T; Sakai-T; Rivier-J; Vale-W.: Characterization of growth hormone-releasing

- hormone receptors in pituitary adenomas from patients with acromegaly. J-CLIN-ENDOCRINOL-METAB. 66/6 (1265-1271) 1988
115. Jameson-JL; Becker-CB; Lindell-CM; Habener-JF.: Human follicle-stimulating hormone beta -subunit gene encodes multiple messenger ribonucleic acids. MOL-ENDOCRINOL. 2/9 (806-815) 1988
 116. Jamjoom-ZAB.: Pattern of intracranial space-occupying lesions: The experience of the King Khalid University Hospital. ANN-SAUDI-MED. 9/1 (3-10) 1989
 117. Jaskolski-DJ; Jakubowski-J.: Association of suprasellar meningioma with pituitary adenoma. ZENTRALBL-NEUROCHIR. 51/4 (229-231) 1990
 118. Jeffcoate et al : Metyrapone in long-term management of Cushing's disease. Br. Med J. 2:215, 1977
 119. Jeffcoate, W.J., Rees, L.H., Tomlin, S., et al.: Metyrapone in long-term management of Cushing's disease. Br. Med. J., 2:215, 1977.
 120. Jimenez-MD; Friera-G; Galan-J; Marquez-C; Hidalgo-J.: Empty sella syndrome and headache. REV-ESP-NEUROL. 6/10 (555-557) 1991
 121. Jimenez-Reina-L; Leal-Cerro-A; Garcia-J; Garcia-Luna-PP; Astorga-R; Bernal-G.: In vitro effects of ketoconazole on corticotrope cell morphology and ACTH secretion of two pituitary adnomas removed from patients with Nelson's syndrome. ACTA-ENDOCRINOL. 121/2 (185-190) 1989
 122. Joensuu-H; Klemi-PJ.: DNA aneuploidy in adenomas of endocrine organs AM-J-PATHOL. 132/1 (145-151) 1988
 123. Johnston-JM; Wood-DF; Bolaji-EA; Johnston-DG. The dopamine D2 receptor is expressed in GH3 cells. J-MOL-ENDOCRINOL. 7/2 (131-136) 1991
 124. Jones-TH; Justice-S; Price-A; Chapman-K.: Interleukin-6 secreting human pituitary adenomas in vitro. J-CLIN-ENDOCRINOL-METAB. 73/1 (207-209) 1991
 125. Joubert-Bression-D; Benlot-C; Lagoguey-A; Garnier-P; Brandi-AM; Gautron-JP; Legrand-JC; Peillon-F.: Normal and growth hormone (GH)-secreting adenomatous human pituitaries release somatostatin and GH-releasing hormone. J-CLIN-ENDOCRINOL-METAB. 68/3 (572-577) 1989

126. Kabuto-M; Hayashi-M; Kubota-T; Kobayashi-H; Katsumura-H; Hosotani-K; Nakagawa-T. Inventions for preservation of hormonal function in long-term culture of human functioning pituitary adenoma. BRAIN-NERVE. 43/8 (755-762) 1991
127. Kamel-OW; Horoupiian-DS; Silverberg-GD.: Mixed gangliocytoma-adenoma: A distinct neuroendocrine tumor of the pituitary fossa. HUM-PATHOL. 20/12 (1198-1203) 1989
128. Kameya-T; Furuhashi-S.: Plurihormonal adenomas. Analysis of 62 cases. PATH-RES-PRACT. 187/5 (574-576) 1991
129. Kamijo-K; Sato-M; Saito-T; Yachi-A; Minase-T; Noro-H; Kawahara-T.: An ACTH and FSH producing invasive pituitary adenoma with Crooke's hyalinization. PATH-RES-PRACT. 187/5 (637-641) 1991
130. Kamphorst-W; Wolbers-JG; Ponsen-H; Karim-ABMF.: Ectopic parasellar pituitary adenoma with subarachnoid seeding [4]. J-NEUROL-NEUROSURG-PSYCHIATRY. 55/1 (73-74) 1992
131. Kato-M; Herz-F; Kato-S; Hirano-A.: Expression of stress-response (heat-shock) protein 27 in human brain tumors: An immunohistochemical study. ACTA-NEUROPATHOL. 83/4 (420-422) 1992
132. Kawakita-S; Asa-SL; Kovacs-K.: Effects of growth hormone-releasing hormone (GHRH) on densely granulated somatotroph adenomas and sparsely granulated somatotroph adenomas in vitro: A morphological and functional investigation. J-ENDOCRINOL-INVEST. 12/7 (443-448) 1989
133. Kawamoto-K; Numa-Y; Fujiwara-H; Ohuchi-M; Matsumura-H.: Flow cytometric study on cell kinetics of brain tumours and their cultured cells. ACTA-NEUROCHIR. 97/3-4 (150-157) 1989
134. Kawamoto-K; Uozumi-T; Sakoda-K; Mukada-K; Kurisu-K; Yano-T.: Cytocidal effects of bromocriptine, somatostatin analog, and heat on growth hormone-secreting pituitary adenoma in vitro. CANCER. 69/11 (2688-2696) 1992
135. Kazerooni-EA; Sisson-JC; Shapiro-B; Gross-MD; Driedger-A; Hurwitz-GA; Mattar-AG; Petry-NA.: Diagnostic accuracy and pitfalls of [iodine-131] 6-beta-iodomethyl-19-norcholesterol (NP-59) imaging. J-NUCL-MED. 31/4 (526-534) 1990

136. Kilar-F; Muhr-C; Funa-K.: In situ hybridization histochemistry of mRNAs for hormones and chromogranins in normal pituitary tissue and pituitary adenoma. ACTA-ENDOCRINOL. 125/6 (628-636) 1991
137. Kjellberg, R.N., and Kliman, B.: Protong radiosurgery for functioning pituitary adenomas. In Tindall, G.T., and Collins, W.F., eds.: Clinical management of Pituitary disorders. New York, Raven Press, 1979.
138. Kjellberg et al.: Proton radiosurgery for functioning pituitary adenomas. In Tindall, and Collins eds: New York Raven Press, 1979
139. Klibanski, A. and Zervas, N.: Diagnosis and management of hormone-secreting pituitary adenomas. The New England Journal of Medicine. 1991.
140. Klibanski-A; Alexander-JM; Bikkal-HA; Hsu-DW; Swearingen-B; Zervas-NT.: Somatostatin regulation of glycoprotein hormone and free subunit secretion in clinically nonfunctioning and somatotroph adenomas in vitro. J-CLIN-ENDOCRINOL-METAB. 73/6 (1248-1255) 1991
141. Kojima-Y.: Analysis of prolactin secretion from human pituitary tumor cells in culture by the reverse hemolytic plaque assay. YOKOHAMA-MED-J. 41/6 (625-633) 1990
142. Komiyama-M; Hakuba-A; Yasui-T; Yagura-H; Fu-Y; Baba-M; Nishimura-S.: Magnetic resonance imaging of intravenous pathology. NEUROL-MED-CHIR. 29/7 (573-578) 1989
143. Kovacs-K.: Pathology of growth hormone excess. PATH-RES-PRACT. 183/5 (565-568) 1988
144. Kovacs-K.: The pathology of clinically non-functioning pituitary adenomas. PATH-RES-PRACT. 187/5 (571-573) 1991
145. Kovacs-K; Lloyd-R; Horvath-E; Asa-SL; Stefanescu-L; Killinger-DW; Smyth-HS.: Silent somatotroph adenomas of the human pituitary. A morphologic study of three cases including immunocytochemistry, electron microscopy, in vitro examination, and in situ hybridization. AM-J-PATHOL. 134/2 (345-353) 1989
146. Kovacs-K-immunoelectron microscopic studies of GH and alpha subunit in GH secreting pituitary adenomas. PATH-RES-PRACT. 183/5 (569-571) 1988

147. Koyama-T; Shinoda-S; Tani-S; Kamikubo-T; Nakamura-N; Okuda-M.. A case of pseudo-TSH-PRL-producing pituitary adenoma with secondary hypothyroidism. BRAIN-NERVE. 43/2 (187-191) 1991
148. Kramer, S.: Indications for, and results of, treatment of pituitary tumors by external radiation. In Kohler, P.O., and Ross, G.T., eds.: Diagnosis and Treatment of Pituitary Tumors. International Congress Series No. 303. Amsterdam, Excerpta Medica, 1973.
149. Kramer: Indications for, and results of treatment pituitary tumors by external radiation. In Kohler and Ross eds., Diagnosis and treatment of pituitary tumors. Series 303. Amsterdam Exc. Medica, 1973
150. Krohne-H-J; Besel-R.. Hormone-inactive hypophysis tumors and adenohipophyseal insufficiency. Z-ARZTL-FORTBILD. 85/3-4 (119-123) 1991
151. Kropp-J; Oehr-P.: Hyperthyroidism due to a TSH-secreting pituitary adenoma sensitive to TRH stimulation. AKTUEL-ENDOKRINOL-STOFFWECHSEL. 13/1 (22-25) 1992
152. Kuebber-S; Ropte-S; Hori-A.: Proliferation of adenohipophyseal cells into posterior lobe. Their normal anatomical condition and possible neoplastic potentiality. ACTA-NEUROCHIR. 104/1-2 (21-26) 1990
153. Kulkarni-JR; Chamberlain-MA; Porritt-R.: Dependency in rehabilitation: A comparative study of dependency in hospital and at home. INT-J-REHABIL-RES. 15/1 (63-68) 1992
154. Kupcha-PC; Guille-JT; Tassanawipas-A; Bowen-JR.: Polyostotic fibrous dysplasia and acromegaly. J-PEDIATR-ORTHOP. 11/1 (95-99) 1991
155. Kuzuya-N; Inoue-K; Ishibashi-M; Murayama-Y; Koide-Y; Ito-K; Yamaji-T; Yamashita-K.: Endocrine and immunohistochemical studies on thyrotropin (TSH)-secreting pituitary adenomas: Responses of TSH, alpha -subunit, and growth hormone to hypothalamic releasing hormones and their distribution in adenoma cells. J-CLIN-ENDOCRINOL-METAB. 71/5 (1103-1111) 1990
156. Kwekkeboom-DJ; De-Jong-FH; Lamberts-SWJ.: Confounding factors in the interpretation of gonadotropin and gonadotropin-subunit release from cultured human pituitary adenomas. J-STERIOD-BIOCHEM. 33/4 B (777-782) 1989

157. Kwekkeboom-DJ; Hofland-LJ; Van-Koetsveld-PM; Singh-R; Van-den-Berge-JH; Lamberts-SWJ.: Bromocriptine increasingly suppresses the in vitro gonadotropin and alpha-subunit release from pituitary adenomas during long term culture. J-CLIN-ENDOCRINOL-METAB. 71/3 (718-724) 1990
158. La-Civita-KA; McDonald-S; Jacobson-J.: Cyclic Cushing's disease in association with a pituitary stone. SOUTH-MED-J. 82/9 (1174-1176) 1989
159. Labat-Moleur-F; Trouillas-J; Seret-Bugue-D; Kujas-M; Delisle-M-B; Ronin-C.. Evaluation of 29 monoclonal and polyclonal antibodies used in the diagnosis of pituitary adenomas. A collaborative study from pathologists of the Club Francais de l'Hypophyse. PATH-RES-PRACT. 187/5 (534-538) 1991
160. Lamberts-SWJ; Van-Koetsveld-P; Hofland-L.: A close correlation between the inhibitory effects of insulin-like growth factor-I and SMS 201-995 on growth hormone release by acromegalic pituitary tumours in vitro and in vivo. CLIN-ENDOCRINOL. 31/4 (401-410) 1989
161. Lamberts-SWJ; Van-Koetsveld-P; Hofland-LJ.: The interrelationship between the anti-mitotic action of the somatostatin analog octreotide and that of cytostatic drugs and suramin. INT-J-CANCER. 48/6 (938-941) 1991
162. Landolt-AM; Heitz-PU.: Differentiation of two types of amyloid occurring in pituitary adenomas. PATH-RES-PRACT. 183/5 (552-554) 1988
163. Lang J.: Zur vascularisation der dura mater cerebri. II. Vascularisierte Durazotten am Eingang in den Canalis Opticus. Z. Anat. Entwickl. Gesch. 141:223-36, 1973
164. Lang J.: Zur Vascularisation der Dura mater cerebri. II Vascularisierte Durazotten am Eingang in den Canalis opticus. Z Anat Entwickl Gesch 141:223-236, 1973.
165. Langen-K-J; Roosen-N; Coenen-HH; Kuikka-JT; Kuwert-T; Herzog-H; Stocklin-G; Feinendegen-LE.: Brain and brain tumor uptake of L-3-[(123)I]iodo-alpha-methyl tyrosine: Competition with natural L-amino acids. J-NUCL-MED. 32/6 (1225-1229) 1991

- 166.Laws E.R., et al.: Invasion of the dura in pituitary adenomas. Presented at the Neurosurgical Society of America, Charleston, South Carolina, May 20, 1985
- 167.Laws ER Jr, Piepgras DG, Randall RV, et al. Neurosurgical management of acromegaly: results in 82 patients treated between 197 and 1977. J Neurosurg. 1979;50:454-461.
- 168.Laws ER Jr, Randall RV, Abboud CF. Surgical treatment of acromegaly: results in 140 patients. In: Givens J, ed. Hormone-Secreting Pituitary tumors. Chicago, Ill: Year Book Medical Publishers; 1982:225-228.
- 169.Laws et al.: Neurosurgical management of acromegaly: results in 82 patients treated between 1972 and 1977. J. Neurosurg. 50:454-61, 1979
- 170.Leonard-MP; Nickel-CJ; Morales-A.: Hyperprolactinemia and impotence: Why, when and how to investigate. J-UROL. 142/4 (992-994) 1989
- 171.Levitan-ES; Kramer-RH.: Neuropeptide modulation of single calcium and potassium channels detected with a new patch clamp configuration. NATURE. 348/6301 (545-547) 1990
- 172.Levy-A; Lightman-SL.: Growth hormone-releasing hormone transcripts in human pituitary adenomas. J-CLIN-ENDOCRINOL-METAB. 74/6 (1474-1476) 1992
- 173.Levy-A; Lightman-SL.: Relationship between somatostatin and growth hormone messenger ribonucleic acid in human pituitary adenomas: An in-situ hybridization histochemistry study. CLIN-ENDOCRINOL. 32/5 (661-668) 1990
- 174.Levy-A; Lightman-SL; Hoyland-J; Mason-WT.: Inositol phospholipid turnover and intracellular Ca(2+) responses to thyrotrophin-releasing hormone, gonadotrophin-releasing hormone and arginine vasopressin in pituitary corticotroph and somatotroph adenomas. CLIN-ENDOCRINOL. 33/1 (73-79) 1990
- 175.Levy-L; Bourdais-J; Benlot-C; Peillon-F; Joubert-D.: Presence and characterization of somatostatin precursor in a human growth hormone-secreting human pituitary adenoma. C-R-ACAD-SCI-SER-III. 312/5 (215-220) 1991

ESTA TESTIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 176.Liu-Q-Y; Karpinski-E; Benishin-CG; Pang-PKT.: Comparison of the effects of GTP- gamma -S on voltage-dependent Ca(++) channels in three different cell types. EUR-J-PHARMACOL. 183/2 (263) 1990
- 177.Lloyd-RV.: Analysis of human pituitary tumors by in situ hybridization. PATH-RES-PRACT. 183/5 (558-560) 1988
- 178.Lloyd-RV.: Analysis of mammosomatotropic cells in normal and neoplastic human pituitaries. PATH-RES-PRACT. 183/5 (577-579) 1988
- 179.Lloyd-RV; Cano-M; Chandler-WF; Barkan-AL; Horvath-E; Kovacs-K.: Human growth hormone and prolactin secreting pituitary adenomas analyzed by in situ hybridization. AM-J-PATHOL. 134/3 (605-613) 1989
- 180.Lloyd-RV; Iacangelo-A; Eiden-LE; Cano-M; Jin-L; Grimes-M.: Chromogranin A and B messenger ribonucleic acids in pituitary and other normal and neoplastic human endocrine tissues. LAB-INVEST. 60/4 (548-556) 1989
- 181.Lloyd-RV; Jin-L; Chandler-WF.: In situ hybridization in the study of pituitary tissues. PATH-RES-PRACT. 187/5 (552-555) 1991
- 182.Lloyd-RV; Jin-L; Fields-K; Kulig-E.. Effects of estrogens on pituitary cell and pituitary tumor growth. PATH-RES-PRACT. 187/5 (584-586) 1991
- 183.Lloyd-RV; Jin-L; Song-J.: Immunocytochemical and biochemical evidence of renin in human lactotrophic cell cultures. LAB-INVEST. 63/3 (370-376) 1990
- 184.Lloyd-RV; Jin-L; Song-J.: Methods in laboratory investigation. Ultrastructural localization of prolactin and chromogranin B messenger ribonucleic acids with biotinylated oligonucleotide probes in cultured pituitary cells. LAB-INVEST. 63/3 (413-419) 1990
- 185.Lorenz-M; Renella-RR.: Intraoperative monitoring: Visual evoked potentials in sellar and perisellar surgery. ZENTRALBL-NEUROCHIR. 50/1 (12-15) 1989
- 186.Losa-M; Terreni-MR; Tresoldi-M; Marcatti-M; Campi-A; Triulzi-F; Scotti-G; Giovanelli-M.: Solitary plasmacytoma of the sphenoid sinus involving the pituitary fossa: A case report and review of the literature. SURG-NEUROL. 37/5 (388-393) 1992

- 187.Losinski-NE; Horvath-E; Kovacs-K; Asa-SL.: Immunoelectron microscopic evidence of mammosomatotrophs in human adult and fetal adenohypophyses, rat adenohypophyses and human and rat pituitary adenomas. ANAT-ANZ. 172/1 (11-13) 1991
- 188.Loyo M., Kleriga E, Mateos H., et al.. Combined supra-infrasellar approach for large pituitary tumors. Neurosurgery 14:485-8, 1984
- 189.Lumenta-CB; Kramer-MV; Tempelhoff-W; Bock-W.: Brain stem auditory evoked potentials (BAEP) monitoring in brain death. NEUROSURG-REV. 12/SUPPL. 1 (317-321) 1989
- 190.Madsen-JR; Hsu-DW; Hedley-Whyte-T; Matthew-WD. Expression of X hapten immunoreactivity by human and rat adenohypophyseal cells. J-NEUROSURG. 68/6 (938-946) 1988
- 191.Mahler-C; Verhelst-J; Klaes-R; Trouillas-J.: Cushing's disease and hyperprolactinemia due to a mixed ACTH- and prolactin-secreting pituitary macroadenoma. PATH-RES-PRACT. 187/5 (598-602) 1991
- 192.Manni-A; O'Dorisio-TM; Boucher-AE; Demers-L.: Octreotide (SMS 201-995) treatment of resistant acromegaly: Dosage considerations and range of hormonal effects. CURR-THER-RES,-CLIN-EXP. 43/5 (942-953) 1988
- 193.McKenzie-MR; Souhami-L; Podgorsak-EB; Olivier-A; Caron-J-L; Villemure-J-G.: Photon radiosurgery: A clinical review. CAN-J-NEUROL-SCI. 19/2 (212-221) 1992
- 194.McNicol-AM; Farquharson-MA; Walker-E.: Non-isotopic in situ hybridization with digoxigenin and alkaline phosphatase labelled oligodeoxynucleotide probes. Applications in pituitary gland. PATH-RES-PRACT. 187/5 (556-558) 1991
- 195.McNicol-AM; Walker-E; Farquharson-MA; Teasdale-GM.: Pituitary macroadenomas associated with hyperprolactinaemia: Immunocytochemical and in-situ hybridization studies. CLIN-ENDOCRINOL. 35/3 (239-244) 1991
- 196.Merola-B; Colao-A; Rossi-E; Lombardi-G.: La-Tessa-G; Spaziante-R; Hormonal gradients between inferior petrosal sinuses in various pituitary diseases. ACTA-ENDOCRINOL. 126/5 (419-424) 1992
- 197.Millington-WR; Dybdal-NO; Dawson-R Jr; Manzini-C; Mueller-GP.: Equine Cushing's disease: Differential regulation of beta -endorphin

- processing in tumors of the intermediate pituitary. ENDOCRINOLOGY. 123/3 (1598-1604) 1988
- 198.Miras-Mirakian-P; Claustrat-F; Dechaud-H; Pugeat-M.: Studies on the biological activity of triiodothyronine sulfate. J-CLIN-ENDOCRINOL-METAB. 74/5 (1062-1067) 1992
- 199.Miras-Mirakian-P; Claustrat-F; Dechaud-H; Pugeat-M.: The test for prolactin secretion stimulation with sulpiride and thyrotropin releasing hormone. J-GYNECOL-OBSTET-BIOL-REPROD. 21/4 (419-423) 1992
- 200.Miura-M; Ushio-Y; Kuratsu-J; Ikeda-J; Kai-Y; Yamashiro-S.: Lymphocytic adenohypophysitis: Report of two cases. SURG-NEUROL. 32/6 (463-470) 1989
- 201.Miyazaki-H; Toya-S; Otani-M; Kameya-T; Wada-C.: Folliculo-stellate cells in normal human adenohypophyses and in pituitary adenomas. NEUROL-SURG. 16/6 (713-719) 1988
- 202.Miyazawa-H; Mitani-H; Sekiya-Y; Okubo-K.: Computerized perimetric analysis of nasal visual field in bitemporal hemianopia. FOLIA-OPHTHALMOL-JPN. 40/1 (26-31) 1989
- 203.Mukada-K; Uozumi-T; Takechi-A; Arita-K; Yano-T; Hirohata-T; Onda-J; Ohta-M.: Effect of long-term treatment with somatostatin analogue (SMS 201-995) on pituitary tumor shrinkage in acromegaly. Report of two cases. NEUROL-MED-CHIR. 32/4 (215-219) 1992
- 204.Nagaya-T; Seo-H; Kuwayama-A; Sakurai-T; Tsukamoto-N; Nakane-T; Sugita-K; Matsui-N.: Pro-opiomelanocortin gene expression in silent corticotroph-cell adenoma and Cushing's disease. J-NEUROSURG. 72/2 (262-267) 1990
- 205.Nakao-H; Koga-M; Arai-M; Nakao-M; Sato-B; Kishimoto-S; Saitoh-Y; Arita-N; Mori-S.: Enzyme-immunoassay for estrogen receptors in human pituitary adenomas. ACTA-ENDOCRINOL. 120/2 (233-238) 1989
- 206.Natori-S; Ikuyama-S; Haji-M; Ohashi-M; Nawata-H.: Growth hormone releasing hormone-sensitive adenylate cyclase activity in growth hormone-producing pituitary adenoma: correlation to the response of plasma growth hormone to growth hormone releasing hormone in patients with acromegaly. ENDOCRINOL-JPN. 36/2 (229-236) 1989

207. Natori-S; Karashima-T; Koga-S; Abe-M; Tominaga-K.: A case report of idiopathic myxoedema with secondary amenorrhoea and hyperprolactinemia: Effect of thyroid hormone replacement on reduction of pituitary enlargement and restoration of fertility. FUKUOKA-ACTA-MED. 82/8 (461-463) 1991
208. Newman-CB; Hurley-AM; Kleinberg-DL.: Effect of CV 205-502 in hyperprolactinaemic patients intolerant of bromocriptine. CLIN-ENDOCRINOL. 31/4 (391-400) 1989
209. Nishizaki-T; Orita-T; Furutani-Y; Ikeyama-Y; Aoki-H; Sasaki-K.: Flow-cytometric DNA analysis and immunohistochemical measurement of Ki-67 and BUdR labeling indices in human brain tumors. J-NEUROSURG. 70/3 (379-384) 1989
210. Nomura-K; Kono-A; Ujihara-M; Masuda-A; Saito-K; Shizume-K.: Pituitary adenoma results in the empty sella syndrome. JPN-J-MED. 28/5 (625-627) 1989
211. Oda-K; Inada-K; Osamura-RY.: Immunohistochemical studies of chromogranins (A and C) in pituitary adenomas. PATH-RES-PRACT. 187/5 (626-628) 1991
212. Ogawa-A; Sugihara-S; Hasegawa-M; Sasaki-A; Nakazato-Y; Kawada-T; Ishiuchi-S; Tamura-M.: Intermediate filament expression in pituitary adenomas. VIRCHOWS-ARCH-B-CELL-PATHOL-INCL-MOL-PATHOL. 58/5 (341-349) 1990
213. Oglivly, K.M.: Intracranial dissemination of pituitary adenomas. J. Neurol. Neurosurg. Psych. 36:199-205, 1973
214. Oliver-RM; Craft-TM; Shaw-KM.: Bleeding intracranial aneurysm? Pituitary apoplexy. BR-J-CLIN-PRACT. 45/2 (150-151) 1991
215. Onishi-H; Ito-H; Kuroda-E; Yamamoto-S; Kubota-T.: Intracranial mycotic aneurysm associated with transphenoidal surgery to the pituitary adenoma. SURG-NEUROL. 31/2 (149-154) 1989
216. Osamura-RY.: Processing of proopiomelanocortin (POMC) approached by immunoelectron microscopy pre-embedding method. PATH-RES-PRACT. 187/5 (543-545) 1991
217. Pagesy-P; Li-JY; Rentier-Delrue-F; Delalande-O; Le-Bouc-Y; Kujas-M; Joubert-(Bression)-D; Martial-J; Peillon-F.: Growth hormone and somatostatin gene expression in pituitary adenomas with active

- acromegaly and minimal plasma growth hormone elevation.
ACTA-ENDOCRINOL. 122/6 (745-752) 1990
218. Papay-F; Vibeon-T; Eliachar-I; Bay-J.: Esophageal foreign body as a complication of transnasal transphenoidal hypophysectomy. EAR-NOSE-THROAT-J. 67/4 (272-273) 1988
219. Peillon-F; Le-Dafniet-M; Garnier-P; Brandi-AM; Moysé-E; Birman-P; Blumberg-Tick-J; Grouselle-D; Joubert-Bression-D.: Receptors and neurohormones in human pituitary adenomas. HORM-RES. 31/1-2 (13-18) 1989
220. Peillon-F; Le-Dafniet-M; Garnier-P; Brandi-AM; Moysé-E; Birman-P; Blumberg-Tick-J; Grouselle-D; Joubert-Bression-D.: Bromocriptine therapy for non-functioning pituitary adenoma Van-Schaardenburg-D; Roelfsema-F; Van-Seters-AP; Vielvoye-GJ. CLIN-ENDOCRINOL. 30/5 (475-484) 1989
221. Peillon-F; Le-Dafniet-M; Pagesy-P; Li-JY; Benlot-C; Brandi-A-M; Joubert-D.: Neuropeptides of anterior pituitary origin. Autocrine of paracrine functions? PATH-RES-PRACT. 187/5 (577-580) 1991
223. Pellegrini-I; Gunz-G; Ronin-C; Fenouillet-E; Peyrat-J-P; Delori-P; Jaquet-Polymorphism of prolactin secreted by human prolactinoma cells: Immunological, receptor binding, and biological properties of the glycosylated and nonglycosylated forms. ENDOCRINOLOGY. 122/6 (2667-2674) 1988
224. Pellegrini-I; Rasolonjanahary-R; Gunz-G; Bertrand-P; Delivet-S; Jedynek-CP; Kordon-C; Peillon-F; Jaquet-P; Enjalbert-A.: Resistance to bromocriptine in prolactinomas. J-CLIN-ENDOCRINOL-METAB. 69/3 (500-509) 1989
225. Perrin-G; Treluyer-C; Trouillas-J; Sassolas-G; Goutelle-A.: Surgical outcome and pathological effects of bromocriptine preoperative treatment in prolactinomas. PATH-RES-PRACT. 187/5 (587-592) 1991
226. Pestell-R; Herington-A; Best-J; Boolell-M; McKelvie-P; Arnott-R; Alford-F.: Growth hormone excess and galactorrhoea without acromegalic features. Case reports. BR-J-OBSTET-GYNAECOL. 98/1 (92-97) 1991
227. Pestell-RG; Alford-FP; Best-JD.: Familial acromegaly. ACTA-ENDOCRINOL. 121/2 (286-289) 1989

228. Popovic-V; Micic-D; Nesovic-M; Howlett-T; Doniach-I; Kendereski-A; Djordjevic-P; Manojlovic-D; Micic-J; Besser-M.: Cushing's disease cycling over ten years. EXP-CLIN-ENDOCRINOL. 95/5 (143-148) 1990
229. Popp-G; Stracke-H; Hildebrandt-G; Schatz-H.: Studies on the influence of selective adenectomy on hormone secretion from normal anterior pituitary gland. PATH-RES-PRACT. 183/5 (540-545) 1988
230. Puchner-MJA; Ludecke-DK; Knappe-UJ; Saeger-W; Herrmann-H-D.: Autoradiographic demonstration of in vivo (125)I-growth hormone-releasing hormone (GHRH) binding by human GH-secreting pituitary adenomas transplanted on athymic nude mice. MOL-CELL-ENDOCRINOL. 85/3 (157-164) 1992
231. Raffel-C; Boggan-JE; Eng-LF; Davis-RL; Wilson-CB.: Pituitary adenomas in Cushing's disease: Do they arise from the intermediate lobe?. SURG-NEUROL. 30/2 (125-130) 1988
232. Rahn T, et al.: Stereotactic radiosurgery in the treatment of MB Cushing, in Szikla, Amsterdam, Elsevier North Holland, 1979
233. Rasmussen, A.T.: The percentage of the different types of cells in the anterior lobe of the hypophysis in the adult human female. Amer. J. Path. 9 :459-471, 1933
234. Renn, H. Wade, et al.: Microsurgical anatomy of the sellar region. J. Neurosurgery 43, Sept. 1975.
235. Reubi-JC; Lamberts-SWJ; Maurer-R.: Somatostatin receptors in normal and tumoral tissue. HORM-RES. 29/2-3 (65-69) 1988
236. Reubi-JC; Landolt-AM.: The growth hormone responses to octreotide in acromegaly correlate with adenoma somatostatin receptor status. J-CLIN-ENDOCRINOL-METAB. 68/4 (844-850) 1989
237. Reuss-WA; Saeger-W; Ludecke-DK.: Electron microscopical morphometry of well-differentiated and undifferentiated ACTH secreting adenomas in Cushing's disease and Nelson's syndrome. VIRCHOWS-ARCH-A-PATHOL-ANAT-HISTOPATHOL. 419/5 (395-401) 1991
238. Rhoton, Albert, et al.: Microsurgical anatomy and dissection of the sphenoid bone, cavernous sinus and sellar region. Clinical Neurosurgery, 1975

239. Rigon-F; Swaenepoel-C; Chaussain-J-L.: The acromegalic gigantism: A model for the study of the GH high dose effects. Report of four cases. REV-FR-ENDOCRINOL-CLIN-NUTR-METAB. 32/1 (53-56) 1991
240. Robertson-WD.: Magnetic resonance imaging of the skull base. J-CAN-ASSOC-RADIOL. 42/3 (210-215) 1991
241. Rosa-P; Bassetti-M; Weiss-U; Huttner-WB.: Widespread occurrence of chromogranins/secretogranins in the matrix of secretory granules of endocrinologically silent pituitary adenomas. J-HISTOCHEM-CYTOCHEM. 40/4 (523-533) 1992
242. Rossi-ML; Jones-NR; Esiri-MM; Havas-L; Izzi-MA; Coakham-HB.: Mononuclear cell infiltrate and HLA-Dr expression in 28 pituitary adenomas. TUMORI. 76/6 (543-547) 1990
243. Russell, D.S., and Rubinstein, L.J.: Pathology of tumours of the nervous system. Baltimore, Williams and Wilkins Co., 1971
244. Saeger-W; Uhlig-H; Baz-E; Fehr-S; Ludecke-DK.: In situ hybridization for different mRNA in GH-secreting and in inactive pituitary adenomas. PATH-RES-PRACT. 187/5 (559-563) 1991
245. Saint-Andre-JP; Rohmer-V; Pinet-F; Rousselet-MC; Birgorgne-JC; Corvol-P.: Renin and cathepsin B in human pituitary lactotroph cells. An ultrastructural study. HISTOCHEMISTRY. 91/4 (291-297) 1989
247. Salmi et al.: Recurrence of chromophobe pituitary adenomas after operation and postoperative radiotherapy. ACTA Neurol. Scand. 66:681, 1982
248. Samuels-MH; Wood-WM; Gordon-DF; Kleinschmidt-DeMasters-BK; Lillehei-K; Ridgway-EC.: Clinical and molecular studies of a thyrotropin-secreting pituitary adenoma. J-CLIN-ENDOCRINOL-METAB. 68/6 (1211-1215) 1989
249. Sano-T; Ohshima-T; Yamada-S.: Expression of glycoprotein hormones and intracytoplasmic distribution of cytokeratin in growth hormone-producing pituitary adenomas. PATH-RES-PRACT. 187/5 (530-533) 1991
250. Sarkar-C; Roy-S; Kochupillai-N; Gupta-N; Tandon-PN. A clinico-pathologic study of pituitary adenomas. INDIAN-J-MED-RES-SECT-B-BIOMED-RES-OTHER-THAN-INFECT-DIS. 92/OCT. (315-323) 1990

251. Sasaki-M; Umeda-T; Iwaoka-T; Inoue-J; Sato-T.: Combined reserpine and pituitary irradiation therapy for Cushing's disease patients following unsuccessful transsphenoidal microsurgery. **ENDOCRINOL-JPN.** 37/4 (591-597) 1990
252. Sassolas-G; Lejeune-H; Trouillas-J; Forest-MG; Claustrat-B; Lahlou-N; Loras-B.: Gonadotropin-releasing hormone agonists are unsuccessful in reducing tumoral gonadotropin secretion in two patients with gonadotropin-secreting pituitary adenomas. **J-CLIN-ENDOCRINOL-METAB.** 67/1 (180-185) 1988
253. Sautner-D; Saeger-W.: Invasiveness of pituitary adenomas. **PATH-RES-PRACT.** 187/5 (632-636) 1991
254. Schorner-W; Sander-B; Kornmesser-W; Laniado-M; Nakamura-T; Felix-R.: A multi-slice gradient sequence for contrast enhanced MR diagnosis of intracranial tumours. **ROFO-FORTSCHR-GEB-RONTGENSTR-NUKLEARMED.** 148/6 (665-673) 1988
255. Schorner-W; Sander-B; Kornmesser-W; Laniado-M; Nakamura-T; Felix-R.: Inhibitory effect of cabergoline on the development of estrogen-induced prolactin-secreting adenomas of the pituitary. **EUR-J-PHARMACOL.** 151/1 (97-102) 1988
256. Schulte-HM; Oldfield-EH; Allolio-B; Katz-DA; Berkman-RA; Ali-IU.: Clonal composition of pituitary adenomas in patients with Cushing's disease: Determination by X-chromosome inactivation analysis. **J-CLIN-ENDOCRINOL-METAB.** 73/6 (1302-1308) 1991
257. Schwade-JG; Houdek-PV; Landy-HJ; Bujnoski-JL; Lewin-AA; Abitol-AA; Serago-CF; Pisciotta-VJ.: Small-field stereotactic external-beam radiation therapy of intracranial lesions: Fractionated treatment with a fixed-halo immobilization device. **RADIOLOGY.** 176/2 (563-565) 1990
258. Seki-K; Nagata-I.: Levels of glucose and insulin during twenty-four hours in hyperprolactinemic women with pituitary microadenoma. **GYNECOL-OBSTET-INVEST.** 31/4 (222-225) 1991
259. Serri-O; Beauregard-H; Lesage-J; Pedneault-L; Comtois-R; Jilwan-N; Somma-M; Vachon-L; Brownell-J.: Long term treatment with CV 205-502 in patients with prolactin-secreting pituitary macroadenoma. **J-CLIN-ENDOCRINOL-METAB.** 71/3 (682-687) 1990

260. Shirataki-K; Chihara-K; Shibata-Y; Tamaki-N; Matsumoto-S; Fujita-T.: Pituitary apoplexy manifested during a bromocriptine test in a patient with a growth hormone- and prolactin-producing pituitary adenoma. *NEUROSURGERY*. 23/3 (395-398) 1988
261. Slagboom-PE; Uitterlinden-AG; Vijg-J.: Methylation status of cKi-ras and MHC genes in rat pituitary glands during aging and tumorigenesis. *AGING*. 3/2 (141-146) 1991
262. Sonino-N; Boscaro-M; Fallo-F; Fava-GA.: Potential therapeutic effects of ritanserin in Cushing's disease [5]. *SO: J-AM-MED-ASSOC.* 267/8 (1073) 1992
263. Spada-A; Arosio-M; Bassetti-M; Vallar-L; Clementi-E; Bazzoni-N.: Mutations in the alpha subunit of the stimulatory regulatory protein of adenylyl cyclase (Gs) in human GH-secreting pituitary adenomas. Biochemical, clinical, and morphological aspects. *PATH-RES-PRACT.* 187/5 (567-570) 1991
264. Spada-A; Reza-Elahi-F; Lania-A.: TRH raises cytosolic Ca(2+) in human adenomatous lactotrophs. *J-ENDOCRINOL-INVEST.* 13/1 (13-18) 1990
265. Spontaneous neoplasms in aged control Fischer 344 rats.: Chandra-M; Frith-CF. *CANCER-LETT.* 62/1 (49-56) 1992
266. Staffensky-R-H; Stolke-D; Malottke-R.: CSF patency of ofloxacin (Tarivid registered) in non-inflamed meningitides. *NEUROCHIRURGIA.* 33/4 (110-112) 1990
267. Stanley-JM; Najjar-SS.: Hyperthyroidism secondary to a TSH-secreting pituitary adenoma in a 15-year-old male. *CLIN-PEDIATR.* 30/2 (109-111) 1991
268. Stefaneanu-L; Kovacs-K.: Immunocytochemical approach to demonstrate the estrogen receptor in human adenohypophyses and pituitary adenomas with monoclonal antibody. *MED-SCI-RES.* 16/9 (449-450) 1988
269. Stefaneanu-L; Kovacs-K; Horvath-E; Lloyd-RV.: In situ hybridization study of pro-opiomelanocortin (POMC) gene expression in human pituitary corticotrophs and their adenomas. *VIRCHOWS-ARCH-A-PATHOL-ANAT-HISTOPATHOL.* 419/2 (107-113) 1991

- 270.Stefaneanu-L; Ryan-N; Kovacs-K.: Immunocytochemical localization of synaptophysin in human hypophyses and pituitary adenomas. ARCH-PATHOL-LAB-MED. 112/8 (801-804) 1988
- 271.Tachibana-O; Yamashita-T.: Oeckler-R; v-Werder-K; Muller-OA.: Transsphenoidal surgery with the additional use of the Nd-Yag-Laser. ACTA-NEUROCHIR. 94/1-2 (66-69) 1988
- 272.Takano-K; Yamashita-N; Kojima-I; Kitaoka-M; Teramoto-A; Ogata-E.: Effects of activin A and somatostatin on intact FSH secretion and intracellular Ca(2+) concentration in human FSH-secreting pituitary adenoma cells. BIOCHEM-BIOPHYS-RES-COMMUN. 182/3 (1408-1415) 1992
- 273.Tatar-P; Knopp-J; Jurcovicova-J.: Qualitative changes of total cytoplasmic RNA size patterns in estrogen-induced adenoma in female rats. EXP-CLIN-ENDOCRINOL. 97/1 (29-33) 1991
- 274.Tater-D; Charpentier-G; Kujas-M; Besson-G; Rosselin-G; Bercovici-JP.: Dopamine-vasoactive intestinal peptide interactions on mixed GH-PRL pituitary adenomas. ANN-NEW-YORK-ACAD-SCI. 527/- (682-685) 1988
- 275.Tindall, G.T., and Barrow, D.L.: Disorders of the Pituitary, St. Louis, C.V. Mosby Co., 1986.
- 276.Tindall, G.T., Kovacs, K., Horvath, E., et al.: Human prolactin-producing adenomas and bromocriptine: A histological, immunocytochemical, ultrastructural, and morphometric study. J.Clin. Endocrinol. Metab., 5:1178, 1982.
- 277.TODO-T; Shitara-N; Nakamura-H; Takakura-K; Ikeda-K; Glick-RP. Immunohistochemical demonstration of protein kinase C isozymes in human brain tumors. NEUROSURGERY. 29/3 (399-404) 1991
- 278.Tourniaire-J.: The so-called silent corticotropic pituitary adenoma. PRESSE-MED. 20/5 (197-198) 1991
- 279.Tsanaclis-AMC; Sesso-A.: Morphometric study of normal and adenomatous pituitary somatotrophs in humans. PATH-RES-PRACT. 183/5 (572-576) 1988
- 280.Uel-Y; Kanzaki-M; Yabana-T. Further immunohistochemical study of Crooke's hyalin. PATH-RES-PRACT. 187/5 (539-540) 1991

281. Uhlrig-H; Saeger-W; Fehr-S; Ludecke-DK.: Detection of growth hormone, prolactin and human beta -chorionic gonadotropin messenger RNA in growth-hormone-secreting pituitary adenomas by in situ hybridization VIRCHOWS-ARCH-A-PATHOL-ANAT-HISTOPATHOL. 418/6 (539-546) 1991
282. Usuki-S; Kubota-S; Usuki-Y.: Treatment with Hachimijogan, a non-ergot Chinese herbal medicine, in two hyperprolactinemic infertile women. ACTA-OBSTET-GYNECOL-SCAND. 68/5 (475-478) 1989
283. Venetikou-MS; Ghatei-MA; Burrin-JM; Latif-S; Bloom-SR.: 7B2, a new protein secreted by human functionless pituitary tumours, in vitro. ACTA-ENDOCRINOL. 118/4 (521-527) 1988
284. Vieau-D; Linard-CG; Mbikay-M; Lenne-F; Chretien-M; Luton-JP; Bertagna-X. Expression of the neuroendocrine cell marker 7B2 in human ACTH secreting tumours. CLIN-ENDOCRINOL. 36/6 (597-603) 1992
285. Voigt-C; Saeger-W; Gerigk-C; Ludecke-DK. Amyloid in pituitary adenomas. PATH-RES-PRACT. 183/5 (555-557) 1988
286. Wade, H., Renn, and Rhoton, A Jr.: Microsurgical anatomy of the sellar region. J Neurosurg Vol. 42, 1975.
287. Watanobe-H; Kudo-K; Okushima-T; Fukita-Y; Takebe-K.: A null cell adenoma of the pituitary detected seven years after removal of a prolactinoma. Recurrence or de novo tumourigenesis? ACTA-ENDOCRINOL. 125/6 (700-704) 1991
288. Webb-SM.: Neurological dysfunction due to hypophyseal adenomas..NEUROLOGIA. 4/9 (328-332) 1989
289. White-MC; Daniels-M; Newland-P; Thompson-CJ; Cook-D; Dewar-J; Perry-R; Jewitt-R; Mathias-D; Murdoch-AP; Kendall-Taylor-P.: LH and FSH secretion and responses to GnRH and TRH in patients with clinically functionless pituitary adenomas. CLIN-ENDOCRINOL. 32/6 (681-688) 1990
290. White-MC; James-RA; Chatterjee-S; Mother-M; Hall-K; Dunne-MJ; Baister-ER; Kendall-Taylor-P.: Administration of high-dose octreotide (Sandostatin) by continuous subcutaneous infusion for treatment of acromegaly. HORM-RES. 33/SUPPL. 1 (13-19) 1990

291. Wilson C.B.: Transsphenoidal microsurgical removal of 250 pituitary adenomas. J. Neurosurg. 48:13-22, 1978
292. Wilson CB, Dempsey LC: Transsphenoidal microsurgical removal of 250 pituitary adenomas. J Neurosurg 48:13-22, 1978.
293. Wilson CB: A decade of pituitary microsurgery. The Herbert-Olivercrona lecture. J Neurosurg 61:814-833, 1984.
294. Wright, A.D., et al.: The using of yttrium 90 implantation in the treatment of acromegaly. Proc. R. Soc. Med. 63:221-23, 1970
295. Wright AD, Hartog M, Palter H, Tevaarwerk G, D, Arnot R, Joplin GF, Fraser TR: The use of yttrium 90 implantation in the treatment of cromegaly. Proc R Soc Med 63:221-223, 1970.
296. Wynne-AG; Gharib-H; Scheithauer-BW; Davis-DH; Freeman-SL; Horvath-E.: Hyperthyroidism due to inappropriate secretion of thyrotropin in 10 patients. AM-J-MED. 92/1 (15-24) 1992
297. Yahagi-N; Nishikawa-A; Matsui-S; Komoda-Y; Sai-Y; Amakata-Y.: Pituitary apoplexy following cholecystectomy ANAESTHESIA. 47/3 (234-236) 1992
298. Yamada-S; Aiba-T; Hattori-A; Suzuki-T; Asa-SL; Kovacs-K.: Reverse hemolytic plaque assay. Electron microscopic observation of plaque-forming single adenoma cells in GH-producing adenomas. PATH-RES-PRACT. 187/5 (546-551) 1991
299. Yamada-S; Asa-SL; Kovacs-K; Muller-P; Smyth-HS.: Analysis of hormone secretion by clinically nonfunctioning human pituitary adenomas using the reverse hemolytic plaque assay. J-CLIN-ENDOCRINOL-METAB. 68/1 (73-80) 1989
300. Yap-AS; Clouston-WM; Mortimer-RH; Drake-RF.: Acromegaly first diagnosed in pregnancy: The role of bromocriptine therapy. AM-J-OBSTET-GYNECOL. 163/2 (477-478) 1990
301. Valtonen-S; Myllymaki-K.: Outcome of patients after transcranial operation for pituitary adenoma: ANN-CLIN-RES. 18/SUPPL. 47 (43-45) 1986
302. Black P. Zervas N: Surgical management of sellar and parasellar lesion; In operative neurosurgical techniques. Schmldek H. WB Saunders p 190 1988.

303. Contemporary diagnosis and management of pituitary adenomas ; in
AANS publications committee . Cooper. P. Edt 1991
304. Tindall GT, Barrow DL Tumors of region sellar in neurological
surgery Jomans Edit V5 1990
305. Lamberts-SWJ; Van-Koetsveld-P; Hoffland-LJ.: The interrelationship
between the anti-mitotic action of the somatostatin analog
octreotide and that of cytostatic drugs and suramin. INT-J-CANCER.
48/6 (938-941) 1991