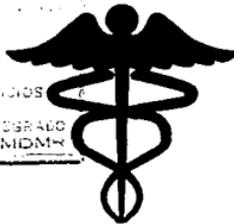
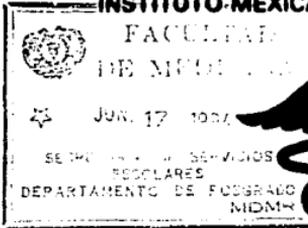


11232
16
2 eje.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**SERVICIO DE NEUROCIRUGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**



**RESULTADOS DEL MANEJO QUIRURGICO DE 121 ADENOMAS
PITUITARIOS CLINICAMENTE NO FUNCIONALES EN EL HE CMN
CON ENFASIS EN LA RECURRENCIA NO RECURRENCIA,
TIPO DE CIRUGIA Y COMPLICACIONES
TRANSOPERATORIAS Y POSTOPERATORIAS**

TESIS DE POSTGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
NEUROCIRUJANO**

PRESENTA

DR. WALTER VIRHUEZ PADILLA

MEXICO, D.F. 1994

W. Virhuez Padilla

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

I. TITULO

RESULTADOS DEL MANEJO QUIRURGICO DE 121
ADENOMAS PITUITARIOS CLINICAMENTE NO
FUNCIONALES EN EL HE CMN CON ENFASIS EN
LA RECURRENCIA /NO RECURRENCIA, TIPO DE
CIRUGIA Y COMPLICACIONES TRANS-
POSTOPERATORIAS

II. AUTORES

DR. WALTER VIRHUEZ PADILLA
MEDICO RESIDENTE DE 5to. AÑO

DR. BLAS EZEQUIEL LOPEZ FELIX
ASESOR DE TESIS

III. SERVICIO DE NEUROCIRUGIA

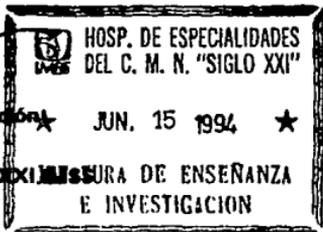
SERVICIO DE NEUROCIRUGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DR. IGNACIO MADRAZO NAVARRO

Profesor Titular del Curso de Neurocirugía
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

DR. NIELS WACHER RODARTE

Jefe de Enseñanza e Investigación
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS



DR. VICTOR HUGO ROSAS PERALTA p.p.

Jefe del Servicio de Neurocirugía
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

DR. BLAS EZEQUIEL LOPEZ FELIX

Profesor Adjunto de Neurocirugía
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS
Asesor de Tesis

DEDICADA A:

**A la memoria de mis padres
Samuel y Elisa
Siempre me solozaré con su recuerdo**

**Con mucha gratitud a:
Gloria y Harry
Con su ayuda logré conseguir mi
meta más preciada**

**Con mucha gratitud a:
Gabino y Elfy
Por su confianza y apoyo incondicional**

**A mis hermanos:
Victoria
Alfonso
Ovidio
Nancy
Elfy
Gerardo
Jesús
Daisy
Gloria
Porque siempre me apoyaron y
siempre sigamos unidos**

**A Wálter Miguel
Por quien me supero**

**A Roxana
Por su firmeza**

**A Sonia
Por su amor y confianza**

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS

Por su Omnipotencia y amor

AL PUEBLO MEXICANO

Por su hospitalidad

A MIS MAESTROS

Por su enseñanza y honestidad

A LOS DOCTORES

Victor Rosas P., Félix Hernández, Salvador de
Anda, Gerardo Guinto, Francisco Revilla,
Máximino Tellez

AGRADECIMIENTO ESPECIAL AL

Dr. Gerardo Guinto B.

Por su desprendimiento al transmitir sus
conocimientos y su sencillez personal

Dr. Félix Hernández

Por su amistad y enseñanza

Dr. Francisco Revilla

Por su tenacidad y apoyo al Residente

Dr. Blas López Félix

Por su amistad y ser el maestro
indiscutible del Servicio de Neurocirugía

INDICE

	Página
Introducción	1
Patogénesis	2
Historia Natural	3
Complicaciones	3
Diagnóstico	3
Cuadro Clínico	4
Evaluación Endocrínológica	6
Evaluación Neurooftalmológica	7
Estudios de Neuroimagen	8
Clasificaciones Morfológicas	10
Diagnóstico Diferencial	13
Histopatología	16
Clasificaciones Histopatológicas	18
Tratamiento:	
Quirúrgico	20
Radioterapia	21
Médico	23
Seguimiento Post-quirúrgico	24
Clasificaciones Neurooftalmológicas	25
Clasificaciones de tratamientos	26
Complicaciones de la cirugía Transesfenoidal	27
Técnica de administración y complicaciones de la Rt	28
Recurrencia	29
Planteamiento del problema	31
Resultados	36
Discusión	44
Gráficas de los resultados	45
Conclusiones	55
Bibliografía	56

IV. ANTECEDENTES

■ Introducción:

Aproximadamente 25 a 30% de los pacientes con adenomas pituitarios no presentan un síndrome clásico de hipersecreción hormonal como en la Acromegalia o en la enfermedad de Cushing, a tales tumores se les denomina: "Adenomas pituitarios clínicamente no funcionales o silentes" ^{1,2,3}. Constituyen un grupo numeroso y heterogéneo morfológicamente de tumores pituitarios, sin evidencia de datos inmunocitoquímicos y ultraestructurales que indiquen su origen celular o dirección de diferenciación, siendo ésto más cierto para los adenomas de células nulas y oncocitomas ^{4,5}. Estos no sintetizan ninguna hormona y cuando lo hacen o la molécula se encuentra íntegra intracelularmente o incapacidad para secretarse al medio interno o cuando lo hace está fraccionada y no tiene actividad biológica. Las moléculas alfa y beta subunidad de la TSH, LH y FSH se les puede utilizar como marcadores tumorales ⁶. Cuando se manifiesta un verdadero síndrome de hipersecreción hormonal se debe siempre a una hormona sintetizada por la glándula pituitaria normal, generalmente está comprometida la prolactina. El efecto se debe a compresión del tejido glandular viable por el adenoma que estimula la hipersecreción o a interferencia del efecto inhibitor de la dopamina ⁶. Los adenomas gonadotrópicos se les considera clínicamente no funcionales por dos razones: 1). No secretan eficientemente como lo hace la célula gonadotrópica normal y usualmente no secretan ambas FSH y LH intactas; 2). Incluso cuando secretan niveles normales o supranormales de FSH usualmente no producen un síndrome reconocible, especialmente en hombres y mujeres postmenopáusicas. El adenoma tirotrópico se le considera también no funcional usualmente, porque no produce TSH intacta ⁷. Cualquier tipo de adenoma pituitario puede ser clínicamente no funcional, algunos son más frecuentes como los gonadotropomas, tirotropomas y menos frecuentemente los lactotropomas, somatotropomas, corticotropomas. ^{2,3,7,8,9,10,11,12,13}.

La mayoría de los adenomas clínicamente no funcionales denominados Oncocitomas o de Células Nulas se manifiestan principalmente en pacientes ancianos y muy raramente en pacientes menores de 40 años ⁴.

Muchos adenomas pituitarios clínicamente no funcionales cursan con hiperprolactinemia y un cuadro de amenorrea, galactorrea en mujeres y disminución de la libido en hombres, por lo que es, en muchas veces más difícil de diferenciar en un verdadero prolactinoma clínicamente funcional. Sin embargo, se debe considerar adenoma clínicamente no funcional con niveles de hasta 150 ng/ml. e incluso en algunos casos hasta menos de 200 ng/ml. de prolactina y el tamaño mayor de 2 cm. ^{6,7}.

■ **Incidencia:**

Los adenomas clínicamente no funcionales ocurren aproximadamente en el 25% de todos los adenomas pituitarios resecaados quirúrgicamente y aproximadamente 50% de estos tumores son obtenidos en autopsias ⁴.

Más del 20% de los adenomas se les denomina no secretores, silentes, no funcionales por no estar asociados a un síndrome de hipersecreción hormonal clásico ^{3,21}.

■ **Patogénesis:**

Datos recientes sostienen la teoría de que la tumorigénesis es un proceso de múltiples pasos, en el que los efectos aditivos de mutaciones genéticas somáticas y no hereditarias llevan al crecimiento neoplásico. Una vez que éste se ha establecido, los factores hormonales, autócrinos y parácrinos pueden posteriormente estimular el crecimiento tumoral.

Los adenomas clínicamente no funcionales son tumores monoclonales y hay una fuerte evidencia de que una o más mutaciones somáticas son prerequisites para su patogénesis. Aunque una mutación subyacente Gs-alfa ha sido identificada como causa de Acromegalia en aproximadamente 40% de los pacientes con adenomas somatotrópicos, las mutaciones específicas somáticas no han sido aún identificadas en pacientes con adenomas clínicamente no funcionales. Las mutaciones somáticas son eventos subyacentes claves en la iniciación de tumorigénesis, sin embargo, factores hipotalámicos y otros hormonales juegan un papel importante pero aún no definido en promover el crecimiento tumoral ^{2,14,15}.

■ **Historia Natural y Complicaciones:**

Los macroadenomas en general causan considerable morbilidad por su localización. El desarrollo de cada tipo de adenoma es muy variable. El agrandamiento progresivo, eventualmente resulta en disminución de la función pituitaria, daño de la visión y pérdida de la vida incluso. La incidencia de apoplejía pituitaria en asociación con los macroadenomas ha sido reportada en un 2 a 28%. Las consecuencias de apoplejía pueden ser catastróficas ¹⁷.

Muchos de los adenomas clínicamente no funcionales comprometen estructuras nerviosas subyacentes, más comunmente el aparato visual. La invasión al seno esfenoidal y seno cavernoso caracteriza a dichas lesiones, las cuales generalmente se presentan con un gran efecto de masa. Crecen más comunmente hacia arriba y lateralmente involucrando la cara mesial de la fosa media. Tal invasión invariablemente ocurre a través del seno cavernoso. La extensión subfrontal por crecimiento anterior hacia la cisterna supraselar ⁵⁷.

■ **Diagnóstico:**

Se le realiza por el cuadro clínico, valoración endocrinológica, neurooftalmológica, estudios de neuroimagen y por hispostopatología.

■ Cuadro Clínico:

La presentación clínica de los adenomas clínicamente no funcionales se puede dividir en dos grupos: Síntomas neurológicos y síntomas hormonales. Siendo el primer grupo el más frecuente y ocurre por el crecimiento lento del tumor fuera de la silla turca comprimiendo las estructuras adyacentes ⁷. La mayoría son macroadenomas ⁴.

- a). Síntomas Neurológicos: Las alteraciones visuales son causadas por extensión supraselar con compresión del quiasma óptico. Inicia usualmente con alteraciones de los campos superior y externo, cuadrantopsia bitemporal superior y progresa hasta comprometer totalmente el campo temporal. Cuando la compresión del quiasma óptico es más severa la agudeza visual central es también afectada. El inicio es usualmente gradual y el paciente no busca atención médica hasta mucho después ^{6,7,16}. Otros síntomas neurológicos incluyen cefalea, diplopia por compromiso del seno cavernoso; fístula de LCR causada por extensión subselar del adenoma que erosiona el piso selar; otros síntomas incluyen desde crisis convulsivas hasta la apoplejía pituitaria.
- b). Síntomas de deficiencia hormonal pituitaria: El más común es la deficiencia de LH que se traduce en disminución de la Testosterona y produce disminución de la energía y la libido en hombres y en mujeres premenopáusicas resulta en amenorrea. Síntomas de hipoadrenalismo e hipotiroidismo también suelen ocurrir. Debido, a que estos tumores cuando se diagnóstican son de gran tamaño, el grado de hipopituitarismo es variable. Esto ocurre porque el tejido glandular es comprimido por el tumor o debido a interferencia con el suministro sanguíneo, ocasionando infartos de la glándula. Reportes de reversibilidad del hipopituitarismo posterior a la descompresión quirúrgica indican la posibilidad de interrupción de la circulación pituitaria porto-hipotalámica sin una verdadera necrosis glandular ^{6,7,18,19}.

- c). Síntomas de exceso hormonal: Aunque por definición los adenomas clínicamente no funcionales no se presentan con síntomas de secreción excesiva de hormonas pituitarias, algunos adenomas que no producen síntomas de exceso hormonal usualmente pueden hacerlo en algunas circunstancias. Cuando un gonadotropoma se presenta en una mujer premenopáusica, por ejemplo, la excesiva secreción de FSH puede causar amenorrea. Han sido reportados dos casos de gonadotropoma que secretaban LH intacta en dos jóvenes prepúberes ocasionando pubertad precoz. Los adenomas tirotrópicos que secretan TSH intacta pueden producir hipertiroidismo pero son muy raros ⁷.

La prolactina es la hormona más involucrada, esta hiperproducción se debe a efecto de sección de tallo, es decir, la compresión sobre el tallo causa alteración de la inhibición de la liberación tónica de prolactina, ocasionando liberación exagerada de esta hormona con sus consecuencias bioquímicas: en la mujer alteraciones de la menstruación y galactorrea y en el hombre disminución de la libido e impotencia. El nivel de esta hormona en los adenomas no funcionales nunca excede de 150 ng/ml. incluso algunos autores consideran hasta menos de 200 ng/ml. y más ciertamente cuando el tamaño del tumor es mayor de 2 cm. ^{5,6,7}.

1). EVALUACIÓN ENDOCRINOLÓGICA:

Debe ser completa, evaluando la función pituitaria y de órganos blanco; tanto para hacer el diagnóstico como para el manejo médico de sustitución si así se le requiere, pre-intra y postoperatorio ⁶. Debe incluir niveles séricos de prolactina, con un límite de 150 ng/ml. y si el tamaño es mayor de 2 cm. se debe considerar no funcional y no prolactinoma ²⁶.

Niveles basales de hormona del crecimiento y de acuerdo a esto realizar pruebas dinámicas que confirmen o descarten el diagnóstico sospechado ¹³. A propósito de esto, en nuestro estudio hubo una paciente femenina de 27 años con sintomatología de una año con cefalea, galactorrea principalmente, con un adenoma IIA, nivel de GH de 22.9 ng/ml. basal, con carga de glucosa suprime a menos de 2 ng/ml., operada en dos ocasiones por vía transesfenoidal, el reporte histopatológico fue de adenoma cromóforo y eosinófilo. Los controles hormonales fueron normales excepto la GH de 24 ng/ml. que suprime con la carga oral de glucosa, el control tomográfico a un año y medio de su última cirugía no muestra evidencia tumoral. Otro importante dato es que no presentó ningún estigma de crecimiento acral. Actualmente refiere ocasionales cefaleas y con mejoría importante de alteraciones visuales preoperatorias. Este es un ejemplo de un adenoma somatotrópico silente, desafortunadamente no contamos con técnicas inmunocitológicas para comprobarlo.

Niveles de gonadotropinas, pues la insuficiencia de estas hormonas es más frecuente en los adenomas clínicamente no funcionales y que no siempre se sospecha o diagnostica por la clínica. Esto es más cierto en mujeres en las que es muy difícil demostrar un gonadotropoma ²⁰.

Función tiroidea, incluyendo perfil tiroideo y TSH.

Función corticoadrenal midiendo el cortisol sérico endógeno y de acuerdo a los niveles, realizar pruebas de supsibilidad para confirmar o descartar el diagnóstico sospechado ²⁷.

Determinación de Subunidades: La mayoría de adenomas produce un síndrome clínico resultante de un efecto directo de hipersecreción hormonal por el tumor. Sin embargo, 25-30% de algunos tumores no produce un síndrome clínico hormonal por lo que se les ha denominado clínicamente no funcionales. Aunque recientemente ha sido reportado que un sustancial número de adenomas clínicamente no funcionales puede sintetizar y secretar hormonas glicoproteínicas intactas o sus subunidades libres. Esto ha sido demostrado por numerosas técnicas in vitro incluyendo cultivo de células, análisis de tipos específicos de RNA inmunocitoquímica de tumores resecados, niveles elevados de hormonas glicoproteínicas o sus subunidades alfa o beta se han encontrado con relativa frecuencia. La presencia de tales "marcadores" es extremadamente útil para el diagnóstico como para el seguimiento de estos tumores no funcionales; ya que se ha observado su decremento después de la resección quirúrgica ^{21,22,23,24,25,27,28,29,30}.

La medición sérica de los niveles de la alfa subunidad puede también ser importante o indicada para valorar la respuesta a la terapia médica ^{31,32,33}.

En nuestro Hospital no contamos con esta última determinación de subunidades.

2). EVALUACIÓN NEUROFTALMOLÓGICA:

La que incluye examen oftalmológico, fondo de ojo y campimetría. Se puede encontrar cualquier alteración oftalmológica, sin embargo, con frecuencia hay una triada clásica: 1). palidez papilar; 2). disminución de la agudeza visual central y 3). diversos defectos de campo, especialmente hemianopsia bitemporal. Constituye un marcador clínico de seguimiento importante ^{6,21}.

3). ESTUDIOS DE NEUROMAGEN:

Los rayos X de cráneo (AP, Lat.) muestran alteraciones en la silla turca en el 85 a 90%, que hacen sospechar la presencia de una lesión selar. Ayudan también en algunos casos en el plan quirúrgico.

La tomografía computarizada de cráneo (TCC) con cortes axiales y coronales especialmente en fase simple y con medio de contraste I.V. tiene una alta sensibilidad para el diagnóstico de lesiones selares y paraselares ^{34,35}. Muestran con mejor calidad las estructuras óseas, como el piso selar, los septos del seno esfenoidal, etc.

La imagen por resonancia magnética (IRM) ha eclipsado a la TCC y es la preferida en la evaluación de imagen y es muy útil en la evaluación de lesiones selares y paraselares ^{36,37}. Detecta pequeñas lesiones con éxito del 80 al 90% en comparación con la TCC ^{35,38}. Con la administración de Gadolinium su sensibilidad se incrementa en forma importante ^{39,40,41,42}. Tiene la ventaja de obtener cortes en cualquier plano, y es predictiva basada en el comportamiento del tumor simulando la hipointensidad e hiperintensidad del agua en las diferentes fases (T1-T2) ya que esto nos dará una idea de la consistencia del tejido tumoral (blando o firme) y consecuentemente de la facilidad quirúrgica y grado de resección ⁴³. En el control postoperatorio es muy confiable en detectar remanente tumoral ^{44,45}. Esta contraindicada en pacientes con marcapasos, con clip metálicos intracraneales o fragmentos metálicos.

Sin embargo, hoy por hoy se sigue utilizando la TCC pues es una buena alternativa a la IRM y en algunos casos puede dar más datos que la IRM, esto es cierto para tejidos calcificados u óseos, donde la IRM no tiene ninguna sensibilidad. En muchos Centros se utilizan ambas ya que se complementan.

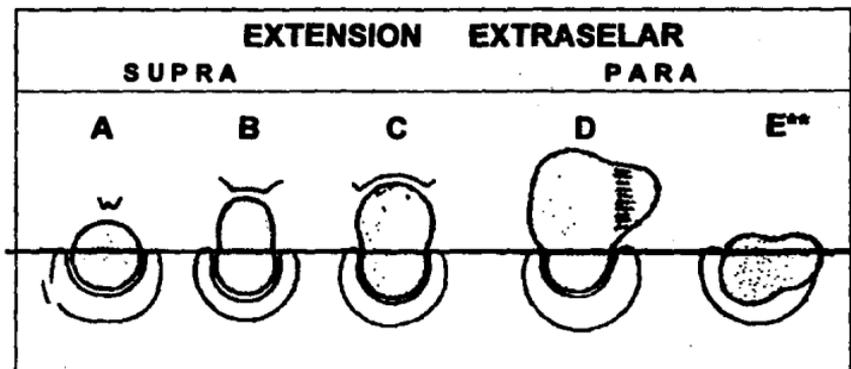
La tomografía por emisión de Positrones ha sido utilizada en el estudio de adenomas pituitarios tanto al 18-oxiglucosa fluorina y la 11-carbón metionina como trazadores. Son potencialmente útiles para predecir y definir el crecimiento de los adenomas preoperatoriamente, para evaluar la respuesta a la terapia médica, y para diferenciar los cambios postquirúrgicos de la recurrencia 46.

La angiografía cerebral es usada preoperatoriamente para obtener información de la anatomía vascular, así como para la exclusión de coexistencia de aneurismas 17.

SILLA TURCA

Gr 0 (Normal)		ADENOMA INTRASELAR Intacta, contorno normal
Gr I		Intacta, protrusión focal
Gr II		Intacta, agrandada
Gr III		ADENOMA INVASIVO Destrucción localizada
Gr IV		Destrucción difusa

SUPRASELAR (SÍMETRICA)	PARASELAR (ASÍMETRICA)
A: Hasta Clivema Supraselar	D: Intracranial Anterior
B: Receso III Vent.	Media
C: Pared anterior III Ventrículo	Posterior
	E: Extracranial extradural (Seno cavernoso lateral)



CLASIFICACION ANATOMICA

-
- | | |
|-------------------------|---|
| A). MICROADENOMA | (menor de 10 mm.) |
| B). MACROADENOMA | (mayor de 10 mm.) |
| 1. <u>Intraselar</u> | (Confinado a los límites osteoaponeuróticos de la silla turca) |
| 2. <u>Invasivo</u> | Localmente: no más que extensión supraselar
Difusamente: supra-, para,- e incluso subselar |
-

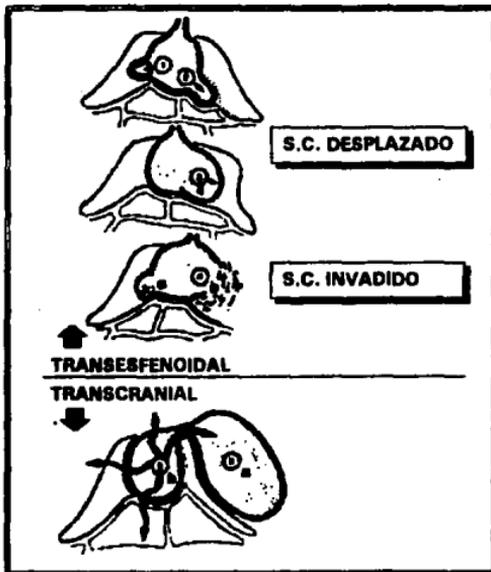
17

CLASIFICACION DE ACUERDO AL TAMAÑO (DETERMINADA POR TCC)

-
- | | |
|-------------------------|---|
| 1). MICROADENOMA | Hasta 10 mm. Sin extensión supraselar |
| 2). MESOADENOMA | 10-20 mm. Hasta 10 mm. de extensión supraselar |
| 3). MACROADENOMA | Más de 20 mm. Más de 10 mm. de extensión supraselar
a). Sin evidencia de invasión
b). Invasivo, evidencia radiológica / tomográfica |
-

55

CLASIFICACION DE LA EXTENSIÓN TUMORAL PARASELAR Y SUS INDICACIONES QUIRURGICAS



TRANSESFENOIDAL:

1. DESPLAZAMIENTO CIRCUNSCRITO DE LA PARED MEDIAL DEL SENO CAVERNOSO
2. EXTENSION TUMORAL SUBCAVERNOSA A LO LARGO DE LA DURA MADRE BASAL.
3. EXTENSION TUMORAL LATERAL MASIVA DE TODO EL SENO CAVERNOSO.
4. INVASION LOCALIZADA

TRANSCRANIAL:

- 4.A. INVASIÓN LOCALIZADA
- 4.B. INVASIÓN PARASELAR GENERALIZADA
- 5.A. EXTENSION TUMORAL SUPRACAVERNOSA PARASELAR Y SUBTEMPORAL
- 5.B. EXTENSION EXTRASELAR CON INVASION GENERALIZADA

■ Diagnóstico Diferencial:

El diagnóstico diferencial de los macroadenomas se debe realizar con cualquier condición patológica que cause agrandamiento selar observado en estudios de neuroimagen. Cinco son particularmente importantes a considerar: tumores supra-selar y para-selar, síndrome de silla vacía primaria, hipofisitis, aneurismas y quistes pituitarios. Menos comúnmente, absceso pituitario, enfermedad infiltrativa y tumores pituitarios secundarios deben ser considerados. Los estudios de neuroimagen actualmente con una alta resolución ayudan considerablemente al diagnóstico diferencial de lesiones selares y extraselares ¹⁷.

1. Tumores supra-selares y paraselares: Los más importantes son los craneofaringiomas, tumor de células germinales, meningioma paraselar y tumores hipotalámicos (prototipo es el glioma). Estos tumores pueden semejar fácilmente la sintomatología de los adenomas con extensión supraselar. Con la ayuda de los diferentes métodos de diagnóstico (hormonal, neuroimagen, etc.) se logra diferenciarlos preoperatoriamente aunque algunos sólo son diagnosticados postoperatoriamente en el estudio histopatológico.
2. Síndrome de silla vacía primaria: Esta condición es causada por herniación de la aracnoides dentro de la silla turca, debido a un diafragma débil, es extremadamente frecuente (20-40%) de agrandamiento selar detectado por placas simple de RX. Esta entidad es observada usualmente en mujeres de edad media quienes son a menudo obesas e hipertensas. Lo que caracteriza a esta enfermedad es la ausencia de síntomas y ausencia de deficiencia de hormonas tróficas.
El diagnóstico es relativamente fácil demostrando la presencia de LCR dentro de la silla agrandada que contiene también a una glándula pequeña, comprimida y desplazada ¹⁷.

3. **Hipofisitis:** Hay dos formas de hipofisitis: linfocítica y granulomatosa (tipo de células gigantes). Ambas son raras pero pueden encontrarse como masas dentro de la silla y pueden producir diferentes grados de hipopituitarismo así como extensión supraselar. De hecho ambos pacientes son considerados inicialmente a portar un adenoma pituitario. La hipofisitis linfocítica muestra una alta predilección por mujeres y tiene una relación temporal con el embarazo y postparto. La hipofisitis granulomatosa puede ocurrir en cualquier edad y no tiene predilección por ningún sexo. En estudios de neuroimagen no se puede hacer el diagnóstico diferencial muchas veces es posible sólo por histopatología ¹⁷.
4. **Aneurismas:** La protrusión de un aneurisma de la ACI dentro de la silla turca puede provocar agrandamiento de la misma así como deficiencia hormonal. White y Ballantine estiman que el compromiso pituitario ocurre en aproximadamente 2% de todos los aneurismas intracraniales. Una alta incidencia (7%) de aneurismas coexisten con tumores pituitarios. Tres alteraciones observadas en los estudios de neuroimagen pueden ayudarnos a sospechar de una aneurisma ¹. Destrucción ósea asimétrica ya que el aneurisma invade la silla de la porción infraclinoidea de la ACI ²; la presencia de calcificación, especialmente curvilínea ³; y ensachamiento de la fisura orbitaria superior, debido a una destrucción ósea excentrica por el aneurisma. Es crucial reconocer un aneurisma preoperatoriamente para evitar su ruptura. El único estudio que establece la presencia de un aneurisma es la angiografía. Incluso una angiografía negativa no descarta la presencia de un aneurisma. La ruptura de un aneurisma dentro de la cavidad sellar puede simular perfectamente a una apoplejía pituitaria ¹⁷.
5. **Quistes pituitarios:** Diversas lesiones quísticas pueden ocurrir dentro de la glándula (muchas son sin importancia patológica). Otras lesiones quísticas pueden agrandar la silla como el quiste epidermoide, quiste de la bolsa de Rathke, quiste dermoide. La TCC puede revelar la naturaleza quística de estas lesiones ¹⁷.

■ Diagnóstico Diferencial de los Prolactinomas:

Una vez realizado los diagnósticos diferenciales con las anteriores entidades, es necesario y a veces muy difícil hacer el diagnóstico con los verdaderos prolactinomas. Especialmente cuando en los adenomas clínicamente no funcionales se detecta clínicamente un síndrome de amenorrea/galactorrea en mujeres y disminución de la libido e impotencia en hombres con hiperprolactinemia sérica ⁷⁶. Hay que recordar que todo macroadenoma mayor de 2 cm. con niveles menores de 200 ng/ml. se debe considerar un adenoma clínicamente no funcional hasta no demostrar lo contrario ^{6,16}. En caso de mucha duda se puede determinar si un tipo de prolactina es de origen tumoral o hipofisario normal a través de una técnica de hibridación del RNA mensajero del PRL ⁹.

■ Histopatología:

Esta evaluación es importante para el manejo del paciente con adenoma pituitario. El uso rutinario de técnicas; inmunocitoquímicas, cultivo celular, análisis específicos de tipos de RNA, ME, etc. da información sobre marcadores tumorales, no siempre conocidos preoperatoriamente, además puede identificar el tipo específico de tumor pituitario clínicamente no funcional y por lo tanto el factor pronóstico de recurrencia ^{46,47}.

La clasificación actual los caracteriza por su producción de hormonas, la subclasificación está basada en las características ultraestructurales evaluando la densidad intracelular de gránulos secretores ^{6,12}.

Como se observa en la tabla I de la clasificación de los adenomas pituitarios claramente la división de los mismos en dos grupos principales de acuerdo a su síntesis hormonal y repercusión clínica en: 1). Clínicamente funcionales con su contraparte silenciosa sin excepción alguna y 2). Clínicamente no funcionales con su contraparte secretora hormonal o de subunidades en general sin repercusión clínica de exceso hormonal, excepto en muy pocos casos.

De particular interés es el subgrupo inicialmente denominado corticotrópico silente. Aunque estos tumores son bien diferenciados y poseen hallazgos ultraestructurales distintivos indicativos de síntesis activa de hormonas, ellos son clínicamente silentes es decir, no asociados con signos o síntomas referibles a hipersecreción hormonal. En vista de sus péptidos derivados de la proopiomelanocortina.

En vista de su inmunorreactividad a los derivados péptidos (ACTH, beta-lipotropina, alfa y beta endorfina, fragmento N-terminal) de la proopiomelanocortina ellos fueron denominados adenomas corticotrópicos silentes. Basandose en los hallazgos de microscopía electrónica se dividieron en tres subtipos:

- A) Adenoma corticotrópico silente subtipo 1, que es indistinguible de adenoma basófilo típico de la enfermedad de Cushing y síndrome de Nelson, pero no presenta exceso de ACTH o cortisol en los pacientes con este adenoma.

- B) Adenoma corticotrópico silente subtipo 2, comparte algunos hallazgos morfológicos con el adenoma corticotrópico ordinario, tales como células de forma angular y fina estructura característica de gránulos secretores. Sin embargo, en contraste al adenoma corticotrópico funcional, los gránulos secretores son pequeños y los microfilamentos tipo 1, la característica principal de los adenomas corticotrópicos esta ausente.
- C) El adenoma corticotrópico silente subtipo 3, presenta inmorreactividad menos consistente para los derivados péptidos de la POMC y sus hallazgos ultraestructurales no se asemejan a la de los corticotropomas. Este último subtipo es muy importante porque presenta una evolución agresiva especialmente en mujeres jóvenes. Esta asociado casi siempre a hiperprolactinemia mínima o moderada y/o galactorrea ⁵. Se presenta más frecuentemente en menores de 40 años, característicamente es muy recurrente, tasa de crecimiento rápida asociado a apoplejía e invasividad, sin embargo, aparenta importante radiosensibilidad ²⁴.

Por otro lado, los oncocitomas y adenomas de células nulas se presentan más frecuentemente en mayores de 40 años, esto es más evidente en pacientes más ancianos y son de gran tamaño ^{24,28}.

Puede haber discrepancia entre los hallazgos clínicos, niveles hormonales y hallazgos inmunocitoquímicos, ya que algunas hormonas pueden ser sintetizadas por las células tumorales, pero no ser secretada y en el caso de ser liberadas no tener actividad biológica. Por lo tanto, para el diagnóstico definitivo de los adenomas se debe valorar conjuntamente con la clínica, endocrinología, estudios de neuroimagen e histopatología ⁶.

CLASIFICACIONES

CLASIFICACION MODERNA DE LOS ADENOMAS PITUITARIOS

TIPO DE ADENOMA	PREVALENCIA	CARACTERÍSTICAS
<i>Prolactinoma</i>	27%	Denominado también adenoma lactotrópico, causa amenorrea y galactorrea en mujeres, disminuye la libido en hombres.
<i>Somatotropoma</i>	13%	Produce gigantismo en niños y acromegalia en adultos, su variante escasamente granulado es más infiltrativo y agresivo.
<i>Mixto (GH y PRL)</i>	8%	La variante mammosomatotrópico es de lento crecimiento; secreta predominantemente GH, la variante acidófila de células es agresiva, secreta principalmente prolactina.
<i>Corticotropoma</i>	10%	Típicamente pequeño, secreta ACTH que produce enfermedad de Cushing.
<i>Corticotropoma silente</i>	5%	De morfología corticotrópica; secreta proopiomelanocortina y otros fragmentos silentes, propensión a la invasión dural.
<i>Gonadotropoma</i>	9%	Secreta FSH y fragmentos de la LH, produce infertilidad o alteraciones menstruales en mujeres, clínicamente es silente en hombres.
<i>Tirotropoma</i>	1%	Secreta TSH y alfa subunidad de TSH; generalmente causa hipertiroidismo, pero el cuadro clínico varía.
<i>Adenoma plurihormonal</i>	1%	Típicamente secreta TSH, GH y PRL; los síntomas dependen de la hormona que predomina.
<i>Adenoma de células nulas, incluyendo Oncocitomas</i>	26%	Inicialmente llamado adenoma cromóforo o no funcional; ahora se conoce que secreta muchas subunidades y fragmento que clínicamente son silentes, a menudo se diagnostican como adenomas.

CLASIFICACION INMUNOCITOQUIMICA DE ADENOMA PITUITARIOS

A) TIPO DE CÉLULA UNIHORMONAL

- Adenoma Somatotrópico:
Densamente granulado
Escasamente granulado
- Adenoma Latotrópico
Densamente granulado
Escasamente granulado
- Adenoma Corticotrópico
- Adenoma Tirotrópico
- Adenoma Gonadotrópico
- Adenoma de Células Nulas

B) TIPO DE CÉLULA PLURIHORMONAL

- Adenoma Mixto Somatotrópico y Lactotrópico
- Adenoma de contenido intracelular acidófilo
- Adenoma Mamasomatotrópico

K.Kovacs, 17

■ Tratamiento:

A) QUIRÚRGICO:

1) Cirugía Transesfenoidal:

El abordaje transesfenoidal, transeptal, transnasal o sublabial es el procedimiento de elección de acceso a las lesiones selares ⁶. En el manejo de disturbios visuales debido a macroadenomas, buenos resultados han sido reportados del abordaje transesfenoidal, estableciéndose como el abordaje de elección para el manejo quirúrgico de muchos adenomas pituitarios a pesar de su tamaño ⁶. Este abordaje es seguro y efectivo en el manejo de adenomas de gran tamaño ⁶⁰, con gran extensión supraselar y se puede incluso utilizar en pacientes con alto riesgo ⁶¹. Es también útil para la resección de adenomas además de extensión supra e infraselar para lesiones que infiltran el seno cavernoso ^{58,59}, especialmente grado % 5A y 5B de la clasificación de adenomas paraselares ⁶³.

En el manejo de los macroadenomas con extensión extraselar se ha reportado mejoría hasta de 81% de los defectos visuales con este abordaje ⁶⁰, en otros reportes la mejoría es del 90% ⁶². El momento de la cirugía depende de las alteraciones visuales y síntomas neurológicos, una cirugía inmediata puede ser necesaria para descomprimir el quiasma óptico y los nervios ópticos para prevenir un daño irreversible. La falla postoperatoria de mejoría visual esta íntimamente ligada a la presencia de palidez papilar preoperatoria (grado de daño óptico) ^{2,62}. La presencia de alteración visual es la principal indicación de cirugía y la vía transesfenoidal es muy útil para descomprimir la vía visual ⁶⁶. Los dos objetivos de la cirugía transesfenoidal son: 1). Descompresión de los nervios ópticos y 2). Sustentar el diagnóstico ^{2,65}.

Hay clara documentación para la mejora potencial de la función pituitaria después del abordaje transesfenoidal en caso de hipopituitarismo preexistente ⁶. Se ha reportado que este puede mejorar. En un estudio por Arafah y Col fue restaurada la función somatotrópica, gonadotrópica, tiroidea y adrenal 15%, 32%, 57% y 38% respectivamente de los pacientes con deficiencias de estas hormonas ^{2,18,19}.

Los macroadenomas clínicamente no funcionales son tratados en forma efectiva por la vía transesfenoidal, en comparación con la vía transcranial es menos traumática, no hay manipuleo del parénquima cerebral, el tiempo quirúrgico es menor y por lo tanto, disminuye el stress quirúrgico. La recuperación visual es mayor por dos motivos: 1) La descompresión es mejor realizada por debajo del quiasma óptico y 2) Los nervios ópticos no son manipulados. Hay mejor preservación de la glándula pituitaria residual viable, mayor resección tumoral intraselar. El tiempo de estancia intrahospitalario postoperatorio es menor ^{2,51}.

Las complicaciones graves de la cirugía transesfenoidal son poco comunes en manos de cirujanos experimentados ⁷. La tasa de morbilidad se ha calculado en 0.27 a 0.86% ⁶.

El incremento en la experiencia con la vía transesfenoidal ha resultado en aumentar sus indicaciones quirúrgicas, tiene una utilidad ampliamente reportada ⁵².

Las contraindicaciones de este abordaje son:

1. Extensión tumoral lateral extensiva dentro de la fosa media con mínimo componente en la línea media.
2. Arteria Carótida Interna ectásica proyectada sobre la línea media.
3. Sinusitis aguda.
4. Adenoma menor de 10 mm. clínicamente no funcional asintomático. La conducta es expectativa con controles por TCC o MRI periódicos para valorar su probable crecimiento ².

2) **Cirugía Transcranial:**

Rara vez esta indicada y esta asociada con mayor incidencia de complicaciones ⁶. Se recomienda en adenomas intraselares con extensión extraselar subfrontal, retroquiasmática y/o fosa media, configuración en reloj de arena, extensión supraselar importante con silla de tamaño normal. Los abordajes más usuales son el Pterional, Sub-Fronto-Basal Interhemisférico, Sub-Frontal Unilateral, Orbito-Zigomático ^{60,61,62}.

Hace una década en nuestro servicio se utilizaba con relativa frecuencia el abordaje Supra-Infraselar Combinado ⁷³. Actualmente se utiliza en casos muy especiales. Tiene una alta tasa de morbilidad y mortalidad.

B) RADIOTERAPIA:

1) **Radioterapia Coadyuvante:**

Se debe administrar en dosis fraccionadas de 2 Gy. diarios hasta completar 46 Gy ^{4,7}. En pacientes con remanente tumoral sustancial, en adenomas con alta incidencia de recrescimiento, en pequeños remanentes con datos de recrescimiento se debe usar ⁷. Esta indicada también en adenomas de gran tamaño, invasivos, cuya resección es incompleta, en pacientes con remanente tumoral y con hipopituitarismo postquirúrgico, en adenomas que invaden los senos cavernosos ⁶.

Su eficacia se ha reportado en los adenomas corticotrópicos silentes subtipo 3. Este es muy recurrente pero altamente radiosensible, con un período de remisión de hasta 9 años ^{4,5}.

2) **Radioterapia Primaria:**

En pacientes muy ancianos de alto riesgo de complicaciones quirúrgicas o anestésicas o en pacientes con enfermedad subyacente que aumente el riesgo de complicaciones ⁶.

También indicada en macroadenomas de gran tamaño con alteraciones campimétricas menor de 4to. grado de la clasificación de Cohen, y que la disminución de la agudeza visual no esté asociada a atrofia papilar difusa ^{6a}. En gonadotropomas de gran tamaño sin alteraciones visuales ni síntomas neurológicos ⁷.

La decisión de administrar radioterapia postoperatoria o sólo es muy difícil para el cirujano, al pensar en la alta incidencia de recurrencia tumoral de 10 a 15% a 10 años comparada con las complicaciones graves también en la radioterapia, como el hipopituitarismo de 35 a 50% a más de 10 años ⁸⁷.

Se refiere que si la dosis de radiación es óptima y adecuada la técnica de administración el riesgo de presentar complicaciones graves como atrofia óptica o necrosis cerebral se reduce al 1% ^{65,66,67}. (Ver pág. 28).

Los pacientes que fueron irradiados deben controlarse periódicamente en la esfera fisiológica pituitaria, el 50% de los pacientes desarrolla déficit de ACTH, TSH, LH. Las mujeres presentan disfunción gonadal en el 25% ^{2,6,7}.

Los pacientes con adenoma resecao completamente no deben recibir radioterapia, sólo control por imagen para valorar recrecimiento tumoral ⁶.

C) TRATAMIENTO MÉDICO:

Aunque la Dopamina no controla apreciablemente la hipersecreción de FSH en sujetos normales, se ha reportado que ocasionalmente la Bromocriptina reduce inicialmente los niveles elevados de FSH y mejora los defectos visuales en pacientes con gonadotropomas ^{2,7}.

Se ha observado decremento del tamaño tumoral y/o del defecto visual en un pequeño grupo de pacientes con adenomas pituitarios clínicamente no funcionales productores de hormonas glicoproteínicas (GPH) y niveles elevados de alfa-subunidad, durante la administración crónica con Octreotide. Sin embargo, los niveles hormonales séricos no van paralelos a los cambios de tamaño tumoral⁶³. La reducción del tamaño con Octreotide no es sustancial, sin embargo, la mejoría de los campos visuales es importante⁶⁴. Sin embargo, hoy por hoy, no hay tratamiento médico efectivo para estos tumores.

■ Seguimiento Postquirúrgico:

Con estudios de TCC o MRI a intervalos de 6 meses durante el primer año, cada año durante 5 años y posteriormente cada 2 años, si es que no hay evidencia de recurrencia y estabilidad de los campos visuales para los pacientes que muestren o no pequeño remanente².

Los controles clínicos especialmente valoración neurooftálmica periódica. Se recomienda por su eficacia y validez la valoración con las clasificaciones de agudeza visual y de los campos visuales, fndoscopia de Cohen y Co. (Ver pág. 25)

Las comparaciones de los diferentes tratamientos para los adenomas pituitarios clínicamente no funcionales y complicaciones se resumen en las tablas de las págs. 26 y 27.

ESTATIFICACION DEL DEFECTO CAMPIMETRICO

GRADO	DEFECTO CAMPIMETRICO
1	Sin defecto.
2	Escotoma anular, cuadrantopsia incompleta.
3	Cuadrantopsia completa, hemianopsia incompleta (presente la percepción del movimiento de las manos), campo severamente reducido.
4	Hemianopsia completa (percepción ausente del movimiento de las manos).
5	No percepción de luz.

ESTATIFICACION DE LA AGUDEZA VISUAL

GRADO	AGUDEZA VISUAL (SN ELLEN)
1	20/20-20/30
2	20/40-40/80
3	20/100-20/180
4	20/200 - Percepción de luz
5	No percepción de luz

COMPARACION DE TRATAMIENTO PARA ADENOMAS CLINICAMENTE NO FUNCIONALES

TIPO DE CIRUGÍA	INDICACIONES	COMPLICACIONES
Transectenoidal	Intraselar con extensión supraselar y severo deterioro de la visión	Empeoramiento de la visión, parálisis oculomotora, hematoma, fístula de LCR nasal, Meningitis, Diabetes Insípida, Hipopituitarismo.
Radioterapia	Intraselar con extensión supraselar moderada y moderado daño visual.	Hipopituitarismo empeoramiento visual.
Observación	Intraselar paciente muy anciano o enfermo.	Deterioro visual.
Bromocriptina	Protocolo experimental.	
Octeotride	Adenoma tirotrópico	Cálculos biliares
Transecranial	Adenoma intraselar con extensión subfrontal, retroquiasmática y/o fosa media, configuración en reloj de arena, extensión supraselar con silla de tamaño normal	Mayor morbi-mortalidad, anosmia, pueden haber empeoramiento visual, mayor incidencia de hipopituitarismo y de diabetes permanente, convulsiones PO.

COMPLICACIONES DE LA CIRUGIA TRANSESFENOIDAL

♦ **PARASELARES:**

- Rinorrea de LCR
- Hipopituitarismo
- Diabetes Insípida
- Lesión del seno cavernoso
 - Hemorragia
 - Daño de nervio craneal
 - Daño de la ACI
 - Hemorragia
 - Fístula carótido-cavernosa
 - Pseudoaneurisma

♦ **INTRACRANIALES:**

- Hemorragia
- Daño hipotalámico
- Meningitis
- Daño visual
- Isquemia cerebral(vasoespasmó, embolización, oclusión ACI)

♦ **NASAL/ESFENOIDAL:**

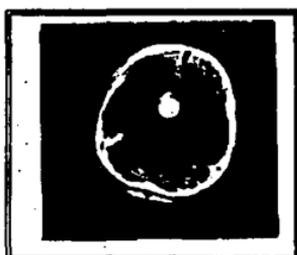
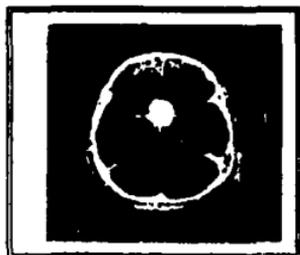
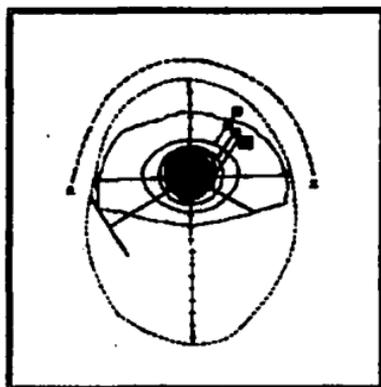
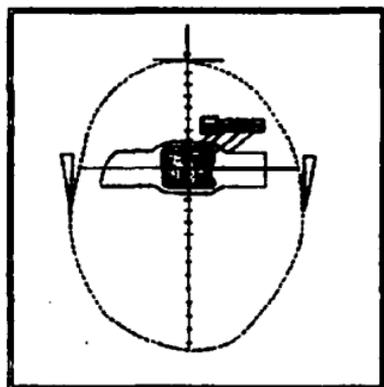
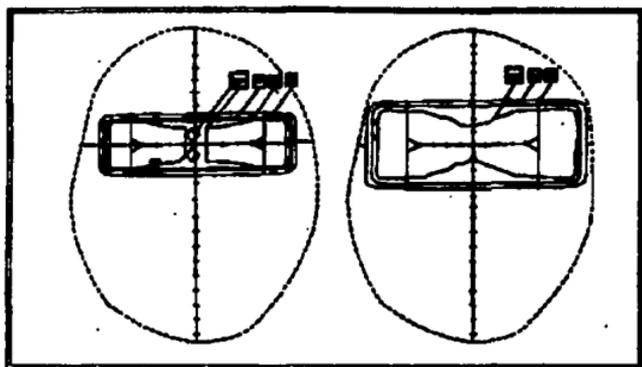
- Sinusitis
- Perforación septal
- Deformidad nasal
- Denervación/desvascularización de los dientes
- Mucocele
- Fractura del paladar
- Epistaxis

49

CAUSAS DE DETERIORO VISUAL DESPUES DEL ABORDAJE TRANSESFENOIDAL

- A) INMEDIATAMENTE PO:**
1. Hematoma
 2. Daño quirúrgico
 3. Sínd. de silla vacía agudo
- B) 8 DÍAS PO:** Unilateral, prob. isquémico
- C) MESES:**
1. Tumor recurrente
 2. Lesión por radioterapia
 3. Síndrome de silla vacía (dudoso)
 4. Lesión de quiasma sin descenso

55



RECURRENCIA:

Definición:

Es la nueva presentación clínica de la enfermedad (especialmente alteraciones visuales-campos visuales) debido a recrecimiento del adenoma, después de un período de remisión.

NO RECURRENCIA:

Definición:

Es la no progresión de la enfermedad y/o a la falta de evidencia por estudios de imagen de recrecimiento tumoral.

Se ha reportado una tasa de recurrencia de 10% a 35% en un período entre 4 y 20 años ^{47,57,69}.

FACTORES DETERMINANTES EN LA RECURRENCIA TUMORAL

- A) *El tamaño tumoral (invasividad)* ^{47,74}
- B) *Extensión de la resección quirúrgica* ^{47,48}
- C) *Tasa de crecimiento tumoral* ^{47,75}
- D) *Naturaleza del tumor* ^{4,5,47,48}
- E) *El paciente (edad)* ⁴⁸

DETECCION DE RECURRENCIA

- 1) Reaparición de síntomas, especialmente deterioro visual.
- 2) Elevación de niveles hormonales o de marcadores tumorales como la TSH, FSH, LH, alfa, beta-subunidad en caso de los adenomas clínicamente no funcionales.
- 3) Evidencia de crecimiento tumoral por estudios de neuroimagen ⁴⁸.

ENTIDADES POSIBLES POSTOPERATORIAS

- 1) Falla quirúrgica - persistencia tumoral, resección incompleta insignificante mandatoria de reoperación, con o sin mejoría clínica, más frecuente la última.
- 2) Tumor resecado incompletamente sin [REDACTED] REMISIÓN
- 3) Tumor resecado incompletamente con [REDACTED] REMISIÓN
- 4) Tumor resecado completamente con [REDACTED] REMISIÓN
- 5) Tumor resecado completamente o incompletamente con remisión prolongada, más de 20 años. Esto se puede acercar al concepto de curación en esta patología.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

- 1) ¿Cuál es el porcentaje de recidiva de los adenomas clínicamente no funcionales?
- 2) ¿Cuál es el porcentaje de complicaciones transoperatorias?
- 3) ¿Cuál es el porcentaje de cada tipo de cirugía?

VI. OBJETIVO:

- 1) Conocer el porcentaje de recidiva de los adenomas pituitarios clínicamente no funcionales.
- 2) Conocer el porcentaje de complicaciones transoperatorias.
- 3) Conocer el porcentaje de complicaciones postoperatorias.
- 4) Conocer el porcentaje de cada tipo de cirugía utilizado.

VII. MATERIAL, PACIENTES Y METODOS:

1) DISEÑO DEL ESTUDIO:

Cohorte retrospectiva

2) UNIVERSO:

Se incluyen todos los pacientes con diagnóstico de adenoma pituitario clínicamente no funcional, operados en el Servicio de Neurocirugía del HE CMN Siglo XXI del 28 de Febrero de 1985 al 28 de Febrero de 1994.

3) DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES:

A) Variable Independiente:

- ◆ Adenoma pituitario clínicamente no funcional

B) Variables Dependientes:

- ◆ Porcentaje de recurrencia
- ◆ Porcentaje de complicaciones Trans-Op.
- ◆ Porcentaje de complicaciones PO
- ◆ Porcentaje de tipo de cirugía

Descripción Operativa de las Variables:

A) Variable Independiente:

- ◆ Se obtiene del expediente clínico, basado en estudios de neuroimagen, neuroendocrinológico, clínico.

B) Variables Dependientes:

- ◆ Porcentaje de recurrencia: se obtiene de la HC basado en el porcentaje quirúrgico de resección o en controles de neuroimagen, controles clínicos y hormonales.

- Porcentaje de complicaciones transoperatorias recogidas del reporte quirúrgico. Estas pueden variar en cuanto a su gravedad, pueden ser sólo desgarro de mucosa nasal, hasta lesión vascular importante.
- Porcentaje de complicaciones postoperatorias, de la misma manera varían desde DI hasta neuroinfección.
- Porcentaje de tipo de cirugía: recogida del HC. La elección de cada tipo esta de acuerdo a las características de tumor (extensión, tamaño, etc.).

4) SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

- A) Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de adenoma pituitario clínicamente funcional operados en el HE CMN en el Servicio de Neurocirugía de Febrero de 1985 a Febrero de 1994. Totalizan 121 pacientes, aunque en realidad el número fue el doble por diversas circunstancias no se logró contar con todos.
- B) Criterios de Selección:
- Sujetos mayores de 16 años.
 - Ambos sexos.
 - Diagnóstico de adenoma pituitarios clínicamente no funcionales.
 - Que hayan sido sometidos a cirugía por primera vez o como reintervención en nuestro servicio.
- C) Criterios de no inclusión:
- Pacientes con expedientes incompletos o que hayan fallecido.

5) PROCEDIMIENTO:

Se revisaron a todos los pacientes ingresados al Servicio de Neurocirugía con el diagnóstico de adenoma pituitario clínicamente no funcional, en el período comprendido entre el 28 de Febrero de 1985 a Febrero de 1994.

Se hizo una selección de aquellos que cumplían con los requisitos del protocolo de investigación.

Un residente del Servicio de Neurocirugía recogió la información requerida en la hoja especial de datos. Se incluía edad, sexo, tipo de evolución, nombre, cédula, síntomas neurológicos, oftalmológicos, endocrinológicos, perfil de hormona de la adenohipófisis, algunas pruebas dinámicas, pruebas a órganos blanco, estudios de neuroimagen, valoración neurooftalmológica por un neurooftalmólogo.

Durante el procedimiento quirúrgico se consignó las características tumorales, grado de resección, complicaciones transoperatorias. En el postoperatorio la presencia de complicaciones como DI, SIADH, fístula de LCR, sangrado, etc. A los 2-6 meses se les realizaba TA o IRM de control para ver el grado de resección. Valoración oftalmológica, control hormonal postoperatorio postradioterapia. Tiempo de evolución desde la primera cirugía en caso de no curación y desde la cirugía de éxito quirúrgico. Número de reintervenciones, tipo de cirugía, control postoperatorio clínico, fecha de radioterapia, enfermedades asociadas, fecha de último control en la CE.

6) ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó estadística descriptiva en base al porcentaje y frecuencia.

VIII. CONSIDERACIONES ETICAS:

La información fue confidencial y con la autorización del Comité de Investigación y de la Jefatura de Neurocirugía.

IX. RECURSOS PARA EL ESTUDIO:

- A) Humanos: Médicos del Servicio de Neurocirugía, médicos del Departamento de Enseñanza e Investigación del HE CMN.
- B) Materiales: Expedientes clínicos del archivo del Hospital.
- C) Financiero: No se requirieron.

X) CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

- 1) Recolección de información de los expedientes clínicos en la hoja especial de datos.
- 2) Examen estadístico correspondiente.
- 3) Publicación de los resultados estadísticos.
Conclusiones.

XI. RESULTADOS:

A 121 pacientes con diagnóstico de adenoma pituitario clínicamente no funcional se les realizó resección quirúrgica del mismo. En el periodo de tiempo comprendido del 1º de Marzo de 1987 al 1º de Febrero de 1994, en el Servicio de Neurocirugía del HE del CMN Siglo XXI. Todos fueron mayores de 16 años. Varones fueron 72 (60%) y mujeres 49 (40%). La edad promedio de varones fue de 49 años y de las mujeres de 44.8 años. El tiempo de evolución en varones fue de 3.6 años en promedio y de 4.9 años en mujeres. Mayores de 40 fueron 80 (66%) y menores de 40 años 41 (34%) (Tabla).

Sintomatología neurooftalmológica (desde disminución de la agudeza visual, pequeños escotomas hasta la amaurosis) presentaron 110 pacientes (91%); sintomatología neurológica (desde cefalea mínima hasta crisis convulsivas) presentaron 59 pacientes (49%); sintomatología endocrinológica (desde discreta caída del vello corporal hasta el síndrome de amenoreas/galactorrea en mujeres y disminución de la libido/impotencia en hombres) la presentaron 59 pacientes (49%). Alteraciones hormonales detectadas por laboratorio (desde hipotiroidismo, hipocortisolismo, hipogonadismo, panhipopituitarismo hasta hiperprolactinemia) la presentaron 40 pacientes (33%). (Tabla).

Macro-mesoadenomas fueron 120, un sólo macroadenoma; 99% y 1% respectivamente. Macroadenomas con extensión extraselar invasivos (infra-supra-paraselar) fueron 91 (75%); macroadenomas con extensión supraselar sobre la línea media (A-II, B-II, C-II) fueron 29 (24%). Los pacientes menores igual de 40 años presentaron 25 macroadenomas con extensión extraselar invasivos (21%) y 15 macroadenomas con extensión supraselar sobre la línea media (12%). Los pacientes mayores de 40 años presentaron 66 macroadenomas con extensión extraselar invasivos (55%) y 14 macroadenomas con extensión supraselar sobre la línea media (15%) (Tabla)

Se realizaron 121 cirugías primarias, transesfenoidal 102 (84.25%), transcranial 16 (13.25%) y abordaje mixto simultáneo 3 (2.5%).

Se reintervinieron a 46 pacientes (39%) por persistencia tumoral, falla quirúrgica o recurrencia tumoral; 1, 2 y hasta 3 ocasiones al mismo paciente. El abordaje transesfenoidal se utilizó en 39 pacientes (65%), transcranial en 20 (33%) y mixto simultáneo en 1 (2%); totalizando 60 reintervenciones quirúrgicas.

Se realizaron 5 procedimientos derivativos ventrículo-peritoneales por presencia de hidrocefalia hipertensiva secundaria al adenoma.

Se realizaron en total 181 procedimientos quirúrgicos siendo el abordaje transesfenoidal el más utilizado 141 (78%) transcranial 36 (20%) y mixto simultáneo 4 (2%).

De 141 abordajes transesfenoidales 130 (92%) fueron por vía sublabial y 11 (8%) transnasal; de 36 abordajes transcraniales peritoneales fueron 13 (36%), subfronto-basal unilateral 16 (44.5%).

Abordaje fronto-orbita-zigomático en 2 casos (5.5%) y sub-fronto-basal interhemisférico en 5 casos (14%).

Se realizó resección completa del tumor en 40 pacientes (33%), resección incompleta a 81 pacientes (67%).

A 51 pacientes se les administró radioterapia postoperatoria (42%), cirugía sola sin radioterapia coadyuvante a 81 pacientes.

Las complicaciones operatorias en la cirugía primaria incluyendo a las dos vías de abordaje, transesfenoidal (TE) y transcranial (TC) fueron las siguientes:

- 1) Lesión vascular: 14 (11.5%) en total. Cuatro (3.3%) desgarras del seno cavernoso por vía transesfenoidal, 4 (3.3%) casos de sangrado intraselar transoperatorio; en ninguno de los casos se suspendió la cirugía a causa de la hemorragia. Dos desgarras de la ACA por vía transcranial (1.6%). Desgarro de la ACI 1 (0.8%). Desgarro del seno longitudinal 1 caso (0.8%), sangrado dural 1 (0.8%), un caso de espasmo transitorio de la ACI (0.8%), todos por vía transcranial.
- 2) Desgarro de la aracnoides en 10 casos (8.2%) por vía transesfenoidal. A todos se les colocó catéter subaracnoideo lumbar por 1-2 días y se dio manejo médico para evitar fístula de LCR.
- 3) Desgarro de mucosa nasal en 7 casos (5.78%).

- 4) Contusión cerebral en 1 caso (0.8%) por vía transcranial.
- 5) Lesión de pares craneales en 5 casos (4.12%) todos por vía transcranial, por vía transesfenoidal 0%.
- 6) Diabetes Insípida transitoria en total 27 casos (22.3%). Transesfenoidal 23 (19%) casos, transcranial 4 casos (3.3%).
- 7) Diabetes Insípida permanente 2 casos (1.6%) por vía transesfenoidal.
- 8) Hematoma intracraneano 4 casos (3.3%), 3 epidurales y 1 de lecho quirúrgico, los cuatro por vía transcranial.
- 9) Crisis convulsivas postoperatorias 1 caso (0.8%) por vía transcranial.
- 10) Fístula nasal de LCR 4 casos (3.3%), por vía transesfenoidal. Ninguna ameritó tratamiento quirúrgico posterior ⁷².
- 11) Epistaxis masiva en 1 caso (0.8%). Se descartó fístula carótida cavernosa por angiografía cerebral.
- 12) Descontrol hidro-electrolítico en 2 casos (1.6%).
- 13) Descontrol de diabetes mellitus 1 caso (0.8%).
- 14) Descontrol de hipertensión arterial sistémica 1 caso (0.8%).
- 15) Perforación septal en 4 casos (3.3%).
- 16) Deformidad nasal 1 caso (0.8%).
- 17) Insuficiencia renal aguda en 2 casos (1.6%).
- 18) Neumonía en 1 caso (0.8%).

El tiempo de estancia hospitalaria postoperatorio fue de 7 días con rango entre 4 a 20 días.

INTERVENCIONES QUIRURGICAS (181)

TIPO CIRUGÍA	PRIMARIA	REINTERVENCIÓN	TOTAL	%
Transesfenoidal	102	39	141	78
Transcranial	16	20	36	20
Mixta Simultánea	3	1	4	2
Total	121	60	181	100

REINTERVENCIONES QUIRURGICAS (60)

TIPO CIRUGÍA	1RA. REINT.	2DA. REINT.	3RA. REINT.	TOTAL	%
Transesfenoidal	31	7	1	39	(65%)
Transcranial	14	4	2	20	(33%)
Mixta Simultánea	1	-	-	1	(2%)
Total	46	11	3	60	(100%)

En cuanto a la recurrencia y no recurrencia tumoral, los resultados quirúrgicos de los 121 pacientes fueron los siguientes:

GRUPO A (51 Pacientes)

NO RECURRENTES SIN EVIDENCIA DE TUMOR POR TCC O IRM

1. Con control mayor de 1 año (37)
2. Con control mayor de 1/2 año, menor de 1 año (11)
3. Con control menor igual de 1/2 año (3)

GRUPO B (55 Pacientes)

NO RECURRENTES CON EVIDENCIA DE REMANENTE TUMORAL POR TCC O IRM

1. Con control mayor de 1 año (32)
2. Con control mayor de 1/2 año, menor de 1 año (14)
3. Con control menor igual de 1/2 año (9)

GRUPO C (15 Pacientes)

RECURRENTES CON EVIDENCIA DE TCC O IRM

1. Con control mayor a 2 años (15)

RECURRENCIA:

Definición:

Para nuestro estudio la misma fue definida como la nueva presentación clínica de la enfermedad (especialmente deterioro de los campos visuales) debido a recrecimiento tumoral, después de un período de remisión (período libre de enfermedad).

NO RECURRENCIA:

Definición:

Es la no progresión clínica de la enfermedad y/o la falta de evidencia por imagen de recrecimiento tumoral.

Para fines estadísticos reagrupamos los adenomas no recurrentes de acuerdo al tiempo de control en:

ADENOMAS NO RECURRENTES

A) Control a menos y a más de 2 años:

1) Control a menos de 2 años:

Fueron 68 pacientes, 30 sin tumor más 38 con tumor. Tiempo promedio de 1.29 años y un rango entre 1 mes y 1.9 año.

2) Control a más de 2 años:

Fueron 38 pacientes, 21 sin tumor más 17 con tumor. Tiempo promedio de 3.73 años y un rango entre 2 a 9.25 años.

B) Control a menos y a más de 3 años:

1) Control a menos de 3 años:

Fueron 77 pacientes, 35 sin tumor más 42 con tumor. Tiempo promedio de 1.18 años y un rango entre 1 mes 2.75 años.

2) Control a más de tres años:

Fueron 29 pacientes, sin tumor 16, con tumor 13. Tiempo promedio de 4 años y un rango entre 3 a 9.25 años.

De los 51 pacientes sin recurrencia y sin evidencia de tumor, mejoraron 46 (90%), no mejoraron 4 (8%) y 1 presentó dismejoría postoperatoria (2%). Los pacientes que no mejoraron se debió a daño visual preoperatorio severo, lo cual está descrito ¹².

Ninguno de los pacientes tiene datos de progresión de la enfermedad. Postoperatoriamente se irradiaron 15 pacientes.

De los 55 pacientes sin recurrencia con evidencia de remanente tumoral, mejoraron 4 (73%), no mejoraron 15 (27%) postoperatoriamente. La falta de mejoría se debió a lo referido en el párrafo anterior.

Presentan pequeño remanente tumoral 26 pacientes (47%), pequeño intraselar 16, pequeño extraselar 10.

Presentan gran remanente tumoral 29 (53%). De éstos, 13 están pendientes de reintervención, está claro por gran remanente tumoral y no por recidiva.

De los 55 pacientes se irradiaron 28.

RECURRENTES:

Recurrieron 15 pacientes.

Todos presentaron sintomatología visual de moderada a severa.

Todos fueron macroadenomas e invasivos. Quísticos 6 (40%).

De las 15 cirugías primarias 8 fueron por vía transesfenoidal TE (53%), transcranial TC 6 (40%) y 1 mixta simultánea MS (7%).

A todos se les realizó resección incompleta del tumor.

Se reintervinieron 13 pacientes (87%), aunque todos ameritaban reintervención. Un paciente no aceptó la cirugía y el otro no acudió a la CE.

Se realizaron 22 reintervenciones en 13 pacientes, TE 13, TC 8 y MS 1. Totalizaron 37 procedimientos quirúrgicos, con un número promedio de cirugías de 2.46 y un rango entre 1 a 4 cirugías.

Ocho pacientes recibieron radioterapia postoperatoria.

El tamaño tumoral actual es de 11 remanentes pequeños y 4 grandes.

Para fines estadísticos 38 pacientes con tumor, con control mayor de 2 años nos sirven para contraste con los 15 adenomas recurrentes. Totalizando 53.

El porcentaje de recurrencia entre un período de 2 a 19 años fue de 28.3% (15/53). Esto representa el 18.5% de recurrencia para los tumores no resecaos completamente 15/81, con control a más de 2 años.

XII. DISCUSION:

La recurrencia de 28.3% en un intervalo de tiempo entre 2 a 19 años es comparable con la referida en la literatura ^{47,57,69}.

El porcentaje de recurrencia del 8.5% de los adenomas con resección incompleta es también comparable con el referido en la literatura ⁶⁸.

En cuanto a las complicaciones: Diabetes Insípida Transitoria causada por vía TE se presentó en 23 casos (19%), mucho menos que la reportada en la literatura ⁴⁹.

Diabetes Insípida Permanente por vía transesfenoidal fue de 2 casos (1.6%) comparable a la referida en la literatura ⁴⁹.

Fístula de LCR 3.3% discretamente mayor a la referida en la literatura ⁴⁹.

Lesión de pares craneales por vía transesfenoidal no hubo ninguna 0%. Todas fueron por vía transcranial. Por vía TE en la literatura se refiere de 0.4 2%.

Perforación septal 4 casos (3.3% mucho menor a la referida en la literatura ⁷¹.

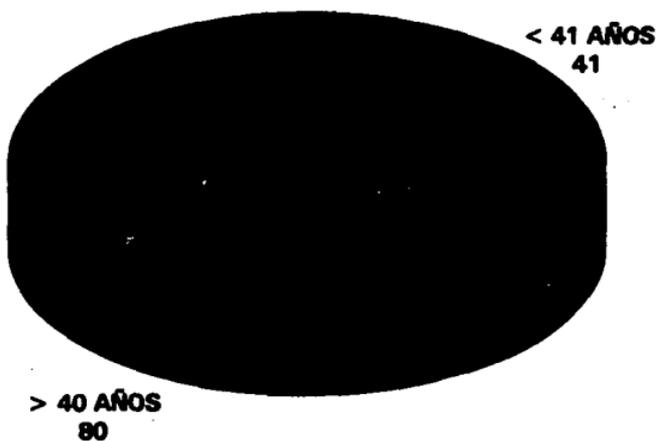
Desgarro de la ACI fue por vía transcranial (0.8%) que también es muy rara por vía transesfenoidal ⁴⁹.

Epistaxis masiva en 1 caso de acuerdo con los reportes de la literatura ⁷⁰.

En resumen el porcentaje de recurrencia, y el de complicaciones está de acuerdo con la literatura mundial.

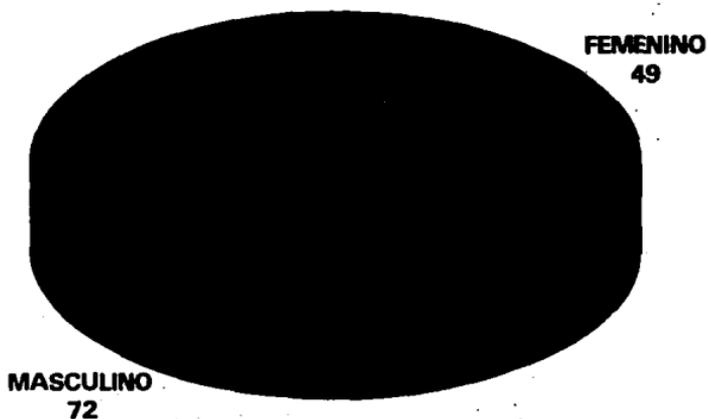
La cirugía más utilizada tanto en primera vez 102 (84%) como en las reintervenciones 39 (65%) fue la vía transesfenoidal, comparable con la literatura ⁴⁹. La vía transcranial en algunos casos especiales, así como la vía mixta simultánea es casos muy especiales.

**ADENOMAS CLINICAMENTE NO FUNCIONALES
DISTRIBUCION POR EDAD AMBOS SEXOS**



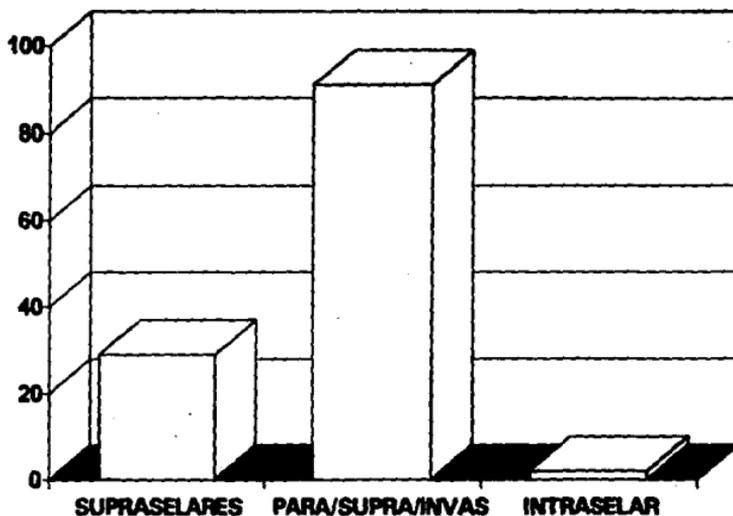
HE CMN SIGLO XXI

**ADENOMAS CLINICAMENTE NO FUNCIONALES
DISTRIBUCION POR SEXO**



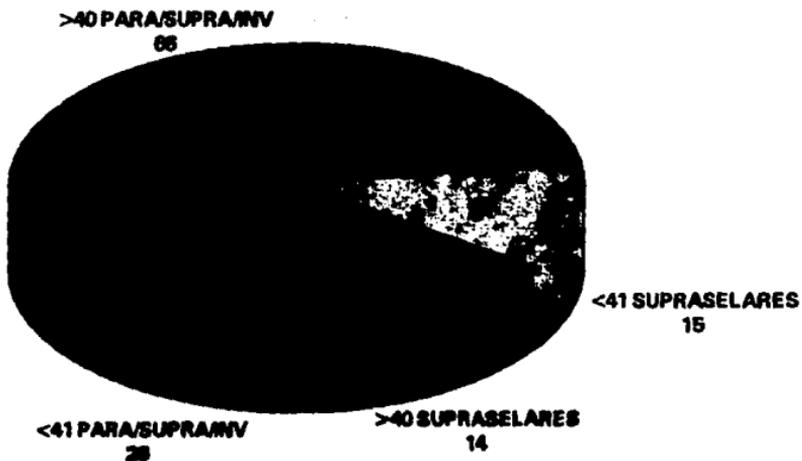
HE CMN SIGLO XXI

**ADENOMAS CLINICAMENTE NO FUNCIONALES
TAMAÑO TUMORAL**



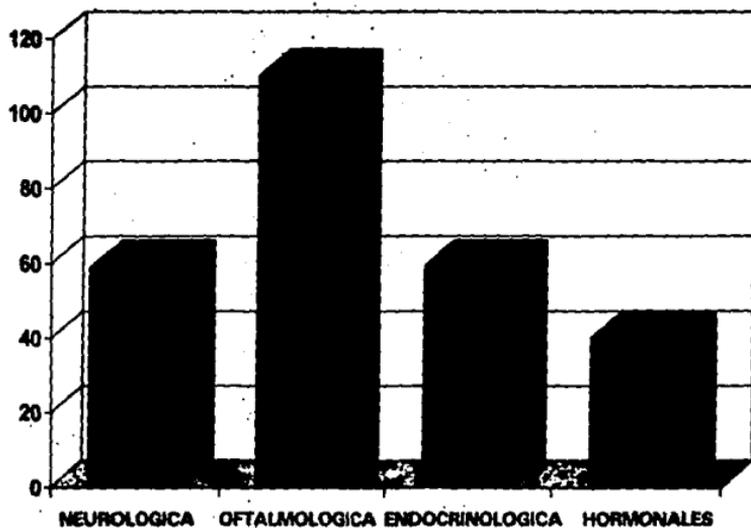
HE CMN SIGLO XXI

**ADENOMAS CLINICAMENTE NO FUNCIONALES
TAMAÑO TUMORAL**



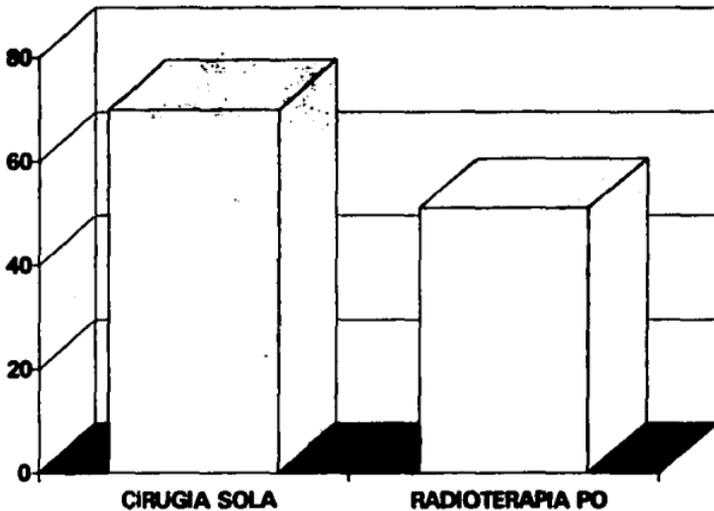
HE CMN SIGLO XXI

ADENOMAS CLINICAMENTE NO FUNCIONALES *SINTOMATOLOGIA*



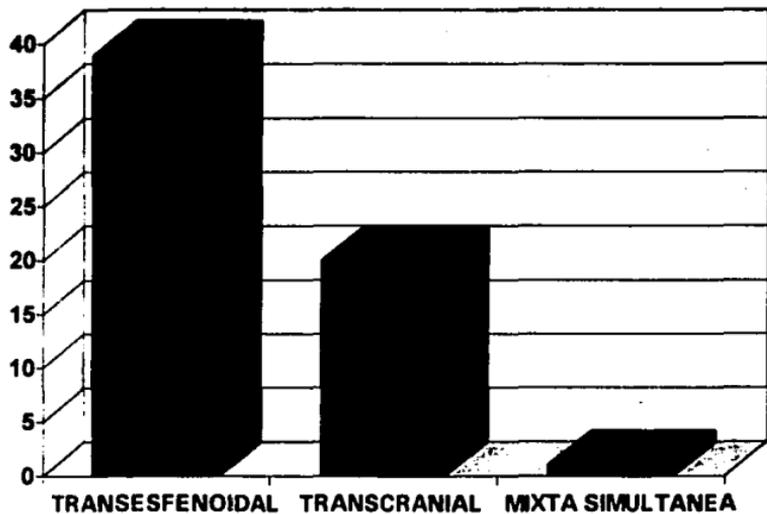
HE CMN SIGLO XXI

**ADENOMAS CLINICAMENTE NO FUNCIONALES
RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA**



HE CMN SIGLO XXI

ADENOMAS CLINICAMENTE NO FUNCIONALES
REINTERVENCION

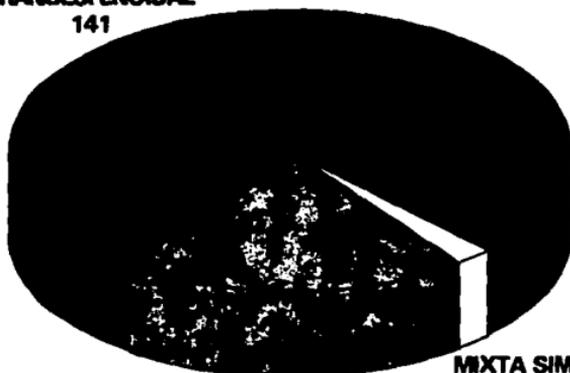


HE CMN SIGLO XXI

ADENOMAS CLINICAMENTE NO FUNCIONALES
TIPO DE CIRUGIA

TRANSESFENOIDAL

141



TRANSCRANEAL

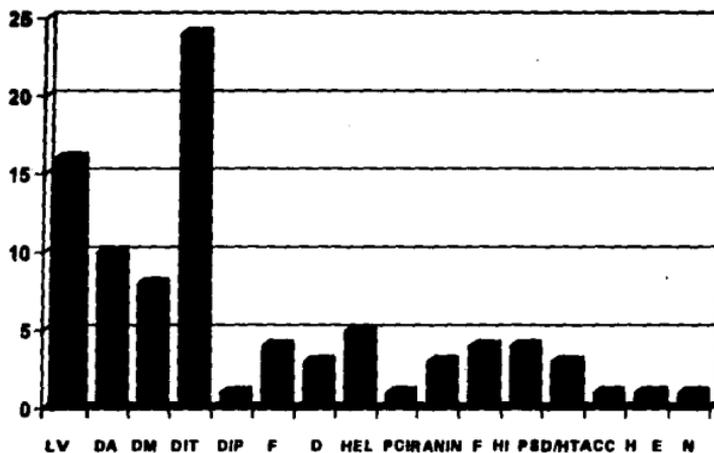
38

MIXTA SIMULTANEA

4

HE CMN SIGLO XXI

**ADENOMAS CLINICAMENTE NO FUNCIONALES
COMPLICACIONES PO CIR PRIMARIA**



HE CMN SIGLO XXI

**ADENOMAS CLINICAMENTE NO FUNCIONALES
PORCENTAJE DE RECURRENCIA**

**NO RECURRENTES
108**



**RECURRENTES
15**

HE CMN SIGLO XXI

XIII. CONCLUSIONES:

- 1) La tasa de recurrencia en los adenomas pituitarios clínicamente no funcionales es la más alta de adenomas, debido a que cuando se hace el diagnóstico el adenoma es de gran tamaño generalmente invasivo y de difícil resección, muchas veces incompleta, lo que aumenta la posibilidad de recidiva.
- 2) La falta de un síndrome de hipersecreción hormonal clásico y su lento crecimiento, hace que su diagnóstico se realice cuando el tumor es de gran tamaño y haya un importante compromiso visual potencialmente irreversible.
- 3) La principal sintomatología es la alteración visual, lo que nos hace pensar en la posibilidad de captar a los pacientes con alteraciones visuales potencialmente debidas a un adenoma, en un primer ó segundo nivel de atención médica a través de programas de información médica respectiva. Es decir, con sintomatología oftalmológica mínima debida probablemente a pequeño tumor, lo cual mejoraría el pronóstico de mejoría visual e incluso de curación.
- 4) El procedimiento transesfenoidal es el de elección para el tratamiento de esta entidad, ya sea curativa o en forma coadyuvante, ya que presenta una tasa menor de morbilidad que la vía transcranial.
- 5) La radioterapia se debe administrar en forma coadyuvante en caso de resección incompleta, invasividad de los senos cavernosos y cuando el adenoma es corticotropoma silencioso subtipo 3.
- 6) Establecer cuando un adenoma no funcional constituye un pseudoprolactinoma.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) Black P., D., Klibanski A. et al. Hormone Production in Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *J. Neurosurg* 66:244-250, 1987.
- 2) Katznelson L., Alexander J. and Klibanski A. Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76:1069-1084.
- 3) Yamada S., Asa L., Kovacs K. et al. Analysis of Hormone Secretion by Clinically Nonfunctioning Human Pituitary Adenomas Using the Reverse Helic Plaque Assay. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1989; 68:73-80.
- 4) Yamada S., Kovacs K., Horvath E. et al. Morphological Study of Clinically Nonsecreting Pituitary Adenomas in Patients Unders 40 Years of Age. *J. Neurosurgery* 75:902-905, 1991.
- 5) Horvath E., Kovacs K., Smyth H. et. al. A. Novel Type of Pituitary Adenoma: Morphological Features and Clinical Correlations. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1988;66:1111-1118.
- 6) Cooper P.R. Contemporary Diagnosis and Management of Pituitary Adenomas. *American Association of Neurological Surgeons Park Ridge, Illinois*, p. 21-35, 1991.
- 7) Veldhuis J.D. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* Vol. 22;1:163-175, 1993.
- 8) Kovacs K., Lloyd R., Horvath E. et al. Silent Somatotroph Adenomas of the Human Pituitary. *J. Clinics Endocrinol Metab.* 1989;134:345-353.
- 9) Sakurai T., Seo., H., Yamamoto N. et al. Detection of mRNA of Prolactin and ACTH in Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *J. Neurosurg* 69:653-659, 1988.
- 10) Nagaya T., Seo H., Kuwayama A. et al. Pro-opiomelanocortin Gene Expression in Silent Corticotroph-cell Adenoma and Cushing's Disease. *J. Neurosurg* 72:262-267, 1990.
- 11) Kwekkeboom D.J., De Jong F.H. and Lamberts W.W.J: Gonadotropin Release by Clinically Nonfunctioning and Gonadotroph Pituitary Adenomas in Vivo in Vitro: Relation to Sex and Effects of Thyrotropin-Releasing Hormone, Gonadotropin-Releasin Hormone, and Bromocriptine. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1989;68:1128-1135.

- 12) Yamada S., Sano T., Stefanescu L. et al. Endocrine and Morphological Study of a Clinically Silent Somatotroph Adenoma of the Human Pituitary. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:352-356.
- 13) Klibanski A., Zervas N., Kovacs K. et al. Clinically Silent Hypersecretion of Growth Hormone in Patients with Pituitary Tumors. *J. Neurosurg* 66:806-811, 1987.
- 14) Herman V., Fagin J., Gonsky R. et al. clonal Origin of Pituitary Adenomas. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:1427-1433.
- 15) Jacoby L.B., Hedley-Whyte E.T., Pulsasky K. et al. Clonal Origin of Pituitary Adenomas. *J. Neurosurg* 73:731-735, 1990.
- 16) Elster A.D. Modern Imaging of the Pituitary. *Radiology* 1993;187:1-14.
- 17) Kannan C.R. *The Pituitary Gland.* Plenum Publishing Corporation New York, N.Y. p. 443-497, 1987.
- 18) Ober K.P. and Kelly D.L. Return of Gonadal Function with Resection of Nonfunctioning Pituitary Adenoma. *Neurosurgery* 22:386-387, 1988.
- 19) Arafah B.M. Reversible Hypopituitarism in Patients with Large Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.*
- 20) Daneshdoust L., Gennarelli, T., Bashey H. et al. Recognition of Gonadotroph Adenomas in Women. *N. Engl. J. Med.* 1991;324:589-94.
- 21) Oppeheim D., Kana A., Sangha J. et al. Prevalence of Alfa-Subunit Hypersecretion in Patients with Pituitary Tumors: Clinically Nonfunctioning and Somatotroph Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 70:859-864, 1990.
- 22) Klibanski A., Shupnik M., Bikkal H. et al. Dopaminergic Regulation of Alfa-Subunit Secretion and Messenger Ribonucleic Levels in Alfa-secreting Pituitary Tumors. *J. Clin Endocrinol Metab* 65:96-102, 1988.
- 23) Katznelson L., Alexander J., Bikkal H. et al. Imbalanced Follicle-Stimulating Hormone Beta-Subunit Hormone Biosynthesis in Human Pituitary Adenomas. *J. Clin Endocrinol Metab.* 74:1343-1351, 1992.
- 24) Nobels F.R.E., Kwekkeboom D.J., Coopmans W. et al. A Comparison between the Diagnostic Value of Gonadotropins, Alfa-Subunit, and their Response to Thyrotropin-Releasing Hormone in Clinically Nonfunctioning, Alfa-Subunit-Secreting, and Gonadotroph Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 77:784-789, 1993.

- 25) Klibanski A., Jameson J.L., Biller B.M.K. et al. Gonadotropin and Alfa-Subunit Responses to Chronic Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Administration in Patients With Glycoprotein Hormone-Secreting Pituitary Tumors. *J. Clin Endocrinol Metab.* 68:81-86, 1989.
- 26) Greenspan F.S. *Endocrinología Básica y Clínica. El Manual Moderno* 2da. edición, p. 85-143.
- 27) Klibanski A., and Zervas N.T. Diagnosis and Management of Hormone Secreting Pituitary Adenomas. *N. Engl J. med.* 324;12:822-831, 1991.
- 28) Lloyd R.V., Jin L., Fields K., et al. Analysis of Pituitary Hormones and Chromogranin A. mRNAs in Null Cell Adenomas, Oncocytomas, and Gonadotroph Adenomas by In Situ Hybridization. *Am J Pathol* 1991, 139:553-564.
- 29) Lloyd R.V., Fields K., Jin L., et al. Analysis of Endocrine Active and Clinically Silent Corticotrophic Adenomas by In Situ Hybridization. *Am J. Pathol* 1990, 137:479-488.
- 30) Lloyd R.V., Anagnostou D., Cano M., et al Analysis of Memmosomatotropic Cells in Normal and Neoplastic Human Pituitary Tissues by the Reverse Hemolytic Plaque Assay and Immunocytochemistry *Y. Clin. Endocrinol Metab.* 1988, 66:1103-1110.
- 31) Reubi J.C., Heitz P.U., and Lantto A.M. Visualization of Somato-Statng Receptors and Correlation with Immunoreactive Growth Hormone and Prolactine in Human Pituitary Adenomas: Evidence for Different Tumor Sub-classes. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 65:65-73, 1987.
- 32) Kourides I. A., Weintraub B.D., Levko M.A., et al. Alpha and Beta Sub-unit of Human Thyrotropin Purification and Development of Specific Radioimmunoassay. *Endocrinologic* 94;1411-1421, 1974.
- 33) McGrath G.A., Goncalves R.J. Udupa J.K. et al. New Technique for Quantitation of Pituitary Adenoma Size: Use in Evaluating Treatment of Gonadotroph Adenomas with a Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist. *J. Clin Endocrinol Metab.* 76;1363-1368, 1993.
- 34) Jones A.P., and Keogh A.J. A Simple Method of Estimating the Size of Large Pituitary Adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1990; 107:61-62.
- 35) Nichols A.A., Laws E.R., Houser O.W., et al. Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography in the Preoperative Evaluation of Pituitary Adenomas. *Neurosurgery* 22:380-385, 1988.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 36) Goldstein S.J., Leec., Carr W.A., et al. Magnetic Resonance Imaging of the Sella Turcica and Parasellar Region. *Surg Neurol* 1986; 26:330-337.
- 37) Oeckler R., Fink U., and Mayr B. Neurosurgical Experience with Magnetic Resonance Imaging in Sellar Lesions. *Acta Neurochir (Wien)* 1986; 81:3-10.
- 38) Stadnik T., Stevensart A., Beckers A., et al. Pituitary Microadenomas: Diagnosis with Two-and three-dimensional MR. Imaging at 1.5 T. before and after Injection of Gadolinium¹. *Radiology* 1990; 17:419-428.
- 39) Miki Y., Matsuo M., Nishizawa S., et al. Pituitary Adenomas and Normal Pituitary Tissue: Enhancement Patterns on Gadopentetate-enhanced MR Imagin. *Radiology* 1990; 17:35-38-
- 40) Finelli D., and Kaufman B. Varied Microcirculation of Pituitary Adenomas at Rapid, Dinamic, Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology* 1993; 189:205-210.
- 41) Sakamoto Y., Takahashi M., Korgi Y., et al. Normal and Abnormal Pituitary Glands: Gadopentate Dimeglumine-enhance MR Imaging. *Radiology* 1991; 178:441-445.
- 42) Ahmadi H., Larsson E.M., and Jinkins J.R. Normal Pituitary Gland: Coronal MR Imaging of Infundibular Tift. *Radiology* 1990; 177:389-392.
- 43) Snow R.B., Johnson C.E., Morgello S., et al. Is Magnetic Resonance Imaging Useful in Guiding the Operative Approach toa Large Pituitary Tumors *Neurosurgery* 26:801-803, 1990.
- 44) Oeckler R., and Fink U. Postoperative Controls in Surgically Treated Hormonactive Pituitary Adenomas by Use of Magnetic Resonance Imaging. *Acta Neurochir (Wien)* 1987; 88:20-25.
- 45) Steiner E., Knosp E., Herold C.J., et al. Pituitary Adenomas: Findings of Postoperative MR Imaging. *Radiology* 1992; 185:521-527.
- 46) Hsu D., Hakim F., Biler B.M.K. et al. Significance of Proliferating Cell Nuclear Antigen Index in Predicting Pituitary Adenomas Recurrence. *J. Neurosurg* 78:753-761, 1993.
- 47) May P.L., F.R.C.S., Broome J.C., et al. The Prediction of Recurrence in Meningiomas. *J. Neurosurg* 71:347-351, 1989.
- 48) Black P.M. and Zervas N. Management of Recurrent Pituitary Adenomas. *Contemporary Neurosurgery*

- 49) Tindell G., Woodard E., Barrow D. Pituitary Adenomas. Brain Surgery. Churchill Livingstone New York, p. 269-312, 1993.
- 50) Black P.M., Zervas N., and Candia G. Management of Large Pituitary Adenomas by Transsphenoidal Surgery. Surg Neurol 1988; 29:443-447.
- 51) Pásztor E., Kemény A. A., and Piffkó P. Acta Neurochir (Wien) 1983; 67:11-17.
- 52) Bynke O. and Hillman J. Role of Transsphenoidal Operation in the Management of Pituitary Adenomas with Suprasellar Extension. Acta Neurochir (Wien) 1989; 100:50-55.
- 53) Fahlbush R., and Buchfelder M. Transsphenoidal Surgery of Parasellar Pituitary Adenomas. Acta Neurochir (Wien) 1988; 92:93-99.
- 54) Guidetti B., Fraioli B., and Cantore P. Results of Surgical Management of 319 Pituitary Adenomas. Acta Neurochir (Wien) 1987; 85:117-124.
- 55) Adams C.B.T. The Management of Pituitary Tumors and Post-operative Visual Deterioration. Acta Neurochir (Wien) 1988; 94:103-116.
- 56) Laws E.R., Tratmann J.C., and Hollenhorst W. Transsphenoidal Decompression of the Optic Nerve and Chiasm. J. Neurosurg 46:717-723, 1977.
- 57) The Congress of Neurological Surgeons 7:115-122, 1987.
- 58) Hashimoto N., and Kikuchi H. Transsphenoidal Approach to Infraselar Tumors Involving the Cavernous Sinus. J. Neurosurg 73:513-517, 1990.
- 59) Sekhar L.N., and Moller A.R. Operative Management of Tumors Involving the Cavernous Sinus. J. Neurosurg 64:879-889, 1986.
- 60) Wakai S. Subfrontal-Basal Interhemispheric Approach for Anterior Communicating Artery Aneurisms. Acta Neurochir (Wien) 108:78-80, 1991.
- 61) Diefini R. Iannetti G., Belli E., et al. Cranio-Facial Approaches for Tumours Involving the Anterior of the Skull Base. Acta Neurochir (Wien) 1993;124:53-60.
- 62) Smith R.R., Al-Mefty O., and Middleton T.H. and Orbitocranial Approach to Complex Aneurism of the Anterior Circulation. Neurosurgery 24:385-391, 1989.
- 63) Katznelson L., Oppeheim D.S., Coughlin J.F. et al. Chronic Somatostatin Analog Administration in Patients with Alfa-Subunit Secreting Pituitary Tumors. J. Clin Endocrinol Metab. 75:1318-1325, 1992.

- 64) De Bruin T.W.A., Kwakkeboom D.J., Van't Verlaet J.W., et al. Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenoma and Octreotide Response to Lomerm High Dose Treatment, and Studies in Vitro. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 75:1310-1317, 1992.
- 65) Fisher B.J., Gasper L.E., and Noone B. Radiation Therapy of Pituitary Adenoma: Delayed Sequelae. *Radiology* 1993;187:843-846.
- 66) Grattan-mith P.J., Morris J.G., and Langlands A.O. Delayed Radiation Necrosis of the Central Nervous System in Patients Irradiated for Pituitary Tumors. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:949-955.
- 67) Al-Mefty D., Kersh J.E., Routh A., et al. The Long-Term Side Effects of Radiation Therapy for Benign Brain Tumors in Adults. *J. Neurosurg* 73:502-512, 1990.
- 68) Rush S.C., Kupersmith M.J. Lerch I., et al. Neuro-ophthalmological Assessment of Vision before and after Radiation Therapy alone for Pituitary Macroadenomas. *J. Neurosurg* 72:594-599, 1990.
- 69) Rauhut F., Clar H.E., Bamberg M., et al. Diagnostic Criteria in Pituitary Tumor Recurrence-Combined Modality of Surgery and Radiotherapy. *Acta Neurochir (Wien)* 80:73-78, 1988.
- 70) Mcl. Black P., Zervas N., and Candia G.L. Incidence and Management of Transsphenoidal Operation for Pituitary Adenomas. *Neurosurgery* 20:920-924, 1987.
- 71) Nabe-Nielsen J. Nasal Complication after Transsphenoidal Surgery for Pituitary Pathologies. *Acta Neurochir (Wien)* 1989, 96:122-125.
- 72) Fujii T., Misumi S., Onoda K., et al. Simple Management of Cerebrospinal Fluid Rhinorrhea after Pituitary Surgery. *Surg Neurol* 1986, 26:345-348.
- 73) Loyo M., Kleriga E., Mateos H., et al. Combined Supra-Infrasellar Approach for Large Pituitary Tumors. *Neurosurgery* 14:485-488, 1984.
- 74) Hashimoto N., Handa H., Yamashita J., et al. Long-Term Follow-Up of Large or Invasive Pituitary Adenomas. *Surg Neurol* 1986,25:49-54.
- 75) Landolt A.M., Shibata T., and Kleihues P. Growth Rate of Human Pituitary Adenomas. *J. Neurosurg* 67:803-806, 1987.
- 76) Smith M.V., and Laws E.R. Magnetic Resonance Imaging Measurements of Pituitary Stalk Compression and Deviation in Patients with Nonprolactin Secreting Intrasellar and Parasellar Tumors: Lack of Correlation with Serum Prolactin Levels. *Neurosurgery* 34:834-839, 1994.