

11232



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE
POSGRADO E INVESTIGACION**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO**

**PREVALENCIA DE RECIDIVA DE MACROADENOMA
HIPOFISIARIO POSTERIOR A RESECCIÓN
TRANSEPTOESFENOIDAL**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA EL
DR. ALFREDO SOTO SANTIBÁÑEZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE
NEUROCIROGIA**



México, DF, a 28 de Febrero de ~~2005~~
2005

0348245



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

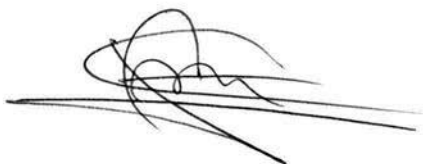
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



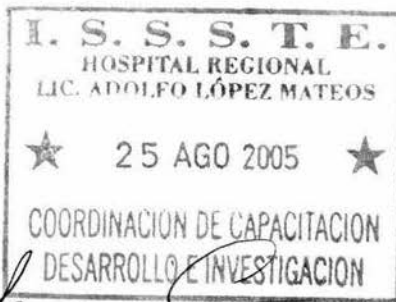
DR. LEONARDO CASTILLO MÉNDEZ
PROF. TITULAR



DR. LEONARDO CASTILLO MÉNDEZ
ASESOR DE TESIS



DR. ARTURO VÁZQUEZ GARCÍA
VOCAL DE INVESTIGACION



DR. SERGIO BARRAGAN PADILLA
COORDINADOR DE CAPADESI



DR. SERGIO PEREZ ARAUZ
JEFE DE ENSEÑANZA



JEFE DE INVESTIGACION

ÍNDICE

• Resumen en español.....	5
• Resumen en inglés.....	6
INTRODUCCION	
• Incidencia	7
• Clasificación	7
<input type="checkbox"/> En base a función endocrina	7
<input type="checkbox"/> En base a tipo histológico	8
<input type="checkbox"/> Clasificación Anatómica (sistema de Hardí) modificada	9
• Patogénesis	9
• Sintomatología	9
• Estudios de DIAGNOSTICO	11
• Tratamiento	12
<input type="checkbox"/> Farmacológico	12
<input type="checkbox"/> Radioterapia	12
<input type="checkbox"/> Accesos Quirúrgicos	13
• Complicaciones post quirúrgicas	13
• Recurrencia	14
<input type="checkbox"/> Factores asociados	14
<input type="checkbox"/> Detección de Recurrencia	15
• Objetivos.....	14
• Diseño.....	15
• Resultados.....	15
• Discusión.....	17
• Conclusiones.....	18
• Graficas.....	19
• Bibliografía.....	19

RECIDIVA DE MACROADENOMA HIPOFISIARIO POSTERIOR A RESECCION POR VIA TRANSEPTOESFENOIDAL

Dr. Soto Santibáñez Alfredo

OBJETIVO: El Objetivo de este estudio es determinar la recurrencia de macroadenoma hipofisario en pacientes posoperados de resección del mismo por vía transeptoefenoidal de enero de 1995 a junio del 2002, con un seguimiento de al menos 3 años, así como su relación con diferentes variables, tales como sexo, edad, tipo histológico, perfil hormonal y tamaño previo a la cirugía.

DISEÑO: Estudio retrospectivo por un periodo de 7 años.

MATERIAL Y METODOS:

Se realizó un estudio retrospectivo de 50 pacientes posoperados de resección de macroadenoma hipofisario por vía transeptoefenoidal de enero del 1995 a junio del 2002 con un seguimiento de un mínimo de 3 años en el Hospital Regional Adolfo López Mateos. Se obtuvieron los siguientes datos de cada paciente. Edad, sexo, campimetría pre y posquirúrgica, perfil hipofisario, sintomatología como cefalea, alteraciones en el ciclo menstrual y galactorrea en mujeres, déficit campimétrico, intolerancia a medicamentos, tamaño del tumor, tipo histológico, cambios campimétricos posquirúrgicos y recidiva tumoral.

RESULTADOS:

La edad promedio fue de 46 años. Las mujeres representaron el 68% y los hombres el 32%. Se presentó déficit campimétrico en 95% de los pacientes del grupo estudiado. La cefalea se reportó positiva en 72%. Del grupo femenino 73.5% y el 61.7% presentó alteraciones en el ciclo menstrual y galactorrea respectivamente. El tamaño de los adenomas estaba en el rango de 13 a 38mm, siendo el promedio de 26mm. Los perfiles hormonales prequirúrgicos fueron los siguientes: Perfil normal 12%, Prolactina aumentada 60%, Hormona de crecimiento aumentada 14%, ACTH aumentada 4%, FSH/LH aumentada 8%. Los reportes histológicos posquirúrgicos resultaron en Cromóforos 76% acidófilos 20% y basófilos 4%. Se presentó recidiva tumoral en 26% de los pacientes, el 75% de los pacientes entre 56 y 65 años, 35% entre 46 y 55 años de edad, 18% entre 36 y 45 años presentaron recidiva tumoral, no habiendo ningún paciente con recidiva tumoral en el grupo de 25 a 35 años en este grupo de estudio. El 20% de los prolactinomas, 42% de los productores de hormona de crecimiento, 33% de los pacientes con perfil normal, 25% de los productores de FSH/LH y 50% de los productores de ACTH presentaron recidiva tumoral. En cuanto al tipo histológico, 23% de los cromóforos, 30% de los acidófilos y 50% de los basófilos, tuvieron recidiva tumoral. En cuanto al sexo, 37.5% de los hombres, y solo el 20% de las mujeres, presentó recidiva tumoral. En cuanto al tamaño, el 50% de los pacientes con tumor de 31 a 40 mm, 17.4% de los pacientes con tumor de 21 a 30 mm, y 9% con tumor entre 10 y 20 mm, presentó recidiva tumoral. Posterior a la cirugía, el 58%, presentó mejoría en el campo visual, 38% refirió sin cambio y 8% empeoramiento.

CONCLUSIONES.

Se presentó recidiva tumoral en 13 pacientes, representando el 26% de la población, encontrando una significativa mayor incidencia en los grupos de mayor edad y mayor tamaño del tumor en forma independiente, concordando con lo reportado en otros estudios. Así mismo, los adenomas secretores de ACTH y de hormona de crecimiento presentaron un mayor índice de recurrencia (50 y 42% respectivamente, comparado con los prolactinomas y los productores de FSH/LH.

En este estudio, los hombres presentaron una recurrencia tumoral mayor que las mujeres. (37.5% contra 20% respectivamente).

PALABRAS CLAVE.

Adenoma hipofisario, abordaje transeptoefenoidal, recidiva tumoral, prolactinoma.

PITUITARY MACROADENOMA, RECURRENCE AFTER RESECTION BY TRANSPHENOIDAL APPROACH

Dr. Soto Santibáñez Alfredo

OBJECT: To determine the recurrence of pituitary macroadenoma after resection by transphenoidal approach.

METHODS: A retrospective study was performed with 50 patients within a 7 year period, from January 1995 to June 2002, with a minimum follow up of 3 years in the HRALM, analysing age, gender, pre operative and post operative visual fields, pituitary hormones, and clinical findings, like headache, menstrual cycle alterations, tumor size, histologic type, and tumor regrowth.

RESULTS: The mean age were 46 years, 68% female and 32% male. In 95% of the group have visual field decreased. Headache was found in 72%. In the female group were found amenorrhea in 73.5% and galactorrhea in 61.7%. The tumor size was between 13 and 38 mm (mean 26 mm). Pituitary hormone findings were: 12% normal, prolactin elevated 60%, growth hormone increased 14%, ACTH 4%, FSH/LH 8%. Histological findings: chromophobe 76%, acidophile 20%, basophile 4%. A tumor regrowth was found in 26% (13 patients): between 56 and 65 years 75%, between 46 and 55 years 35% and between 36-45 years 18%. In patients between 25 and 35 years we do not find tumor regrowth. Also, 20% of prolactin, 42% of growth hormone producers, 33% of patients with normal profile, 25% of FSH/LH producers and 50% of ACTH present recurrence tumor. Regarding histologic type, 23% of chromophobe, 30% acidophile and 50% basophile present recurrent tumor. In gender, 37.5% male and 20% of female had recurrent tumor. And recurrent tumor was present in tumor size: 50% between 31 to 40 mm, 17.4% between 21 to 30 mm and 9% between 10 to 20 mm. Post surgery, 58% present wellness in visual field, 38% without change and 8% got worst.

CONCLUSIONS:

A tumor regrowth was present in 13 patients (26%) with a higher incidence of the mayor age group. Regarding the greater size of the tumor, there where no relationship with the age. The tumors producing ACTH and GH have a higher recurrence, comparing with the FSH/LH producers.

In this study male population have higher tumor recurrence (37.5%), comparing with the female group.

KEY WORDS:

Pituitary adenoma, transphenoidal approach, recurrent tumor, prolactinoma.

INTRODUCCIÓN

ADENOMAS HIPOFISIARIOS

Incidencia

Los adenomas hipofisarios son neoplasias hepiteliales comunes derivadas de células adenohipofisarias y éstas representan entre el 10 y 15% de todos los tumores intracraneales. Su aparición es más frecuente entre los 30 y 50 años, y afectan a ambos sexos por igual. La incidencia es mayor en los paciente que padecen neoplasias o adenomatosis endocrina múltiple (NEM o AEM). Al igual que los tumores de otras glándulas endocrinas, los adenomas hipofisarios varían considerablemente en tamaño, grado de crecimiento, apariencia radiológica, presentación clínica, función endocrina, composición celular y morfológica. En la mayoría de los casos son histológicamente benignos, de crecimiento lento, y pequeñas neoplasias confinadas a la silla turca. Sin embargo, algunos son de crecimiento rápido e invaden tejidos circunvecinos y causan síntomas locales como alteración visual, cefalea, y compresión de la hipófisis no tumoral, resultando en varios grados de hipopituitarismo.

Los adenomas hipofisarios generalmente están bien demarcados y están separados de la adenohipófisis no tumoral comprimida por una pseudo cápsula, que consiste de fibras reticulares condensadas. A diferencia de muchos tumores benignos de otras localizaciones, éstas lesiones no tienen cápsula fibrosa.

Clasificación

En base a su actividad endócrina

La clasificación de los adenomas hipofisarios en base a su actividad endocrina son un importante y práctico recurso, tanto para endocrinólogos como neurocirujanos. Basados en el examen físico y la cuantificación de los niveles de hormona en sangre. Los tumores hipofisarios se clasifican en: funcionales y no funcionales.

Clasificación de Adenomas Pituitarios de acuerdo a la Función Endocrina y frecuencia

TIPO	FRECUENCIA
Adenoma productor de H de C densamente granulado	7.2%
Adenoma productor de H de C escasamente granulado	6.5%
Adenoma productor de prolactina densamente granulado	0.4%
Adenoma productor de prolactina escasamente granulado	26%
Productor de ACTH endocrinológicamente activo	9.7%
Productor de ACTH silencioso	5.2%
Adenomas con exceso de TSH	0.9%
Adenomas con exceso de FSH/LH	9.5%
Adenomas Plurihormonales	2.4%
Células nulas y oncocitomas	25.4%
Mixto de hormona de crecimiento y prolactina	3.8%
Mamosomatotropos y de células acidófilas primitivas	3.0%

Los adenomas funcionales comprenden los que producen hormona de crecimiento, prolactina, ACTH y TSH, los cuales generan acromegalia, síndrome amenorrea-galactorrea en mujeres, y disminución de la libido e impotencia en hombres, síndrome de Cushing, e hipertiroidismo respectivamente. Los tumores que hipersecretan hormonas gonadotróficas (LH/FSH) no generan un síndrome endocrino clínicamente reconocible y generalmente es clasificado dentro de los no funcionales. Algunos adenomas hipofisarios secretan más de un producto hormonal, y son designados como adenomas hipofisarios plurihormonales.

Los tumores no funcionales se designan así porque no producen ni una evidencia ya sea clínica o bioquímica de un exceso hormonal. Más del 20% de todos los adenomas hipofisarios caen en esta categoría, siendo los tipos predominantes los adenomas de células nulas, oncocitomas, adenomas gonadotróficos y adenomas corticotrópicos silentes. Estos tumores no funcionales, invariablemente contienen gránulos secretorios citoplasmáticos, sugiriendo que éstos producen sustancias específicas, sin embargo éstos son precursores biológicamente inactivos o fragmentos hormonales.

Clasificación en base al tipo histológico

Los adenomas hipofisarios también se pueden clasificar en base a sus propiedades de tinción citoplasmática, siendo éstas 3 entidades morfológicas: Cromóforas, basófilas y acidófilas.

Clasificación de los Adenomas Hipofisarios de acuerdo con las propiedades de tinción y correlación con su citogénesis

Adenomas cromóforos

- Dispersamente granulado productor de hormona crecimiento
- Dispersamente granulado productor de prolactina
- Adenoma mixto productor de hormona de crecimiento y prolactina
- Adenoma funcional productor de corticotropina
- Adenoma silente productor de corticotropina
- Adenoma productor de TSH
- Adenoma productor de FSH/LH
- Adenoma de células nulas
- Oncocitoma
- Adenoma plurihormonal

Adenomas acidófilos

- Densamente granulado productor de hormona crecimiento
- Densamente granulado productor de prolactina
- Adenoma mixto productor de hormona de crecimiento y prolactina
- Oncocitoma
- Adenoma plurihormonal

Adenomas basófilos

- Adenoma corticotrópico funcional y no funcional
-

Clasificación anatómica de los adenomas hipofisarios(sistema de Hardí modificado)

EXTENSIÓN

Extensión supraselar

0: ninguna

A: expansión hacia la cisterna supraselar

B: Obstrucción del receso anterior del tercer ventrículo

C: Piso del tercer ventrículo muy desplazado

Extensión paraselar

D: Intracraneal (intradural)

E: Dentro o debajo del seno cavernoso (extradural)

INVASIÓN/DISEMINACIÓN

Piso de La silla turca intacta

I. Silla de dimensiones normales o con expansión focal, tumor < de 10mm

II. Dilatación de la silla, tumor mayor o igual a 10mm

Esfenoides

III. Perforación focal del piso de la silla

IV. Destrucción difusa del piso de la silla

Diseminación a distancia

V. Diseminación por líquido cefalorraquídeo o por vía hemática.

Patogénesis

Los últimos estudios sostienen que la tumorigénesis es un proceso multifactorial en el que intervienen efectos aditivos de mutaciones genéticas somáticas y factores no hereditarios que llevan al crecimiento neoplásico, y una vez que ésta se ha establecido, los efectos hormonales, autócrinos y parácrinos pueden posteriormente estimular el crecimiento tumoral.

Sintomatología

Los macroadenomas en general, pueden causar una amplia gama de sintomatología. El crecimiento progresivo resulta eventualmente en disfunción hipofisaria, daño de la visión e incluso llegar a la apoplejía hipofisaria, el cual, según los estudios, es de un 3 a 17% de los pacientes con macro adenoma, y no es infrecuente que la manifestación inicial de un tumor hipofisario sea la apoplejía.

Muchos de los adenomas pueden comprometer estructuras nerviosas adyacentes, más comúnmente el aparato visual, invasión al seno cavernoso con la subsecuente alteración de movimientos oculares, invasión hacia arriba comprimiendo tercer ventrículo pudiendo causar hidrocefalia.

El diagnóstico se realiza por el cuadro clínico, estudios de neuroimagen valoración endocrinológica y neurooftalmológica, y finalmente por histopatológica.

La presentación clínica de los adenomas se puede dividir en 2 grupos:

1. Síntomas neurológicos
2. Síntomas hormonales

El primer grupo, es el más frecuente, y ocurre por el crecimiento lento del tumor fuera de la silla turca, comprometiendo las estructuras adyacentes. Las alteraciones visuales son causadas por la extensión supraselar con compromiso del quiasma óptico, causando generalmente alteraciones del campo visual iniciando el cuadrante superior externo, progresando hasta la hemianopsia bitemporal y, posteriormente comprometiendo todo el campo visual. Otros síntomas neurológicos incluyen: cefalea, diplopia por compresión del seno cavernoso, fístula de líquido cefaloraquídeo causada por extensión subselar del adenoma que erosiona el piso sellar; otros síntomas incluyen desde crisis convulsiva hasta apoplejía hipofisiaria.

En cuanto a la sintomatía hormonal puede ser causada por una deficiencia hormonal hipofisiaria siendo la más común la deficiencia de LH que condiciona disminución de la testosterona que lleva a una disminución de la libido en el hombre, y en mujeres premenopáusicas resulta en amenorrea. Síntomas de hipoadrenalismo e hipotiroidismo, también suelen ocurrir debido a que estos tumores comprimen las células productoras de éstas hormonas, o debido a la interferencia con el suministro sanguíneo.

También puede haber sintomatología por exceso hormonal, siendo la prolactina la más frecuente, pudiendo ser esto por una sobreproducción por el tumor o debido a la compresión de un tumor no funcional sobre el tallo hipofisiario, bloquea la inhibición del PIF (factor inhibidor de la prolactina), causando liberación exagerada de prolactina por células productoras de prolactina normales de la hipófisis. Para diferenciar un verdadero prolactinoma clínicamente funcional de un adenoma no funcional, se considera que los niveles de prolactina de menos de 150ng/ml se considera no funcional. Sea cual sea la causa, condiciona alteraciones en el ciclo menstrual y galactorrea en la mujer, y disminución de la libido e impotencia en el hombre. El adenoma tirotrópico que secreta TSH puede producir hipertiroidismo, sin embargo, este tipo es muy raro.

También se puede producir un exceso de ACTH produciendo una enfermedad de Cushing. Un aumento de la hormona de crecimiento condiciona acromegalia en adultos y gigantismo en niños pre púberes.

ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO

Se deben hacer estudios endocrinológicos para determinar los niveles séricos de hormona crecimiento, TSH, T3 y T4, FSH/LH, prolactina y concentración de cortisona a las 8 de la mañana.

Interpretación de la prolactina

1. Menos de 25 normal

2. De 25 a 150

- hipotiroidismo primario
- prolactinoma
- ciertos fármacos (pj. Fenotiacinas, anticonceptivos orales)

3. mas de 150 prolactinoma

En la exploración física se deben buscar signos y síntomas de hiperfunción endocrina, así como deficiencia endocrina, alteración del campo visual con el fin de descartar una hemianopsia bitemporal, así como detectar déficit de los pares craneales que pasan por el seno cavernoso (III, IV, V1, V2 y VI).

Se realizan pruebas formales que estudian el campo visual mediante campimetría con una pantalla tangente o mediante el perímetro de Goldman o el de Humphrey automatizado. La hemianopsia bitemporal es el hallazgo clásico cuando el tumor hipofisiario comprime el quiasma óptico.

Es necesario efectuar una TC o una RM. La RM es mejor que la TC para visualizar los tumores grandes y cuando se buscan recidivas. Una radiografía lateral del cráneo puede ayudar a definir la anatomía del seno esfenoidal cuando se contempla la posibilidad de efectuar una intervención mediante un acceso quirúrgico transesfenoidal. El diámetro AP normal de la hipófisis es, en las mujeres que están en edad reproductiva, es ≤ 11 mm, y el resto el diámetro AP normal es ≤ 9 mm.

La resonancia magnética es la prueba diagnóstica de elección para visualizar los tumores hipofisiarios porque proporciona imágenes en las que se observa la invasión del seno cavernoso y la ubicación o el compromiso de las carótidas paraselares. Sin embargo, la RM puede no mostrar el tumor en 25 a 45% de los casos de enfermedades de Cushing.

El 75% de los microadenomas se observan hipointensos en T1 e hiperintensos en T2 (25% de los casos puede tener un aspecto totalmente opuesto a lo mencionado). El refuerzo depende del intervalo esperado para obtener las imágenes una vez administrado el medio de contraste. Inicialmente, el gadolinio refuerza la hipófisis normal pero no refuerza el tumor hipofisiario. Después de 30 minutos, el tumor adquiere refuerzo similar a la de la glándula sana.

En condiciones normales, la neurohipófisis es hiperintensa en T1 (quizás debido a que contiene fosfolípidos) con frecuencia, la ausencia de este signo está vinculado a una diabetes insípida.

En general, la TAC es menos sensible que la RM. Puede ser apropiada cuando hay contraindicación a la realización de una RM (por ejemplo si el paciente tiene un marcapasos) El hallazgo de calcio en la apófisis generalmente significa que se ha producido una hemorragia o un infarto dentro del tumor. Al administrar medio de contraste, la apófisis normal adquiere un refuerzo intenso y los macro adenomas adquieren un mayor refuerzo que la hipófisis normal. Los microadenomas se observan con menor refuerzo.

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los fármacos útiles son los siguientes:

1. Agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, pergolida, cabergolida)
2. Análogos de la somatostatina de acción prolongada: octreotida (para tratar la acromegalia)
3. Antagonistas de la serotonina: Ciproptadina (para tratar la enfermedad de Cushing)
4. Inhibidores de la producción de cortisol: metirapona, ketoconazol, mitotano
5. fármacos antiinflamatorios: dexametasona

RADIOTERAPIA

Por lo general, la radioterapia convencional consiste en 40-50 Gy administrados durante 4-6 semanas.

Efectos colaterales: Los daños por irradiación que sufre el resto de la hipófisis sana se traduce en hipocortisolismo, hipogonadismo o hipotiroidismo en 40-50% de los pacientes después de 10 años. Así mismo la radioterapia también puede dañar el nervio óptico y el quiasma óptico con la posibilidad de causar ceguera y provocar letargo, trastornos de la memoria, parálisis de pares craneales y necrosis tumoral con hemorragia y apoplejía hipofisaria.

La radioterapia no debe utilizarse como tratamiento convencional después de toda resección quirúrgica. Es preferible seguir al paciente mediante RM anuales y tratar las recidivas con reintervención. Cabe contemplar el uso de radioterapia si no resulta posible extirpar la recidiva y el tumor continúa creciendo.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Indicaciones:

1. prolactinomas que presentan
 - a. una prolactinemia <500NG/ML: Es posible normalizar la prolactina mediante el tratamiento quirúrgico
 - b. Prolactina >500 y un tumor no controlado mediante fármacos (18% de los pacientes no responden a la bromocriptina). La respuesta tiene que ser evidente hacia las 4-6 semanas. El tratamiento quirúrgico seguido de una reinstauración del tratamiento farmacológico puede normalizar la prolactina.
2. Enfermedad de Cushing primaria: la farmacoterapia es ineficaz a largo plazo
3. Acromegalia: se recomienda operar como tratamiento inicial en la mayoría de los casos
4. Macroadenomas
 - a. Prolactinomas: si no se observa una progresión rápida, estos tumores pueden sufrir una reducción considerable con la bromocriptina

- b. Los tumores que no son prolactinomas pero que causan síntomas debido al efecto de masa porque son voluminosos
 - c. Algunos cirujanos recomiendan operar los macroadenomas no productores de prolactina que elevan el quiasma, aunque no se observen trastornos endocrinos ni trastornos del campo visual, porque existe la posibilidad de que el tumor dañe las vías ópticas.
5. Deterioro visual o neurológico grave o rápido. Puede significar isquemia del quiasma, o hemorragia o apoplejía del tumor (apoplejía hipofisaria). El peligro principal es la ceguera (es posible tratar la insuficiencia hipofisaria con hormonoterapia restitutiva). La pérdida de la visión generalmente requiere una descompresión de urgencia. Algunos cirujanos consideran que es necesario operar mediante un acceso transcraneal, pero la descompresión transesfenoidal suele ser satisfactoria.
6. En los casos dudosos, para obtener tejido con el fin de realizar un diagnóstico anatomopatológico.

ACCESOS QUIRÚRGICOS

El acceso transesfenoidal generalmente es el procedimiento de elección, ya que es un acceso extra aracnoideo, no deja cicatriz externa y no es necesario retraer el cerebro. Es la vía indicada para acceder a los microadenomas, los macroadenomas sin extensión lateral importante que sobrepase los límites de la silla turca, los casos que presentan rinorraquia y los tumores que invaden el seno esfenoidal.

La mayoría de los tumores hipofisarios se opera mediante la vía transesfenoidal, incluso si el tumor tiene una extensión supraselar importante. Sin embargo, puede optarse por una vía transcraneal en los siguientes casos:

- Cuando la dilatación de la silla turca es mínima pero la masa supraselar es grande, sobre todo si el diafragma selar constriñe el tumor (y le da un aspecto de "pera" o "campana") y el componente supraselar causa compresión quiasmática.
- Si la extensión extraselar invade la fosa media y esa masa es más grande que la intraselar.
- Si afecciones no vinculadas complican el acceso transesfenoidal:, p.ej., un aneurisma paraselar (es infrecuente).
- Si el tumor es inusualmente fibroso y no pudo ser extirpado por completo en un procedimiento transesfenoidal anterior.

Complicaciones posquirúrgicas

Se pueden presentar las siguientes complicaciones postquirúrgicas:

- Desequilibrio hormonal (incluso insuficiencia adenohipofisaria)
 - ⇒ Alteraciones de la vasopresina (ADH): son frecuentes las alteraciones transitorias, entre ellas, la DI, que rara vez permanece > 3 meses.
 - ⇒ Deficiencia de cortisol → hipocortisolismo → si es grave, crisis Addisoniana.
 - ⇒ Deficiencia de tirotropina (TSH) → hipotiroidismo → si es grave, coma por mixedema (infrecuente)
 - ⇒ Deficiencia de gonadotropinas → hipogonadismo hipogonadotropo

- Síndrome secundario de la silla turca vacía (el quiasma se retrae hacia la silla evacuada → trastornos de la visión)
- Hidrocefalia y coma: puede aparecer en forma secundaria a la resección de tumores que tienen una extensión supraselar (sea mediante un acceso transesfenoidal o transcraneal). Se aconseja contemplar la posibilidad de instalar una ventriculostomía si el paciente tiene hidrocefalia (aunque no sea sintomática). Las causas posibles son:
 - ⇒ Tracción ejercida sobre el piso del tercer ventrículo adherido al tumor.
 - ⇒ Edema cerebral a causa de la liberación de vasopresina ocurrida por la manipulación de la hipófisis o del infundíbulo.
 - ⇒ Edema tumoral que se forma después de la resección, si no ha sido completa.
- Infecciones:
 - ⇒ Absceso hipofisario
 - ⇒ Meningitis
- Rinorrea: 3,5% de incidencia
- Ruptura de la carótida: es infrecuente. Puede suceder durante la intervención o más tardíamente, habitualmente = 10 días después de la operación (provocada por la degradación de la fibrina periarterial o, posiblemente, la ruptura, de un pseudoaneurisma creado durante la intervención).
- Penetración quirúrgica del seno cavernoso, lo cual puede propiciar la lesión de cualquier estructura de la zona.
- Perforación del tabique nasal.

Recurrencia

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

La no recurrencia 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 periodo de entre 4 a 20 años.

Factores terminantes en la recurrencia tumoral

- Tamaño del tumor
- Grado de resección quirúrgica
- Tasa de crecimiento tumoral
- Naturaleza del tumor
- Paciente

Detección de recurrencia

- Reaparición de síntomas, especialmente deterioro visual
- Elevación de niveles hormonales o de marcadores tumorales como TSH, FSH, LH, Subunidades alfa y beta.
- Evidencia de crecimiento tumoral por estudios de neuroimagen.

OBJETIVOS

El Objetivo de este estudio es determinar la incidencia de recurrencia de macroadenoma hipofisario en pacientes posoperados de resección del mismo por vía transeptoefenoidal de

enero de 1995 a junio del 2002, con un seguimiento de al menos 3 años, así como su relación con diferentes variables, tales como sexo, edad, tipo histológico, perfil hormonal y tamaño previo a la cirugía.

DISEÑO

Estudio retrospectivo por un periodo de 7 años

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de 50 pacientes posoperados de resección de macroadenoma hipofisario por vía transepto-esfenoidal de enero del 1995 a junio del 2002 con un seguimiento de un mínimo de 3 años en el Hospital Regional Adolfo López Mateos. Se obtuvieron los siguientes datos de cada paciente. Edad, sexo, campimetría pre y posquirúrgica, perfil hipofisario, sintomatología como cefalea, alteraciones en el ciclo menstrual y galactorrea en mujeres, déficit campimétrico, intolerancia a medicamentos, tamaño del tumor, tipo histológico, cambios campimétricos posquirúrgicos y recidiva tumoral.

RESULTADOS

El rango de edad del grupo estudiado fue de 26 a 61 años, siendo la edad promedio de 46 años.(ver grafica 1)

Las mujeres representaron el 68% (34 pac) y los hombres el 32% (16 pac).(ver grafica 2)

La sintomatología neurológica caracterizado por déficit campimétrico mediante estudios de campimetría se reporto positivo en 95% (45 pac) de los pacientes del grupo estudiado.(ver grafica 6)

La cefalea se reporto positiva en 72% (36pac) y ausente en 28% (14pac) (ver grafica 3)

Del grupo femenino (34 pac) el 73.5% y el 61.7% presento alteraciones en el ciclo menstrual y galactorrea respectivamente.(ver grafica 4 y 5)

Otras sintomatologías que se presentaron fueron aumento de peso 16%, fatiga 24%, insomnio 6%, intolerancia al manejo farmacológico (principalmente bromocriptina) 16%. (ver grafica 8)

El tamaño de los adenomas estaba en el rango de 13 a 38mm, siendo el promedio de 26mm.(ver grafica 9)

Los perfiles hormonales prequirúrgicos fueron los siguientes: Perfil normal 12% (16 pac), Prolactina aumentada 60%(30 pac), Hormona de crecimiento aumentada 14% (7 pac), ACTH aumentada 4% (2 pac), FSH/LH aumentada 8% (4pac). (ver grafica 10)

De los 45 pacientes que presentaron déficit campimétrico prequirúrgico, se reporto hemianopsia bitemporal en 66% (33) de los pacientes. Hemianopsia temporal izquierda sola 13.3% (6 pac), hemianopsia temporal derecha sola 8.8% (4pac) , cuadrantanopsia temporal superior bilateral 8.8% (4 pac) y amaurosis izquierda con hemianopsia temporal derecha en 2.2% (1 pac).(ver grafica 12)

Los reportes histológicos posquirúrgicos resultaron en Cromóforos 76% (38 pac) acidófilos 20% (10 pac) y basófilos 4% (2 pac). (ver grafica 11)

Se presentó recidiva tumoral en 26% de los pacientes (13 pac) dentro de los primeros 3 años de seguimiento, de los cuales, haciendo 4 grupos de edad: el primero de 25 a 35 años, segundo de 36 a 45 años, tercero de 46 a 55 años, y cuarto de 56 a 65 años. Ninguno de los pacientes del primer grupo presentó recidiva, 30% (4 pac) estaban en el grupo 2, 46% (6 pac) en el grupo 3 y 23% (3 pac) en el grupo 4. Sin embargo, tomando a cada grupo en forma individual, el 75% (3 de 4 pac) de los pacientes 56 a 65 años, 35% (6 de 17 pac) entre 46 y 55 años de edad, 18% (4 de 22 pac) entre 36 y 45 años presentaron recidiva tumoral, no habiendo ningún paciente con recidiva tumoral en el grupo de 25 a 35 años en este grupo de estudio. (ver graficas 13,14 y 15)

La relación de la recidiva tumoral con el perfil hormonal es el siguiente: 46% (6 pac) de los pacientes con recidiva tienen aumento de prolactina, 23% (3pac) aumento de hormona crecimiento, 15.3% (2 pac) reportaron perfil normal, 7.7% (1 pac) aumento de FSH/LH y 7.7% (1 pac) aumento de ACTH. (ver grafica 16)

Tomando a cada grupo por individual, el 20% (6 de 30) de los prolactinomas, 42% (3 de 7) de los productores de hormona crecimiento, 33% (2 de 6) de los pacientes con perfil normal, 25% (1 de 4) de los productores de FSH/LH y 50% (1 de 2) de los productores de ACTH presentaron recidiva tumoral. (ver grafica 17)

El 69% (9 pac) de los pacientes con recidiva, reportaron cromóforo, 23% (3 pac) acidófilo y 7.6% (1 pac) basófilo. (ver grafica 18)

Tomando a cada tipo histológico en forma individual, 23% (9 de 38) de los cromóforos, 30% (3 de 10) de los acidófilos y 50% (1 de 2) de los basófilos, tuvieron recidiva tumoral. (ver grafica 19)

El 46% de los pacientes con recidiva tumoral eran hombres, y el 54% mujeres, sin embargo, 37.5% (6 de 16) de los hombres, y solo el 20% (7 de 34) de las mujeres, presentó recidiva tumoral. (ver grafica 20 y 21)

En cuanto al tamaño del tumor de los 13 pacientes con recidiva tumoral, (61.5%) era de entre 31 a 40 mm; 4 pacientes (30.7%) entre 21 y 30 mm; y un paciente (7.7%) entre 10 y 20 mm. (ver grafica 22)

Tomando a cada grupo en forma individual, el 50% (8 de 16) de los pacientes con tumor de 31 a 40 mm, 17.4% (4 de 23) de los pacientes con tumor de 21 a 30 mm, y 9% (1 de 11) con tumor entre 10 y 20 mm, presentó recidiva tumoral.(ver grafica 23)

Posterior a la cirugía, el 58% (29 pac), presentó mejoría en el campo visual, 38% (19 pac) refirió sin cambio y 8% (2 pac) empeoramiento. (ver grafica 7)

DISCUSION

En la actualidad, el abordaje transeptoefenoidal es la via de elección en la mayoría de los pacientes con macroadenoma hipofisiario, dejando la via transcraneal para casos específicos.

En varios artículos se menciona que la via transeptoefenoidal tiene un menor indice de recurrencia (10 a 15%) comparado con el abordaje transcraneal (30%). Esto es debido probablemente a que los macroadenomas operados por via transcraneal son mas grandes.

Así mismo, se ha encontrado una diferencia significativa en la recurrencia entre los pacientes a los cuales se dio radioterapia pos quirúrgica y los que no.

Un estudio publicado en 1988 por Vlahovich de 135 pac, el 16% de los que no se dio radioterapia posquirúrgica presento recidiva, y solo en 8.3% de recidiva en los que si se les dio.

En un estudio realizado por Henderson, el 87% de los pacientes posoperados por Harvey Cushing y posteriormente sometidos a radioterapia posquirúrgica, se mantuvieron asintomático por mas de 5 años, el 13% recidivo.

Los síntomas de recurrencia aparecieron dentro de los primeros 3 años en el 70% de los casos, y a los 5 años en 95%, no encontrando recurrencia después de 8 años.

Por otro lado, un análisis de la clinica mayo, presentado por Mac Carty, refiere que la recurrencia se puede presentar hasta después de 19 años después.

Se sabe que existen varios factores que promueven la recurrencia: Los adenomas grandes son mas difíciles de remover en forma radical que los pequeños. De 44 a 94% de los adenomas crecen de la dura que rodea la silla, el seno cavernoso, las estructuras supraselares y el seno esfenoidal. Los adenomas mas grandes invaden la dura basal de la silla en forma mas frecuente que los pequeños, pero incluso los microadenomas pueden invadir la dura.

En este estudio retrospectivo de 50 pacientes posoperados de resección de macroadenoma hipofisiario por via transeptoefenoidal con un seguimiento de almenos de 3 años en el servicio de neurocirugía del HRLALM, los cuales contaban con perfil hormonal previo a la cirugía, así como campimetría pre y posquirúrgica y estudio de resonancia magnética de silla turca. Se encontró que la edad promedio de los pacientes fue de 46 años (rango de edad de 26 a 61 años) siendo similar a la reportada en la bibliografía. En cuanto al sexo, la población femenina fue *significativamente mayor que la de hombres* (68 y 32% respectivamente). Según la bibliografía, esta afección va a la par en ambos sexos. La razón de que en este estudio haya sido mayor la población femenina, probablemente se deba a que muchos de los pacientes fueron referidos a nuestro servicio por presentar el síndrome amenorrea galactorrea, encontrándose posteriormente algun déficit campimétrico no percatado por la paciente.

El 95% de los pacientes presento déficit campimétrico, siendo este el principal criterio para decidir manejo quirúrgico, siendo el déficit mas frecuente la hemianopsia bitemporal en el 66% de los pacientes. Otros solo hemianopsia temporal unilateral, 13.3% izquierdo y 8.8% derecha, cuadrantanopsia temporal superior bilateral 8.8%.

La cefalea fue un síntoma frecuente, encontrándose en el 72% de los pacientes.

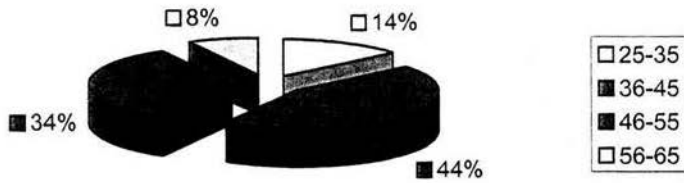
Los prolactinomas fueron el tipo más frecuente, representando el 60% de la población, concordando con la bibliografía.

CONCLUSIONES

Se presentó recidiva tumoral en 13 pacientes, representando el 26% de la población, encontrando una significativa mayor incidencia en los grupos de mayor edad y mayor tamaño del tumor en forma independiente, concordando con lo reportado en otros estudios. Así mismo, los adenomas secretores de ACTH y de hormona de crecimiento presentaron un mayor índice de recurrencia (50 y 42% respectivamente, comparado con los prolactinomas y los productores de FSH/LH).

En este estudio, los hombres presentaron una recurrencia tumoral mayor que las mujeres. (37.5% contra 20% respectivamente).

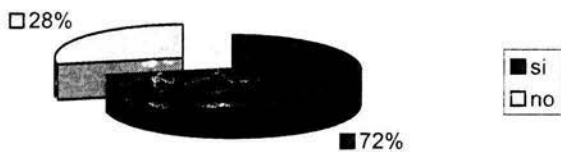
Edad en grupo estudiado



Sexo



Incidencia de Cefalea



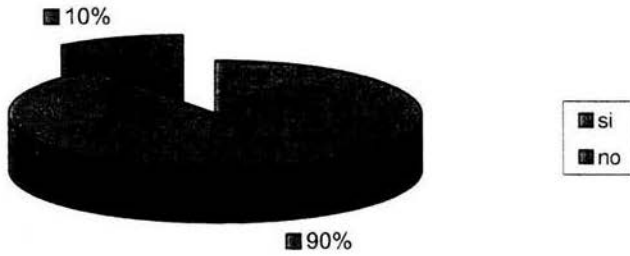
Incidencia de Alteraciones Menstruales en el grupo Femenino



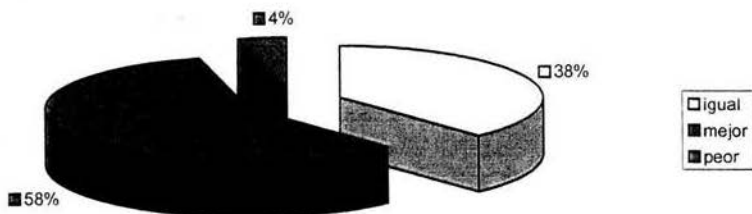
Incidencia de Galactorrea



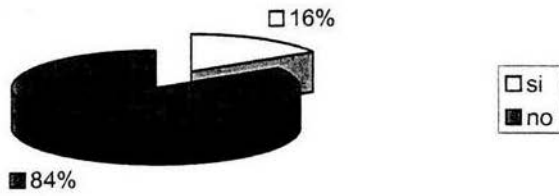
Déficit Campimétrico



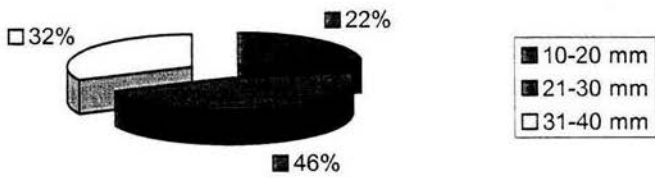
Cambios Campimétricos Posterior a la Cirugía



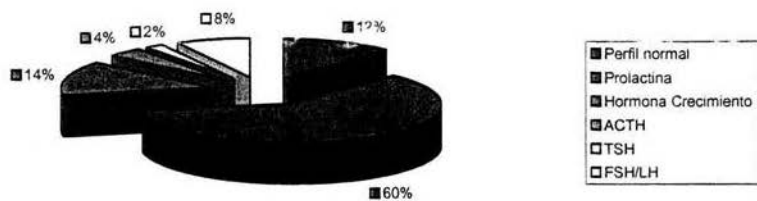
Intolerancia a Medicamentos



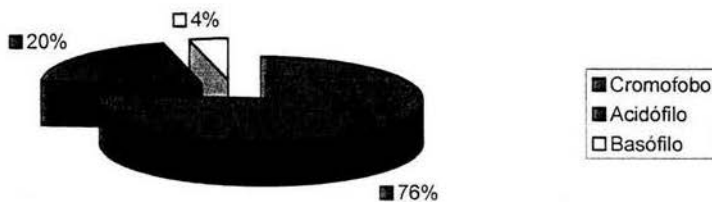
Tamaño Tumor



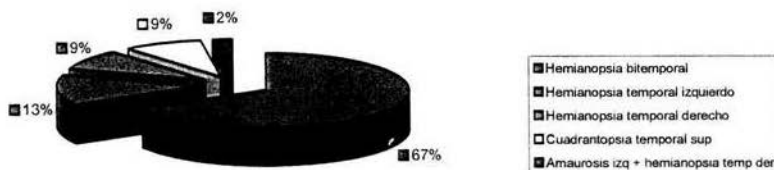
Perfil Hormonal en el grupo de Pacientes



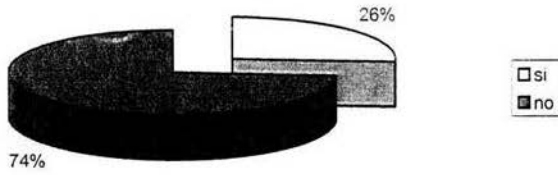
Tipo Histológico



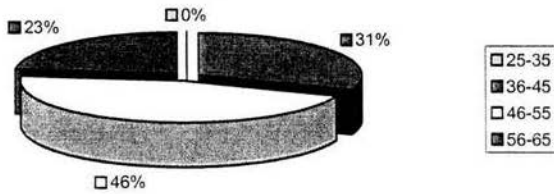
Tipo de Alteración Campimétrica



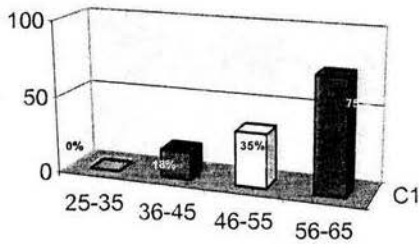
Recidiva Tumoral



Recidiva tumoral con la edad



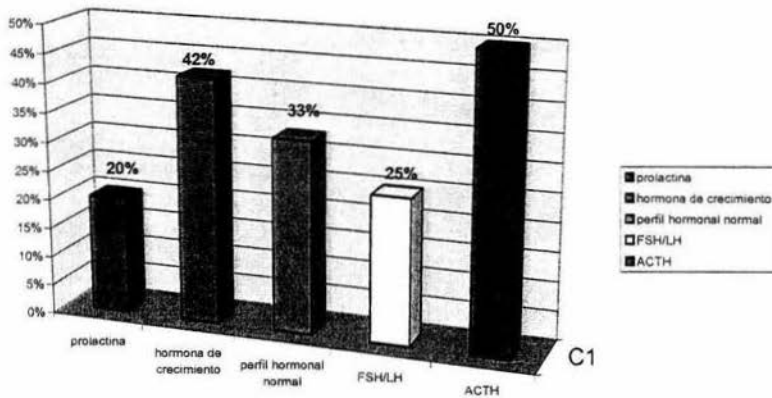
Riesgo de Recidiva en cada grupo de Edad



Relación Recidiva Tumoral con perfil Hormonal

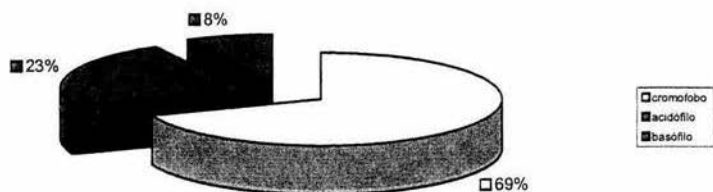


Riesgo de Recidiva tumoral en relación a cada perfil hormonal

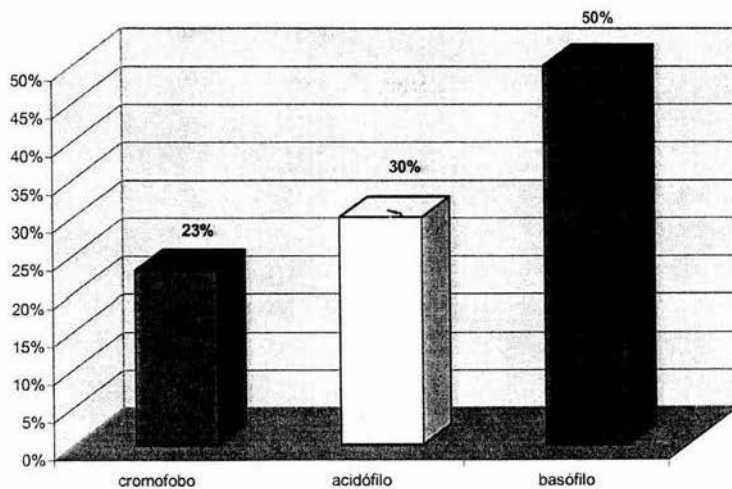


C1

Relación Recidiva Tumoral con tipo Histológico



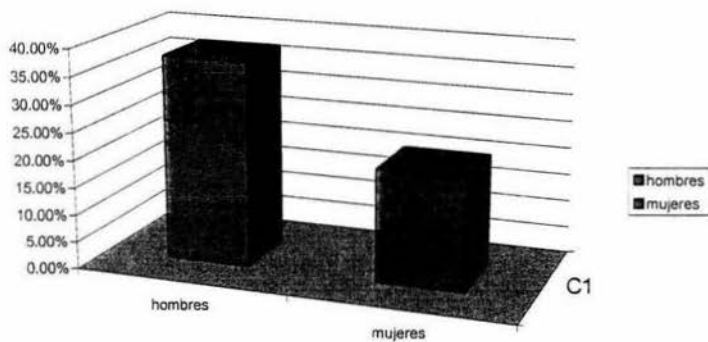
Riesgo de Recidiva tumoral con cada tipo Histológico



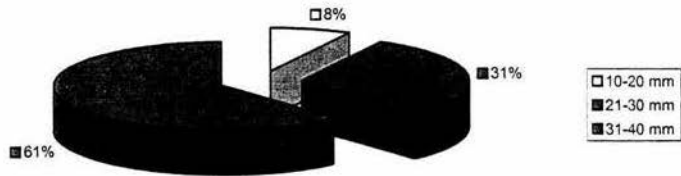
Relación Recidiva tumoral y Sexo



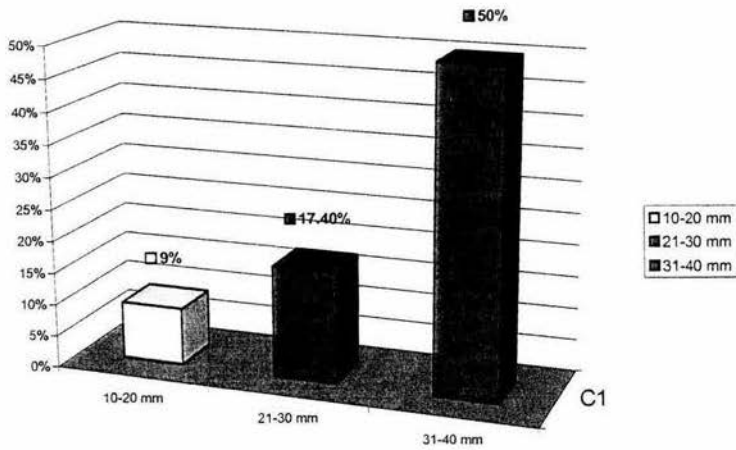
Riesgo de Recidiva tumoral por Sexo



Relación Recidiva tumoral con el tamaño de tumor



Riesgo de Recidiva Tumoral en relación con el tamaño del tumor



BIBLIOGRAFIA

1. Golwa, Habila Filimon *; Lei, Ting; Su, Kai Pituitary adenomas: Trans-sphenoidal experience of 300 cases. *Surgical Practice*. 9(3):59-63, August 2005.
2. Kreutzer, Jurgen; Fahlbusch, Rudolf Diagnosis and treatment of pituitary tumors. *Current Opinion in Neurology*. 17(6):693-703, December 2004.
3. Abbott, Joseph senior house officer in ophthalmology; Kirkby, Graham R consultant ophthalmologist Acute visual loss and pituitary apoplexy after surgery. *BMJ*. 329(7459):218-219, July 24, 2004.
4. Shiley, Samuel G. MD; Limonadi, Farhad MD; Delashaw, Johnny B. MD; Barnwell, Stanley L. MD, PhD; Andersen, Peter E. MD; Hwang, Peter H. MD; Wax, Mark K. MD Incidence, Etiology, and Management of Cerebrospinal Fluid Leaks Following Trans-Sphenoidal Surgery. *Laryngoscope*. 113(8):1283-1288, August 2003.
5. Laing, Rod Pituitary Adenomas. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 62(5):546, May 1997.
6. Endocrine Discovery. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 90(8):17A, August 2005.
7. Levy, M. J. 1,3; Matharu, M. S. 1; Meeran, K. 3; Powell, M. 2; Goadsby, P. J. 1 The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. *Brain*. 128(8):1921-1930, August 2005.
8. Jallad, Raquel S. *; Musolino, Nina R. C. +; Salgado, Luiz R. *; Bronstein, Marcello D. * Treatment of acromegaly with octreotide-LAR: extensive experience in a Brazilian institution. *Clinical Endocrinology*. 63(2):168-175, August 2005.
9. van Lindert, Erik J. M.D., Ph.D.; Grotenhuis, J Andre M.D., Ph.D. New Endoscope Shaft for Endoscopic Transsphenoidal Pituitary Surgery. *Neurosurgery*. 57(1) Operative Neurosurgery Supplement 1:203-206, July 2005.
10. Purvin, Valerie MD *; Kawasaki, Aki MD + Neuro-Ophthalmic Emergencies for the Neurologist. *Neurologist*. 11(4):195-233, July 2005.
11. Greenman, Y. *; Tordjman, K. *; Osher, E. *; Veshchev, I. +; Shenkerman, G. *; Reider-Groswasser, I. I. ++; Segev, Y. ++; Ouaknine, G. [S]; Stern, N. * Postoperative treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists decreases tumour remnant growth. *Clinical Endocrinology*. 63(1):39-44, July 2005.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

12. Mortini, Pietro M.D.; Losa, Marco M.D.; Barzaghi, Raffaella M.D.; Boari, Nicola M.D.; Giovanelli, Massimo M.D. Results of Transsphenoidal Surgery in a Large Series of Patients with Pituitary Adenoma. *Neurosurgery*. 56(6):1222-1233, June 2005.
13. Vance, Mary Lee M.D.; Laws, Edward R. Jr M.D. Role of Medical Therapy in the Management of Acromegaly. *Neurosurgery*. 56(5):877-885, May 2005.
14. Elsasser Imboden, Petra Nadja MD; De Tribolet, Nicolas MD; Lobrinus, Alexander MD; Gaillard, Rolf C. MD; Portmann, Luc MD; Pralong, Francois MD; Gomez, Fulgencio MD Apoplexy in Pituitary Macroadenoma: Eight Patients Presenting in 12 Months. *Medicine*. 84(3):188-196, May 2005.
15. Cavallo, Luigi Maria M.D., Ph.D.; Cappabianca, Paolo M.D.; Galzio, Renato M.D.; Iaconetta, Giorgio M.D.; de Divitiis, Enrico M.D.; Tschabitscher, Manfred M.D. Endoscopic Transnasal Approach to the Cavernous Sinus versus Transcranial Route: Anatomic Study. *Neurosurgery*. 56(4) Operative Neurosurgery Supplement 2:379-389, April 2005.
16. Iwai, Yoshiyasu M.D.; Yamanaka, Kazuhiro M.D.; Yoshioka, Katsunobu M.D. Radiosurgery for Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*. 56(4):699-705, April 2005.
17. Gittinger, John W. Jr MD Management of Pituitary Tumors; The Clinician's Practical Guide, Second Edition. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 25(1):62, March 2005.
18. Shou, Xue-fei M.D.; Li, Shi-qi M.D.; Wang, Yong-fei M.D.; Zhao, Yao M.D.; Jia, Pi-feng M.D.; Zhou, Liang-fu M.D. Treatment of Pituitary Adenomas with a Transsphenoidal Approach. *Neurosurgery*. 56(2):249-256, February 2005.
19. Robert H. Wilkins; Setti S. Rengachary. *Neurosurgery Vol. 1, Segunda Edición*. Cap. 123, 124, 131, 132 y 137
20. Schmidek H, Henry, MD, FACS; *Operative Neurosurgical Techniques*. Fourth Edition, Volume 1. Cap. 28, 35.
21. Félix, E. Ignacio Dr. *Atlas de Neuropatología*. Volumen 1, Tumores Intracraneales. Cap 8 , Pags 97-100.
22. Greenberg S. Mark. *Manual de Neurocirugía*. Volumen 1. 2004. Pags 749-780.
23. Yasargil M.G. *Microsurgery of CNS Tumors*. Volume IV B. Cap 12, Pags 200-204.