

11232
2ej.
6

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL REGIONAL 20 DE NOVIEMBRE
I. S. S. S. T. E.

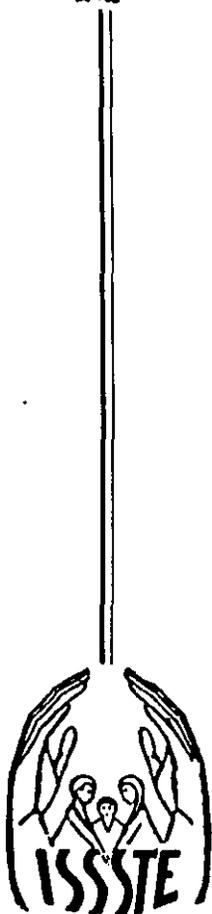
EVALUACION DEL TRATAMIENTO QUIRURGICO
(TRANSENFENOIDAL) DE LOS MICROADENOMAS
DE HIPOFISIS FUNCIONALES, CON
DETERMINACIONES HORMONALES, PRE Y POST
OPERATORIAS

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
E S P E C I A L I S T A E N
N E U R O C I R U G I A
P R E S E N T A :
DR. J. FRANCISCO NAVARRETE VILLAGOMEZ

Mexico, D. F.

1988

TESIS CON
SALA DE ORIGEN





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

I.- INTRODUCCION.....	1-4
II.- FUNCION HIPOFISARIA ANTERIOR Y CONTROL HIPOTALAMICO.....	5-8
III.- ANATOMIA MICROQUIRURGICA DE LA REGION SELAR.....	9-13
IV.- RADIOLOGIA DE LOS TUMORES SELARES.....	14-18
V.- CLASIFICACION Y PATOLOGIA DE LOS TUMORES SELARES.....	19-21
VI.- DIAGNOSTICO ENDOCRINOLOGICO DE LOS TUMORES HIPOFISARIOS...	22-24
VII.- TUMORES FUNCIONALES DE HIPOFISIS.....	25-26
VIII.- MATERIAL Y METODO.....	27-27
IX.- RESULTADOS.....	27-30
X.- DISCUSION.....	30-31
XI.- BIBLIOGRAFIA.....	32-34

I N T R O D U C C I O N

Los tumores hipofisarios constituyen entre un 10 a un 20 por ciento -- de los tumores intracraneales, por lo que se consideran una de las -- neoplasias más comunes de la neuro-oncología (1).

La mayoría de los tumores hipofisarios se origina de la adenohipofi-- sis y su forma más representativa es el adenoma de hipofisis. Para su estudio de acuerdo a su tamaño han sido divididos en microadenomas -- (diámetro menor de 10 mm) y macroadenomas (diámetro mayor de 10 mm). De acuerdo a su secreción hormonal se dividen en funcionales y no fun cionales, esto dependiendo de si existe o no hiperproducción de algu-- na de las hormonas elaboradas por las células neoplásicas de la adeno hipofisis.

Respecto al tratamiento de los tumores hipofisarios, es sin duda que-- el tratamiento quirúrgico es uno de los pilares en su manejo, exis--- tiendo hasta el momento, distintas formas de abordar quirúrgicamente-- las lesiones tumorales de esta glándula.

La vía transesfenoidal se empezó a utilizar a principio del siglo, ya para entonces en 1889 Sir Victor Horsley, por medio de una craneoto-- mía frontal había realizado la primera extirpación quirúrgica de un a denoma hipofisario. Fué Schloffer quien en marzo de 1906 utilizó la -- vía transnasal para tener acceso a la hipofisis, él mismo resecó un - tumor de hipofisis por vía transnasal en el año 1907.

En los años siguientes otros neurocirujanos usaron técnicas semejantes Kocher en 1909 hizo por primera vez la resección submucosa del tabique Cushing en 1909 usó la vía frontonasal en un paciente con acromegalia- (2). En ese mismo año Haldstead, usó por vez primera la vía sublabial- con sección submucosa del tabique. Chiari en 1912 utilizó la vía trans esfenoidal mediante una incisión paranasal en el borde interno de la - órbita.

En 1918 Walter Dandy describió una vía de acceso por medio de un colgajo osteoplástico, que fué la que predominó en los años siguientes dado su facilitación óptica. Sin embargo la vía transesfenoidal se seguía usando en Edimburgo por Norman Dott y por Guiot en Francia, quien introduce el intensificador de imágenes durante la cirugía en el año 1958.- Para 1961 Jules Hardy introduce el microscopio quirúrgico y diseña instrumental especial, el mismo que difunde en el mundo en la década de - los setentas y así populariza nuevamente la vía sublabial-transeptal-- transesfenoidal.

Por lo que respecta a su cuadro clínico, sus manifestaciones pueden -- ser por fenómenos endocrinológicos, o bien por su efecto mecánico so-- bre estructuras anexas (quiasma óptico, nervios ópticos, hipotálamo - lobulo frontal). Fué en 1900-1901 cunado Gulber y Frankel asociaron a la acromegalia con un tumor hipofisario, en 1954 Forbes y cols. mostraron la relación entre el síndrome de amenorrea-galactorrea y los tumores hipofisarios (3).

Para el año de 1912 , ya los tumores hipofisarios se habían clasifica- do en base a sus reacciones tintoriales y se dividen en 2 grupos: los- que aceptan el colorante (cromófilos) y los que no lo aceptan (cromófobos). Los cromófilos se subdividen en: acidófilos y basófilos.

Los tumores hipofisarios presentan diferentes grados de disfunción glandular (hipo o hiperpituitarismo), así los adenomas cromóforos se asocian con diversos grados de panhipopituitarismo, los adenomas eosinófilos -- son considerados como hiperfuncionantes (acromegalia ó gigantismo y amenorrea-galactorrea), lo mismo que para el adenoma basófilo que está estrechamente ligado a la hiperproducción de ACTH y que ocasiona la enfermedad de Cushing.

El advenimiento de las técnicas de inmunocitoquímica y la microscopía -- electrónica en los años sesenta, representó un avance en el estudio de -- las neoplasias hipofisarias. Así mismo las pruebas funcionales neuroendocrinológicas por radioinmunoensayo permiten determinar los niveles plasmáticos de las hormonas producidas en la adenohipofisis, o bien por organos que se encuentran bajo su mando.

De los procedimientos radiológicos es de mencionar que la tomografía computada con cortes axiales y coronales, así como la reconstrucción y control de los equipos de alta resolución, es posible obtener imagenes compatibles con lesiones tumorales como los microadenomas que son menores de 10 mm.-- Sin embargo es de importancia señalar que en ocasiones se requiere de otros estudios como: neumocisternografía, tomocisternografía, angiografía digital, sobre todo cuando se plantea la duda diagnóstica entre lesiones selares y paraselares (aneurismas, quistes aracnoideos, silla turca vacía etc.)

Sentimos pues que es una necesidad de todos los neurocirujanos, estar familiarizado con la técnica de abordaje transfenoidal, ya que es una vía de abordaje segura y que es de extraordinaria utilidad para la resección de los tumores pequeños, los cuales son difíciles de abordar por la vía transfrontal, con un abatimiento importante de la morbimortalidad.

El presente estudio tiene como finalidad presentar nuestra experiencia en el servicio de Neurocirugía del Hospital regional "20 de Noviembre" del I.S.S.T.E. con el manejo de los tumores "funcionales" de hipofisis, todos ellos microadenomas y que fueron abordados por vía transeptoescenoidal transnasal y se dan resultados de la evaluación neuroendócrina pre y postoperatoria.

I.- FUNCION HIPOFISARIA ANTERIOR Y CONTROL HIPOTALAMICO

El sistema neuroendocrino, utiliza a la glándula hipofisaria para regular la función de diversos organos - riñon, útero, máma- así como para regular el crecimiento corporal y la función específica de los organos- "blanco" de secreción interna -glándula tiroideas, glándula adrenal y gó nadas-.

Por medio de la glándula hipofisaria, los efectos hipotalámicos del cerebro mantienen el crecimiento y desarrollo de los organismos, así mismo mantiene el medio interno y regula el metabolismo y asegura la reproducción.

Se creó generalmente que la adenohipofisis proviene del intestino primitivo anterior -Stomodeum- y que un divertículo de estomodeum migra en forma craneal, se aísla y se une con el divertículo neural que emerge - del diencéfalo: la neurohipofisis.

Recientemente el pensamiento clásico ha sufrido cambios; con el reconocimiento de que algunas de las células de la adenohipofisis son capaces de producir aminoprecursores y presentan descarboxilación, se piensa -- que sean células del sistema APUD (amine precursor uptake and decarboxylation cells) (4). Las células de este sistema tienen su origen en la cresta neural. Takor y Pearse sugieren que la cresta neural anterior origina la adenohipofisis y por lo tanto su origen es neuroectodérmico y no del Stomodeum y que la disposición epitelial -glandular- no es un argumento vital, ya que las células de la médula adrenal (derivado de la cresta neural) son de aspecto glandular.

La adenohipofisis se forma de tejido conectivo, estroma capilar y células epiteliales. Estas células secretan ocho hormonas conocidas-hormona

del crecimiento (GH), prolactina (pro), hormona folículo estimulante (FSH) hormona luteinizante (HL), hormona estimulante del tiroides (TSH), hormona adrenocorticotropa (ACTH), hormona estimulante de los melanocitos (MSH) y-beta endorfinas (end). Las células epiteliales que secretan estas hormonas se organizan en patrones glandulares y pueden reaccionar con sustancias ácidas como básicas. En el humano, la mayoría de las células (52 por ciento) contienen citoplasma claro y por tanto no se tiñen con estas sustancias (cromóforas); 34 por ciento se caracterizan por la presencia de granulos que se tiñen con sustancias ácidas (acidófilas o eosinófilas); 14 por ciento se tiñen con sustancias básicas (basófilas) (5). Es bien conocido que las células eosinófilas secretan GH y Pro. y que las basófilas TSH, LH, FSH ó ACTH. El advenimiento de la inmunohistoquímica así como las tinciones de las hormonas intracelulares, ha hecho posible localizar hasta la fecha varios tipos de células en la adenohipofisis (somatotropos, lactotropos, gonadotropo tirotropos, corticotropos y melanotropos).

La adenohipofisis es dividida en tres regiones - pars tuberalis, pars intermedia y pars distalis- la pars distalis forma el grueso de la adenohipofisis y está compuesta por células en patrones glandulares, células estromales y capilares fenestrados. A diferencia de la pars tuberalis no contiene terminales axonales. La inmunohistoquímica ha revelado que cuenta con: lactotropos, gonadotropos, somatotropos, tirotropos, melanotropos. Varios estudios han revelado que los lactotropos y somatotropos se localizan preferentemente en los tercios externos y que el tercio medio está habitado preferentemente por tirotropos y gonadotropos, los corticotropos se localiza así mismo en el tercio medio pero preferentemente en su porción anterior (6).

Las hormonas hipofisarias son péptidos sintetizados en el réticulo endoplásmico rugoso. La secuencia de los aminoácidos está dada por la codificación del ADN nuclear. Por medio del ARN mensajero la información es llevada al citoplasma, en donde hay una interacción con los ribosomas en donde se dicta la secuencia de los aminoácidos. Finalmente las proteínas son transportadas al complejo de Golgi y almacenadas en forma de vesículas que son visualizadas al microscopio electrónico (7).

La regulación de la función de la adenohipofisis por el hipotálamo es por medio de péptidos producidos en él mismo y de los cuales se han aislado hasta el momento 5 - hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que estimula las células secretoras de FSH y LH. Hormona liberadora de tirotrópina (TRH) que estimula a los tirotrópos en la producción de TSH. Hormona estimulante de corticotropina (CFH) que estimula la producción de ACTH por mediación de los corticotrópos. Somatostatina (SOM) que inhibe a la GH por mediación de los somatotrópos. En adición se creó que la dopamina es un factor fisiológico inhibidor de la prolactina.

Con la síntesis química de estos péptidos hipotalámicos, fué posible identificarlos por metodos histoquímicos y así se encontró que las celulas secretoras tienen su cuerpo en el hipotálamo y sus terminales en la eminencia media y se creó que el transporte de ellos se realiza por medio del flujo axoplásmico y en este sitio se relacionan con el flujo sanguíneo porta-hipofisario, que en su sistema de drenaje venoso recorre la adenohipofisis con un flujo promedio de $70 \text{ cm}^3/100 \text{ g.}$ por minuto en la rata y el perro, y de hasta $450 \text{ cm}^3/100\text{g.}$ en el carnero, este flujo es 8 a 10 veces mayor que el flujo cortical en estos animales.

Se considera finalmente que la neurosecrección es el mecanismo por el que - el cerebro regula la función de la adenohipofisis por medio del hipotálamo. Fué en 1947 cuando Green y Harris (8) demostraron que la pars distalis cargia de terminales axónicas y sugirieron una relación neurovascular entre la eminencia media y la pars distalis de la adenohipofisis.

II. ANATOMIA MICROQUIRURGICA DE LA REGION SELAR

El propósito de este capítulo es revisar la anatomía microquirúrgica de la región, con la que debe de estar familiarizado el neurocirujano cuando plantea abordar lesiones de este sitio.

Quiasma óptico y tubérculo selar. Existen 3 tipos de quiasma óptico: el de fijación normal, que se encuentra por arriba del diafragma selar y de la glándula hipofisaria, el prefijado que se encuentra por arriba del tubérculo selar y el postfijado que se encuentra atrás del dorso de la silla. Aproximadamente el 70 por ciento de los quiasmas son de posición normal, el 30 por ciento restantes dividen la mitad en prefijado y la otra en postfijados (9).

Un tubérculo selar prominente puede restringir el acceso a la silla cuando esta presente un quiasma normal. El tubérculo puede medir desde menos de 1 mm hasta 3 mm y dirigirse hacia el quiasma en su margen anterior (9).

Arteria carótida, nervio óptico y proceso clinóideo anterior. Los segmentos de la arteria carótida que se encuentra en relación con la región selar son la porción intracarnosa y supraclinóidea, la arteria carótida y el nervio óptico son mediales al proceso clinóideo, el nervio óptico sigue un curso posteromedial hacia el quiasma y la arteria carótida sigue un curso posterolateral hasta su bifurcación en arteria cerebral media (M 1) y arteria cerebral anterior (A 1) (9).

Arterias supraclelares. todas las arterias componentes del círculo de Willis y las adyacentes que se originan de la carótida, emiten múltiples ramas perforantes que pueden ser rechazadas hacia arriba por los tumores selares (10).

La porción supraclinóidea de la carótida junto con la arteria comunicante pos

terior y la arteria coroidea anterior, emiten ramas que incluyen a la arteria hipofisaria superior y otras ramas que pasan al nervio óptico, quiasma e hipotálamo anterior, así como a la sustancia perforada anterior. La parte posterior del círculo de Willis y los últimos milímetros de la arteria basilar, proporcionan vasos perforantes al área supraselar, así como al diencéfalo y mesencéfalo por lo que están en estrecha relación con los tumores del área supraselar. Las ramas perforantes más largas del área selar son proporcionadas por la parte posterior del círculo de Willis, principalmente por arterias talamoperforantes y arterias coroideas posterior mediales.

La arteria oftálmica generalmente se origina como la primera rama de la carótida supraclinoidea, inmediatamente a la salida del seno cavernoso y se dirige hacia adelante siguiendo la dirección del nervio óptico, ocasionalmente tiene su salida del seno cavernoso y en algunos casos esta ausente (11).

La división carotídea proporciona ambas cerebrales anteriores, que se dirigen por arriba del quiasma óptico y se unen por medio de la comunicante anterior (12). Las arterias cerebrales anteriores y la comunicante anterior, proporcionan ramas que terminan en la superficie superior del quiasma óptico, el hipotálamo anterior, la sustancia perforada anterior y la región anterior de la cintilla óptica.

La arteria recurrente de Heubner, se origina generalmente de la arteria cerebral anterior, casi a su llegada a la comunicante anterior y retorna por arriba del quiasma y de la cerebral anterior, se visualiza en aproximadamente un setenta y cinco por ciento de los casos (13).

Diafragma selar. El diafragma de la silla forma el techo de la silla turca cubre la glándula hipofisaria, excepto en una pequeña porción por la que - pasa el tallo hipofisario. El diafragma es más rectangular que circular y - tiende a ser más convexo que cóncavo, el sitio por donde pasa el tallo no - siempre es de localización central, ya que puede ser periférico. General - mente una porción de aracnoides se introduce junto con el tallo al inte - rior de la silla en aproximadamente la mitad de la población y en la ciru - gía transesfenoidal puede ser el sitio de las fístulas de LCR postoperato - rias.

Glandula hipofisaria. la hipofisis del adulto normal semeja la forma de un riñon en posición horizontal. La neurohipofisis es de color amarillo-ana - ranjado, en contraste con el rojo cereza de la adenohipofisis y el tallo - es de color rosado. Sus diametros son: 12 a 15 mm transversalmente, 8 a 10 mm sagitalmente y 5 a 7 verticalmente. En condiciones normales ocupa un 75 por ciento, su peso promedio es de 600 a 700 mgs (14). En el embarazo se - incrementa a 800-1000 mgs. (15).

La hipofisis está delimitada anterior, inferior y posteriormente por el - hueso esfenooidal; por los senos cavernosos a los lados y por el diafragma - selar y la cisterna quiasmática por arriba.

Esfenoides. el esfenooides consta de un cuerpo; 2 alas mayores 2 alas meno - res y 2 apofisis pterigoides.

El cuerpo del esfenooides contiene la fosa pituitaria, la cual está limita - da adelante por el tubérculo selar y transversalmente por el surco del - - quiasma óptico. El limbo esfenooidal separa al surco quiasmático del planum - esfenooidal. El dorso de la silla y las apófisis clinoides posteriores forman

la pared posterior de la silla. El piso de la silla está en relación con el seno esfenooidal, el cual varía en tamaño, forma y estructura interna, por lo que se ha hecho una clasificación de acuerdo a la extensión de su neumatización en:

Seno tipo conchal: El seno no se extiende dentro del cuerpo del esfenoides pequeño y está separado de la silla turca por hueso esponjoso de unos 10 mm de espesor; se encuentra en niños y en los adultos en una proporción de un 3 por ciento.

Seno tipo preselar: Se presenta en un 11 por ciento de la población en general y se caracteriza por presentar neumatización de sus 2 tercios anteriores, por lo tanto sigue un plano perpendicular al planum esfenooidal, a lo largo del tuber de la silla.

Seno tipo selar: es el más común y se presenta en un 86 por ciento de los adultos, el espesor del piso es de 1 mm o menos, este tipo de seno se suele extender a la parte superior del clivus y ocasionalmente al dorso de la silla turca (16).

El seno esfenooidal está dividido en dos mitades por un tabique medio en un 68 por ciento de los especímenes; el tipo más común de seno, muestra pequeñas cavidades múltiples y en ocasiones el tabique puede estar hasta 8 mm -- por fuera de la línea media (17).

Seno cavernoso: Son dos y están localizados a los lados de la silla y del seno esfenooidal, se extienden hacia abajo hacia el piso de la fosa craneal media. El seno está subdividido por numerosas trabéculas en varios canales-- por su interior pasa la arteria carótida interna, el nervio oculomotor que-

corre lateral a la arteria, el motor ocular común y el troclear, se sitúan en la parte superior de la pared lateral del seno, mientras que el trigémino en su 1ª y 2ª rama pasan por la parte media e inferior del seno cavernoso respectivamente. El promedio de separación entre las 2 carótidas es de 12 a 14 mm. Cuando el sifón carotideo es muy tortuoso, la distancia media es de 4 mm; en otro extremo la distancia es de 23 mm. Existe comunicación intercavernosa por medio de los senos intercavernosos anterior, posterior e inferior en un promedio de 75, 85 y 37 por ciento respectivamente (18).

RADIOLOGIA DE LOS TUMORES SELARES

Los estudios radiológicos de las lesiones selares y paraselares, han sufrido recientemente cambios importantes. La tomografía computada de alta resolución ha desplazado en algunos padecimientos a estudios neuroradiológicos invasivos como son: La angiografía cerebral y la neumoencefalografía. Por algunos años la politomografía había sido el método ideal para delimitar lesiones en las estructuras óseas de la silla turca y los cambios que ocasionaban los tumores hipofisarios como son: Erosión, asimetría del piso de la silla, "abalonamiento" de la silla, etc. Pero sin embargo no siempre estos cambios son constantes (19) (20). Con este método existe un elevado grado de falsas positivas y falsas negativas y la exposición a las radiaciones puede ser tan elevada que puede llegar hasta los 20 rads con la politomografía y solo tan baja como de los 4 rads en la tomografía computada.

Por el momento el estudio de las lesiones selares y paraselares debe ser evaluado con: Tomografía computada de alta resolución, cisternografía con metrizamida, imagen por resonancia magnética y si se debe descartar lesiones de las estructuras vasculares como aneurismas o lesiones que incluyan a los senos cavernosos o arterias carótidas, es necesario realizar una angiografía carotídea con substracción digital. Las radiografías simples de cráneo en proyecciones anteroposterior y lateral son necesarias para evaluar el tamaño de la silla y planear el abordaje quirúrgico.

Técnica. Una adecuada técnica de tomografía computada es necesaria para permitir el estudio de la región selar, con cortes de 1.5 mm tanto en proyección axial como coronal y que permita obtener una adecuada reconstrucción de la silla y su contenido.

El contraste endovenoso es utilizado en todos los pacientes, excepto en los que presenta una importante historia de alergia. Un bolo de 50 ml. de Iotalamato de Meglumina al 52 % y Iotalamo sódico al 26% es aplicado inicialmente, seguida de una infusión de 100 ml durante el estudio, con ello se administra una cantidad de 60 gr de Iodo, el procedimiento permite que durante el estudio se visualice las arterias: carótidas, los senos cavernosos y el infundibulo de la hipofisis.

La cisternografía metrizamida, esta indicada si la T. computada no pudo determinar la localización intra o extra axial de la lesión. La cisternografía esta indicada en pacientes con lesiones del quiasma óptico y con una T.C normal. El estudio se realiza por medio de una punción lumbar con una aguja-22 y se introducen 4 ml de metrizamida a una concentración de 190 mg/ml en el espacio subaracnoideo. El paciente es puesto en posición de Trendelenberg por 1 minuto, mientras la metrizamida emigra a la cisterna supraselar. Se deben realizar cortes axiales y coronales.

Anatomía Radiológica. Las estructuras que deben ser visualizadas en el estudio de la región selar y paraselar son: La cisterna supraselar, la glándula-hipofisaria, el infundibulo de la glándula, quiasma óptico, las arterias carótidas, los senos cavernosos y el receso anterior del tercer ventrículo. Los bordes del piso de la silla y del seno esfenoidal deben valorarse con una adecuada "ventana" para hueso.

La glándula hipofisaria es mejor visualizada en los cortes coronales. La hipofisis mide aproximadamente 5 mm en el hombre y 7 y 8 mm en la mujer(20)

Con el medio de contraste, la hipofisis muestra un aspecto homogéneo, con -- una densidad discretamente mayor a la del tejido cerebral. El infundíbulo es de localización medial pero ocasionalmente está a la izquierda o derecha de la línea media.

El seno cavernoso puede ser evaluado por medio de los cortes coronales y axiales. En los cortes coronales los nervios oculomotores, troclear, motor ocular externo y las ramas oftálmica y maxilar del trigémino, pueden ser vistos como defectos de llenado en el seno cavernoso (21).

Patologías de la región selar y paraselar.

Comunes	No comunes
-Adenoma de hipofisis	-Quiste aracnoideo
-Sx. De la silla vacía	-Germinoma
-Glioma del quiasma e Hipotálamo	-Carcinoma nasofaríngeo
-Craneofaringioma	-Histiocitosis X
-Aneurisma	-Cordoma
-Meningioma	-Carcinoma metastásico
	-Linfoma- Coristoma
	-Sarcoidosis-absceso

Adenoma de hipofisis.

Es el más común de los tumores de la región, clínicamente están divididos - en funcionales y no funcionales, los funcionales ocasionan enfermedades ti-

picas como la acromegalia, enfermedad de Cushing y el Síndrome de Anemorrea-Galactorrea, los no funcionales son llamados en general como: Adenomas cromofobos.

Los tumores menores de 1 cm de tamaño (microadenomas) son identificados correctamente en un 70 por ciento. La mayoría de los microadenomas aparecen como una area de densidad menor en la glándula que se hace más evidente en la fase contrastada. Sin embargo en ocasiones el tumor puede presentar calcificaciones. La erosión del piso de la silla es de poca ayuda pero puede ser un dato de anormalidad. La hiperplasia o un quiste pueden aparecer como un microadenoma ante la tomografía computada, pero los niveles de prolactina son de ayuda para confirmar la presencia de un microadenoma.

Es necesario hacer el diagnóstico diferencial con un infarto hipofisario que tambien se muestra como una zona de hipodensidad, pero que en la fase contrastada se muestra como una zona de hipodensidad con halo reforzado pero que no es patognomónico.

La tomografía postoperatoria, esta indicada despues de 4 a 6 semanas en los pacientes operados por via transfenoidal, una vez que decrece el tamaño de la glándula y hay una retracción de su cápsula.

Generalmente la TC. no es específica del tipo de tumor, pero existe una tendencia a que la localización de los prolactinomas y los tumores secretantes de somatotropa sean de localización lateral y que desplacen lateralmente al infundíbulo, no así los secretores de ACTH y HEM y HET que son de localización medial, sin severos cambios en el infundíbulo.

Con resonancia magnética los macroadenomas aparecen como una masa isointensa tanto en T 1 como en T 2. En una pequeña serie de tumores microadenomas secretantes de prolactina demostrados por resonancia magnética, la tomografía computada era menos efectiva para mostrar este tipo de lesiones. La mayoría de los microadenomas presentan signos de menor intensidad que la glándula normal en las imágenes de T 1 (22).

CLASIFICACION Y PATOLOGIA DE LOS TUMORES HIPOFISARIOS

Como mencionamos que los tumores hipofisarios representan un 15% de los tumores intracraneales en promedio. La mayoría de estos corresponden a adenomas hipofisarios, lesiones histológicamente benignas que se originan de las células de la adenohipofisis.

A continuación se mencionan una lista de los tumores mas comunes de la región sellar.

CLASIFICACION DE LOS TUMORES HIPOFISARIOS Y ESTADOS AFINES

Tumores derivados de células de la adenohipofisis

-Adenomas

-Carcinomas

Otros tumores primarios que se originan en la silla turca

-Angioma y angiosarcoma

-Cordoma

-Coristoma

-Craneofaringioma

-Fibroma y fibrosarcoma

-Glioma (nervio óptico, infundíbulo, hipotálamo)

-Tumor de células granulares

-Ganglioglioma

-Ganglioneuroma

-Germinoma (pinealoma ectópico)

-Hamartoma (hipotálamo)

-Meningioma

-Paranglioma

-Sarcoma

-Teratoma

Tumores metastásicos:

-Carcinoma

-Sarcoma, leucemia, linfoma, histiocitosis X.

Estados afines:

Inflamatorios

-Infecciosos

-Hipofisitis linfocitaria

-Sarcoidosis, granuloma de células gigantes.

Infiltrativas:

-Amiloidosis

-Hemocromatosis

-Mucopolisacaridosis

ADENOMAS HIPOFISARIOS

La clasificación de estos tumores de acuerdo a sus características morfológicas han sufrido cambios sustanciales. Sobre la base de la tinción de su citoplasma los adenomas fueron divididos en: cromófobos, acidófilos y basófilos. De ellos se dice que los cromófobos son endocrinológicamente inactivos. Los acidófilos se asocian con secreción de hormona de crecimiento y están en relación con la acromegalia y el gigantismo. Los adenomas basófilos se relacionan con la producción de hormona ACTH y se acompaña con la enfermedad de Cushing.

Los progresos en la inmunocitología y la microscopía electrónica, han permitido una mejor clasificación morfológica de los adenomas, en donde se distingue la base de contenido hormonal, composición hormonal y características ultraestructurales.

A continuación se menciona una clasificación de acuerdo a sus características tintoriales y la relación con su citogénesis.

Adenoma cromófobo

- Productor de HC escasamente granular
- Productor de prolactina escasamente granular
- Productor mixto de HC y Prolactina
- Adenoma de células acidófilas
- Adenoma de corticotropos funcional
- Adenoma de corticotropos no funcional
- Adenoma de células estimulante del tiroides
- Adenoma de células productoras de HEP/HL
- Adenoma de células nulas
- Oncocitoma
- Adenoma plurihormonal
- Adenoma acidófilo (eosinófilo)**
- Adenoma de células productoras de HC densamente granular
- Adenoma " " " " " " PRL " " " "
- Adenoma " " " " " " " " HC y PRL (mixto)
- Adenoma de células acidófilas
- Adenoma de células mammosomatotropas
- Oncocitoma y adenoma plurihormonal
- Adenoma basófilo:**
- Adenoma de células corticotropas: a) funcional y b) silencioso

La clasificación de los adenomas en base a su función endocrina, es de mayor valor para la clínica endocrinológica. Por medio de radioinmunoensayo, cantidades diminutas de hormonas hipofisarias pueden detectarse en los tejidos y en sangre. Con la facilidad de las hormonas estimulantes se puede evaluar - insulina para HC y ACTH, factor estimulante de corticotropina para ACTH, Hormona-estimulante de tirotropina (TRH) para hormona estimulante del tiroides (TSH) - y prolactina, Hormona estimulante de gonadotropina para FSH y LH.

A continuación se muestran los porcentajes de los adenomas de acuerdo a su citogénesis. (23)

	Porcentaje
Adenoma de celulas productoras de HC	
Densamente granular	7
Escasamente granular	9
Adenoma de celulas productoras de Prolactina	
Densamente granular	0.3
Escasamente granular	28.6
Adenoma de celulas productoras de ACTH	
Con exceso de ACTH	8.4
Sin exceso de ACTH	6.0
Adenoma de celulas tirotrópicas	0.5
Adenoma de celulas gonadotrópicas	3.3
Adenoma plurihormonal	
Adenoma mixto con celulas productoras de PRL y HC	4.6
Adenoma de celulas acidófilas	3.1
Adenoma de celulas Mamosomatotropas	1.5
Inclasificados	2.8
Adenoma de celulas nulas	18.2
Oncocitomas	6.7

DIAGNOSTICO ENDOCRINOLOGICO DE LOS TUMORES HIPOFISARIOS

Tumores secretantes de prolactina. La dopamina es el primer agente hipotalámico implicado en la inhibición de la prolactina. Los principales agentes -- que estimulan la secreción de prolactina son: Estrógenos y TRH.

Diagnóstico: Los tumores secretantes de prolactina no presentan mayores problemas diagnósticos ya que una tomografía computada positiva, con niveles al tos de prolactina (200 a 300 ng/ml) los caracterizan.

El tamaño del tumor secretante de prolactina está relacionado con el nivel -- sérico de prolactina, los microadenomas son compatibles con niveles tan al-- tos como de los 550 ng/ml y los macroadenomas generalmente cursan con nive-- les por abajo de los 100 ng/ml (24).

Una de las pruebas dinámicas de mayor utilidad para evaluar la estimulación-- del lactotrofo es la prueba con TRH, ya que ella estimula la secreción de -- prolactina en pacientes normales 2 a 3 veces por arriba de los niveles basa-- les y en los pacientes portadores de adenomas secretantes de prolactina son-- pocos los cambios en los niveles basales.

La prueba se realiza con la administración de 200 microgramos con determina-- ción a la hora, cualquier incremento por arriba del 100% es considerado como normal, una baja respuesta con nivel normal es considerado como una reserva-- inadecuada de lactotrofos, una respuesta subnormal con prolactina alta es -- compatible con un adenoma hipofisario.

Tumores secretantes de hormona de crecimiento. todos los pacientes acromegá-- licos que presentan niveles altos de hormona de crecimiento, cursan con un -- adenoma de hipofisis y más raramente con un tumor productor de hormona de -- crecimiento ectópico.

Los niveles de hormona de crecimiento esta gobernados por la estimulación de GRF y la inhibición por somatomedina.

La mayoría de los Acromegálicos presentan niveles de hormona de crecimiento por arriba de 10 ng/ml.

El examen más fidedigno es el de la inducción de hipoglicemia con insulina. Despues de la administración de insulina regular (0.1 U/kg) el nivel de la glucosa disminuye a 40 mg/dl en los individuos normales y la determinación de hormona de crecimiento puede encontrarse por arriba de 5 ng/ml, lo que indica una función de los somatotropos normal. El paciente Acromegálico generalmente presenta hiperglicemia como falla por la producción elevada de HC.

Adenoma productor de ACTH. La enfermedad de Cushing es definida como la hipersecreción de cortisol, causa por una alteracion de la glandula hipofisaria. La lesión más comun es el adenoma y secundariamente la hiperplasia de la glandula.

La hipercortisolemia puede ser producida por un gran número de diferentes lesiones que producen ACTH o lesiones de la corteza adrenal que producen cortisol (25). El termino enfermedad de Cushing es solo utilizado para lesiones selares y paraselares que originan hipercortisolemia (26)

El problema diagnóstico se centra en dos dudas: (1) la verificación de la hipercortisolemia y (2) la identificación del sitio que causa hipercortisolemia (27) (28) (29).

El CRF regula la secreción de ACTH en la glandula hipofisaria (30). La prueba de mayor utilidad es la supresión de la secreción de ACTH -- con dexametasona cuando la lesión esta a nivel hipotálamo-hipofisis.

El diagnóstico de la enfermedad de Cushing, está dado por la incapacidad de suprimir el nivel de cortisol por abajo de 50 % con dosis bajas (0.5 mg oral, cuatro veces al día, por 2 días) y con altas dosis es posible la supresión (2 mgs oral, cuatro veces al día por 2 días).

Adenoma secretante de Hormona estimulante del tiroides. Son poco comunes y solo constituyen el 1 % del total de los adenomas (31).

El diagnóstico requiere un juicio criterio en los niveles de TET. El rango promedio de 1.6 a 480 microunidades/ml en presencia de hipertiroidismo clínico.

TUMORES FUNCIONALES DE HIPOFISIS

Características morfológicas.

Adenoma Productor de Hormona de crecimiento. Los tumores con células que producen HC se acompaña con acromegalia ó gigantismo. Se han dividido en densamente y escasamente granular. Los adenomas densamente granulares son de lento crecimiento y bien diferenciados y pueden ser removidos quirúrgicamente en forma completa con alto éxito. Los escasamente granulados son más agresivos y están compuesto de células menos diferenciadas, se presenta mayormente en mujeres y es más difícil de reseca quirúrgicamente. No hay una correlación entre la granularidad y los niveles de HC en sangre, y la actividad clínica de la HC.

Los densamente granulares son identificados por microscopía de luz como adenomas acidófilos, a la microscopía electrónica muestra un bien desarrollado retículo endoplásmico rugoso, complejo de Golgi y numerosas esferas electrodensas que son granulos de secreción que miden en aproximación 300 a 600 nm (32).

Los escasamente granulares son diagnosticados como adenomas cromófilos por microscopía de luz. En microscopía electrónica muestran un retículo endoplásmico disperso, escasos complejos Golgi, presentan característicamente los "cuerpos fibrosos" formado por 2 tipos de microfilamentos, sus granulos son escasos y de 100 a 500 nm de diámetro (32).

Adenoma productor de prolactina. Este tipo de tumor cursa clínicamente con Amenorrea-Galactorrea secundariamente a la hiperprolactinemia (mayor de 200 ng/ml). Existen 2 tipos de adenomas productor de Prolactina-densa y escasamente granular- Los densamente granulares son escasos y son acidófilos a la microscopía de luz e indistinguible de los densamen

te granulares productores de HC. Los escasamente granulares presentan pequeños granulos de secreción y en microscopía de luz son vistos como cromóforos. La técnica de inmunoperoxidasa demuestra la presencia de la Prolactina en el citoplasma de las células del adenoma.

Adenoma productor de ACTH. Este tumor está formado por células corticotropas. Ellos producen ACTH. beta LPH y endorfinas, se asocia con la Enfermedad de Cushing y el Síndrome de Nelson-Salassa. Por microscopía de luz la mayoría de los tumores son adenomas basófilos y son positivos para anilina azul, PAS y Hematoxilina. A la microscopía electrónica, presentan buen desarrollo del retículo endoplásmico rugoso, escasos complejos de Golgi, los granulos son irregulares, electrodensos y miden de 250 a 450 nm. En la enfermedad de Cushing existen un tipo de microfilamentos tipo I, frecuentemente observados en el citoplasma muy cerca del núcleo y generalmente están ausentes en el Síndrome de Nelson-Salassa en quienes ya fueron suprarrenalectomizados, con un hipercorticismismo pre-existente.

Adenoma productor de hormona estimulante del tiroides. Este tumor está asociado con hipertiroidismo, por microscopía de luz son adenomas cromóforos, por microscopía electrónica muestran microtubulos en abundancia dato característico. Los granulos de secreción escasos y miden de 100 a 250 nm.

Adenoma productor de hormona estimulante del folículo y luteinizante. Este tipo de tumor no presenta un cuadro clínico característico. Bioquímicamente hay elevación de la hormona EF y HL, por microscopía de luz se presentan como adenomas cromóforos. Por inmunohistoquímica se pueden mostrar su contenido de HEF y HL.

MATERIAL Y METODO

Se seleccionaron 14 pacientes que fueron operados por el servicio de Neurocirugía del hospital "20 de Noviembre" del ISSSTE. Los pacientes cursaban clínicamente con un tumor funcional (secretante) y que por tomografía todos fueron clasificados como microadenomas (diámetro menor de 10 mm). -- Estos pacientes fueron estudiados entre el 10. de Octubre de 1986 al 31 -- de Agosto de 1987, todos los pacientes fueron intervenidos por vía trans-- esfenoidal, se les realizó determinación hormonal preoperatoria y postope-- ratoria a los 1 y 3 meses de seguimiento.

De acuerdo a su edad se encontraban entre los 18 y 58 años, con un promedio de edad de 37.3 años, por sexo: 8 eran mujeres y 6 hombres. De los 14 pa--- cientes: Nueve presentaron acromegalia (tumor secretante de hormona de crec--- imiento), cuatro Síndrome de Amenorrea Galactorrea (tumor secretante de -- hormona prolactina) y dos Enfermedad de Cushing (tumor secretante de hormo-- na ACTH).

El diagnóstico histológico se confirmó en todos los paciente con microscopía de luz

RESULTADOS

De los pacientes acromegálicos estudiados, todos tenían cifras de hormona-- de crecimiento elevada, las cuales variaron de 26.5 Mu/l. hasta 80 Mu/l. en su estadio preoperatorio y al mes de postoperatorio, las cifras de habian - normalizado en 4 pacientes (44 %) y a los tres meses dicha cifra persistia-- normal solo en 3 pacientes (33 %). Tabla 1.

T A B L A 1

	HC PREOPERATORIA *	HC POSTOPERATORIA *	
		1 mes	3 meses
Paciente 1	26.5 Mu/1	9.5 Mu/1	10Mu/1.
Paciente 2	50.0 Mu/1	10.3 Mu/1	11.5 Mu/1
Paciente 3	80.0 Mu/1	11.2 Mu/1	11.5 Mu/1
Paciente 4	28.0 Mu/1	4.1 Mu/1	4.2 Mu/1
Paciente 5	49.5 Mu/1	25.0 Mu/1	28.0 Mu/1
Paciente 6	36.3 Mu/1	12.2 Mu/1	13.0 Mu/1
Paciente 7	60.7 Mu/1	8.9 Mu/1	9.3 Mu/1
Paciente 8	39.4 Mu/1	14.7 Mu/1	14.9 Mu/1
Paciente 9	62.3 Mu/1	16.3 Mu/1	18.4 Mu/1

* cifra normal para el C.H. "20de Noviembre" Laboratorio de pruebas especiales : 7 a 10 Mu/1.

De los pacientes estudiados con Síndrome de Amenorrea-Galactorrea todos cursaron con cifras de prolactina elevada. los valores variaron entre - 120 ng/ml a 260 ng/ml, en los controles postoperatorios al mes y tres - meses practicamente se encontraban normales sus cifras en todos los pacientes. Tabla II.

T A B L A I I

PROLACTINA PREOPERATORIA*		PROLACTINA POSTOPERATORIA*	
		1 mes	3 meses
Paciente 1	260 ng/ml	36 ng/ml	40 ng/ml.
Paciente 2	120 ng/ml	24 ng/ml	26 ng/ml.
Paciente 3	160 ng/ml	18 ng/ml	22 ng/ml.

* cifra normal para el C.H."20 de Noviembre" Laboratorio de pruebas especiales: 1 a 30 ng/ml.

De los pacientes estudiado con Enfermedad de Cushing ambos cursaron con cifras de ACTH por arriba de lo normal, con cifras que estaban en 145 - pg/ml y 160 pg/ml. En ambos casos su ACTH se normalizó en el postoperatorio, tanto en el 1er mes como en el tercero. Tabla III.

T A B L A I I I

A C T H PREOPERATORIA*		A C T H POSTOPERATORIA*	
		1 mes	3 meses
Paciente 1	160 pg/ml.	90 pg/ml.	95 pg/ml.
Paciente 2	145 pg/ml.	86 pg/ml.	88 pg/ml.

* cifra normal 10 a 115 pg/ml.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

En todos los pacientes se obtuvo reporte histopatológico por medio de microscopía de luz, siendo el de Adenoma eosinófilo para los tumores - secretantes de hormona de crecimiento y de prolactina y de adenoma basófilo para los secretantes de ACTH.

DISCUSION

Si bien el grupo de estudio no es representativo para hacer conclusiones se muestra una respuesta notoria al tratamiento quirurgico en el - 100% de todos los paciente con Adenomas de hipofisis secretantes de - prolactina, así mismo se mostró una buena respuesta al tratamiento de los adenomas productores de ACTH (100%) y solo fué de 55% en los que - presentaban un tumor secretante de hormona de crecimiento.

Aun así, nuestro resultados estan de acuerdo a los reportados en la literatura. (33) (34) (35).

El elegir la via transfenoidal para el manejo de los tumores hipofisarios secretantes o no, cuando estos se encuentran aun dentro de la silla turca, es ya sin duda la mejor elección ya que la morbilidad comparada a la via transcraneal es mucho menor, y la dificultad técnica por la via transcraneal se hace más manifiesto si se encuentra algun tipo - de quiasma prefijado ó un tuberculo selar prominente. La iluminación - con la técnica microscópica, el uso del instrumental diseñado especialmente para este abordaje, el control fluroscópico transoperatorio, ha - hecho de ésta técnica muy segura y de baja morbimortalidad.

Por lo que respecta al control y seguimiento de los pacientes con moni tereo de determinación de la hormona que originalmente secretan, es un buen parámetro para evaluar recidiva tumoral, ya que aquellos que no presentaron aumento ni a uno ni a tres meses también no mostraron datos de recidiva por tomografía de control, y su cuadro clínico mostro mejoría, la cual se mostró por normalización de sus cifras TA en los paciente con Enfermedad de Cushing, desaparición del Sx de amenorrea--galactorrea en los pacientes con prolactinomas y franca disminución de la tumefacción de los tejidos en los acromegálicos.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Bloodworth JMB Jr, Kovacs K, Horvath E: Recent advances in the Diagnosis and treatment of Pituitary Tumors: Raven Press, 1979, 141-159
- 2.- Cushing. H.: Selected papers on neurosurgery. Ed. New Haven Yale - University Press. 1969. pag. 337.
- 3.- Forbes, A.P. Heneman P.H.,Griswald E.G. A Syndrome Characterized-by Galactorrea, amenorrea, and low urinary FSH. J.CLIN.Endocrinol. and metabolism. 14: 265-271. 1956.
- 4.- Pearce AGE, Takor TT: Neuroendocrine embryology and the APUD concept. Clin. endocrinol. 5: 229-244. 1976.
- 5.- Pearce AGE: Observations on the localisation, nature and chemical-constitution of some components of the anterior hypophysis. J. Pathol. 64: 791-809, 1952.
- 6.- Baker BL: Funcional cytology of the hypophysial pars distalis and-pars intermedia. Handbook of physiology. Endocrinology vol 4. American Society . 45-88.
- 7.- Bronstein MJ, Russell JT, Gainer H: Synthesis, transport, and re - lease of posterior pituitary hormones. Science 207: 373-378, 1980.
- 8.- Green JD, Harris GW: The neurovascular link between the neurohyp_h physis and adenohipophysis. J Endocrinol 5:136-146, 1947.
- 9.- Renn WH, Rhoton AL Jr: Microsurgical anatomy of the sellar region J Neurosurg 43: 288-298, 1975.
- 10.- Saeki N, Rhoton AL Jr: Microsurgical anatomy of the upper basilar artery and the posterior circle of Willis. J Neurosurg. 46: 563-578, - 1977.
- 11.-Harris FS, Rhoton AL Jr: Anatomy of the cavernous sinus: A Micro - surgical study. J Neurosurg. 45:169-180. 1976.

- 12.- Perlmutter D, Rhoton AL Jr: Microsurgical anatomy of the anterior cerebral-anterior communicating-recurrent artery J Neurosurg. 45: 259-272, 1976.
- 13.- Perlmutter D, Rhoton AL Jr: Microsurgical anatomy of the anterior cerebral-anterior communicating-recurrent artery J Neurosurg. 45:259-272, 1976.
- 14.- Locke, W, Schally AV: The hypothalamus and pituitary in health and disease. Springfield III 1972 p 11-12.
- 15.- Locke W, Schally AV: The hypothalamus and pituitary in health and disease. Springfield III 1972 p 11-12 .
- 16.- Rhoton AL Jr, Hardy DG: Microsurgical anatomy of the sphenoid bone, cavernous sinus, and sellar region, in Tindall GT, Collins WF (ed) Clinical Management of Pituitary Disorders. New York. Raven Press 1979 pp. 1-73.
- 17.- Rhoton AL Jr, Hardy DG, Chambers SM: Microsurgical anatomy and dissection of the Sphenoid bone, surgical neurol 12: 63-104, 1979.
- 18.- Parkinson D: Surgical approach to the cavernous portion of the carotid artery. Anatomical studies and case report J Neurosurg. 23: -474-483, 1965.
- 19.- Burrow GN, Wortzman G, Rowcastle NB, Holgate RC, Kovacs K: Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. N Engl. J Med. 304: 156-158, 1981.
- 20.- Swanson HA, du Boulay G: Borderline variants of the normal pituitary fossa. Br. J. Radiol 48: 366-369, 1975.

- 21.- Kline LB, Acker JD, Post MJD, Vitek JJ: The cavernous sinus: A computed to mographic study. AJNR 2: 299-305, 1981.
- 22.- Seungho Howard Lee, K. C.V.G. Rao: Cranial Computed Tomography and MRI. Mc Graw Hill. Second edition . pag. 458. 1987.
- 23.- Kalman Kovacs, Eva Horvarth, S. L. Asa: Classification and pathology of pi tuitary tumors. Neurosurgery. (R.H. Wilkins) Vol 1. Mc Graw Hill. pag.836. 1985
- 24.- Nicholas T. Zervas: Endocrine diagnosis in neurosurgery. Neurosurgery (R.- H. Wilkins and Setti S. Rengachary) Vol 1. Mc Graw Hill. Pag 846. 1985.
- 25.- Meador CK, Bowdoin B, Owen WC Jr: A rare cause of Cushings syndrome. J. -- Clin. Endocrinol metab. 27: 1255-1263, 1967.
- 27.- Aron DC, Tyrrell JB, Fitzgerald PA: Cushing's syndrome: Problems in diagno sis. Medicine (Baltimore) 60: 25-35, 1981.
- 26.- Salassa RM, Kearns TP, Kernohan JW: Pituitary tumors in patients with Cush ing's syndrome. J. Clin. Endocrinol metab 19: 1523-1539, 1959.
- 28.- Crapo L: Cushing's syndrome: A review of diagnostic tests. Metabolism. 28- 955-977, 1979.
- 29.- Faglia G, Giovanelli MA: International symposium on pituitary microadenomas London, academic. 1980.
- 30.- Baxter JD, Tyrrell JB: The adrenal cortex: Endocrinology and metabolism. - New York. Mc Graw Hill. 1981.
- 31.- Post KD, Jackson LMD: The Pituitary Adenoma. New York. Plenum. 1980.
- 32.- Kalman Kovacs, Eva Horvath, Sylvia L. Asa.: Classification and pathology - of Pituitary Tumors. Neurosurgery. Wilkins R.H. MCGraw Hill pag.837. 1985.

- 21.- Kline LB, Acker JD, Post MJD, Vitek DJ: The cavernous sinus: A computed tomographic study. *AJNR* 2: 299-305, 1981.
- 22.- Seungho Howard Lee, K. C.V.G. Rao: *Cranial Computed Tomography and MRI*. McGraw Hill. Second edition . pag. 458. 1987.
- 23.- Kalman Kovacs, Eva Horvath, Sylvia L. Asa: *Classification and pathology of pituitary tumors. Neurosurgery. (R.H. Wilkins) Vol 1. McGraw Hill. pag.836. 1985*
- 24.- Nicholas T. Zervas: *Endocrine diagnosis in neurosurgery. Neurosurgery (R.-H. Wilkins and Setti S. Hengachary) Vol 1 McGraw Hill. Pag 846. 1985.*
- 25.- Meador CK, Bowdoin B, Owen WC Jr: A rare cause of Cushing's syndrome. *J. -- Clin. Endocrinol metab.* 27: 1264-1268, 1967.
- 27.- Aron DC, Tyrrell JB, Fitzgerald PM: Cushing's syndrome: Problems in diagnosis. *Medicine (Baltimore)* 60: 25-35, 1981.
- 26.- Salassa RM, Searns TP, Kernohan JW: Pituitary tumors in patients with Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol metab* 19: 1523-1539, 1959.
- 28.- Crapo L: Cushing's syndrome: A review of diagnostic tests. *Metabolism.* 28-956-977, 1979.
- 29.- Faglia G, Giovanelli MA: *International symposium on pituitary microadenomas London, academic. 1980.*
- 30.- Baxter JD, Tyrrell JB: *The adrenal cortex: Endocrinology and metabolism.* -- New York. McGraw Hill. 1981.
- 31.- Post KD, Jackson LND: *The Pituitary Adenoma.* New York. Plenum. 1980.
- 32.- Kalman Kovacs, Eva Horvath, Sylvia L. Asa.: *Classification and pathology -- of Pituitary Tumors. Neurosurgery. Vol 1. McGraw Hill pag.837. 1985.*