

11201



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

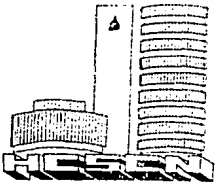
HOSPITAL CENTRAL SUR DE CONCENTRACION NACIONAL
PEMEX

1
24

ADENOMAS HIPOFISIARIOS, EXPERIENCIA
EN EL H.C.S.C.N. PEMEX.

FALLA DE ORIGEN

T E S I S
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA
ESPECIALIDAD EN
ANATOMIA PATOLOGICA
P R E S E N T A :
DRA. SUSANA I. ALDANA FRANCO



MEXICO D. F.

FEBRERO 1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

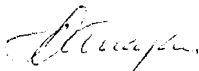
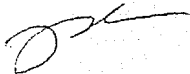
A D E N O M A S H I P O F I S I A R I O S

EXPERIENCIA EN EL H.C.S.C.N. DE PEMEX

DRA. SUSANA I. ALDANA FRANCO.

ANATOMIA PATOLOGICA

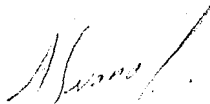
ASESOR: DRA. FERNANDA TEXEIRA DE ARANDA.
JEFE DEL SERVICIO DE INVESTIGACION
ANATOMIA PATOLOGICA.
I.N.N y N. (Dr. Manuel Velazquez S.)



DR. OSCAR LARRAZA HERNANDEZ.
JEFE DEL SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA
HOSPITAL CENTRAL SUR DE CONCENTRACION
NACIONAL, PEMEX.



DR. ROBERTO DEL VALLE FLORES
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL CENTRAL SUR DE CONCENTRACION
NACIONAL, PEMEX.



DRA. SUSANA I. ALDANA FRANCO.
RESIDENTE 3er. AÑO DE ANATOMIA PATOLOGICA
HOSPITAL CENTRAL SUR DE CONCENTRACION
NACIONAL, PEMEX.

I N D I C E

	Pag.
INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES HISTORICOS	9
OBJETIVOS	11
HIPOTESIS	
METODOLOGIA	12
RECURSOS HUMANOS, FISICOS	19
ECONOMICOS	
METODOLOGIA	21
TECNICA (TP)	22
MATERIAL Y METODOS	23
RESULTADOS	24
A) EDAD Y SEXO	26
B) CUADRO CLINICO	28
C) RADIODIAGNOSTICO	33
D) LABORATORIO (RTA)	36
ANATOMIA PATOLOGICA	
- HISTOLOGIA	42
- INMUNOHISTOQUIMICA	44
TRATAMIENTO	59
EVOLUCION	
COMPLICACIONES	
SOBREVIDA	61
DISCUSION	64
CONCLUSIONES	72
BIBLIOGRAFIA	

I. INTRODUCCION.

Con el advenimiento de la microscopía electrónica primero y de las técnicas de inmunolocalización después, ha sido posible conocer la estructura de las diferentes células que forman normalmente a la hipófisis. La adenohipófisis o pars anterior tiene cuatro zonas en las que se distribuyen normalmente las cinco células predominantes: en cortes axiales de la glándula se identifican dos porciones laterales o "alas", ocupadas en su mayor parte por células productoras de hormona del crecimiento (GH); el área posterocentral, en íntimo contacto con la neurohipófisis contiene preferentemente células productoras de la serie opiomelanocorticothopa (beta lipotropina, endorfinas, hormona estimulante de los melanocitos (MSH) y hormona adrenocorticothopa (ACTH). La zona central anterior posee células que producen y almacenan hormona estimulante del tiroideo (TSH). Las células productoras de prolactina (PRL) y de ambas gonadotrofinas (FSH y LH) se encuentran distribuidas difusamente y en estrecho contacto¹. Se han identificado además células madres de la serie acidófila (GH y PRL) y, aunque se sabe que otras hormonas pueden ser producidas en la hipófisis (P.e. gastrina y colecistoquinina), las células normales donde esto ocurre no se han localizado aún².

La hiperplasia hipofisaria -el incremento numérico en uno o más tipos celulares- ocurre en dos formas generales: nodular o difusa³. En la forma difusa el incremento no afecta la arquitectura hipofisaria; este tipo de hiperplasia es difícil de reconocer en especímenes fragmentados o cuando no se conoce la zona de procedencia de la muestra. La hiperplasia nodular se asocia con estimulación intensa y sostenida, produce distorsión de la arquitectura y puede ser unicelular o bicelular⁴. En la tabla 1 se resumen los conceptos actuales sobre los diferentes tipos de hiperplasia: las células proliferantes, la distribución de las lesiones y las condiciones asociadas.

Aunque el concepto puede estar simplificado, es necesario recalcar varios hechos: el diagnóstico de hiperplasia es difícil de realizar y en ocasiones se precisa de toda la glándula para emitir conclusiones válidas; la entidad parece ser rara y los criterios de diag-

nóstico no son aceptados universalmente; de cualquier manera, es claro que este cambio existe y en las condiciones "patológicas", debe ser estudiado orientadamente cuando no puede demostrarse una neoplasia que explique la sintomatología secundaria a producción hormonal excesiva o crecimiento inexplicable de la silla turca.

Microadenomas y Macroadenomas.

La expresión clínica de los adenomas hipofisarios funcionales suele ser muy florida; este hecho, aunado al desarrollo de metodología de estudio de gran precisión que incluyen pruebas funcionales dinámicas, determinación sérica de hormonas y estudios de imagenología de alta especificidad, han permitido detectar adenomas hipofisarios pequeños, de no más de un centímetro, susceptibles de tratamiento quirúrgico por medio de un abordaje transesfenoidal y otros, como la mayoría de los prolactinomas y algunos tumores productores de GH, susceptibles de tratamiento médico con fármacos con acción dopaminérgica⁵. Por otro lado, en series de autopsias no seleccionadas, el estudio de múltiples cortes seriados de la hipófisis con el empleo de técnicas de inmunohistoquímica, ha demostrado una frecuencia de hasta 25% de microadenomas en la población general, con un comportamiento clínico "silencioso"; cerca del 50% de ellos poseen PRL, un porcentaje bajo ACTH y el resto han sido "no funcionales" con las técnicas de localización hormonal disponibles². Estos microadenomas silenciosos se observan con mayor frecuencia a medida que la edad es mayor².

Los macroadenomas hipofisarios frecuentemente no se asocian con evidencia clínica de hipersecreción, crece más allá de los confines de la silla turca y comprimen estructuras vecinas. Clínicamente se identifican entre la tercera y quinta décadas de la vida, constituyen del 10 al 15% de todas las neoplasias hipofisarias y se manifiestan por síntomas visuales, trastornos hipotalámicos, pérdida de la libido y parálisis de los nervios craneales; dependiendo del tamaño del tumor y de la afección a estructuras vecinas, pueden complicarse con necrosis, hemorragia, rinorrea de líquido cefalorraquídeo e --

hipofisitarismo. Aunque usualmente no son funcionales, poseen cromatina y, en algunos casos puede demostrarse la producción y almacenamiento de hormonas hipofisarias, en cuyo caso, algunos de ellos son "silenciosos". Debido a la destrucción que causan de la silla turca, a la extensión hipotalámica, a parénquima nervioso, seno esfenoidal, nasofaringe y espacio subaracnoideo, frecuentemente se han denominado adenomas "invasores"; el término es inadecuado ya que sugiere una conducta maligna y únicamente un número reducido de ellos se comportan como verdaderos carcinomas, con metástasis extracraneanas⁶. Un término adecuado pareciera el de adenomas "expansivos". Citológicamente no difieren de los adenomas hipofisarios habituales y sus patrones de crecimiento, atipia histológica e índice mitótico son similares al resto de los adenomas cuyo crecimiento es más limitado. Aunque los macroadenomas y los adenomas invasores conforman una entidad clinicopatológica distintiva, debe enfatizarse que en nuestro medio, por razones socioeconómicas y de educación médica, otras neoplasias hipofisarias funcionales pueden alcanzar grandes dimensiones⁷.

TABLA 1. HIPERPLASIA HIPOFISIARIA

	Cél. Proliferante	Distribución	Condiciones Asoc.
"Fisiológica"	lactotropo	difusa	embarazo-lactancia
	tirotropo	difusa-nodular	hipotiroidismo
	gonadotropo	difusa	hipogonadismo
"Patológica"	somatotropo	nodular y difusa	producción ectópica GHRH daño hipotalámico o infundibular prolactinomas hipotiroidismo
	corticotropo	nodular y difusa	S. de Cushing Producción ectópica de GRH

Clasificación de los adenomas hipofisarios.

Tradicionalmente y hasta hace algunos años, los adenomas hipofisarios han sido clasificados de acuerdo a su apetencia titorial en -- acidófilos, basófilos y cromófilos; con este concepto, los primeros se han relacionado con los síndromes de acromegalia/amenorrea-galactorrea, los segundos con los síndromes de Cushing/hipertiroidismo e hipergonadotropismo y los terceros con las neoplasias no funcionales. - Esta clasificación es insuficiente ya que la mayoría de las neoplasias hipofisarias -funcionales o no- son cromófilas y su funcionalidad ha sido independiente de la cidosis o basofilia. Con el empleo de la microscopía electrónica y la inmunohistoquímica, es claro que las variantes morfológicas son muy numerosos; que hay subtipos "plurihormonales"; que la correlación con ñas variantes tradicionales es pobre y, aunque se desconoce el significado actual de la mayoría de los subtipos, éstos han proporcionado un nuevo marco de referencia.

En la tabla 2 aparece una clasificación actualizada de las neoplasias hipofisarias². Merece la pena discutir la relevancia clínica de ésta clasificación.

TABLA 2. ADENOMAS HIPOFISARIOS.

Productores de GH

- Densamente granulados
- Poco granulados

Productores de PRL

- Densamente granulados
- Poco granulados

Mixtos (GH-PRL) De células madres de serie acidófila
Mamomatotropos

Productores de ACTH

- Asociado con Síndrome de Cushing
- Asociados con Síndrome de Nelson
- Silenciosos

Productores de TSH

Productores de FSH y/o LH

Plurihormonales

No funcionales

Hipersecreción de GH.

En los individuos prepuberales se asocia a gigantismo y después de la pubertad, con el síndrome de acromegalia. Las lesiones que le dan origen pueden ser adenomas acidófilos o cromófilos, hiperplasias, adenomas plurihormonales, carcinomas y, en un número aislado de casos no hay sustrato morfológico específico.

Se han descrito seis variantes morfológicas de adenomas productores de GH. Los primeros o "puros", pueden ser densa o escasamente granulados. Los adenomas densamente granulados son acidófilos y sus gránulos son similares a los que se ven en las células normales productoras de GH⁵; clínicamente son lesiones pequeñas, responden -- paradójicamente a la estimulación con TRH y el pronóstico de los pacientes, después de la cirugía es bueno. En contraste, los adenomas pobremente granulados son cromófilos y ultraestructuralmente poseen gránulos pequeños asociados con cuerpos fibrosos y numerosos centriolos.

La conducta biológica de esta variante es más agresiva que la anterior, y con frecuencia hay recidiva pos quirúrgica de la enfermedad. El tercer tipo está formado por adenomas que poseen GH y PRL en distintas células neoplásicas; pueden ser acidófilos o cromófilos y con el microscopio electrónico se demuestran células densa o escasamente granuladas con las características de somatotropos o lactotropos. Los pacientes portadores de esta variante tienen acromegalia e hiperprolactinemia. En los adenomas de células madres de la serie acidófila, las neoplasias son cromófilas y en la misma célula se demuestra la producción y almacenamiento de GH y PRL en distintos gránulos. Clínicamente los pacientes tienen hiperprolactinemia, algunos datos de acromegalia ("acromegalia frustrada") y las neoplasias crecen con rapidez e infiltran estructuras vecinas. Desde el punto de vista funcional, responden a la administración de TRH y se pueden beneficiar con el tratamiento de agonistas dopaminérgicos⁸.

En los adenomas mamosomatotropos las células son eosinófilas; - con técnicas

En los adenomas mamomatomotropos las células son eosinófilas; con técnicas de inmunohistoquímica aplicada a la microscopía electrónica, se ha demostrado que en el mismo gránulo se almacena GH y PRL. Los pacientes portadores de esta neoplasia son acromegálicos y tienen hiperprolactinemia⁵.

En los adenomas plurihormonales, además de GH puede demostrarse la producción de una o más de las hormonas glucoproteicas (TSH, LH, FSH). El carcinoma de células productoras de GH es raro y su existencia debe aceptarse únicamente cuando hay metástasis extracraneeanas⁶. Hay algunos casos informados de acromegalia por hiperplasia de somatomotropos, asociada con la producción extrahipofalámica de la hormona estimuladora de GH (GHRH); esta circunstancia se ha demostrado en carcinomas insulares del páncreas, carcinoma medular de tiroides, feocromocitomas y tumores carcinoides⁶.

Hipensecreción de PRL.

Además de las condiciones de hiperprolactinemia enumeradas en la sección previa, ésta puede asociarse con otras entidades adicionales. Hay dos variantes de prolactinoma "puro"; densamente granulado y pobremente granulado. El primero es muy raro y frecuentemente pequeño. El segundo es frecuente, cromóforo, posee abundante retículo endoplasmático rugoso, aparato de Golgi prominente y granulos pequeños que se secretan hacia espacios intercelulares (exocitosis errática); aunque los prolactinomas son la variante de neoplasia funcional hipofisaria más frecuente, el estudio morfológico de estas neoplasias es cada vez más raro ya que son susceptibles de tratamiento médico a largo plazo, con bromocriptina. Los prolactinomas afectan a ambos sexos aunque son más frecuentes en mujeres; los pacientes cursan con amenorrea/galactorrea, pérdida de la libido, impotencia o son asintomáticos.

En forma similar a lo que ocurre con los tumores productores de GH, se han descrito neoplasias en las que se produce PRL y alguna o varias de las hormonas glucoproteicas o sus subunidades⁷.

La cuarta condición asociada con hiperprolactinemia y tumor hi-

profisario es aquella en la que ocurre destrucción hipotalámica o compresión del tallo hipofisario; se libera gran cantidad de PRL por bloqueo de los inhibidores de la secreción de esta hormona.

Hipersecreción de ACTH.

Se ha demostrado que en la hipófisis normal, una sola célula -- produce y almacena ACTH, beta lipotropina, MSH y endorfinas; los tumores derivados de esta célula pueden contener una o más de estas sustancias. Las neoplasias son basófilas o cromóforas, frecuentemente PAS positivas, y ultraestructuralmente tienen gránulos pequeños que pueden estar asociados con queratina (huilino de Crooke)⁹.

Clinicamente los adenomas de estas células se asocian con uno de tres contextos: síndrome de Cushing, síndrome de Nelson y endocrinológicamente "silenciosos". En el primer caso coexisten con hiperplasia suprarrenal bilateral e hiperpigmentación; el segundo se define como el desarrollo de un tumor hipofisario pos adrenalectomía y los pacientes manifiestan hiperpigmentación. El tercero es un hallazgo inmunohistoquímico o ultraestructural.

Hay otras neoplasias capaces de producir ACTH y hormonas relacionadas u hormona estimulante de ACTH (CRH); carcinomas indiferenciados de células pequeñas, carcinoma medular de tiroides, tumores del páncreas endócrino y carcinoides de diversas localizaciones.

Hipersecreción de hormonas glicoproteicas.

Los adenomas de TSH y FSH/LH son muy raros. Para su diagnóstico se requiere del empleo de técnicas de inmunohistoquímica en las que el anticuerpo está dirigido contra la fracción beta de la hormona ya que hay inmunoreactividad cruzada para la fracción alfa. Clínicamente pueden cruzar con hipertiroidismo e hipergonadismo.

Adenomas no funcionales

Forman un gran grupo de neoplasias hipofisarias, llegan a alcanzar gran tamaño y habitualmente se manifiestan por destrucción o compresión de estructuras vecinas. Las células que las forman son cromóforas, ultraestructuralmente se demuestran gránulos neurose---

cretores en los que se almacenan sustancias aún no conocidas, que podrían ser precursores de hormonas hipofisarias u otro tipo de hormonas. Las células neoplásicas se tienen con marcadores genéricos de células endocrinas como la cromogranina. Frecuentemente en los adenomas no funcionales hay incremento en el número de mitocondrias intracitoplásmicas, lo que caracteriza el cambio oncocítico.

Carcinoma hipofisario.

Hay pocos casos informados de esta entidad¹⁰. Para establecer su diagnóstico se requiere de la presencia de metástasis extracraneanas¹⁰, ya que los criterios de invasión (ver macroadenomas) no son suficientes. Clínicamente se han asociado con el síndrome de Cushing, acromegalia e hiperprolactinemia.

Amiloide en hipofisis.

Se ha demostrado que el amiloide en la hipofisis de pacientes que cursan con amiloidosis generalizada¹¹. A medida que se incrementa la edad, hay depósitos localizados de amiloide en la hipofisis; de hecho, la amiloidosis "senil" hipofisaria se identifica en más del 80% de glándulas de sujetos autopsiados mayores de 90 años. En los adenomas -- hipofisarios, la frecuencia de amiloidosis localizada varía del 41 al 71% en diversas series¹¹ y su explicación es controvertida. Hay quienes afirman se trata de fragmentos de hormonas producidas por las células¹³, otros autores postulan que se trata de prealbúmina y otras sustancias amiloidogénicas que se acumulan entre las células neoplásicas en función de la edad (del paciente o del adenoma)¹¹. También se ha sugerido que en la forma globular, el amiloide está formado -- por remanentes del citoesqueleto de queratina provenientes de células necróticas¹². Aunque el amiloide puede observarse en todas las variantes de adenomas hipofisarios, su frecuencia de presentación es mayor en adenomas productores de PRL y GH.

ADENOMAS HIPOFISIARIOS

ANTECEDENTES HISTORICOS.

SIGLO IV	Galeno	Identificación de infundibulum e hipófisis cerebri.
1514-1564	A. Vesalius	las. descripciones y posible función hipófisis.
1886	P. Marie	Desc. 2 pac. "hipert. singular, no cong. de las exts. sup. y cefalica"
1902	W.M. Bayliss E.H. Starlung	Aislamiento secretina, término "hormona"
1914-1938	R. Collin F. Feyrter	Término "neuroendócrino"
1928-1968	E. Scharrer B. Scharrer	Bases morfofuncionales del concepto neurosecreción.
1930-1933	G.T. Popa V. Fielding	Desc. sist. porta hipotálamo-hipofisiario
1935-1955	G.W. Harris J.D. Green	Teoría del control neuroendócrino de hipófisis
1955-1977	M. Saffran Du Vignaud A.V. Schally R. Guillermin S.M. Caan	Extracción, purificación, caracterización y síntesis de neuropéptidos hipotálamo-hipofisarios y neuroactivos.
1968-1980	A.G. Pearse N. Le Douarin	Demostración de propiedades APUD, ontogenia de células neurosecretoras y -- concepto de sist. neuroend. difuso.

Valverde C., cols. Nuevos conceptos sobre fisiología y patología hipotálamo-hipofisiaria, 1982.

Planteamiento del problema.

En el departamento de Anatomía Patológica del Hospital Central Sur de Concentración Nacional, PEMEX.; se usa la clasificación propuesta por Rusfield (1968), para la clasificación de los adenomas hipofisarios, dicha clasificación considera la apetencia tintorial del citoplasma celular del adenoma, y los ubica en acidófilos, basófilos y cromóforos; esta clasificación es en la actualidad obsoleta, ya que la mayoría de los adenomas hipofisarios -funcionales o no- son cromóforos; y su funcionalidad ha sido independiente de la basofilia o acidofilia. El empleo de la microscopía electrónica e inmunohistoquímica --- (Kovacs y Horvath, 1986), hace evidente que las variantes morfológicas son muy numerosas, que hay subtipos "plurihormonales", y que la correlación con las variantes morfológicas tradicionales es pobre; aunque se desconoce el significado actual en la mayoría de los subtipos, estos han proporcionado un nuevo marco de referencia.

Los avances metodológicos han permitido comprender mejor diversos aspectos de las neoplasias adenohipofisarias funcionales. Así se han podido establecer correlaciones entre estructura y función; lo cual permitió una nueva clasificación de adenomas hipofisarios, basados -- tanto en la morfología microscópica y ultraestructural, como la presencia de las hormonas almacenadas y la citogénesis de la neoplasia.

Se debe recordar también que existen adenomas que pueden secretar más de una hormona, o bien, adenomas que aún y cuando no están activos, tanto desde el punto de vista clínico como bioquímico, muestran al examen morfológico la presencia de gránulos de secreción en el citoplasma, sugiriendo con ello que dichas neoplasias producen -- hasta ahora sustancias desconocidas.

II. OBJETIVOS.

A) Exponer la experiencia de siete años (1984-1990) en el HCS de CN., PEMEX. de los tumores hipofisarios, afín de conocer las características en cuanto a: edad, sexo de los pacientes, tamaño de la lesión, histología del tumor (patrón de crecimiento celular, afinidad tintorial citoplásmica, actividad endócrina en cuanto a producción y almacenamiento hormonal por la técnica de inmunohistoquímica), características clínicas de los pacientes (signos y síntomas) así como las provenientes de estudios de laboratorio (perfil hormonal), y radiología (TAC), evolución, tratamiento y sobrevida.

B) Correlacionar el cuadro clínico de cada paciente con el perfil hormonal, esto valorado por la técnica de radioinmunoensayo (RIA), y todo esto correlacionarlo con los resultados obtenidos por la aplicación de la inmunohistoquímica.

C) Mostrar la concordancia que existe, al aplicar la clasificación clásica (por afinidad tintorial: cromófilos, acidófilos, basófilos o eosinófilos); al compararlo con la determinación de adenoma al aplicar la técnica de inmunohistoquímica.

D) Determinar la morbi-mortalidad existente en los pacientes -- con adenomas hipofisarios, en nuestra población.

Hipótesis.

Si es posible establecer y desarrollar la técnica de inmunohistoquímica, se podrá establecer el tipo de adenoma de acuerdo a las características de producción y almacenamiento hormonal, así como establecer la relación entre el tipo celular del adenoma, actividad secretora endócrina, cuadro clínico y perfil endocrino hormonal (RIA).

III. METODOLOGIA.

DEFINICION DE LA POBLACION OBJETIVO.

A) Características generales.

-Criterios de inclusión.

Todos los pacientes con Adenoma Hipofisario, que ingresan al -- servicio de Neurocirugía del HCS CN PEMEX., y que además son sometidos a cirugía.

Los pacientes con Adenoma hipofisario, de cualquier edad y sexo Pacientes con adenoma hipofisario, con diagnóstico obtenido por: estudio clínico (signos y síntomas), laboratorio y/o radiológico, y estudio anatomopatológico del tumor.

Todos los pacientes que además, se cuente con material tumoral en el departamento de anatomía patológica, esto incluye laminillas y bloques de parafina), al mismo tiempo que los pacientes -- posean en el archivo del hospital con expediente clínico.

-Criterios de exclusión.

Los pacientes con tumor cerebral, que no sea adenoma hipofisario.

Los pacientes que carezcan de material necesario para el estudio anatomopatológico (laminillas y bloques de parafina).

Aquellos pacientes que carezcan de expediente clínico en el archivo del hospital.

B) Ubicación espacio - temporal.

En el Hospital Central Sur de Concentración Nacional, PEMEX. El estudio inicia en Marzo 1984 a diciembre de 1990, durante este tiempo se obtienen 191 pacientes con tumores de sistema nervioso central, de los cuales sólo 21 casos correspondieron a Adenomas hipofisarios.

Se excluyen 4 casos de adenomas hipofisarios por carecer de expediente clínico en el archivo del hospital.

Diseño estadístico.

- Observacional
- Descriptivo
- Retrospectivo
- Transversal

El tamaño de la muestra consistió en todos los casos existentes de pacientes con adenomas hipofisarios, no se requirió de elaborar una muestra probabilística, y por lo tanto no se desarrollaron métodos de muestreo.

Especificación de las variables y escalas de medición.

La variable dependiente será el adenoma hipofisario, y las variables independientes la constituyen: edad, antecedentes del paciente, etc., que pueden asociarse a los resultados del estudio de los pacientes con adenomas hipofisarios.

La escala empleada es la nominal, que establece que la variable es mutuamente excluyente (tiene o no tiene, adenoma hipofisario).

Cálculo del tamaño de la muestra.

No se efectuaron cálculos debido a que se incluyeron todos los casos.

RECOLECCION, ORGANIZACION Y PRESENTACION DE DATOS.

Previa selección de pacientes con tumores de Sistema Nervioso central, pertenecientes al Hospital Central Sur de Concentración Nacional, PEMEX (1984-1990), recolectados de la libreta de control de biopsias quirúrgicas del servicio de Anatomía Patológica de la institución antes mencionada.

Del total de casos se seleccionaron sólo a los pacientes - que padecían de Adenoma hipofisario, se procedió a elaborar una libreta control, en donde se anota: número progresivo de caso, - en relación al paciente: nombre, ficha, sexo, edad, número's de biopsia, diagnóstico clínico y de patología.

Posteriormente, se procedió a obtener el material de existencia del archivo de patología: hojas de reporte patológico correspondiente, las laminillas en existencia en las cuales se elaboró el diagnóstico inicial, incluyendo las tinciones histoquímicas - empleadas (H.E., PAS., Retículo, Naranja G, Rojo Congo), y por último los bloques con tejido neoplásico. Se procedió a seleccionar los casos que se incluyeron en el estudio. esto dependió:

- casos con diagnóstico histológico Adenoma hipofisario
- comprobación del diagnóstico anatomopatológico bajo la observación directa de microscopía óptica en una re-revisión en las laminillas iniciales, a fin de caracterizar los tumores y clasificarlos por la finidad tintorial citoplasmica (H.E.) así como el patron de crecimiento tumoral, y observar otras características.
- los casos que contaron con tejido tumoral fijado e incluido en bloques de parafina, suficiente y útil para practicar técnica de inmunoperoxidasa.

Una vez que se reunieron todos los casos con estas características, se elaboró una cédula de recolección de dato individual anotando los datos necesarios, provenientes de los expedientes clínicos existentes en archivo, y se eliminaron los casos restantes.

Ver cuadro: 3, 4a, 4b, 4c.

CUADRO No. 3. ADENOMAS HIFOFISIARIOS.

DEFINICION DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION.

NOMBRE	INDEP.	DEP.	CATEG.	NUMER.	NUMERICA ABS. REL. INT.	CATEG. ORD. NÓM.	VALORES VAR.	UNIDAD MEDIDA
EDAD	X			X	X		1-100 a.	años
SEXO	X		X			X	F-M	
Dx. Híst.	X	X				X	Eosinof. Basófilo Cromof.	
Perfil Horm. Lab. (RIA)		X		X	X		Ver Hoja	
Síndromes Quinsmático Acromegalia Amenorrea- Galactorrea Útros.		X	X		X		Sí o no	
Inmunohístol.		X		X		X	Crucos + a +++	
Tamaño tumor	X			X	X		-10 +10	mm
Recidiva		X		X	X		Sí o no	
Cirugía		X	X			X	1, 2, 3...	

CUADRO No. 1a. ADENOMAS HIPOFISIARIOS,
CEDULA INDIVIDUAL DE RECOLECCION DE DATOS.

No. Progresivo.

No. de Biopsia's de Patología.

Nombre.

Ficha

Edad

Sexo

Ocupación

Estado civil

Origen

Fecha de Ingreso

Fecha de Egreso

Padecimiento Actual (Adenoma hip.)

- inicio

- síntomas y/o signos

- síndromes clínicos: acromegalia

amenorrea - galactorrea

cushing

hipertiroidismo

hipergonadotropismo

quiásmático

otros.

Estudios de Gabinete:

- placa simple de cráneo

- USG

- TAC

- RNM

Estudios de Laboratorio

Cirugía's

Diagnósticos

- transoperatorio

- definitivo de patología

- diagnósticos clínicos

Lesión: localización y extensión

Recidiva's

Tratamiento: Médico y/o radioterapia

Evolución

Estado actual: vivo, muerto, extraviado.

CUADRO No. 43. ADENOMAS HIFOFISIARIOS.
EXAMENES DE LABORATORIO.

PERFIL HORMONAL

ACTH

TESTOSTERONA

PROLACTINA

H. LUTEINIZANTE

H. FOLICULOESTIMULANTE

H. DE CRECIMIENTO

CORTISOL

TIROIDEAS

T3/CAP

T3/RIA

T4/RIA

YODO RADIACTIVO

IND. TIROXINA LIBRE

TIROTROPINA

CAP. TRIYODOTIRONINA

TIROXINA LIBRE

TRYVODOTIRONINA SER.

CT3

T4

TIROXINA LIBRE

YODO PROTEICO HORMONAL

YODO PROTEICO

TIROXINA EN SUERO

H. ESTIM. TIROIDES.

CUADRO No. 4b. ADENOMAS HIPOFISARIOS.
INMUNOPEROXIDASA.

CASO No.

Bx. Patología.

Nombre.

PROLACTINA

ACTH Y H. RELACIONADAS

TSH

LH

HG

TRH

FLURIHORMONAL

NO FUNCIONANTE

Abrev.

Pr.-prolactina, ACTH.-hormona adrenocorticotropa, TRH.-hormona
tirotropica, LH.- hormona luteinizante, HG.-hormonas gonadotrófi-
cas, TSH.-hormona del crecimiento.

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Se efectuaron a través de métodos universales, en donde la información se maneja a base de porcentajes y medidas de tendencia central: median, varianza, moda, etc.

Debido a que el estudio es de características descriptivas, no es posible la realización de otro tipo de análisis.

RECURSOS.

Para la elaboración de este trabajo se recurrió al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (Dr. Manuel Velasco Suárez), en donde se proporcionó y elaboró la técnica de inmunoperoxidasa, y en donde se clasificó a los adenomas hipofisarios estudiados según su producción o almacenamiento hormonal, de acuerdo a la clasificación actual.

En las instalaciones del Hospital Central Sur de Concentración Nacional, PEMEX, se reanalizó el material quirúrgico estudiado con histoquímica, así como el análisis de los datos en relación a los pacientes estudiados.

Recursos: Humanos

Dra. Susana I. Aldana Franco
Residente 3er año de Anatomía Patológica
HCS CN PEMEX.

Dra. Fernanda Teixeira de Aranda
Jefe del Depto. de Investigación Neuropatología
INN y N (Dr. Manuel Velasco Suárez)

Dr. Oscar Larraza Hernández
Jefe del Depto. Anatomía Patológica
HCS CN PEMEX.

Biol. Alma Ortiz Plata
Bióloga del Depto. De Investigación Neuropatología
INN y N (Dr. Manuel Velazco Suárez).

Recursos: Físicos.

INN y N (Dr. Manuel Velazco Suárez)
Ultramicrotomo American Optical
Histokinette 2 000 Reichert Jung para procesamiento de tejidos.
Campana de extracción
Microscopía óptico Zeiss
Estufa
Refrigerador
Baño de flotación
Agujas de disección y pinceles
Navajas de 1 y 2 filos
Material de cristalería
Cacodilato de Na
Tetraóxido de osmio
Alcohol (85, 90, 96^o y absoluto)
Azul de toluidina
Pinzas
Papel filtro
Acetato de uranilo
Citrato de plomo
Agua destilada
Xileno
Ac. periódico
Ac. clorhídrico
Metabisulfito de potasio
Hematoxilina
Ponta y cubreobjetos
Gelatina
Fosfato de sodio mono y disódico
Cloruro: de sodio

Peróxido de hidrógeno

Diaminobenzidina

Buffer Tris

Guantes y cubrebocas

Ac. fosfomolibdico

Nitrato de uranio y plata

Hidróxido de amonio y sodio

Cloruro de sodio

Caja rápida (incubación)

Kits de reactivos de peroxidasa:

-prolactina

-horm. de crecimiento

-horm. tirotrópica

-horm. foliculoestimulante

-horm. luteinizante

-horm. adrenocorticotropa

Metodología.

- 1) Obtención de los adenomas hipofisarios
- 2) fijación del tejido (fresco) tumoral en formal 10%
- 3) Procesamiento:
 - deshidratación en alcoholes de concentración creciente y gradual
 - inclusión en parafina
 - aplicación de técnicas de histoquímica; hematoxilina y eosina, retículo, rojo congo, PAS, naranja G.
 - aplicación de técnica de peroxidasa (todo el panel hormonal anotado)
- 4) Observación de la muestra bajo microscopio óptico, y descripción de las características histológicas.
- 5) Evaluación de la técnica de inmunoperoxidasa
- 6) Análisis y reporte de los resultados.

TECNICA DE INMUNOHISTOQUIMICA PARA MICROSCOPIA DE LUZ.

PROCEDIMIENTO:

- 1.- Tejido fijado en buffer de formol neutro al 10%, incluido en parafina, se realizan cortes de 4milimicra de grosor, adhiriendolos al portaobjetos con una soluci3n de pegamento de caseina al 1% (Elmer's gluc.), o gelatina.
Contar una secci3n extra para que sirva como control negativo No.1, (s3lo en PBS en vez de absoluto), y una secci3n de un tejido, ya conocido de ser negativo para el objetivo en cuesti3n, que sirva como control negativo No.2
- 2.- Desparafinar en baos de xilol en dos ocasiones, de 15 minutos cada uno.
- 3.- Etanol absoluto, 2 baos de 3 minutos cada uno
- 4.- Etanol de 95°, 2 baos de 3 minutos cada uno
- 5.- Soluci3n PBS por 5 minutos
- 6.- Incubar en per3xido de hidr3geno al 3% en PBS, por 10 minutos a temperatura ambiente
- 7.- Lavar bien con PBS, 3 veces por espacio de 5 minutos cada vez
Secar bien alrededor de cada secci3n para no diluir los reactivos
- 8.- Incubar con anticuerpos primarios (anti: prolactina, TSH, SH, ACTH, LH y TH); previamente diluidos 1:200, por espacio de 30 minutos.
- 9.- Lavar 3 veces con PBS por 5 minutos cada vez, secar alrededor de la secci3n
- 10.- Aplicar "Link goat anti rabbit" (puente), e incubar por 20 minutos a temperatura ambiente
- 11.- Lavar con PBS, 3 baos de 5 minutos, cada vez, secar alrededor
- 12.- Aplicar "label" e incubar por 20 minutos a temperatura amb.
- 13.- Lavar con PBS 3 veces por 5 minutos cada vez, secar alrededor.

- 14.- Incubar por 5 minutos a temperatura ambiente, con una solución de peróxido de hidrógeno al 0.02% y diaminobencidina - (en campana de extracción), al 0.05% en amortiguador Tris - HCl 0.05 M pH 7.2
- 15.- Lavar 2 veces por 5 minutos, cada vez en agua destilada
- 16.- Contrateñir con hematoxilina por 1 a 2 minutos, azular con agua amoniacal (cloruro de cobalto), clarificar en xilol y montar con cubreobjetos.

MATERIAL Y METODOS.

Se recabaron un total de 21 pacientes con adenomas hipofisarios, de éstos se excluyeron 5 casos por carecer de expediente clínico en el hospital. La técnica de inmunohistoquímica se practicó a 17 pacientes con adenoma hipofisario, y son los que se incluyen y describen en el presente estudio.

V.- RESULTADOS.

En un periodo de siete años (marzo 1984 a diciembre de 1990) en el HCS CN PEMEX; se recolectaron 191 tumores de sistema nervioso central, de éstos sólo 21 casos pertenecen a adenomas hipofisarios que fueron extirpados, en forma parcial o total quirúrgicamente, el tejido tumoral hipofisario se estudió en su tiempo con las técnicas histológicas de rutina y examinadas bajo microscopía de luz, clasificandolas de acuerdo a la afinidad tintorial y/o patron de crecimiento de la neoplasia.

Tan sólo 17 pacientes con adenoma hipofisario se incluyen en el estudio, ya que, fueron los que tenían expediente clínico en el archivo del hospital, los cuatro pacientes restantes se -- excluyeron del estudio.

Se procede a realizar una correlación anatomoclínica de los pacientes con adenoma hipofisario. Nuestra experiencia en relación a dichos tumores, la aplicación de técnica de proxidasa a los tumores con el fin de determinar la característica hormonal de secreción y/o almacenamiento en las células tumorales, se presentan a continuación.

Las características generales de los pacientes se resumen en el cuadro No. 5.

CUADRO 5. ADENOMAS HIPOFISIARIOS.

CARACTERISTICAS GENERALES.

No.	Sexo	Edad	Sínd. Clínico	Rx. (Grado)	Lab. RTA.	Inmunohist.
1	M	53	Acromegalia	---	HS, Pr, HFE	HS
2	F	23	Quiasmático Amen-Galac.	II	Pr	Pr
3	M	40	Quiasmático	III	Pr, Test.	Pr
4	M	43	Quiasmático Alt. sexuales	III	Pr	Pr
5	F	20	Amen-Galact.	II	Pr	Pr
6	F	68	"Silencioso"	IV	-----	No Func.
7	M	53	Quiasmático	III	Pr, HFE	Pr
8	M	30	Quiasmático	III	Pr, HT	Pr
9	F	56	Acromegalia	?	Normal	No func.
10	F	29	Quiasmático Amen-Glact.	IV	Pr, HFE, HL	Pr
11	M	43	Quiasmático Galactorrea	III	Pr	No func.
12	F	48	Quiasmático Amenorrea	III	HT	HT
13	F	52	Quiasmático	?	Normal	Pr
14	M	42	Quiasmático	III	Normal	Pr
15	M	39	Acromeglia	?	HS	HS
16	F	24	Quiasmático Amenorrea	?	Normal	No func.
17	M	55	Quiasmático	III	Normal	HS

Abrev. HS.- hormona somatotropa, Pr.- hormona prolactina, HT.- hormona tirotrópica, HL.- hormona luteinizante, HFE.- hormona foliculoestimulante. No func.- no funcionando (secretor).

A.- EDAD.

Se encontró que el grupo con mayor frecuencia de afección por adenoma hipofisario, comprende de los 20 a 60 años de edad; existiendo dos picos máximos de incidencia, en las décadas de -- los 40 a 49 años y los pacientes de 50 a 59 años.

A continuación se presenta la distribución por edad:

Edad (años)	No. de Pacientes.
20-29	4
30-39	2
40-49	5
50-59	5
60-69	1
Total	17

En cuanto al sexo, se observa que las mujeres presentaron -- la edad mínima y máxima del total de casos, es decir desde 20 -- hasta 68 años con una media de 44 años. Mientras que los hombres registraron las cifras intermedias de edad, las cuales variaron desde 30 hasta 55 años, con una media de 47.5 años.

B.- SEXO.

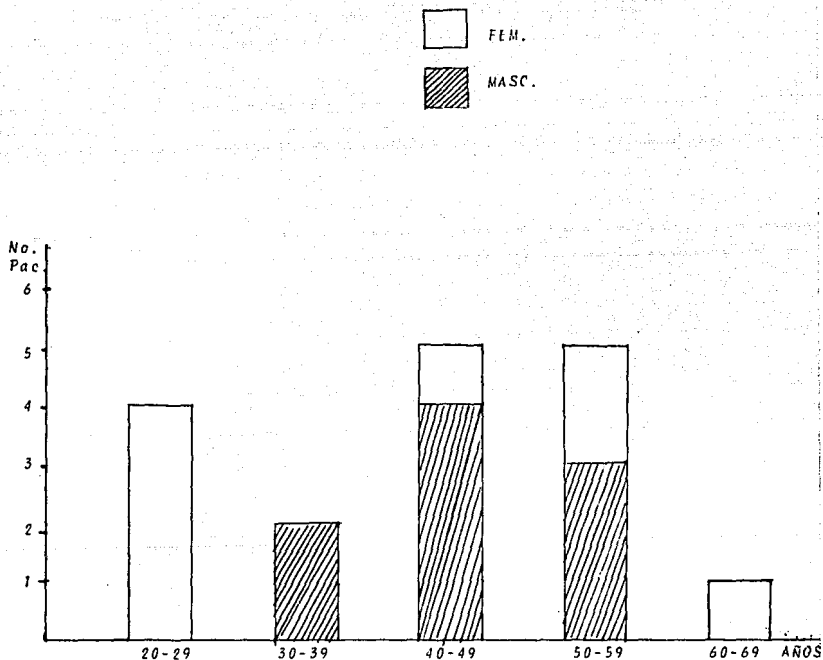
Del total de la población estudiada, se encontró un leve -- predominio en cuanto al sexo masculino 9 pacientes, el sexo fe-- menino representó a 8 pacientes.

A continuación se describe la característica edad-sexo.

Sexo	Edad (años)	Promedio ()	No. de Pac.	Σ
Masculino	30-55	(47.5)	9	52.94
Femenino	20-68	(44)	8	47.06
Total			17	

La gráfica 1, muestra las características edad y sexo de la po-- blación.

GRAFICA No. 1. ADENOMAS HIPOFISARIOS.
DISTRIBUCION: EDAD Y SEXO.



C.- CUADRO CLINICO.

Los pacientes presentaron un tiempo de evolución, desde el inicio de la sintomatología hasta su ingreso al hospital, variable, así barcó desde 4 semanas hasta 15 años.

Algunos de nuestros pacientes mostraron signos y síntomas inespecíficos, mientras otros integraron datos q forma de uno o más síndromes clínicos. Dichos síndromes se describen a continuación.

SINDROMES CLINICOS ASOCIADOS A ADENOMA HIPOFISIARIO.

1. SINDROME QUIASMATICO.

Es el síndrome que predomina en nuestra serie, lo presentan doce pacientes, de los cuales seis lo muestran en forma pura, y los seis pacientes restantes se asocia con otro síndrome (mixto).

Este síndrome se caracteriza por que los pacientes presentan signos y síntomas a consecuencia de compresión de la neoplasia sobre estructuras vecinas a la hipófisis, este dato estuvo en relación al tamaño de la lesión. Los pacientes que presentaron este síndrome se caracterizaron por tener lesiones tumorales correspondientes a macroadenomas de grado II a IV según la clasificación de Hardy (ver su descripción en estudios de radiología).

Los signos y/o síntomas variaron en cada paciente, tanto en número de ellos como en intensidad. Los más frecuentes fueron: cefalea, migraña, alteraciones visuales: disminución de la agudeza visual, visión borrosa, sensación de brillantéz de las letras, presbicia, hemi o cuadrantopsia, ceguera unilateral.

La distribución por sexo y en relación a síndrome quiasmático: seis correspondieron al sexo masculino y seis al sexo femenino.

De los pacientes con síndrome quiasmático puro (No. 3,7,8,13,14 y 17), cinco fueron hombres y una mujer, los cuales sólo mostraron datos de cefalea o alguno de los correspondientes a alteraciones visuales.

Los otros seis pacientes, mostraron síndrome mixto, con la siguiente asociación:

Sínd. Quiasmático + Sínd. Amenorrea Galactorrea, en dos paciente (No. 2 y 10) que corresponde a mujeres de 25 y 29 años respectivamente, y cuadro clínico característico.

Síndrome quiasmático + Sínd. Amenorrea, en dos pacientes (No. 12 y 16), que corresponden a mujeres de 24 y 48 años respectivamente

Síndrome Quiasmático + Galactorrea, en un paciente (No. 11), hombre de 43 años.

Síndrome quiasmático + alteraciones sexuales, en un paciente (No. 4), que corresponde a un hombre de 43 años, que presentó además disminución de la libido e incapacidad para la función eréctil.

SÍNDROME AMENORREA GALACTORREA.

Como manifestación única, se presentó en una paciente (No. 5), mujer de 20 años, según se anota en el expediente presentó amenorrea primaria desde los 16 años, aunandose galactorrea un mes antes de su ingreso al hospital

SÍNDROME ACROMEGALIA.

En total fueron tres pacientes (No. 1, 9 y 15), dos hombres y una mujer. El inicio de los signos de acromegalia, varió desde 9 a 15 años, antes de su ingreso al hospital. Los datos que mostraron estos pacientes fueron: crecimiento de la cara con deformación de los rasgos faciales, prognatismo marcado, crecimiento de miembros torácicos y pélvicos.

El paciente No. 1 ingresó al hospital por mostrar síntomas cardiológicos de un mes de evolución, éstos incluyeron: sensación de opresión retroesternal, palpitaciones, disnea que disminuía con el reposo, el diagnóstico emitido fue: Cardiopatía hipertrofica endocrinológica, por supuesto secundario al padecimiento de base (adenoma hipofisario somatotropo).

IV. SIN MANIFESTACIONES CLÍNICAS O "SILENCIOSO".

Sólo un paciente (No. 6) mujer de 68 años, y según la historia clínica, con antecedente de hipertensión arterial sistémica, en tratamiento y en "control" de 8 años de evolución, siete meses antes de su ingreso al hospital sufre de accidente vascular

cerebral, la evolución rápida, a su ingreso al hospital muestra a la exploración física: afasia mixta, hemiplejía corporal derecha. Por estudios de gabinete se encuentra tumor cerebral, que histológicamente correspondió a adenoma hipofisario.

V. OTROS.

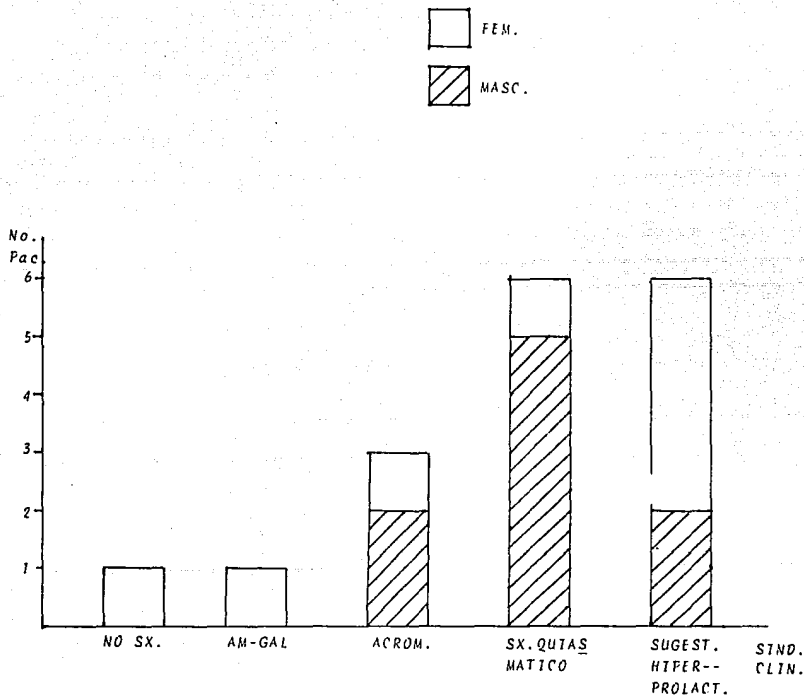
En nuestra casuística, no se presentaron casos correspondientes a: síndrome de Cushing, síndrome de Nelson, hipertiroidismo, etc.

La gráfica 2 muestra el resumen de síndromes clínicos.

SÍNDROME	CASO No.	TOTAL	%
Quiasmático			
- Puro	3, 7, 8, 13, 14, 17	6 Pac.	35.29
- Mixto:			
Amen-Galact.	2, 10	2 Pac.	12.35
Amenorrea	12, 16	2 Pac.	12.35
Galactorrea	11	1 Pac.	5.89
Alt. sexuales	4	1 Pac.	5.89
Amen-Galact.	5	1 Pac.	5.89
Achromegalia	1, 9, 15	3 Pac.	23.52
"Silencioso"	6	1 Pac.	5.89
TOTAL		17 Pac.	100.00%

El cuadro 7, presenta los principales signos o síntomas presentes en nuestra casuística.

GRAFICA No. 2. ADENOMAS HIPOFISIARIOS.
DISTRIBUCION: SINDROMES CLINICOS.



CUADRO 7. ADENOMAS HIPOFISIARIOS.

SINTOMAS Y SIGNOS.	No. de casos
Alteraciones Visuales	12
- visión borrosa	2
- ausencia visión campos ext.	1
- presbicia	1
- hemianopsia	3
- cuadrantopsia	1
- disminucōn de agudeza vis.	6
- sensaciōn de brillantez de las letras	1
- ceguera ojo derecho	1
- diplopia	1
 Cefalea	 11
Migraña	1
 Amenorrea	 3
Alt. menstruaciōn	1
Galactorrea	3
Infertilidad	1
Incapacidad funciōn erectil	1
Disminuciōn lēbido	1
 Hipoacusia	 1
fosfenos	1
Vērtigo	1
Vōmito	1
 Otros:	
Aumento de sueño	1
Hipoestesia	1
Indiferencia al medio	1
Aumento de peso	1
Manifestaciones cardiológ.	1

D. ESTUDIOS DE DIAGNOSTICO.

RADIOLOGIA.

De los 17 pacientes, tan sólo 15 pacientes contaron con estudio de TAC, y uno de ellos además con angiografía.

La clasificación de Hardy, (grado de la lesión por el tamaño de la misma), se pudo determinar en 12 pacientes, de acuerdo a la descripción de los estudios anotados en el expediente clínico.

Clasificación de Hardy. Se efectúa de acuerdo a los hallazgos obtenidos por exámenes neurorradiológicos, usando: Rayos X, pneumoencefalografía, o cisternografía metizamida menos invasora, angiografía carotídea, estudio de tomografía computarizada y poliotomografía de la silla turca.

GRADIFICACION.

Grado I. Adenoma intrahipofisario (micro adenoma), mide menos de 10 mm de diámetro, o muestra cambios mínimos en la estructura de la zona afectada.

Grado II. Adenoma grande, de 10 mm, permanece intrasellar causa agrandamiento de la silla, destrucción de las estructuras óseas.

Grado III. Adenoma difuso, con erosión de la silla turca

Grado IV. Adenoma invasor, con destrucción extensa de las estructuras óseas.

Los resultados que se obtuvieron aplicando dicha clasificación es la siguiente:

Grado I no hubo pacientes, Grado II en dos pacientes (No. 2 y 5), Grado III, ocho pacientes (No. 3, 4, 7, 8, 12, 14, 17), Grado IV dos pacientes (No. 6 y 10).

En cuatro pacientes no se especifica el tamaño de la lesión en las notas clínicas del expediente, pero si se denominan como: lesiones grandes (macroadenomas), en los pac. 9, 13, 15 y 16.

En el caso No. 1 no se efectuaron estudios de radiología, según consta en el expediente.

La gráfica No. 3 muestra dichos resultados.

Según todo lo analizado anteriormente, se observa que existe una certeza diagnóstica radiológica del 100%; ya que en los 16 pacientes que se practicó estudio de gabinete en todos se detectó la lesión (TAC y angiografía), esto estrechamente relacionado a que todos los tumores son macroadenomas, Grado II a IV.

En nuestra casuística no existen microadenomas, o la presencia de adenoma hipofisario como hallazgo accidental.

LABORATORIO. PERFIL HORMONAL (RIA).

Estos estudios se practicaron en 16 pacientes, indicados de acuerdo al cuadro clínico de cada paciente.

De los 16 pacientes estudiados por este método, once de ellos mostraron alteraciones en las cifras hormonales séricas de una o varias hormonas (Pac. 1,2,3,4,5,7,8,10,11,12,15).

En 5 pacientes, al determinaciones hormonales fueron normales (No. 9,13,14,16,17).

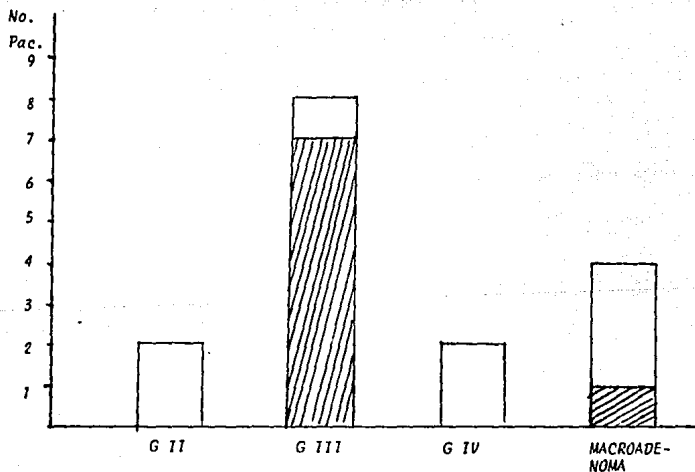
En una paciente no se practicó este estudio, (No.6).

Los hallazgos, según este parámetro son los siguientes:

HORMONA	No. de Caso.	Valores		Normal
		Mínimo	Máximo	
Prolactina	1,2,3,4,5, 7,8,10,11	20	200	0-25 ng/ml 0-20 ng/ml
H. crecimiento	1,5	20	24.6	1-10 ng/ml
H. estim. tir.	2,8,12	?	37.9	0.1-10 mUI/ml
HFE	1,7,10	12	15.8	0-13 ng/ml 3.6-6.4 ng/ml
HL	4,10	37.8	42.8	0-38 ng/ml 0-25 ng/ml
Testosterona	3		10.6	2.8-8.2 ng/ml

GRAFICA No. 3. ADENOMAS HIPOFISIARIOS.

GRADIFICACION DE ADENOMAS HIPOFISIARIOS DE
ACUERDO A LA CLASIFICACION DE HARDY.



En la gráfica 4, se ilustran los resultados anteriormente anotados, correspondientes a los niveles anormales de perfil hormonal en los pacientes correspondientes. Dichas determinaciones son indistintas del pre o postoperatorio.

Los exámenes de perfil hormonal practicados a los 16 pacientes, se hicieron con el método de radioinmunoensayo, siendo de 1 a 5 determinaciones por paciente. Las pruebas aplicadas comprenden: hormona del crecimiento, adrenocorticotropa, hormonas gonadotropas, perfil tiroideo.

Al efectuar un análisis comparativo de la correlación existente entre cuadro clínico y cifras hormonales anormales obtenidas por laboratorio (RIA), en cada paciente, resultó lo sig.

Existe una buena correlación en 10 casos (No. 1,2,4,5,10,11, 13,14,15,17)

Caso 1. Quien presentó síndrome de acromegalia, cursó con valores altos de hormona somatotropa (24.6 ng/ml), otras hormonas con elevación mínima: prolactina (25.9 ng/ml), y de hormona foliculostimulante (15.5 ng/ml).

Caso 2. Con síndrome mixto: quiasmático amenorrea-galactorrea, mostró nivel máximo de prolactina (200 ng/ml), así como elevación de hormona tirotrópica (no se especifican cifras).

Caso 4. Manifestó síndrome quiasmático, con disminución de la libido, así como de la función de erección, correlaciona con los hallazgos de nivel de prolactina máximo (200 ng/ml), así como de hormona luteinizante (37.8 ng/ml).

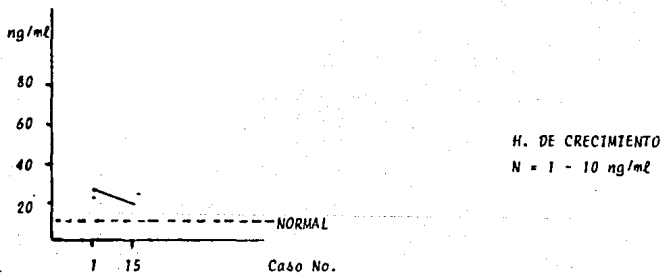
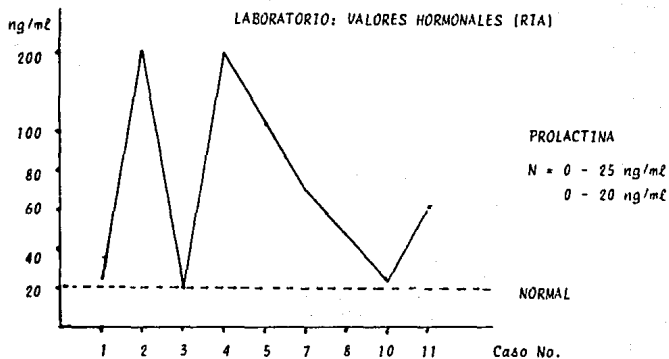
Caso 5. Síndrome de amenorrea galactorrea, y niveles séricos elevados de prolactina (108 ng/ml)

Caso 10. Síndrome mixto: quiasmático y amenorrea galactorrea, muestra elevación de hormona prolactina (28 ng/ml) y hormona luteinizante (42.8 ng/ml).

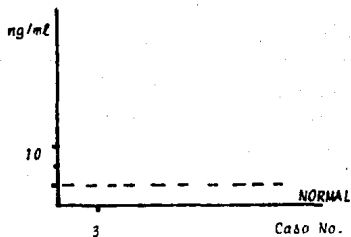
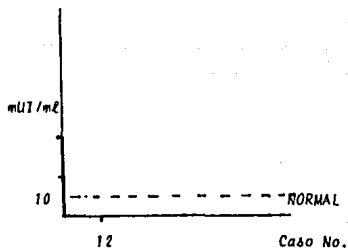
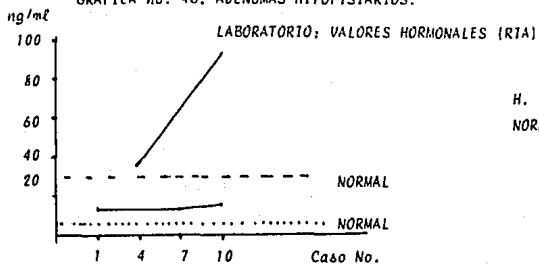
Caso 11. Síndrome mixto: quiasmático y galactorrea, muestra elevación de prolactina 52 ng/ml)

Caso 13. Paciente con síndrome quiasmático puro, las determinaciones séricas hormonales fueron normales, en varias ocasiones.

GRAFICA No. 4a. ADENOMAS HIPOFISIARIOS.



GRAFICA no. 4b. ADENOMAS HIPOFISIARIOS.



Caso 14. Síndrome quiasmático puro, mostró determinaciones séricas normales.

Caso 15. Manifestado por síndrome de acromegalia, correlaciona con los niveles séricos elevados de hormona somatotropa (20 ng/ml)

Caso 17. Paciente con síndrome quiasmático puro, pruebas hormonales séricas normales.

No existe correlación clínico - laboratorio en seis pacientes: (No. 3,7,8,9,12,16)

Caso 3. Síndrome quiasmático puro, con elevación de prolactina (20 ng/ml), así como de testosterona (10.6 ng/ml)

Caso 7. Síndrome quiasmático puro, y elevación moderada de las cifras de prolactina (70 ng/ml), así como de la hormona foliculoestimulante (12 ng/ml)

Caso 8. Síndrome quiasmático, según notas del expediente cursó con cifras elevadas de hormona prolactina y tirotrópica (no se especifica valores).

Caso 9. Con síndrome de acromegalia y pruebas hormonales séricas normales, en varias ocasiones.

Caso 12. Síndrome quiasmático, éste paciente mostró elevación de hormona tirotrópica (37.9 MUI/ml).

Caso 16. Síndrome quiasmático y amenorrea, cursó con cifras normales de las pruebas hormonales séricas (RIA) en varias ocasiones.

El cuadro 8, resume las características anotadas: en la primera columna se indica la determinación sérica hormonal inicial (pretratamiento), y en la segunda columna, las cifras para la determinación más reciente (posttratamiento).

A continuación se describe en forma específica, los pacientes que a pesar del tratamiento administrado, continuaron con cifras anormales de hormonas séricas.

CUADRO No. 8. ADENOMAS HIPOFISIARIOS.

LABORATORIO: PERFIL HORMONAL (RIA).

CASO	Prolactina (N 0-20 ng/ml) 0-25 ng/ml		H. Crecimiento (N 1-10 ng/ml)		H. Tirotrona	H. Foliculoestim (N 0-13 ng/ml) 3.6-6.4 ng/ml		H. Luteiniz. (N 0-38 ng/ml) 0-25 ng/ml	Testost. (N 2.8-8.2 ng/ml)
1	25.9	37.2	24.6	25		15.5	N		
2	200	N			↑ (?)				
3	20	-							10.6
4	200	N						37.8	N
5	108	N							
6									
7	70	N				12	N		
8	↑ (?)	-			↑ (?)	-			
9									
10	28	N				15.8	N	42.8	N
11	62	62							
12					37.9	37.9			
13									
14									
15			20	24.46					
16									
17									

N = normal, [-] no determinado, ↑ (?) valor elevado, pero se refiere elevado.

Caso 1. Las cifras de prolactina, hormona de crecimiento y folículoestimulante, mostraron niveles séricos aún más elevados, que los determinados inicialmente (ingreso).

Caso 2. Paciente tratado además con Parlodel, persistió con elevación de hormona tirotrópica (no se mencionan cifras).

Caso 11. Sin tratamiento medicamentoso, y niveles de prolactina igual en la determinación inicial y final (62 ng/ml)

Caso 15. A quien sólo se sometió a cirugía, mostró persistencia y aún elevación de las cifras séricas (24.46 ng/ml).

De los 16 pacientes a los que se practicó estudios de laboratorio para la determinación sérica hormonal, 11 mostraron alteraciones de estas pruebas. De éstos tan sólo siete pacientes, mostraron normalización de los exámenes al ser sometidos a alguno de los tratamientos. En los restantes, cuatro pacientes, las cifras de estas pruebas permanecieron elevadas e incluso sobrepasaron las cifras iniciales. Es conveniente señalar que en los pacientes 1 y 2 existió extirpación total del tumor, y en los pacientes 11 y 15 la extirpación del tumor fue en forma parcial -- (ver más adelante, el tipo específico de tratamiento e individual)

En el caso No. 6 no se efectuaron exámenes de laboratorio - (RIA).

F. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO.

Características de la lesión.

Tamaño.- sólo fue valorado por la imagen radiológica (radiografía simple de cráneo, angiografía, o tomografía axial computarizada).

Morfología.

En el departamento de anatomía patológica las lesiones correspondientes fueron estudiadas por transoperatorio o definitivo.

En todos los casos, se recibieron muestras representativas del tumor, a manera de escasos o múltiples fragmentos de tejido que midieron de 0.4x0.5 a 3x3 cm, por cada intervención quirúrgica según el caso, dichos fragmentos se describen como sólidos, irregulares y firmes, el color varió: del blanco grisáceo al rojo, esto último representando a áreas de hemorragia reciente y escasas áreas de necrosis.

El tejido teñido con hematoxilina y eosina, mostró:

a) Patrón de crecimiento: Sólido en 5 pacientes (No. 2,9,13, 15,17), sinusoidal en 4 (No. 4,5,7,14), papilar en tre (No. 1,6, 10), difuso en 4 (No. 3,11,12,16), mixto en 1 paciente (No. 8) sólido y papilar

Microscopicamente las células tumorales son generalmente redondas o poligonales, con núcleo redondo u oval, con moderada -- cantidad de citoplasma, el cual según la afinidad tintorial se -- caracteriza por se: basófilo, acidófilo o claro, núcleos hiper-- cromáticos, otras células con granularidad fina del núcleo, y nucleolo aparente. En dos casos existió atipia, la cual fue marcada en el caso 6, y moderada en el caso 12.

Otras características observadas, fueron: hemorragia (eritrocitos abundantes), proliferación de vasos, algunos con hialinización de la pared, áreas de colágena, fibrosis, necrosis y calcificación.

Otros hallazgos histológicos:

Cinco casos mostraron calcificación (No. 3,7,11,12,15), esto fue en forma focal y mínimos focos, en relación a manifestación de calcificación distrófica. De éstos dos pacientes fueron portadores de prolactinomas, uno de tipo no secretor, un adenoma tirotrófico y uno somatotrófico.

Hemorragia. Que fue valorada objetivamente, desde leve a moderada, en doce pacientes (No. 1,2,4,5,6,10,11,12,13,14,15,16). Probablemente a consecuencia del trauma quirúrgico.

Vasos sanguíneos: La proliferación de dichos elementos se observó en dos casos (No. 5,11), correspondientes a prolactinoma y tumor no funcional.

También se observó hialinización, de leve a moderada de la pared de algunos vasos capilares (No. 3,13,14,15,16), correspondientes hormonalmente a dos prolactinomas, dos no funcionantes y uno de tipo somatotrófico.

Fibrosis en dos casos (No. 10 y 16), prolactinoma y no funcional respectivamente, los dos casos correspondientes a 2a resección quirúrgica.

Necrosis, ésta característica se observó en 4 casos (No. 3,6,14,15), correspondientes a dos casos de adenoma prolactinoma uno no funcional y uno somatotrófico.

Hemosiderina, en forma libre en el tejido tumoral en dos casos (No. 14 y 20).

Presencia de estructuras de aspecto quístico con material amorfo proteináceo de color rosado en el interior de dichas estructuras en tres casos (No. 4, 12, 14), correspondientes a caso de prolactina, tirotrófico y no funcional.

Amiloide, ésta característica no pudo ser valorada, ya que sólo dos casos contaban con tinción de rojo congo y que fueron positivos, en el resto de los casos, ya no se contó con material para practicar la tinción mencionada.

TECNICA INMUNOHISTOQUIMICA.

En el tejido tumoral de los 17 pacientes estudiados, se practicó, dicha técnica.

La positividad de la tinción del material estudiado, se interpretó por la reacción ante el anticuerpo problema, esto mostrado por la coloración café marrón en forma granular y específica citoplasmática en las células tumorales de adenoma hipofisario; los resultados fueron variables en cada caso, y la cuantificación se hizo en forma subjetiva de +, ++ a +++ (menor a mayor cantidad de células positivas).

Los hallazgos que se obtuvieron son los que se describen a continuación:

TECNICA INMUNOPEROXIDASA.

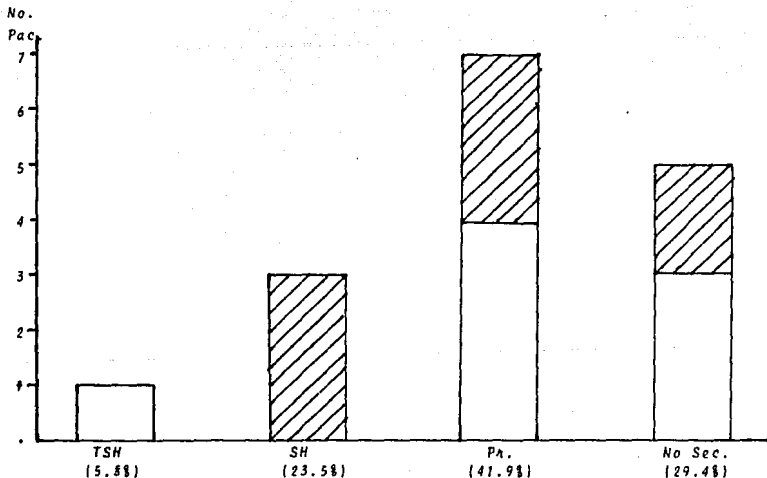
TIPO DE ADENOMA	No. Casos	Edad	Sexo.	
			F	M
Prolactinomas	8	20-53	4	4
No funcionantes	5	24-68	3	2
Somatotropos	3	39-56	1	2
Tirotropo	1	48	1	
Total	17		9	8

Ver gráfica No. 5.

Según lo antes observado, existe un predominio de adenomas productores de prolactina (8 casos) que representan el 47%, la distribución en cuanto a sexo no mostró predominio. Le sigue en frecuencia los tumores no funcionantes, con 5 casos (29.4%) mostrando predominio en el sexo femenino. En tercer lugar, están los adenomas productores de hormona de crecimiento con tres casos, que es el (23.5%), la distribución por sexo: 2 hombres y una mujer. Finalmente un caso productor de hormona tirotrópica que representa al 5.85%, de nuestra población, se trató de una mujer.

En general la positividad de la reacción inmunohistoquímica en cuanto a intensidad de la tinción o a número de células reactivas, no correlacionó con el nivel anormalmente elevado de hormona sérica determinada por RIA, tampoco estuvo en relación al tamaño de la lesión.

GRAFICA No. 5. ADENOMAS HIPOFISIARIOS.
INCIDENCIA MAXIMA TIPO DE ADENOMA POR
TECNICA DE INMUNOPEROXIDASA.



CLASIFICACION DE ADENOMAS HIPOFISIARIOS. MODELO KOVACS.²

CARACTERIZACION TINTORIAL.

Adenoma acidófilo:

- A. de células de hormona del crecimiento
- A. de células de prolactina
- A. mixto de células de hormona de crecimiento y prolactina
- A. de células madres acidófilas (cromóforo simple)
- A. de células mamosomatotrópas
- Oncocitoma.

Adenoma Basófilo:

- A. de células corticotropas, funcionante
- A. de células corticotropas, silente
- A. de células tirotropas
- A de células gonadotropas

Adenoma cromóforo

- A. de células de hormona del crecimiento
 - A. de células de prolactina
 - A. de células madres acidófilas
 - A. de células corticotropas silente
 - A. de células tirotropas
 - A. de células gonadotropicas
 - A. de células nulas
 - Oncocitoma.
-

Correlación entre el tipo de adenoma de acuerdo a la caracterización tintorial, y la composición hormonal (IP).

Según la clasificación antes anotada, y aplicandola a nuestro estudio, se obtuvo, que de los 15 casos correspondientes a adenomas cromóforos: siete fueron prolactinomas, cuatro no productores y un caso tirotrópico, en todos hubo correlación.

Un caso con características citoplásmicas basófilas, que -- hormonalmente correspondió a prolactinoma, así como un caso eosinófilo y endocrinológicamente no productor; éstos dos últimos no correlacionan.

A continuación se muestra la correlación, antes descrita:

Correlación adecuada

Adenoma	No. de Casos	Porcentaje
<i>Prolactina</i>	7/8	87.5%
<i>No productor</i>	4/5	80 %
<i>Somatotropo</i>	3/3	100 %
<i>Tirotripo</i>	1/1	100 %

Correlación inadecuada

Adenoma	No. de Casos	Porcentaje
<i>Prolactina</i>	1/8	13.5%
<i>No productor</i>	1/5	20 %
<i>Somatotropo</i>	0/3	---
<i>Tirotripo</i>	0/3	---

CUADRO No. 9. ADENOMAS HIPOFISIARIOS.

Caracterización entre afinidad tintorial citoplásmica de las células tumorales y composición hormonal endocrina celular.

CASO	CARACTERÍSTICA TINTORIAL	DETERMINACIÓN HORM. (TP)
1	<i>Cromófilo - sinusoidal</i>	<i>Somatotropo</i>
2	<i>Cromófilo - sinusoidal</i>	<i>Prolactina</i>
3	<i>Basófilo - difuso</i>	<i>Prolactina</i>
4	<i>Cromófilo - papilar</i>	<i>Prolactina</i>
5	<i>Cromófilo - papilar</i>	<i>prolactina</i>
6	<i>Cromófilo - sinusoidal</i>	<i>No secretor</i>
7	<i>Cromófilo - papilar</i>	<i>Prolactina</i>
8	<i>Cromófilo - papilar</i>	<i>Prolactina</i>
9	<i>Eosinófilo - sólido</i>	<i>No productor</i>
10	<i>Cromófilo - papilar</i>	<i>Prolactina</i>
11	<i>Cromófilo - difuso</i>	<i>No productor</i>
12	<i>Cromófilo - difuso</i>	<i>Tirotripo</i>
13	<i>Cromófilo - sólido</i>	<i>Prolactina</i>

CASO	CARACTERÍSTICA TINTORIAL	DETERMINACIÓN HORM (IF)
14	Cromóforo - papilar	No productor
15	Cromóforo - sólido	Somatotropo
16	Cromóforo - difuso	No productor
17	Cromóforo - sólido	Somatotropo

Ver gráfica No. 6.

Se comprueba que en 15 pacientes existió correlación de la caracterización de los adenomas hipofisarios, de acuerdo a la afinidad tintorial citoplásmica y la composición endócrina (IF).

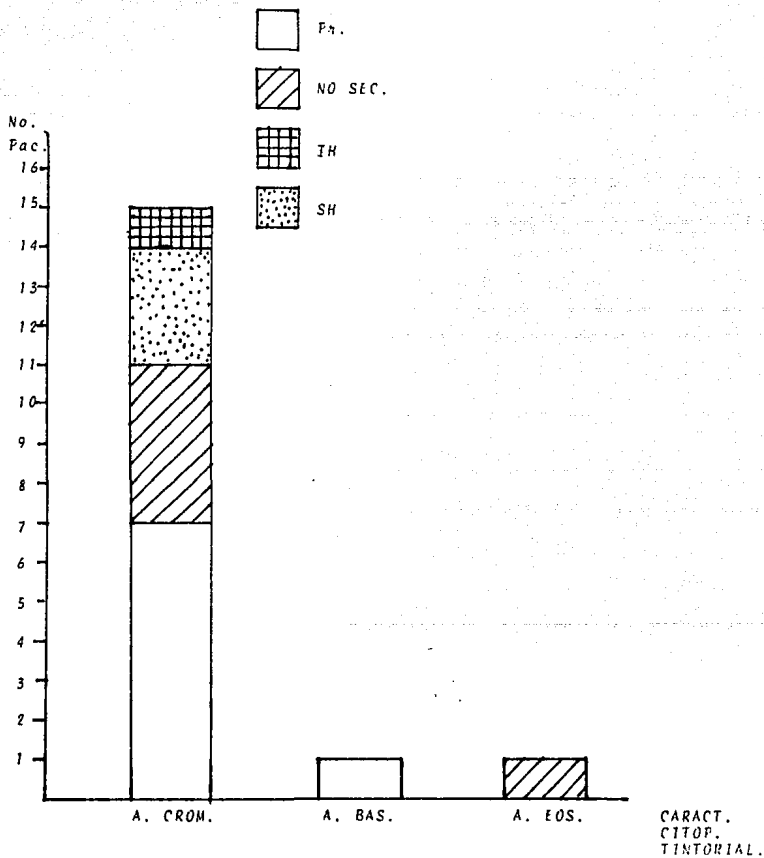
En dos pacientes no existió correlación, entre los parámetros evaluados.

CUADRO No. 10 ADENOMAS HIPOFISIARIOS.

Características morfológicas (afinidad tintorial) y síndromes -- clínicos asociados en los pacientes.

SÍNDROME	CARACTERIZACIÓN TINRORIAL CITOPLASMICA		
	CROMOFORO	BASOFILO	EOSINOFILO
Quiasmático	5	1	
Amenorrea Galactorrea	1		
Mixto: Quiasm. (+)			
- Amen.-Galact.	2		
- Amen.	2		
- Galact,	1		
- Alt. sex.	1		
"silencioso"	1		
Achomegalia	2		1
Total	15	1	1

GRAFICA No. 6 ADENOMAS HIPOFISIARIOS.
CORRELACION: CARACTERISTICA TINTORIAL
CITOPLASMICA Y DETERMINACION ENDOCRINA
(IF).



Al analizar los datos obtenidos, e intentando hacer un estudio integral del síndrome clínico del paciente, con la producción hormonal del tumor (IP), se obtiene lo siguiente:

Determinación de ocho casos productores de hormona de prolactina (IP), de los cuales, cuatro casos corresponden a síndrome quiasmático (No. 3, 8, 13, 17), un caso de síndrome de amenorrea galactorrea (No. 5), dos casos de síndrome quiasmático con amenorrea galactorrea (No. 2, 10), un caso de síndrome mixto quiasmático y alteraciones sexuales (No. 4).

Determinación de hormona de crecimiento por IP, en tres casos, de los cuales correspondieron a síndrome clínico de acromegalia en dos casos (No. 1, 15), y el otro paciente mostró síndrome quiasmático puro (No 17).

Determinación de hormona tirotrópica en un caso (IP), sintromáticamente correspondió a síndrome mixto quiasmático y amenorrea (No. 12).

Los casos de adenomas no funcionales (IP), fueron un total de 7 casos, de los cuales un caso correspondió a síndrome quiasmático (No. 14); un caso a síndrome de acromegalia (No. 9); un caso a síndrome mixto: amenorrea galactorrea y quiasmático (No. 16); otro caso a síndrome mixto quiasmático y galactorrea (No. 11), un caso de adenoma no funcionante se presentó en forma "silenciosa" (No. 6).

En esta serie, no se observó tumores productores de hormona luteinizante, foliculoestimulante, tirotrópica, multihormonal.

CUADRO No. 1: ADENOMAS HIPOFISIARIOS.

Correlación: síndrome clínico, producción hormonal

IP.

SÍNDROME CLÍNICO	INMUNOPEROXIDASA			
	Ph.	HS.	HT.	No prod.
Quiásmático	4	1		1
Acromegalia		2		1
Amenorrea-galactorrea	1			
Mixto:				
-Amenorrea-galactorrea	2			
-Amenorrea			1	1
-Galactorrea				1
-Alts. sexuales	1			
No secretor				1
Total	8	3	1	5

Ver gráfica No. 7

Existe adecuada correlación en 14 casos (82.35%), mientras que es inadecuado en 3 casos (17.65%).

Al efectuar un estudio integral para determinar la concordancia de la determinación hormonal por laboratorio (RIA) y por la inmunohistoquímica (IP):.

Caso 1. Adenoma somatotropo, que mostró elevación de la hormona del crecimiento, y menor elevación de la foliculostimulante y - prolactina

Caso 2. Prolactinoma con elevación máxima de la determinación de prolactina (RIA).

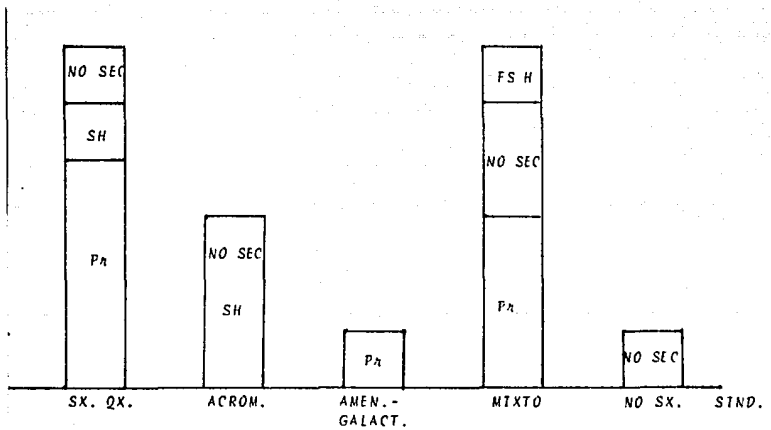
Caso 3. Prolactinoma con elevación sérica de prolactina (RIA).

Caso 4. Prolactinoma con elevación de prolactina y hormona luteinizante sérica.

Caso 5. Prolactinoma con elevación sérica de hormona prolactina

Caso 6. No se practicaron estudios de laboratorio (perfil hormonal).

GRAFICA No. 7. ADENOMAS HIPOFISIARIOS.
CORRELACION: SINDROME CLINICO Y
DETERMINACION HORMONAL (TP).



Caso 7. Prolactinoma con producción de prolactina y hormona folículoestimulante sérica.

Caso 8. Prolactinoma que concuerda con elevación sérica de prolactina sérica

Caso 9. Tumor no funcionante (IP), corresponde con exámenes de laboratorio normal, en varias determinaciones.

Caso 10. Prolactinoma, con niveles séricos de prolactina elevados

Caso 11. Adenoma no funcionante, niveles sanguíneos hormonales elevados de prolactina y hormona tirotrófica

Caso 12.

Adenoma tirotrófico, el paciente mostró elevación de hormonas tiroideas

Caso 13. Prolactinoma, pruebas de laboratorio normales.

Caso 14. Adenoma no funcionante, laboratorio dentro de lo normal

Caso 15. Adenoma somatotrófico, con elevación de hormona de crecimiento únicamente.

Caso 16. Adenoma no funcionante, pruebas endocrinológicas sanguíneas hormonales normales.

Caso 17. Adenoma somatotrófico, con exámenes de laboratorio normal en cuanto a perfil hormonal.

Todo esto se resume en el cuadro 12.

CUADRO No.12. ADENOMAS HIPOFISIARIOS.

Resultados de Laboratorio (RIA) e inmunoperoxidasa (IP).

No.	PROLACTINA		H. CRECIMIENTO		H. TIROTROPA		NO PRODUCTOR		OTROS:FSH	
	RIA	IP	RIA	IP	RIA	IP	RIA	IP	RIA	IP
1 HS	25.9	±	24.6	++		±			15.5	+
2 Ph	200	++								
3 ^o Ph	20	±								
4 Ph	200	+		+						
5 Ph	108	++								
6 "X"	-----		-----		-----			X		
7 Ph	70	±							12	
8 Ph	?	+								
9 NF	N		N		N		N		15.8	
10Ph	28	+								
11NF	62		N		?			X		
12TSH					37.9	+				
13Ph		+								
14NF								X		
15HS		±	20	++						
16NF	N		N		N		N	X		
17HS				+						

* además muestra elevación de testosterona

N=normal

De 17 tumores a los cuáles se les practicó estudio de inmunoperoxidasa, para determinar el tipo de adenoma funcionalmente, y al mismo tiempo 16 casos valorados por laboratorio analizando el perfil hormonal de cada paciente.

Existió una buena correlación en 13 casos, cuando fueron aplicados los dos parámetros mencionados anteriormente. De éstos: siete prolactinomas mostraron elevación moderada a intensa de las cifras de prolactina sanguínea, aunado a la elevación no tan importante de otras hormonas: foliculoestimulante, luteinizante, etc.

Tres adenomas somatotropos, dos con elevación de hormona de crecimiento, y en forma menos aparente de prolactina y hormona foliculoestimulante.

Un caso de adenoma tirotrópico y elevación de hormona tirotrópica (RIA).

Cinco pacientes con adenomas no funcionantes, tres de los cuáles no mostraron alteración en las pruebas hormonales séricas,

Finalmente se observa una inadecuada correlación en tres casos: uno de tipo no funcionante mostró elevación sérica de prolactina y hormona tirotrópica, el segundo paciente con adenoma somatotropo y pruebas de laboratorio en la normalidad, y el último caso prolactinoma sin alteraciones en los exámenes de laboratorio. Se debe recordar que en hombres y en mujeres de edad mayor, los tumores pueden carecer de producción hormonal.

De forma integral se efectúa la correlación de los siguientes parámetros: síndrome clínico, exámenes de laboratorio e inmunohistoquímica

En cuanto a adenomas de prolactina (IP) representan un total de 8/17 pacientes, los síndromes correlacionaron en siete pacientes, y el laboratorio concordó en la totalidad de los casos.

Es conveniente aclarar que en cuanto al cuadro clínico: un paciente no mostró sintomatología, otro caso fue secundario a crecimiento del tumor y datos de compresión quiasmática, dos pacientes con datos de síndrome quiasmático y alteraciones por hipersecreción de prolactina, y paciente con acromegalia y datos característicos. En cuanto al laboratorio, tres pacientes con pruebas de laboratorio normal, un paciente con hiperproducción de prolactina y un caso no se hizo RIA.

Adenomas somatotropos (IP) correspondieron 3/17 pacientes, de éstos tres pacientes tuvieron síndromes correspondientes a acromegalia, la determinación hormonal sérica concordó en dos pacientes.

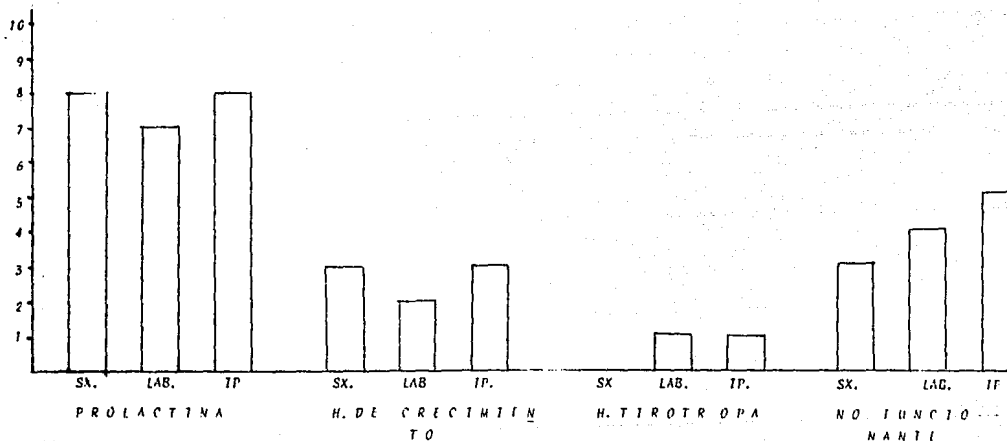
Adenoma tirotrópico (IP), constituyó 1/17 pacientes, no mostró síndrome clínico característico, los exámenes de laboratorio, -- apoyó el diagnóstico, la elevación de hormona tirotrópica sanguínea

Adenomas no funcionantes: lo constituyen 5/17 pacientes, en dos pacientes no se presentó síndrome clínico atribuible a secreción hormonal, el laboratorio mostró alteración de las cifras endocrinas en tres de cuatro pacientes (en un paciente no se practicó, y en otro las pruebas fueron normales.

Todo esto se muestra en la gráfica No. 8

GRAFICA No. 8 ADENOMAS HIPOFISIARIOS.

CORRELACION: CUADRO CLINICO, LABORATORIO (RTA), INMUNOPEROXIDASA.



TRATAMIENTO.

Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía, variando el total de ellas, desde 1 hasta 5, dependiendo de cada paciente. El total de cirugías practicadas a los 17 pacientes, reveló 31 intervenciones quirúrgicas en siete años.

La vía de abordaje más usada:

transesfenoidal	16
transetmoidal	3
transfrontal	8
subfrontal	2
transparietal	1
trans temporal	1

El tiempo transcurrido entre una intervención quirúrgica y la siguiente, en los pacientes con cirugías múltiples no se especifica. La excisión total se efectuó en 9 casos, mientras que la resección parcial sólo en 8 pacientes.

Tratamiento Medicamentoso: en cinco pacientes:

Pac 3. con adenoma de prolactina, se administró: parlodel mostrando buena respuesta al medicamento con disminución importante de los síntomas.

Caso 4. Adenoma de prolactina, se administró: parlodel y bromocriptina, con mejoría de los síntomas.

No 7. Prolactinoma, se administró parlodel, con buena respuesta

Pac. 13 Con adenoma prolactinoma se administró: darvon, atromid y tofrand, buena respuesta.

Pac 16 Adenoma tipo no productor, se dió: bromocriptina, parlodel y meticorten, buenos resultados al tratamiento.

Radioterapia postcirugía, sólo en dos pacientes (No. 5 y 7) lo cual ayudó a la disminución de la masa tumoral hipofisaria.

Ver cuadro No. 13.

CUADRO No. 13. ADENOMAS HIPOFISIARIOS.
TRATAMIENTO, EVOLUCIÓN.

Caso No.	Tx. Médico	Tx. Quirúrgico	Resección	Evolución.
1		Transfrontal (1)	Total	1985 Mejoría
2		Transesf. (1) Transesf. (3) Transfront. (1)	Total	1989 Mejoría
3	Parlodel	Transesf. (1)	Parcial	1987 Mejoría
4	Bromocriptina Parlodel	Transesf. (1)	Total	1990 Mejoría
5	Parlodel - RT	Transtemp (1)	Total	1990 Mejoría
6		Transesf. (1)	Parcial	1988 Muerta
7	Bromocriptina	Transesf. (3) Transfront. (1) Subfrontal (1)	Parcial	1989 Mejoría
8		Transesf. (3) Subfront. (1) Transesf. (1)	Total	1989 Mejoría
9		Transesf. (1)	Total	1988 Mejoría
10		Transesf. (1)	Parcial	1989 Mejoría
11		Transesf. (1)	Total	1989 Mejoría
12		Transesf. (1)	Parcial	1989 Mejoría
13	Daxvon Tofranil Atramid	Transesf. (1)	Total	1989 Mejoría
14		Transesf. (1)	Parcial	1989 Mejoría
15		Transesf. (1) Transf. (2) Transesf. (1)	Parcial	1989 Mejoría
16	Bromocriptina Parlodel	Transesf. (1)	Total	1989 Mejoría
17		Transesf. (1)	Parcial	1989 Mejoría

EVOLUCIÓN.

En un periodo variable, que va de uno a seis años, se corrobora que 16 pacientes han mostrado una tendencia a la mejoría de su estado clínico, con disminución de la intensidad de signos y síntomas, incluso la desaparición de éstos; en siete pacientes persistieron los síntomas visuales, en tres pacientes persisten los cuadros de cefalea o migraña, en los pacientes con acromegalia, se menciona reducción en el tamaño de los miembros torácicos o pélvicos; el paciente con cardiopatía endocrina secundaria persiste su alteración pero actualmente en control sin disnea o dolor; dos pacientes persisten con galactorrea, dos pacientes han padecido de disminución del vello púbico y axilar, así como disminución de la libido. Un paciente falleció al mes de internamiento.

La determinación endocrina sérica hormonal (RIA), mantuvo pruebas hormonales en cifras altas, en cinco pacientes, incluso en dos de ellos estas cifras se incrementaron aún más que las de la determinación inicial, en otros dos pacientes las cifras se mantuvieron igual en el pre y postoperatorio, en un paciente no se especifican los valores detectados en el paciente, pero aún así se refieren altos.

El control con tomografía axial computarizada, en pacientes con lesiones extirpadas parcialmente, no mostraron incremento del tamaño de la lesión, o que sugiera recidiva.

COMPLICACIONES.

Todas en relación a la etapa postoperatoria: infarto frontal cerebral, fístula de LCR., hidrocefalia supratentorial, meningitis bacteriana, hepatitis secundaria a Halotano (intoxicación),

Otras en relación a la extirpación del adenoma: hipogonadismo hipogonadotropo, diabetes mellitus insípida, hipotiroidismo.

SOBREVIDA.

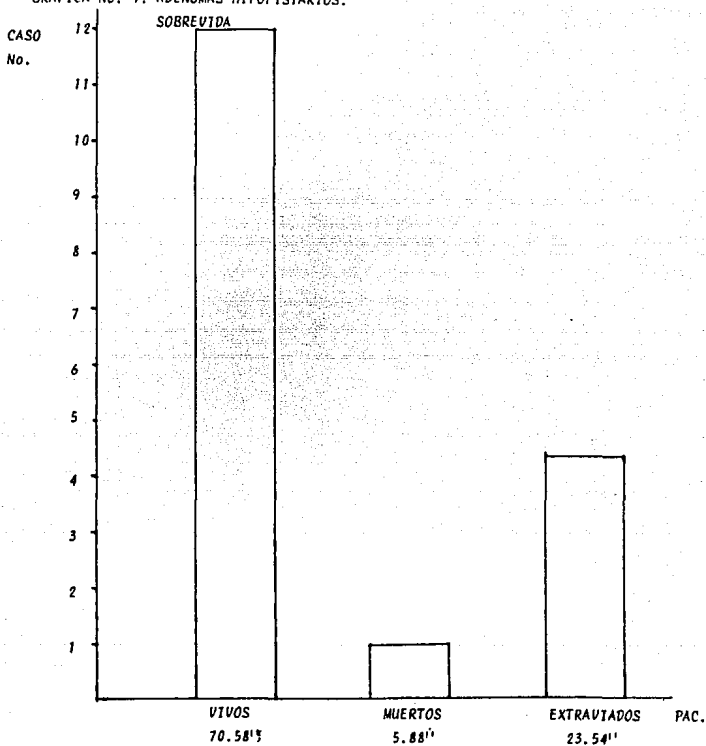
El seguimiento de los pacientes de 1 a 6 años, en los 17 pacientes: doce de ellos permanecen vivos y con mejoría notable

hasta diciembre 1990, en contraste con un paciente finado, y cuatro pacientes perdidos en los años de 1985 y 1988 (según última nota que consta en el expediente).

Los pacientes vivos hasta 1990, de ellos seis pacientes permanecen sin actividad tumoral, en el resto (6 pac), está indicado que existe tumor residual, pero sin evidencia de crecimiento.

Ver gráfica No. 9.

GRAFICA No. 9. ADENOMAS HIPOFISIARIOS.



DISCUSIÓN.

Numerosos estudios han sido efectuados, con el fin de separar a los adenomas hipofisarios dentro de distintas categorías.

La clasificación actual, se ha visto favorecido por el empleo de pruebas endocrinológicas, así como, el mejor conocimiento de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, y alteraciones endocrinológicas; ésta última se basa predominantemente en métodos bioquímicos evaluados por medio de cuantificación de hormonas séricas por radioinmunoensayo.¹³

En la actualidad, existe cierta tendencia a efectuar un análisis histológico completo de estas lesiones, y enfatiza la importancia de distinguir en estos tumores con marcadores tumorales (TP), análisis ultraestructural, microscopía inmunoelectrónica y morfometría.¹⁶

Aplicando sólo algunos de estos criterios, se expone en este trabajo, la experiencia en el Hosp. Central Sur de Concentración Nacional, PEMEX., durante siete años (1984-1990), en relación a los pacientes con Adenoma Hipofisario, cifra que es similar a la que reporta la literatura mundial: (5-10% Dóniach, 1977.; igual que Kernohan y Sayre; 10-20% Kovacs, 1986.; mientras que Scheitlahuer, 1984 reporta hasta 25%, en el material quirúrgico de tumores intracraneales). En nuestra casuística, no hubo casos provenientes de autopsia. Ver cuadro No. 11.

Analizando las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio (17), se encontró que no existe predominio de presentación de dicha lesión en cuanto al sexo, esto ocurre en igual forma en las series reportadas. La edad de presentación según Barbosa¹⁷ va de 2 a 84 años, mientras que Venkata¹⁴ coincide con la casuística.; en el presente estudio no existieron casos de adenomas en edad pediátrica, así nuestros valores variaron de 20 a 68 años (con una media de 44 años), mostrando dos picos de incidencia máxima, hacia la 5a. y 6a. décadas de la vida; igual como lo refiere los estudios de Kovacs, en relación a su población adulta.

CUADRO No. 14 ADENOMAS HIPOFISIARIOS.

Correlación integral: síndrome clínico, laboratorio, morfológico, IP.

No.	ADENOMA (IP)	SIND. CLINICO	LABORATORIO (RTA)	MORFOLOGICO	CORRELACION SI NO
1	HS	Acromegalia	Ph, HFE, HS	Crom/sin	+
2	Ph	Quiasm.+A-G	Ph, HT	Crom/sol	+
3	Ph	Quiasm.	Ph, Test.	Bas/dif	+
4	Ph	Quiasm.+Alt.Sex.	Ph, HL	Crom/pap	+
5	Ph	Amen.-Galact.	Ph	Crom/pap	+
6	No Func.	-----	-----	Crom/pap	+
7	Ph	Quiasm	Ph, HFE	Crom/pap	+
8	Ph	Quiasm	Ph, HT	Crom/mixto	+
9	No Func.	Acromegalia	Normal	Eos/sol	x
10	Ph	Quiasm.+A-G	Ph, HFE, HL	Crom/pap	+
11	No func.	Quiasm.+Gal.	Ph.	Crom/dif	x
12	HT	Quiasm.+Amen	HT	Crom/dif	
13	Ph	Quiasm	Normal	Crom/dif	+
14	No func.	Quiasm	Normal	Crom/pap	+
15	HS	Acromegalia	HS	Crom/sol	+
16	No func.	Quiasm.+Amen	Normal	Crom/mixto	x
17	HS	Quiasm	Normal	Crom/sol	x

El tiempo transcurrido desde el inicio de la sintomatología hasta el ingreso al hospital y diagnóstico del tumor, fué variable para cada caso, desde 4 semanas hasta 15 años.

En cuanto a la actividad o inactividad de los adenomas hipofisarios; se refiere según la literatura mundial a que predominan los de tipo "activo" (lo que depende de la sobreproducción hormonal, que puede estar acompañado o no de síntomas de compresión local. Se evalúa por el síndrome clínico y las determinaciones hormonales. Si nada más hay manifestaciones locales, debe -- considerarse "no funcionante" clínicamente, independientemente de los resultados de inmunoperoxidasa). Se menciona que los de tipo "activo conforman el 43.5% al 56.5%, en nuestro estudio la mayor parte de los casos correspondieron a este tipo.¹⁶

Según la publicación de Horvath y cols.², refiere que el 60% de los pacientes con adenomas hipofisarios cursan con signos y/o síntomas, en nuestra serie existió manifestación clínica en el 94.16% de los casos estudiados, por uno o varios signos y/o síntomas.

Los autores señalan que los síndromes clínicos están en -- relación al tipo de tumor (producción hormonal).² En nuestra serie el síndrome más frecuente es el Quiasmático (manifestado por -- atrofia óptica, hemianopsia uni o bilateral; con posibilidad de tener silla turca normal, o displuitarismo), todo esto como -- consecuencia de la compresión tumoral a estructuras vecinas.,; esto se presentó en 12 pacientes (70.58%); de los cuales 12 se manifestaron en forma pura (en relación directa al tamaño del tumor) y en los otros 6 casos, asociado a otro síndrome como son: amenorrea-galactorrea (2 casos), amenorrea (2 casos) y galactorrea (1); alteraciones de la función sexual (1).

El síndrome de acromegalia, directamente relacionado al aumento de producción de hormona de crecimiento, y manifestado por alargamiento de las partes acrales corporales (manos, pies, y mandíbula predominantemente); al mismo tiempo hay crecimiento de la silla turca, y los síntomas que pueden ocurrir: dolor de cabeza, debilidad, fatiga, astenia, alteraciones visuales, alteraciones cardíacas, hipertensión; de éstos, algunos signos o síntomas se presentaron en tres pacientes,

El síndrome amenorrea-galactorrea, sólo ocurrió en 1 pac.

En esta serie, no hubo casos: Sínd. Cushing, Nelson, hipertiroidismo, gigantismo, o presencia de adenoma como parte de neoplasia endocrina múltiple tipo I.

Los estudios con imagen, demostraron que todos los casos correspondieron a macroadenomas. Según la clasificación de Hardy, la gradificación de nuestros casos: 2 pac. grado II, 8 pac. grado III, 2 pac. grado IV, sin tener relación con edad o sexo.

Cuatro de los pacientes no se sabe el tipo de lesión, en el expediente clínico se mencionan como "grandes tumores". Un paciente no tuvo estudio.

Si se comparan nuestros resultados, con la casuística de Kovacs,¹⁶ en una de sus series en donde analiza a 20 pacientes, tiene una distribución de 8 casos para grado II, 5 casos para grado III, 5 casos para grado IV, en 2 casos se desconoció este dato. Mientras en la serie de Nelson, donde evalúa a 3 000 pacientes, indica que los tumores estudiados predominan en grados I y II, y en menor frecuencia los III y IV.¹⁴

El estudio de laboratorio tiene la intención de determinar específicamente las hormonas producidas por el tumor por medio de la técnica de radioinmunoensayo; dicha prueba se efectuó en 15 pacientes, en ocasiones de acuerdo al cuadro clínico que presentó el paciente, mientras que en otras ocasiones se aplicó un amplio panel. Así se encontró alteración de los valores estudiados en 11 pacientes (desde mínimo hasta máximos), de acuerdo al caso y hormona estudiada. La hormona más frecuentemente anormal, fue la prolactina en 9 individuos, los valores detectados entre 20 a 200 ng/ml.; tres pacientes con anomalía de hormona tirotrópica, los valores 37.9 mUI*ml., en tres pacientes se detectó elevación de hormona foliculoestimulante, las cifras desde 37.8 a 42.8 ng/ml; sólo un paciente con alteración de testosterona, 10.6 ng/ml.

Todas estas determinaciones se practicaron pretretamiento.

Estudio anatomopatológico. La histología comprendió: el estudio de la morfología por el método clásico y común con H y E, el patrón de crecimiento más frecuente fue: sólido, seguido del sinusoidal, papilar y finalmente mixto.

Otras características incluyeron: valoración de atipia en - dos casos, no mitosis, áreas de calcificación distrófica, hemorragia de leve a moderada, proliferación vascular (no relacionada a prolactinomas) áreas de colagenización, fibrosis (2as y 3as re-secciones), áreas de necrosis o degeneración quística, el amiloido sólo se detectó en dos pacientes (unicos, que se practicó rojo congo).

Según Kovacs y cols.², de acuerdo a la afinidad tintorial de las células tumorales, el que predomina es el cromófilo, igual que ocurrió en nuestra serie, sin embargo como ya se señaló previamente esta caracterización no tiene importancia.

En la serie de Barbosa,¹⁷ se determina que la histoquímica es positiva en el 65.3 a 86.3% de los casos. Similar a los resultados que obtuvimos. En esta serie se presentan 17 pacientes, determinándose 8 adenomas productores de prolactina, 3 de hormona de crecimiento, uno tirotrópico, y 5 casos no productores. Ver Cuadro 15.

En este aspecto, nuestros resultados también concuerdan con los reportes de la literatura mundial, mas no muy de acuerdo a lo que se ha estudiado en México.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CUADRO No. 15 ADENOMAS HIPOFISIARIOS

TECNICA DE INMUNOPEROXIDASA.

ESTUDIO HCS CN, PEMEX

SENSIBILIDAD: 75%

ESPECIFICIDAD 100%

EXACTITUD PREDICTIVA POSITIVA 100%

EXACTITUD PREDICTIVA NEGATIVA 62.5%

Finalmente haciendo una correlación e integrando: síndrome clínico, laboratorio (RIA) y/o radiodiagnóstico (TAC) y examen histológico del tumor.

En 8 adenomas productores de prolactina (IP), siete pacientes correlacionó con el cuadro clínico, así como la determinación hormonal sérica (RIA). El otro caso, de este grupo, y que no correlacionó, correspondió a un paciente con síndrome quiasmático, no mostró alteraciones en las pruebas de laboratorio, y además tuvo la característica de ser adenoma basófilo.

En cuanto a los adenomas productores de hormona de crecimiento, los tres pacientes mostraron acromegalia, y otros síntomas, en dos de ellos la hormona sérica correspondiente estuvo elevada (RIA), y en el tercer paciente la determinación fue normal.

El adenoma tiroideo, se presentó en un paciente sin datos clínicos de hipertiroidismo, cursó con síndrome amenorrea galactorrea, la cuantificación de la hormona en sangre por RIA estuvo elevada.

En los 5 casos restantes, etiquetados como adenomas no "productores, sólo un caso se manifestó sin síndrome característico o atribuible a adenoma hipofisario, el resto de los pacientes -- mostraron alguno de los ya descritos, las anomalías observadas - en los exámenes de laboratorio concordaron con la sintomatología

Así se establece una correlación adecuada, global en 12 pacientes, (2 o más parámetros) que corresponde al 63.52%. Se estableció una mala correlación en 5 pacientes (por no haber relación en los parámetros evaluados, que constituyen el 36.48%. Cuadro 16. El tratamiento en todos los pacientes fue quirúrgico, siendo de una a múltiples intervenciones quirúrgicas en cada paciente; la vía de acceso más usada fue la transesfenoidal, las complicaciones fueron mínimas, y buena evolución general.

El tratamiento médico se aplicó en 5 pacientes, y la radioterapia en dos, los pacientes mostraron notable mejoría en los síntomas y/o disminución del tamaño del tumor.

La supervivida, se estableció en 12 pacientes, que están vivos hacia 1990, 4 pacientes determinados como "extraviados" (última nota 1985-1988, según el caso, y vivos hasta esa fecha), un paciente que murió al mes de ingresar al hospital.

CUADRO No. 15. ADENOMAS HIPOFISIARIOS.
CORRELACIONES

	SI	NO
INMUNOHISTOQUIMICA (17 casos) CARACTERISTICA AFINIDAD TINTO- RIAL CITOPLASMICA.	84.12%	15.88%
INMUNOHISTOQUIMICA (17 casos) SINDROME CLINICO	82.35%	17.55%
INMUNOHISTOQUIMICA (16 casos) LABORATORIO (RIA)	81.87%	18.13%
SINDROME CLINICO (16 casos) LABORATORIO (RIA)	62.5%	37.5%
SINDROME CLINICO (16 casos) RADIOLOGICO	100%	0%

ADENOMAS HIPOFISIARIOS

CONCLUSIONES. I

1. LOS ADENOMAS HIPOFISIARIOS REPRESENTAN EL 10.98%, DE TUMORES INTRACRANEANOS.
 2. INCIDENCIA MÁXIMA DE OCURRENCIA: 5a. y 6a. DECADAS.
 3. NO PREDOMINIO POR SEXO.
 4. TIEMPO DE EVOLUCION (INICIO SX. HASTA DX), 4 SEM. A 15 AÑOS.
 5. SINDROME CLINICO PREDOMINANTE: QUIASMATICO (PURO O ASOCIADO A OTRO).
OTROS: ACROMEGALIA, AMEN. GALACT., ETC.
 6. DX. CLINICO DE ADENOMA HIPOFISIARIO 93.52%.
 7. DX. RADIOLOGICO: 100%.
-

ADENOMAS HIPOFISIARIOS

CONCLUSIONES. II

8. LABORATORIO: PERFIL HORMONAL (RIA), ALTERACIÓN 68.75%
CORRELACION C.C. 62.5%.
 9. ADENOMAS CROMOFOBOS 89.45%, Y TODOS ELLOS CORRELACIONAN CON LA DETERMINACION IP. NO CORRELACIONARON 2 CASOS.
 10. LA TECNICA DE IP. FUE POSITIVA EN 63.52%.
SENSIBILIDAD: 75%; ESPECIFICIDAD 100%.
 11. CORRELACION: C.C., LAB., IP. SE ESTABLECIO EN 12 PAC.
(63.52%).
 12. TX. QUIRURGICO 100% DE LOS CASOS: 52.7% EXTIRPACION -
TOTAL, 47.3% PARCIAL.
 13. SOBREVIDA A 7 AÑOS: 70.5%, MORTALIDAD 6%.
 14. NUESTROS RESULTADOS CONCUERDAN CON LOS REPORTES MUNDIALES. VER CUADRO 16.
-

CUADRO No. 16 ADENOMAS HIPOFISIARIOS

¹FRECUENCIA DE ADENOMAS (TIPOS) Y COMPARACION CON OTRAS SERIES.

TIPO DE ADENOMA TP	HCS CN (17)	BARBOSA ¹⁷ (167)	GIROD ¹⁵ (278)	KOVACS ² (1043)	KOVACS ¹⁶ (347)	Mc. NICOL ¹⁸	NELSON ¹⁴ (609)
PROLACTINA	41.7 ¹¹	29.3	26.6	27.23	30.2	30.5	28.9
SOMATOTROPO	23.5	13.1	27.7	13.99	19.6	17	3.3
MULTIHORMONAL		34.2	6.8	8.9	6.8	4.5	12
ADRENOCORTICOTROPO		4.8	12.3	14.6	15.3	14	14.4
TIROTROPO	5.8	0.4	0.4	10	0.3	1	0.5
NO FUNCIONAL	29.4	18.2	24.8	26.3		17	24.9
GONADOTROFO			0.4	67	1.2	2.5	16
ACIDOFILO DE CE- LULAS MADRES				23	4.6	3.5	
INDIFERENCIADO ONCOCYTOMA Y (NO)					21.9	6	
INCLASIFICADO						2.5	
MAMOSOMATOTROPO				15		1.5	

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

- 1.- Kovacs, K.: *The morphology of abnormal lactotrophs in Mena, F y Valverde, C; Prolactin secretion.* Academic Press, 1984 pp 353-67.
- 2.- Kovacs, K., Horvath, E. *Tumors of the pituitary gland.* En: *Atlas of tumor Pathology, Fascicle XXI, 2nd series,* pp 1-264 Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1986.
- 3.- Horvath E.: *Pituitary hyperplasia.* *Path Res Pract* 1988, 183: 623-25.
- 4.- Piopo, E.P., Scheithauer, B.W., et al.: *Combined thyrotrop and lactotroph hyperplasia simulating prolactin secreting - pituitary "adenoma" in longstanding primary hypothyroidism,* *Surg Neurol* 1988, 29: 218-26.
- 5.- Larraza, O. Valverde, C. Fanganel, G y Velasco, F.: *Morphofunctional analysis of hormonal secretion in pituitary neoplasia.* En: *Mena, F y Valverde, C: prolactin Secretion.* Academic Press pp 371-92, 1984.
- 6.- Martínez, A.J.: *The pathology of non-functional pituitary adenomas.* *Path Res Pract* 1988, 183: 613-16.
- 7.- Larraza, O., Valverde, F. y Fanganel, G.: *Correlación hormonal, ultraestructural e inmunohistoquímica en tumores hipofisarios productores de somatotropina.* En: *Valverde, C. Fanganel, G. y Mena, F.: Nuevos conceptos sobre Fisiología y Patología Hipofisario-hipofisario.* pp 243-58, CONACYT, México, 1981.
- 8.- Kovacs, K.: *Pathology of growth hormone excess.* *Path Res -- Pract* 1988, 183: 565-68.
- 9.- Uei, Y.: *Immunohistological study of Crooke's cell.* *Path Res Pract* 1988, 183: 636-37.
- 10.- Scheithauer, B.W., Randall, R.V., Laws, E.R., et al.: *Prolactin cell carcinoma of the pituitary.* *Cancer*, 1985, 55: 598-604.
- 11.- Voigt, C. Saeger, W., Gerich, Ch. y Lidecke, D.K.: *Amyloid Pituitary Adenomas,* *Path Res Pract* 1988, 183: 555-57.
- 12.- Landolt, A.M., y Heitz, P.U.: *Diferentiation of two types of amyloid occurring in pituitary adenomas.* *Path Res Pract* 1988, 183: 552-54.

- 13.- Bilbao, J.M., Horvath, E., Hudson, A.R. and Kovacs K: Pituitary adenomas producing amyloid-like substance. Arch Pathol 1975, 99: 411-15.
- 14.- Odeel, W.D., Nelson, D.H., Pituitary tumors. Edit. Futura publishing company, Inc. New York 1984, pp. 1-313.
- 15.- Mena F., Valverde R.C., Prolactin secretion a multidisciplinary approach. Edit. Academic Press, Inc. E.E. U.U. 1984, pp. 1-427.
- 16.- Kovacs, K., Horvath, E.: Pathology of pituitary tumors.: Endocrinology and metabolism clinics Vol 16 (3) Sept. 1987 529-551
- 17.- Barbosa, C.L., Antunes, A.C.: Adenomas da hipofise.: Arq. Neuro-Psiquiat (Sao Paulo), 47 (3), 308-312, 1989.
- 18.- Mc.Nicol, A.M.: Pituitary adenomas.: Histopathology 1987, 11, 995-1011.
- 19.- Challa, V.R., Marshall R.B, et al.: Pathobiologic study of pituitary tumors.: Human Pathol 16: 873-884, 1985.