

11232
10
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA
Y NEUROCIRUGIA

**CAMBIOS ESTRUCTURALES EN PROLACTINOMAS
TRATADOS CON BROMOCRIPTINA**

Laura Lator



T E S I S

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA
DIRECCION GENERAL DE ENSEÑANZA
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
NEUROCIRUJANO
P R E S E N T A :

DR. LEOPOLDO HERRERA GOMEZ

DIRECTORES DE TESIS

DRA. FERNANDA TEXEIRA

DR. ALFREDO GOMEZ AVIÑA



FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1991



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

INTRODUCCION.....	1
ANATOMIA.....	3
HISTOLOGIA.....	10
HORMONAS.....	17
TUMORES HIPOFISIARIOS.....	31
BROMOCRIPTINA.....	44
INVESTIGACION CLINICA.....	57
RESULTADOS.....	71
DISCUSION.....	72
CONCLUSIONES.....	74
BIBLIOGRAFIA.....	76

T A B L A S.

* PERFIL HORMONAL.....	18
* FACTORES QUE INFLUYEN EN LA_ SECRESION DE PROLACTINA	30
* CLASIFICACION DE LESIONES_ SELARES Y PARASELARES.....	32
* CLASIFICACION DE ADENOMAS_ SEGUN CITOGENESIS.....	33
* CLASIFICACION RADIOLOGICA_ DE ADENOMAS DE HIPOFISIS.....	51
* ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN E- HISTOPATOLOGICOS.....	70

CAMBIOS ANATOMICOS Y QUIRURGICOS EN PROLACTINOMAS

TRATADOS CON BROMOCRIPTINA

INTRODUCCION

Esta tesis está basada en investigaciones realizadas en otras instituciones neuroquirúrgicas mundiales, y en la cual tratamos de ampliar y aplicar a las necesidades de nuestro medio a partir de la demostración de este estudio:

Los macroprolactinomas con sintomatología neurológica pueden tratarse en forma coadyuvante con bromocriptina y posteriormente con exéresis quirúrgica . Este manejo deberá realizarse seis semanas previas a la cirugía para evitar la fibrosis tumoral.

Antes de exponer los métodos y resultados de esta investigación histopatológica y neuroquirúrgica se hace un repaso de los fundamentos anatómicos, fisiológicos, así como neuroquirúrgicos tradicionalmente utilizados.

Existen tres sistemas diferentes que emergen del sistema nervioso:

Dos son de tipo neural (Los sistemas eferentes visceral y somático) el tercer sistema es humoral (El sistema neuroendócrino).

El sistema neuroendócrino utiliza a la glándula hipófisis para regular la función de órganos como el riñón, útero y glándula mamaria. Regulando además la función de otras glándulas como la tiroidea, adrenales y gónadas.

Es a través de la hipófisis, de como al cerebro controla el crecimiento del organismo, mantiene la homeostasis interna, regula el metabolismo y asegurando la reproducción.

La glándula pituitaria, también denominada hipófisis (Del Griego: Hipo; abajo y fisis: crecimiento o desarrollo) y que está compuesta por tejido glandular y neural , siendo además subdividida en parte anterior o adenohipófisis y parte posterior o neurohipófisis.

La adenohipófisis se deriva de la porción anterior del intestino primitivo denominado el estomodeo, del cual emigra un divertículo en dirección craneal, para terminar uniéndose a otro divertículo derivado del diencéfalo.

Las células de la adenohipófisis tienen la capacidad de ser precursora de aminas, así como de descarboxilación, por lo que se han considerado parte del sistema APUD. Dichas células se creyeron derivadas de las crestas neurales, por lo que algunos autores sugieren que parte de la adenohipófisis sea derivado neuroectodérmico.

ANATOMIA

La hipófisis es un apéndice cerebral pendiente del infundíbulo y del tallo hipofisiario, en comunicación con los centros vegetativos del III ventrículo. Se encuentra alojada en una cavidad ósea, la silla turca, que forma parte del esfenoideas en el piso medio de la base de cráneo. Se halla delimitada hacia adelante por el canal óptico y el tubérculo hipofisiario, y por detrás por la lámina cuadrilátera del esfenoideas con sus apófisis clinoides correspondientes.

La duramadre cierra esta fosa formando el techo y las caras laterales. Después de insertada la tienda del cerebelo en las apófisis clinoides posteriores y en el borde superior de la lámina cuadrilátera se prolonga hacia adelante para fijarse en el borde posterior de el canal óptico constituyendo la tienda de la hipófisis. Esta es gruesa en la periferia, donde aloja al seno coronario, y perfora en su centro para dar lugar al tallo hipofisiario. Lateralmente, a partir de las caras laterales del cuerpo del esfenoideas, la duramadre, que forma la pared interna del seno cavernoso, se reúne con la tienda de la hipófisis y forma la pared del compartimiento hipofisiario. Dentro de esta cavidad queda entonces, la hipófisis, situada por delante de los tubérculos mamilares y por detrás del quiasma óptico.

La glándula tiene en conjunto seis caras; la anterior en relación con la parte posterior del seno esfenoidal y a través de ella con el trasfondo de las fosas nasales; la cara posterior se relaciona con la lámina cuadrilátera y por intermedio de esta con la parte superior de la cara rostral del puente. La cara inferior se halla en relación con el piso de la silla turca y por intermedio de la lámina ósea con los senos medianos y la mayor parte del cuerpo del esfenoideas.

A veces se encuentra en esta cara un conducto que va a desembocar en la pared superior de la faringe y que se denomina conducto craneofaríngeo de Laudert o conducto hipofisiario de Calori. Siendo un vestigio del conducto embrionario por donde ha emigrado la bolsa de Rathke. La cara superior se relaciona mediante la tienda de la hipófisis con la cara basal del cerebro, teniendo por delante al quiasma óptico, por atrás a los cuerpos mamilares y a los lados a las cintillas olfatorias. Por atrás, y correspondiendo al borde superior de la lámina cuadrilátera, se encuentran las arterias cerebrales posteriores y a los lados las carótidas internas. Las caras laterales están en relación con la pared interna del seno cavernoso en cuyo conducto corre la carótida interna y los nervios III, IV, la primera rama del V, y el VI.

La hipófisis tiene forma ovoide, midiendo aproximadamente 1.5 cms en el plano transversal, 1 cm en el plano sagital y 0.5 cms a 0.75 cms de espesor, y un peso de 500 miligramos. Su volumen aumenta durante el embarazo.

En un corte sagital puede comprobarse que la hipófisis está constituida de dos lóbulos, uno anterior y otro posterior, separados por una hendidura dirigida hacia abajo y atrás desde la inserción del tallo hipofisiario. El cuerpo principal de la glándula recibe el nombre de pars anterior; una proyección de esta, la pars tuberalis se extiende hacia arriba siguiendo la parte anterior y lateral del tallo hipofisiario. Una banda estrecha de tejido glandular que se halla en la parte posterior de la hendidura constituye la pars intermedia; el resto de la glándula se denomina pars posterior o pars nerviosa.

La pars anterior, la tuberalis, y la intermedia tienen estructura microscópica típica de glándula secretoria de tipo endócrino, pero la pars nerviosa es más parecida al tejido nervioso que el glandular.

La pars posterior se desarrolla a partir de una excrecencia de la base del encéfalo. El resto de la glándula proviene de una superficie epitelial como otras glándulas endócrinas.

La parte anterior de la boca proviene de una invaginación del ectodermo que producirá la fosa bucal. En etapa muy precoz del desarrollo embrionario, antes de que se hallan formado los huesos del cráneo, el revestimiento ectodérmico del techo de la fosa bucal se encuentra muy cercano del piso del encéfalo en desarrollo (que en esta época tiene forma tubular) y pronto entra en contacto con él. Esta tiene conexión y se rompe cuando el mesénquima proliferativa y separa gradualmente al encéfalo de la boca. En consecuencia la separación gradual entre encéfalo y boca da lugar a que este revestimiento de la cavidad oral y el piso del encéfalo constituya estructuras infundibulares con los vértices en contacto. La parte cónica del techo de la fosa bucal que se dirige hacia el encéfalo se denomina bolsa de Rathke. Al final de el segundo mes de la vida fetal esta bolsa se separa del entodermo bucal y pasa a constituir un islote epitelial hueco rodeado de mesénquima por todas partes excepto en la parte más alta, donde un cordón lo une con la excrecencia que desde el piso del encéfalo se dirige hacia abajo. El cuerpo principal de este islote se aplanan y rodea de superficie anterior del crecimiento proveniente del encéfalo. La pared anterior del islote hueco aumenta de espesor considerablemente por la proliferación de sus células, así se transforma en la parte anterior de la hipófisis y su prolongación hacia arriba da lugar a la pars tuberalis. La pared posterior de el islote constituye la pars intermedia y la cavidad entre ambas se aplanan para formar la hendidura que separa los dos lóbulos. La excrecencia que parte del encéfalo pasa a constituir la pars nervosa o posterior de la glándula.

La porción de la hipófisis que se desarrolla del epitelio faríngeo se denomina adenohipófisis y la que proviene del encéfalo, neurohipófisis.

La adenohipófisis tiene una función endócrina efectiva y es el sitio del cual se liberan todas las hormonas hipofisiarias conocidas cuyos vasos drenan a la circulación sistémica. La parte proximal de la adenohipófisis es la pars tuberalis y la distal es la pars distalis; que secretan las siguientes hormonas: somatotrofina, prolactinocorticotrofina, tirotrofina, estimulante de las células intersticiales e intermedia o estimulante de los melanocitos (que es secretada por la pars intermedia).

La neurohipófisis o hipófisis proximal no tiene función endócrina conocida sobre otros órganos del cuerpo y a partir de ella se liberan, aunque no se secretan, la hormona antidiurética y la oxitocina.

Configuración del Quiasma óptico y del tuberculo selar:

La relación de el quiasma óptico y la silla turca es muy importante, sobre todo en caso de que la hipófisis sea expuesta a través de un abordaje subfrontal. Normalmente el quiasma óptico se encuentra cubriendo el diafragma de la silla, el quiasma prefijado cubre el tuberculo selar, y los quiasmas postfijados se encuentran situados sobre el dorso de la silla. Aproximadamente el 70% de los casos el quiasma se encuentra en posición normal. Y el 30% remanente pueden ser prefijados o postfijados. Un tuberculo selar prominente, puede restringir el acceso a la silla en presencia de un quiasma óptico normal.

El conocimiento de las relaciones entre la arteria carótida interna, el nervio óptico, y las apófisis clinoides anteriores es muy importante en el abordaje quirúrgico a la región selar y paraselar. La arteria carótida interna y el nervio óptico se encuentran medialmente, en relación a la clinoides anterior. El nervio óptico sigue en un curso posteromedial, y proximal al quiasma óptico, la carótida interna posteromedial en sus cercanías a la bifurcación de cerebral anterior y cerebral media.

El nervio óptico penetra en forma proximal al canal óptico, encontrando se cubierto por una vaina de duramadre, la cual se refleja formando un proceso falciforme, extendiéndose de la apofisis clinoides anterior a la punta del nervio óptico, en su porción más superior.

La compresión de el nervio óptico sobre el borde libre de el proceso falciforme puede dañarlo ocasionando pérdida de la visión. La longitud de el canal óptico es de aproximadamente 5 milímetros siendo su configuración de forma cónica, haciéndose más estrecho al terminar en la órbita. La arteria oftálmica se localiza inferolateral al nervio óptico.

Todos los componentes arteriales del Polígono de Willis y la carótida adyacente originan múltiples ramas perforantes, que pueden extenderse sobre los tumores selares y supraselares.

La porción supraclinoidea de la carótida interna, junto con las arterias comunicantes posteriores y las coroideas anteriores también pueden dar ramas, de tipo perforante, incluyendo a las arterias hipofisarias superiores cuyas ramas pasan sobre el quiasma óptico, hipotálamo anterior y terminan en la sustancia perforada anterior. Las largas ramas perforantes originadas de la parte posterior de el polígono de Willis son las arterias tálamo-perforantes y las arterias coroideas medias posteriores y cuyas pequeñas ramas pueden extenderse para irrigar a tumores de esta región.

La arteria cerebral anterior cursa sobre la superficie superior del quiasma óptico. La unión de la arteria comunicante anterior (ACoA) con la unión de los segmentos A1 derecho e izquierdo, se localizan generalmente en la superior del quiasma óptico. En algunos casos el desplazamiento del quiasma y las arterias pueden regular con pérdida de la visión por compresión tumoral.

La arteria recurrente de Heubner originándose de la arteria cerebral anterior, recorre la parte superior del quiasma, cursa rostralmente a la arteria cerebral anterior siendo observada cuando se retrae el lóbulo frontal.

Seno esfenooidal

El seno esfenooidal es objeto de considerables variaciones en relación a tamaño, forma y grado de neumatización. En el nacimiento se presenta como pequeñas cavidades, y que se van desarrollando hasta después de la pubertad, pudiéndose extenderse hasta el área preselar.

En un estudio realizado se encontró que el seno esfenooidal preselar tuvo un 24% en tanto que el tipo selar se encontró en un 75%, siendo el menos frecuente el de tipo conchal. La arteria carótida interna frecuentemente produce prominencias serpinginosas en la pared y sobre el margen anterior de la silla. Removiendo la mucosa del seno y el hueso de la pared lateral, se puede exponer la superficie medial del seno cavernoso y canal óptico. Al abrir la duramadre se expone la carótida interna, así como el nervio óptico y la primera rama del trigémino. El nervio abductor (VI), se localiza entre la porción lateral de la carótida interna intracavernosa y la porción medial del nervio oftálmico (VI). La ausencia de la protección ósea de la pared del seno puede explicar en algunos casos, la lesión de nervios craneales o de lesión de carótida internadurante la cirugía transesfenooidal.

El tipo más común de seno esfenooidal tiene múltiples pequeñas cavidades, separadas por pequeños septos dirigidos en todas direcciones.

ESTRUCTURA MICROSCOPICA

Al corte las células glandulares de la adenohipófisis se observan dispuestas en grupos irregulares bastante gruesos que se ramifican y se entrelazan. Los grupos de células se apoyan en fibras reticulares delgadas y entre ellos hay vasos sanguíneos de mayor calibre que los capilares, revestidos de reticuloendotelio, más que de endotelio ordinario. Por este motivo suelen denominarse sinusoides y no capilares. Los sinusoides están rodeados por tejido conectivo más firme que el que sostiene a las células glandulares.

Según las propiedades tintoriales, éstas células glandulares se clasifican en cromófobas y cromófilas, y cuyo número es aproximadamente igual.

Las células cromófobas tienden a reunirse en las partes centrales y las cromófilas en la periferia, de manera que colindan con los sinusoides.

Los bordes celulares de los elementos cromófobos no son tan netos como los cromófilos y las células cromófobas típicas son mucho más pequeñas que las cromófilas típicas.

El citoplasma de las tres cuartas partes de las células cromófilas es acidófilo y el del resto es basófilo. Las células basófilas tienden a ser más numerosas en la periferia de la glándula.

Todas las células cromófilas poseen un citoplasma que muestra un aparato de Golgi bien desarrollado, abundante ácido ribonucleico que es indicativo de un índice rápido de síntesis proteica y de secreción, y lo más característico, que son los granulos de secreción. Estos están compuestos principalmente por proteínas y son el producto secretor de la célula esperando ser descargado por el borde celular, están rodeados por una membrana lisa visible en el microscopio electrónico y que es más densa que el contenido.

Los granulos constituyen una forma de almacenar la secreción y el vehículo para transportarla al borde celular y descargarla allí. Contienen hormonas y otras sustancias. Cada hormona de la adenohipófisis se forma de un tipo diferente de célula.

Tipos Celulares

Somatotrofo: Célula acidófila ordinaria que constituye una gran proporción de la población celular total de la pars distalis. Contiene granulos que se aprecian fácilmente en el microscopio de luz y miden más de una micra. Son las más numerosas de las cromófilas superadas solo por las pequeñas cromóforas. Se encuentran en las regiones posterolaterales, son muy resistentes a la autólisis, postmortem y a la fijación inadecuada. Se ha demostrado la somatotrofina en ellos mediante anticuerpos marcados fluorescentes. Con la tinción de Mallory modificada por Grossman se tiñen color naranja.

Lactotrofo: Célula acidófila distribuida en las partes laterales e inferiores de la glándula. Durante la gravidez, las células de este tipo se hacen más granulares y abundantes, formando grupos casi exclusivamente constituidos por ellas sin otros tipos mezclados. Son escasas en las personas no embarazadas. Se piensa que las cromóforas se activan durante el embarazo para transformarse en lactótrofos. Con el método de Romis se tiñen de color naranja.

Tirotrofo: Este tipo celular varía mucho en forma y tamaño; las células más grandes son característicamente irregulares y de perímetro angular; En los sujetos jóvenes esta tendencia es menos marcada. Los tirotrofos se tiñen fuertemente, sobre todo aquellos que se encuentran en los bordes anterolaterales de la glándula. Los granulos de los tirotrofos están irregularmen

te distribuidos en el citoplasma y tienden a concentrarse en los bordes celulares. Contienen a veces cuerpos de lipoglicoproteínas que aparecen como vacuolas.

Corticotrofo: Las células de este tipo se encuentran muy cercanas entre sí y su contenido vacuolar es variable. Se encuentran formando acinos compuestos enteramente por este tipo celular o con otras incluídas, rodeado a una pequeña porción de coloide PAS positivo.

En la zona intermedia solo hay células de este tipo junto con los melanotrofos y glándulas tubulares. El granulo del corticotrofo es débilmente positivo al PAS positivo y tiene poca afinidad por las tinciones ácidas, con el método de Mallory los granulos se tiñen de color púrpura débil.

Conadotrofos: Las células de este tipo son siempre redondas u ovales y usualmente pequeñas, contienen granulos que le dan un aspecto difuso al citoplasma y granulos grandes agrupados alrededor del núcleo y el aparato de Golgi, siendo más oscuros ó hasta negros que le dan a la célula su apariencia característica. Se tiñen de color azul.

Melanotrofo: Son las más numerosas de las basófilas y las más evidentes. Son de tamaño y forma variable y las más grandes e irregulares contienen hasta dos núcleos. Tienen frecuentemente cuerpos de lipoglicoproteínas complejas que aparecen como vacuolas dentro de el citoplasma; aumentan estas estructuras con la edad. Pueden "invadir" el lóbulo neural de la hipófisis. Se tiñen fuertemente por la reacción de PAS y de azul de hematoxilina.

Parte Tuberalis: Es la porción proximal de la adenohipófisis. Está constituida por una capa de tejido celular que recubre el tallo hipofisario y se disemina sobre la superficie de la eminencia media.

Es una estructura muy vascularizada íntimamente adherida a la neurohipófisis. Algunas células de la pars tubularis penetran al tejido neural.

Están compuestas casi totalmente por células grandes sin gránulos y muy ricas en mitocondrias, de lo que se puede suponer un metabolismo activo cuya naturaleza se desconoce. Entre estas células pueden haber un pequeño número de basófilas.

Neurohipófisis: Está constituida por unas células llamadas pituiticos que se consideran células de neuroglia, aunque son diferentes a la neuroglia cerebral. Hay dos tipos de pituiticos: fibrosos y protoplasmáticos. Los fibrosos tienen un cuerpo celular pobre en protoplasma, con núcleos oblongos, redondos u ovales con cantidad variable en cromatina, poseen largas prolongaciones no muy largas que terminan midiendo hasta 10 micras. Los pituiticos protoplasmáticos son de tamaño y forma variable, polimorfos, comparativamente ricos en protoplasma con núcleos redondos u ovales, con terminaciones cortas que terminan al igual que los fibrosos, en el tejido conectivo, o en los vasos sanguíneos. Se cree que su función es el aislamiento de los principios biológicamente activos del lóbulo posterior y su descarga a los vasos sanguíneos.

Además de estas células hay una "invasión" de basófilos similares a los de adenohipófisis aunque un poco más pequeños que migran por movimientos ameboides y cuya significación fisiológica se desconoce.

A partir de los núcleos supraópticos y paraventriculares de el hipotálamo se secretan los principios activos de el lóbulo posterior la oxitocina y la hormona antidiurética (ADH). Las células de ambos núcleos tienen características inequívocas de actividad secretoria sus fibras son el componente principal del tracto supraóptico y paraventricular hipofisiario, que se denomina sistema neurosecretor.

Este tracto consta de 100,000 fibras no mielinizadas que pasan por el tallo neural.

Existe el sistema tuberohipofisiario compuestas por fibras de el tracto de el mismo nombre además de las asas capilares de la eminencia media, el tallo neural y los vasos portales hipofisarios (sistema de el lóbulo anterior), este tracto se cree que proviene de diferentes núcleos hipotalámicos cuyas fibras van hacia la eminencia media por la porción caudal, mientras que las del tracto (supraóptico) hipofisiario lo hacen por la porción posterolateral. En conjunto esta constituido el tracto hipotálamo-hipofisiario.

El infundibulo tiene dos capas; una interna de fibras y una externa ó glandular. La mayoría de las fibras de el tracto hipotálamo hipofisiario va por la capa interna paralela al eje longitudinal del infundibulo formando un tracto denso. En el tallo infundibular la capa externa ha desaparecido y se ven haces de fibras apretadamente agrupados al pasar el proceso infundibular en donde las fibras se abren en abanico y el tracto termina en una malla de fibras. El proceso infundibular y el tallo neural tienen unos espacios redondos u ovalados entre las fibras nerviosas llamados "islas de Greving" compuestas por vasos. Las fibras muestran irregularidades en su calibre y ensanchamientos de diferentes tamaños. Hay unos corpusculos terminales y cuerpos argentófilos en forma de pelota equivalentes a los cuerpos de Hering, los cuales tienen material neurosecretor que se forma en cualquier parte de los núcleos supraóptico y para ventriculares. Existen varios tipos de terminación de las fibras nerviosas: a) fibras que se originan colaterales que se dividen dicotómicamente y terminan libremente en el tejido del lóbulo posterior. b) fibras que terminan en botones terminales en el borde de la pars intermedia. c) fibras que terminan en la pars intermedia.

Hay fibras simpáticas que llegan al proceso infundibular con la arteria hipofisiaria inferior y se distribuyen en los vasos sanguíneos dentro del lóbulo neural, estrechamente asociados a la pared vascular y que tienen función vasomotora.

Irrigación de la hipófisis: A partir de las arterias hipofisiarias superior e inferior, ramas de la carótida interna se irriga la hipófisis. Las arterias hipofisiarias superiores penetran en la eminencia media donde se ramifican profusamente constituyendo asas capilares (plexos primarios). Estos capilares vuelven a unirse para formar un sistema de venulas paralelas (vasos portales largos) que descienden por el tallo, penetran en la adenohipófisis y desembocan en los sinusoides que rodean a los grupos celulares de la pars anterior. Las arterias hipofisiarias anteriores riegan a un plexo capilar semejante en la porción inferior del tallo infundibular, convergen para formar los vasos portales cortos y originan un segundo lecho de sinusoides dentro de la adenohipófisis. Esta disposición vascular se denomina sistema porta hipofisiario análogo al sistema porta hepático. Una porción pequeña de el riego sanguíneo de la adenohipófisis llega de las arterias trabeculares que van también a el tallo.

El proceso infundibular esta irrigado por las arterias hipofisiarias inferiores que también nacen de la carótida interna, dan ramas al lóbulo anterior, a la porción intermedia y al lóbulo posterior.

Las ramas del lóbulo posterior toman un curso superficial en su cara posterolateral dando ramas al proceso infundibular. Otra rama va por el surco interlobular dando ramas hacia arriba y hacia abajo que se anastomosan en la parte superior formando otro círculo arterial cuyas ramas penetran al lóbulo posterior.

Dentro de la glándula estos vasos se transforman en la red capilar que ocupa completamente el lóbulo neural y alcanza la zona intermedia donde forman un plexo vascular que por colaterales se conecta el sistema hipofisiario superior.

La arteria de la trabecula se anastomasa con la rama lateral de la arteria hipofisiaria inferior del mismo lado y la del lado opuesto con la rama de la arteria del tallo infundibular inferior.

Las anastomosis se encuentran dentro de el tejido conectivo de la pars anterior o lateral del tallo infundibular inferior. La arteria de la trabecula, la arteria inferior de el tallo infundibular inferior y el segmento anastomótico, originan varias ramas rectas paralelas que irrigan el tallo infundibular inferior y forman las asas capilares apenachadas que drenan en el tejido adenohipofisiario más abajo.

Al entrar al tejido hipotalámico el calibre de el vaso se reduce abruptamente y pierde sus ramas y vaina de fibras reticulares características de estas formaciones en el infundibulo. La gran superficie vascular que resulta del relativamente ancho calibre y formarisada de los capilares y una permeabilidad diferente a la de otros vasos cerebrales fundamenta el concepto de una regulación neurohumoral de la adenohipófisis mediante la transferencia de sustancias químicas de las terminales nerviosas a las asas capilares del infundibulo. La vascularización del lóbulo neural es tan extensa como la sustancia blanca cerebral e incluso gris. Los capilares son tubos endoteliales recubiertos de una membrana basal dentro de la cual se ven delicadas fibrillas reticulares paralelas al eje longitudinal capilar.

La sangre de la red capilar del lóbulo posterior es colecta en vasos venosos que drenan al seno circular o coronario y al seno cavernoso a través de venas capilares de la hipófisis.

Hormonas Producidas por la Hipófisis:

Las hormonas de la adenohipófisis tiene más importancia por su potencialidad como agentes terapéuticos del futuro, que por cualquier lugar establecido que puedan tener como remedios en enfermedades comunes. Por su secreción regulan muchos procesos importantes del organismo; no solo son mediadores de varios trastornos en el sistema endócrino, sino también en si son sensibles a las aberraciones de las enfermedades generales. Su secreción esta netamente influida por diversas hormonas de la glándulas endócrinas periféricas, como por hormonas estimulantes e inhibidoras de origen hipotalámico. Ejercen efectos igualmente notables diversas drogas, incluyendo hormonas naturales, análogos hormonales, e inhibidores de la síntesis y acción de diversas hormonas. Hay tres sistemas endócrinos vitalmente críticos que dependen de la adenohipófisi, no solo por su actividad básica sino también por su modulación, y regulación. Sin las gonadotropinas falla todo el sistema reproductor, y en consecuencia, la capacidad de las formas superiores de vida para perpetuarse. El crecimiento y desarrollo normales son imposibles sin la hormona del crecimiento y la tirotrópina. Y estas hormonas junto con las elaboradas por la corteza suprarenal, son esenciales para el metabolismo energético es decir, la asimilación, almacenamiento y combustión de sustancias que proporcionan energía.

PERFIL HORMONAL

<i>Hormona luteinizante</i>	5 - 25 mU/ml.
<i>Hormona folículoestimulante</i>	3 - 15 mU/ml.
<i>Estrógenos (en mujeres)</i>	50 - 500 pg/ml
<i>Progesterona (en mujeres)</i>	hasta 1 ng/ml en fase folicular 4 - 5 ng/ml en fase lútea.
<i>Testosterona Sérica</i>	0.2 - 0.7 ng/ml (en mujeres)
<i>Prolactina</i>	0 - 25 ng/ml
<i>Hormona del crecimiento</i>	1 - 10 ng/ml.
<i>Cortisol</i>	50 - 250 ng/ml en la mañana descenso del 50% por la tarde.
<i>Captación de triyodotironina radioactiva</i>	0.75 - 1.25
<i>Tiroxina Sérica</i>	6.12 microgramos por %
<i>Ind. Tiroxina libre</i>	4.5 - 15
<i>Anticuerpos antitiroglobulina</i>	Negativos.
<i>Triyodotironina Sérica</i>	75 - 250 ng %
<i>Tirotrófina Sérica</i>	0.5 - 5 mU/ml.

La hipófisis anterior abunda en polipéptidos y pequeñas proteínas como era de esperarse de un órgano dedicado a la síntesis de tal cantidad de hormonas peptídicas, y por esta razón es una tarea formidable el aislamiento de compuestos puros. Algunos de estos péptidos son sin duda precursores degradados o inconclusos de las hormonas, con cualidades biológicas importantes.

El aclaramiento logrado recientemente del orden de los aminoácidos en hormonas reconocidas de adenohipófisis ha aclarado la diversidad observada en el órgano. Se comprueba la existencia de tres grupos de hormonas. Los elementos de el primer grupo; hormona del crecimiento y prolactina, muestra una notable homología de la secuencia, hecho que explica la actividad lactógena de la hormona del crecimiento. Se ha dicho que la secuencia de aminoácidos es homóloga si los correspondientes residuos de aminoácidos son idénticos o están sustituidos por aminoácidos similares. Se ha emitido que en la hipófisis de que ambas proteínas se desarrollaban a partir de la misma molécula, quizá parecida a la prolactina.

Hormona antidiurética:

Se origina en los núcleos supraóptico y paraventriculares, ya sintetizada se une en forma no covalente a las proteínas transportadora con peso molecular de 20,000. La HAD está compuesta de 9 aminoácidos en unión peptídica formando una estructura cíclica. Su principal efecto fisiológico consiste en aumentar la retención de (agua libre en el riñón). "El agua así conservada mantiene o expande el volumen de el plasma y reduce su osmolaridad, diluyendo los solutos circulantes. Los estímulos para la liberación de HAD son el aumento en la osmolaridad plasmática y la reducción de el volumen, vascular efectivo.

Con un aumento del nivel de osmolaridad plasmática en contacto con el hipotálamo anterior se produce liberación de HAD, la hormona aumentada la permeabilidad de el agua en los tubulos colectores, que sin ella son impermeables el agua y posiblemente tiene algún efecto en los tubulos contorneados distales.

Oxitocina:

Tienen una estructura muy similar a la HAD también con 9 aminoácidos. Se produce en los núcleos paraventriculares. Causa contracción en la musculatura uterina y de las células mioepiteliales de las glándulas mamarias, produciendo la liberación de leche de los ductos de la mama. Durante el parto se cree que la secreción de oxitocina pueden ser provocada por un mecanismo de retroalimentación positiva que acelera la expulsión de el producto mientras son más enérgicas las contracciones uterinas. Se distiende más el cerviz y la vagina, lo cual aumenta la liberación de oxitocina. El útero no preñado es prácticamente insensible a ella.

La adenohipófisis secreta seis hormonas:

Tirotrófina:

Estimula la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas manteniendo un tamaño y aflujo constante de la tiroides. La hipófisis contiene unos 300 microgramos de tirotrófina (TSH) almacenados.

La TSH tiene un peso molecular de 25,000 a 30,000 y es una glucoproteína que contiene el 8% de carbohidratos en forma de glucosaminas y galactosaminas. Su nivel plasmático es de 0.5 a 5mU/ml. Su vida media es de 54 minutos.

Corticotrofina:

Provoca la síntesis y secreción de cortisol y corticosterona en la corticosterona en la corteza suprarrenal. Es una cadena de péptidos no ramificada de 39 aminoácidos, con peso molecular de 4567. La hipófisis contiene 250 microgramos de ACTH (unas 50U). Secreta 8-10 microgramos diarios siguiendo un patrón nictameral: más alta la secreción a horas tempranas de la mañana. Su vida media es de 4 a 8 minutos.

Gonadotrofinas:

Hay dos principios gonadotrópicos: la hormona estimulante de el folículo (FSH) que estimula en la mujer la maduración de los folículos ováricos, y en el hombre la formación de los espermatozoides en los tubulos seminíferos. El otro es la hormona luteinizante o estimulante de las células intersticiales (ICSH) cuya liberación masiva en la mujer ocasiona la ovulación y la formación de el cuerpo amarillo, mientras que el hombre estimula síntesis y secreción de testosterona, en las células intersticiales o de Leydig, en el testículo. Ambas hormonas son glucoproteicas de peso molecular alrededor de 30,000. Sus concentraciones circulantes son FSH: 3 a 17mU/mL, y la ICSH: 5 a 25mU/mL.

Intermedia:

Produce dispersión de los granulos de melamina en los melanocitos cutáneos. Hay tres formas principales; alfa-MSH, beta-MSH y beta-glutamyl-MSH.

Se produce en la células de pars intermedia la MSH produce los cambios en la tinción de la piel, muy importantes en los anfibios para lograr mimetismo, con el medio circundante.

Se cree que la MSH ejerce una acción facilitadora en los procesos de el sistema nervioso central (SNC) y niveles altos de MSH sanguíneo puede elevar el nivel de atención al medio ambiente.

La secreción de MSH es regularmente por dos factores hipotalámicos: uno excitador y otro inhibidor. Más importante la acción de este último. Ambos factores se sintetizan en los núcleos paraventriculares a partir de un precursor común que es la oxitocina. Se piensa que el control se logra a través de fibras nerviosas provenientes de estos núcleos y que son de dos tipos: Con y sin granulos secretorios, cuyos efectos son contrarios.

Somatotrofina:

Es una proteína con peso molecular de 20500, consiste en una cadena lineal de 188 aminoácidos hasta el 10% de el peso seco de la adenohipófisis es somatotrofina u hormona del crecimiento (HC). El crecimiento corporal total depende de esta hormona la cual actúa en la condrogénesis y calcificación de los huesos, aumenta la incorporación de sulfato a condroitin sulfato en el cartilago epifisiario cuyo efecto es indirecto mediado por el llamado factor de sulfatación (cuya síntesis estimula la HC). Promueve también de manera simétrica el crecimiento de la masa tisular blanda, de la piel y el tejido conectivo, el crecimiento esplanico y puede producir también hipertrofia de el timo y de el tejido linfoide. Aumenta la retención de el nitrógeno de la dieta, que se refleja por la acumulación de proteínas y produce por tanto balance nitrogenado positivo, al igual que de calcio, sodio, potasio y fosforo. Disminuye la sensibilidad a la insulina antagonizando su efecto sobre la captación y utilización de glucosa en el músculo y el tejido adiposo, lo que constituye en efecto diabotogénico; también aumenta la movilización de ácidos grasos libres desde los depósitos de tejido adiposo. Su nivel circulante es de 1 a 10 ng/ml. Tiene una vida media de 10 a 20 minutos y sus secreción se ve estimulada por la hipoglicemia, el ejercicio y el ayuno. Así como por los estímulos nocivos.

Prolactina:

El estudio de esta hormona ha tomado recientemente un auge muy importante y por lo tanto las investigaciones al respecto son muy abundantes. La prolactina se había encontrado en aves y mamíferos pero había sido aislada en el hombre hasta hace poco. Se pensaba que la HC tenía tal efecto en el ser humano, pero con diversos estudios se encontró que era una hormona diferente a la del crecimiento producida también en células adenohipofisarias diferentes.

El peso molecular de la proteína prolactina (PRL) es de 21,000 daltons, y su secuencia de aminoácidos es diferente también a la de la HC a partir de NH₂ terminal:

PRL: NH₂-Leu-pro-ile-cis-pro-gly-gly-ala-ala-arg-cys-gin-val-val-ala-arg-asp-phe-Leu-asp-arg-Leu-thr.

HC: NH₂-phe-pro-thr-ile-pro-leu-ser-arg-leu-phe-asp-asn-ala-leu-gyn-his-leu-arg-his-ala-arg-leu-met.

Una vez conocida dicha secuencia fué posible determinar cuales residuos son responsables de la actividad biológica de la PRL.

Se han cuantificado los niveles de PRL en varias condiciones clínicas, aunque aún no hay cifras uniformes para todos los investigadores. La mayoría de los sujetos tiene niveles de PRL detectables por radioinmunoensayo en algún periodo de su vida. Los niveles se resumen en la siguiente tabla:

Se cree que el aumento de secreción estrogénica en la pubertad conduce a un aumento en la prolactina, pues se ha encontrado que la PRL sérica aumenta al administrar infusiones rápidas de estrógenos. No se sabe con exactitud si en la menopausia decrecen las concentraciones de PRL a los encontrados en los sujetos del sexo masculino.

Las concentraciones de PRL varían en el curso de el día, el nivel más alto ocurre 2 a 3 horas después de iniciar el sueño y sigue un poco elevado en las primeras horas de la mañana en relación al nivel previo del sueño.

Algunos estímulos fisiológicos pueden aumentar el nivel de la hormona : Ejercicio, el stress psicológico o quirúrgico, etc., predominante en las mujeres.

La única función fisiológica de la PRL establecida con certeza es la iniciación y mantenimiento de la lactancia, aunque requieren de otras hormonas para que esta se realice satisfactoriamente: HC, insulina, corticosteroides, hormonas ováricas. Además de este efecto en los seres humanos no se ha establecido otra acción clara. Algunas posibilidades que se han considerado incluyen influencias en el crecimiento y desarrollo en útero y en la infancia temprana.

Efecto sobre el metabolismo de el sadio y del agua, especialmente en la vida fetal. Estos efectos fueron surgidos a partir de un estudio de Sinha quien administró suero antiprolactina a ratones recién nacidos produciendo un efecto letal ó bien drástico trastorno en el crecimiento de gran número de ratones. Otros datos significativo de su posible importancia en el desarrollo de su alta concentración en el líquido amniótico (aunque no se conoce de donde proviene).

Control de la secreción adenohipofisaria:

La hipófisis y sus glándulas blanco están organizadas en un circuito de retroalimentación negativa en el que la hormona trópica de la hipófisis estimula a la glándula blanco correspondiente, esta produce su hormona y a su vez inhibe la secreción de la respectiva hormona trópica hipofisaria.

La adenohipófisis está bajo el control del SNC pero no hay fibras secretoras en ella, sin embargo en el sistema porta-hipofisiario, se han encontrado sustancias que regulan la liberación de las hormonas hipofisarias y que provienen de el hipotálamo, estructura de suma importancia en el control secretor hipofisiario.

Recientemente se ha reconocido el papel crítico de los neurotransmisores centrales en el control de la hipófisis. Así, se han asociado principalmente a la dopamina, la norepinefrina y la serotonina con la liberación de hormonas liberadoras hipofisiotrópicas específicas.

La estrecha relación anatómica entre la neurona peptidérgica y la célula neurotransmisora sugiere que los neurotransmisores liberados en las sinapsis entre estos tipos de células causa la secreción de hormonas liberadoras hacia el sistema porta-hipofisiario para regular la secreción de las hormonas pituitarias. Otras hipótesis establece que las hormonas hipofisiotrópicas y los neurotransmisores están contenidos dentro de la misma neurona, cuya activación libera a ambas sustancias al sistema porta.

Puesto que se conocen los mecanismos de síntesis y liberación de los neurotransmisores es posible modificarlos mediante sustancias farmacológicamente activas como bloqueadores o agonistas, para así modificar la secreción y liberación de las sustancias hipofisiotrópicas. Otro mecanismo importante en esta regulación es la presencia de péptidos opioides. Se sabe que la morfina estimula la liberación de varias hormonas pituitarias; la endorfina y la encefalina, además de unirse a receptores pituitarios, modifica la actividad de los neurotransmisores hipotalámicos, por ejemplo, a nivel de la eminencia media, el recambio de la dopamina se ve reducida por la acción

de la morfina o la beta endorfina, o la ala-met-encefalina, con los consiguientes cambios en la secreción pituitaria.

Una de las primeras hormonas hipofisarias que se supo era reguladas por monoaminas hipotalámicas fue la hormona de el crecimiento (HC). Es bien sabido que la administración de levodopa causa un aumento en la secreción de HC en una amplia variedad de especies experimentales, así como en el hombre. Se piensa que la norepinefrina es la monoamina activa que produce este efecto porque la levodopa por si misma no actúa y la dopamina produce efectos variables. Se cree que la norepinefrina estimula la secreción de un factor liberador de HC, el hipotálamo o bien, junto con la dopamina, bloquea la liberación de somatostatina, factor inhibidor, presentando finalmente en un aumento de la HC.

Sin embargo los agonistas dopaminérgicos como la apomorfina y la bromocriptina estimulan considerablemente la liberación de HC especialmente en el hombre. Estas observaciones han conducido a la interpretación de que existen mediación de un sistema serotoninérgico porque la coproheptadina (antagonista de la serotonina) bloquea el aumento de la HC, cuya secreción es mediada por los agonistas dopaminérgicos. En pacientes con adenoma productor de HC, la administración de levodopa o de los agonistas dopaminérgicos produce una paradójica disminución de la HC, efecto probablemente mediado por la estimulación de los receptores pituitarios dopaminérgicos que de alguna forma desconocida aún inhiben la secreción de HC, en contraste, los agonistas dopaminérgicos no influyen directamente sobre la secreción de HC, en el tejido pituitario normal.

Anteriormente, previo al conocimiento de los neurotransmisores en el control de la secreción pituitaria, y a partir de una teoría emitida por Harris en los años 50 acerca de la existencia de sustancias neurohumorales que podrían originarse en la eminencia media de el tuber cinereum, alcanzar el lóbulo anterior de la hipófisis por medio del sistema y así regular la secreción pituitaria, se investigó al respecto tratando de aislar dicha sustancias que resultaron ser específicamente para cada tipo de hormona hipofisiaria. Mediante extractos hipotalámicos se demostró la influencia de dichas posibles sustancias sobre la secreción hormonal pituitaria y posteriormente se indentificaron todos los factores liberadores y también inhibidores hipotalámicos; hormonas liberadora de corticotrofina, hormona liberadora de tirotrófina, hormona liberadora de hormona foliculoestimulante, hormona liberadora de hormona luteinizante, hormona liberadora de HC y los factores liberadoras de intermedina y de HC (o somatostatina), y de prolactina. Las siglas respectivas son: CRE, TRH, FSH, RH, LH, RH, GH, RH, MIF, GH-RH Y PIP.

Explicaremos más ampliamente los mecanismos de control de la secreción de prolactina, por la estrecha relación que tiene con el tema de este trabajo.

Se ha demostrado que el control de la secreción hipofisiaria de PRL por el hipotálamo es predominante inhibitoria; la ruptura de la conexión ^{hipo}tálamo-hipofisiaria por sección del tallo, el trasplante de hipofisiario o las lesiones hipotalámicas producen todas un aumento de la secreción de PRL, mientras que la de las otras hormonas disminuyen. La secreción de PRL es inhibida por una sustancia hipotalámica denominada factor inhibidor de la prolactina PIF que al igual que otras sustancias análogas se sintetizan en el hipotálamo se almacena en la eminencia media y se transporta a la adenohipófisis a través de el sistema venoso portal. El PIF se sintetiza más o menos en la misma -

región hipotalámica donde se sintetizan los factores liberadores de las hormonas luteinizante y foliculo estimulante lo cual es importante para explicar la frecuencia asociada de amenorrea y galactorrea.

La secreción de PIF está asociada por catecolaminas; vía fibras dopaminérgicas; así, por ejemplo, el aumento de las catecolaminas como resultado de la administración de levodopa, causa aumento en la secreción de PIF; existe también la teoría que el PIF es dopamina.

Las drogas ergotamínicas que actúan directamente en los lactotrofos para inhibir su secreción producen además cambios en los niveles de catecolaminas hipotalámicas. Entre estas drogas están la bromocriptina.

La secreción de PRL se ve aumentada por la administración de drogas psicotrópicas (que son bloqueadores de los receptores a dopamina) especialmente las fenotiacinas, y por la hormona liberadora de tirotrófina (TRH) que actúa a nivel hipotalámico e hipofisiario respectivamente.

Se cree que al igual que la HC, la PRL está sometida a un sistema de regulación doble, inhibitorio y estimulador. Se ha encontrado también un factor liberador de PRL (PRF) distinto de la TRH, cuya actividad está regulada por neuronas serotoninérgicas, mientras que el PIF lo es por el sistema dopaminérgico. El tratamiento con antiserotónicos como la metisergida bloquea la liberación de PRL inducida por stress lo cual es un dato que fundamenta el control serotoninérgico sobre el PRF.

Existen tres de estímulos ambientales que originan liberación de prolactina en ratas: el estímulo de la succión de el pezón, la estimulación mecánica de el cuello uterino y el stress emocional y quirúrgico. Todos estos estímulos parece ser que convergen al hipotálamo por una ruta anterior, ya

que las lesiones en el área preóptica dan abolición de estas respuestas. En cambio, la estimulación de esta zona aumenta la liberación de PRL, quizá por intermedio de PRF.

La prolactina carece de una glándula blanco específica que actúe en una vía de retroalimentación negativa, como ocurre con el resto de las hormonas hipofisiarias, sin embargo, parece estar regulada por un mecanismo de asa corta: el aumento en la concentración de PRL estimula las neuronas dopaminérgicas para aumentar el PIF, y disminuir a su vez los niveles de prolactina. Se piensa que también es capaz de inhibir la liberación de hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH).

En suma la regulación hipotalámica de la secreción de el PRL en el ser humano está mediada por un balance entre los mecanismos inhibitorios dopaminérgicos y los estimulantes serotoninérgicos.

Los factores que pueden producir aumento de la secreción de PRL en el hombre se incluyen en la siguiente tabla.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SECRECIÓN DE PROLACTINA

<u>FISIOLÓGICOS</u>	<u>PATOLÓGICOS</u>	<u>FARMACOLÓGICOS</u>
EMBARAZO	TUMOR HIPOFISIARIO SECRETOR DE PRL	TRH
POST-PARTO MADRES LACTANTES DES- DESPUES DE AMAMANTAR	A) CON GALACTORREA B) SIN GALACTORREA	DROGAS PSICOTROPICAS: - FENOTIAZINAS - RESERPIÑA
RECIEN NACIDO	TRASTORNOS HIPOTALAMICOS QUE DISMINUYEN EL PIF.	SUSPENSIÓN DE ANOVULATORIOS
STRESS:	A) FUNCIONALES B) ORGANICOS (NEOPLASIAS- SARCOIDES, ETC.).	
- PSIQUICO		TERAPIA ESTROGENICA
- QUIRURGICO:	SECCION DEL TALLO HIPOFISIARIO	
EJERCICIO	HIPOTIROIDISMO SINDROME DE NELSON	
ESTIMULACION DEL PEZON.	PRODUCCION ECTOPICA DE PRL POR TUMORES MALIGNOS.	

TUMORES ADENOHIPOFISIARIOS

Las neoplasias de la hipófisis representan aproximadamente el 10% de todos los tumores intracraneales. De este total más o menos la tercera parte se acompaña de hipersécración de PRL, por el tumor.

Además, otras lesiones no funcionantes pueden elevar la producción hipofisiaria de PRL impidiendo el paso de PIF a partir de el hipotálamo.

anteriormente los tumores hipofisiarios se clasificaban en cromófilos, acidófilos y basófilos, acorde a su afinidad tintorial. Sin embargo, conforme se ha avanzado en el estudio de la estructura fina de dichos tumores y se han empleado nuevas técnicas de tinción combinada con métodos inmunológicos, se han cambiado los conceptos y se tiene otra clasificación propuesta por Eszrin y colaboradores donde se analiza cada tipo de neoplasia de acuerdo su característica al microscopio electrónico, en 100 casos estudiados.

Los detalles de ultraestructuras que permiten hacer la diferenciación anatomopatológica de cada tipo tumoral se omitirá en este trabajo por salirse de los alcances de el mismo.

La clasificación de estos tumores se resumen en la siguiente tabla:

Sintomatología de los tumores hipofisiarios

TUMORES NO FUNCIONALES:

El tumor se desarrolla casi exclusivamente en adultos jóvenes, pero quienes lo padecen acuden a buscar atención médica alrededor de los 40 años; un 4% ocurre antes de los 20 años y solo ocasionalmente se manifiestan clínicamente antes de los 10 años.

CLASIFICACION DE LESIONES SELARES Y PARASELARES

Tumores derivados de células adenohipofisarias;

- adenoma
- carcinoma

Otros tumores primarios de la silla turca:

- angioma y angiosarcoma
- cordoma
- coristoma
- craneofaringioma
- fibroma y fibrosarcoma
- glioma (nervio óptico, infundíbulo, hipotálamo)
- tumor de células granulares (tallo, lóbulo post)
- ganglioglioma
- ganglioneuroma
- germinoma (pinealoma ectópico)
- hamartoma (hipotalámico)
- meningioma
- paraganglioma
- sarcoma
- teratoma

Tumores metastásicos:

- carcinoma
- sarcoma, leucemia, linfoma, sarcoidosis

Inflamatorias:

- Infecciosas
- hipofisitis linfocítica

Infiltrativas:

- amiloidosis
- hemocromatosis
- mucopolisacaridosis

CLASIFICACION DE ADENOMAS DE HIPOFISIS DE ACUERDO A CITOGENESIS

	%	Prevalencia
+ Adenoma de células productoras de hormona del crecimiento		
- de granulación densa	7.0	
- de granulación escasa	9.0	
+ Adenoma de células productoras de prolactina:		
- de granulación densa	0.3	
- de granulación escasa	28.6	
+ Adenoma de células productoras de hormona corticotrópica:		
- con exceso de ACTH	8.4	
- sin exceso de ACTH	6.0	
+ Adenoma de células productoras de hormona tirotrópica:		
	0.5	
+ Adenoma de células productoras de hormona gonadotrópicas:		
	3.3.	
+ Adenoma plurihormonal:		
- tumor mixto productor de hormona del crecimiento y prolactina:	4.6	
- Adenoma acidofilo del tallo	3.1	
- Adenoma mamomatotrófico	1.5	
- No clasificados	2.8	
+ Adenoma de células nulas.	18.2	
+ Oncocitoma:	6.7	

Conforme el adenoma crece, comprime primero la hipófisis, contra la pared de la silla, hasta que solo se conserva una delgada capa de la glándula. Simultáneamente, la silla se hace abalonada; la erosión de la pared de la silla ocurre cuando el tumor crece y la erosión de las clinoides anteriores, cuando se extiende lateralmente con un tamaño considerable. El tumor puede romper el diafragma de la silla y alcanzar la base de el cerebro. Las grandes extensiones de el tumor ocurren en el 14 a 19% de los casos, según estadísticas de los USA, pues en nuestro país los tumores constituyen en la inmensa mayoría de los casos vistos en los hospitales.

Algunas veces el adenoma produce síntomas resultantes de la presión ejercida sobre el hipotálamo y sitios adyacentes antes de producir daño significativo sobre la hipófisis.

Entre los síntomas clínicos principales está la cefalea, manifestaciones de hipopituitarismo, y datos de compresión sobre el quiasma óptico.

La cefalea puede ocurrir en los estadios más tempranos de el desarrollo de el tumor y se atribuye a tensión en el diafragma de la silla turca; el dolor puede ser bitemporal, pero más comúnmente se manifiesta en la región orbitaria y nasal, unilateralmente (por lo general donde el crecimiento es predominante) ocurre cefalea súbita y severa cuando se produce infarto de el tumor en cuyo caso existe también deterioro súbito de la visión y de el estado de conciencia.

El deterioro visual ocurre al crecer el tumor y suele ser una de las molestias tempranas. La reducción de los campos visuales por lo regular es mayor que la de la agudeza visual.

Usualmente se comprime al principio la parte interna e inferior de el nervio óptico, lo cual se manifiesta por un defecto de el cuadrante superior externo del campo visual; esto puede progresar a una hemianopsia temporal completa de ambos lados y posteriormente a ceguera total.

Puede haber también defectos campimétricos "atípicos": reducción del campo en forma asimétrica y ocasionalmente hemianopsia homónima.

El papildema es raro, y el hallazgo más común en el fondo de Ojo es la atrofia óptica simple.

Otros trastornos resultantes de la compresión a estructuras vecinas incluyen anoesmia, dolor facial, y crisis uncinadas.

El III nervio puede verse afectado, por el tumor al extenderse este hacia arriba y atrás, dentro de el seno cavernoso, por arriba la arteria carótida interna; la parálisis puede involucrar solo algunos de los músculos inervados por ese nervio.

Alrededor de un 40% de los pacientes se quejan de diplopia sin que sea posible demostrar parálisis de músculos extraoculares, este síntoma puede explicarse por el defecto campimétrico bitemporal que dificulta a realizar un registro exacto de la imagen de cada Ojo.

En algunos casos el daño de la adenohipófisis es tal que se desarrolla un síndrome de Simonds (caquezia hipofisaria), y la pérdida de peso puede estar precedida temporalmente por obesidad.

Debida presumiblemente a daño en la región tuberal de el hipotálamo. Ocurre atrofia de los genitales, en las mujeres se desarrolla amenorrea y en los varones disminución de la libido e impotencia.

Hay atrofia y sequedad en la piel, pérdida de el cabello, debilidad muscular, hipersensibilidad al frío, disminución de la frecuencia cardíaca, descenso de la presión arterial y reducción de el metabolismo basal, en un 25 a 40%.

La glicemia es ayunas usualmente se encuentra en el límite normal inferior, pero puede haber hipoglicemia si disminuye la ingesta de alimentos en forma significativa. Además, hay menor resistencia a las infecciones, agentes nocivos, trauma y variaciones extremas de temperatura.

Tumores Funcionantes

Entre estos se incluyen el producto de ACTH, los de hormona de el crecimiento y los de prolactina.

Dichos tumores pueden producir los siguientes síndromes: Síndrome de Cushing, Síndrome acromegálico, y el síndrome de amenorrea-galactorrea.

Síndrome de amenorrea - galactorrea

Este síndrome, además de producirse en madres lactantes normales puede ocurrir en diversas condiciones clínicas resumidas en la siguiente tabla.

Patológicamente la situación más importante que lo producen son alteraciones hipotalámicas, y tumores hipofisarios productores de PRL. La alteración hipotalámica puede ser causada por destrucción anatómica de las vías inhibitorias de la secreción de TRH, principalmente por tumor a ese nivel. Hay drogas que interfieren con el metabolismo de las catecolaminas hipotalámicas o bloquean los receptores a dopamina; la ingesta de anovulatorios y las lesiones irritativas de la pared torácica son otras causas que pueden provocar el Síndrome, más frecuentemente es producido por tumores hipofisarios-

que tempranamente no son detectados, ya que generalmente se tratan de microadenomas. La sintomatología que producen es entonces suspensión de los ciclos menstruales con galactorrea y esterilidad. Cuando crecen extendiéndose por fuera de la silla turca, además de este Síndrome ocasionan sintomatología similar a la descrita en los tumores no funcionantes.

PROLACTINOMAS

El prolactinoma es un tumor hipofisiario que en forma autónoma secreta prolactina, la cual como se ha revisado es una hormona polipeptídica. Esta es secretada por células acidófilas del subtipo eritrosinófilico en la adenohipofisis, y en relación a un control dual hipotalámico a través de factores liberadores y factores inhibidores.

La modulación hipotalámica de la prolactina es predominantemente por inhibición, y cuyo factor inhibitorio se denomina PIF.

La sección, y compresión del tallo hipofisiario o ciertas lesiones hipotalámicas que interfieren con el PIF en el lóbulo anterior de la hipófisis aumentan los niveles séricos de prolactina.

El mecanismo inhibitorio de la prolactinoma es mediador por catecolaminas hipotalámicas como la dopamina y la norepinefrina y bloqueadas por bloqueadores dopaminérgicos como fenotiazinas, antidepresores tricíclicos, metil dopa, reserpina, lo anterior continúa siendo la evidencia que la dopamina es el PIF. El factor liberador de la prolactina (PRF) posiblemente sea regulado por serotonina, la cual ha sido identificada en extractos hipotalámicos.

Así mismo el factor liberador de la tiroides (tirotrofina) es un potente estimulador de la prolactina. Una variedad de desórdenes endocrinos afectan los niveles séricos de prolactina.

La secreción de prolactina esta aumentada por la administración de estrógenos y disminuye con la ooforectomía.

Los pacientes con hipotiroidismo primario pueden tener hiperprolactinemia como aumento en la respuesta de la actividad de la TRH. Los pacientes hipertiroides no responden a la TRH con la elevación de los niveles de prolactina. En los humanos la prolactina es esencial para la estimulación de las glándulas mamarias provocando crecimiento, iniciación y mantenimiento de la lactancia. La función de la prolactina en el varón aún no es clara pero es necesaria para producción normal de esperma, la hiperprolactinemia es un inhibidor de la 5-alfa-reductasa que hace inactivo a la testosterona, para poder ser activa se requiere la transformación en dehidrotestosterona, la cual es una hormona necesaria para la espermatogénesis en los tubulos seminíferos.

En la antigüedad la hiperprolactinemia no se consideraba patológica, sin embargo, actualmente se describe que hay disminución de la densidad del hueso con niveles entre 22 a 99 ng/ml.

Desde un punto de vista patológico se considera a los adenomas de acuerdo a su tamaño, así se denominan microadenomas cuando son menores de 10 mm y macroadenomas cuando su tamaño es mayor de 10 mm (1cm).

Los prolactinomas son tumores hipofisarios hiperfuncionantes son los más comunes de estas neoplasias, ocupando el 25% de los tumores hipofisarios.

Se ha observado un incremento de adenomas de hipófisis en mujeres jóvenes, en tanto que la incidencia en varones y mujeres mayores se mantiene en forma estable. Sin embargo, el incremento debido a factores etiológicos es controversial. Los prolactinomas tienden a ser de mayor tamaño en el varón, siendo en la mujer detectado más tempranamente.

Manejo médico vs. manejo quirúrgico de prolactinomas:

Aún sigue siendo controversial el método ideal para el tratamiento de prolactinomas, en relación a cuando debe ser utilizado el manejo médico (ej.- bromocriptina) y cuando el tratamiento quirúrgico (transesfenoidal u/o transcraneala) y proveer un control efectivo o curación en la mayoría de los casos.

En el pasado se utilizaron diferentes terapias hormonales en pacientes con amenorrea y galactorrea, pero sin mejoría de este síndrome. Se ha visto que la bromocriptina es un potente inhibidor de la síntesis de prolactina en la hipófisis, provocando además cambios estructurales en el prolactinoma, reduciendo su tamaño, pero al suspender el tratamiento el aumento de tamaño tumoral se vuelve a producir. El entusiasmo de algunos clínicos por utilizar a la bromocriptina como tratamiento en forma primaria aún está en investigación y con resultados controversiales. Por lo anterior y considerando la baja morbilidad y mortalidad en el acceso microquirúrgico trans-esfenoidal este se considera el tratamiento de elección para la erradicación del tumor.

Correlación quirúrgica de la anatomía de la hipófisis:

Desde un punto de vista quirúrgico podemos dividir a la hipófisis en neurohipófisis (eminencia media, infundíbulo, tallo hipofisario y lóbulo neural) y en adenohipófisis (pars tubularis, pars intermedia y pars distalis).

Así mismo, se puede clasificar a partir de la eminencia media en porciones superior e inferior. Lo anterior tiene dos puntos quirúrgicos de interés: Por un lado la hipofisectomía total por vía transesfenoidal es difícil, pero no peligrosa, cuando se requiere la remoción de el tumor u lesión de eminencia media y pars tubularis. Un infarto de la eminencia media es muy raro después de la sección del tallo hipofisario, y el tejido remanente es capaz

de continuar secretando hormonas gonadotropas. Por otro lado se ha visto la presencia de un mapeo con respecto a la distribución celular en la adenohipófisis, prediciendo los sitios de desarrollo celular. Así los tumores secretadores de prolactina y hormona del crecimiento se localizan lateralmente en relación a la glándula, los tumores productores de hormonas ACTH y TSH se encuentran en la porción más anterior e inferior de la glándula. Algunos puntos de interés quirúrgico son:

- En el choque hemorrágico la infusión de vasopresores para mantener la presión arterial media (MABP) y restaurar el flujo sanguíneo cerebral, para mantener la autorregulación, provocando estos agentes alteración en la barrera sangre-cerebro, alterando además el músculo liso de las arteriolas de resistencia, causando vasoconstricción y disminución del flujo sanguíneo en la hipófisis causando un infarto en esta región, lo anterior puede explicar la génesis de el Síndrome de Sheehan's, ó necrosis hipofisaria postparto.

- La arteria hipofisaria superior recorre el espacio subaracnoideo y vasculariza la eminencia media y la porción basal del hipotálamo. Y en la hemorragia subaracnoidea con microangiopatía vasoconstrictiva de los vasos del polígono de Willis, puede causar disfunción hipofisaria por disminución del el flujo sanguíneo.

- El drenaje venoso de la pars distalis hacia el seno cavernoso es importante, pues la cateterización de este seno hacia el seno petros o inferior sirve para determinar niveles hormonales, y así mismo puede ser utilizado por radiología para visualizar estructuras paraselares.

- Los tumores de el plano esfenoidal y de el tuberculo sellar pueden alterar la función de la hipófisis por compresión de las fibras hipotalámica - hipofisiotrópicas.

- Las vías que proyectan de los núcleos paraventriculares y a la eminencia media, recorren la pared y piso del III ventrículo lo cual puede hacer susceptible a estas vías de ser lesionadas durante la exploración de lesiones intraventriculares.

- El daño producido a pequeños vasos perforantes que entran al espacio perforando anterior, al estar realizando la disección de un aneurisma, pueden causar alteración autonómica o de el estado de conciencia.

- La hidrocefalia con elongación de las fibras periventriculares puede alterar la función hipofisiaria.

Porlactinomas; Tópicos principales

Desde el punto de vista histopatológico se sabe que algunas de las características propias de este tumor son la de presentar, calcificaciones y formación de amiloide intratumoral, así como formación de material hialino de Crooke. Aparición de microfilamentos y proliferación del aparato de Golgi, tienen retículo endoplásmico prominente, el cual es forma de remolino. Presentan además exocitosis errática lo cual los hace posible de marcar, los granulos cercanos a la membrana quedan "atrapados entre las membranas".

No habiendo correlación entre inmunoreactividad, tamaño y producción de prolactina. Además el crecimiento tumoral puede depender de.

- a) proporcional en la multiplicación celular.
- b) el número de células en mitosis y
- c) el tiempo que dura el ciclo de división.

Se ha visto además que los tumores de células nulas y los oncocitomas no secretan prolactina.

Los niveles de prolactina mayores de 200ng/ml son casi patognomónicos su prolactinoma. Un 30 a 40% de la hiperprolactinemia es de tipo idiopático.

Se considera a los prolactinomas como neoplasias epiteliales de tipo benigno, con una frecuencia del 26%, solo superados por los tumores no funcionantes con una proporción del 30%.

Generalmente su cuadro clínico es:

- Cefalea
- Disturbio visual
- parálisis de nervios craneales.
- amenorrea - galactorrea.
- Infertilidad
- insuficiencia lutea
- hipogonadismo
- impotencia
- disminución de la libido

Fibrosis

La síntesis de tejido fibroso es un proceso que proporciona una resistencia estructural. Cuando hay pérdida de tejido, se lleva a cabo un proceso adicional de retracción, produciendo síntesis de proteínas fibrosas. La proliferación es un rasgo de la reparación, siendo una forma primitiva y simple de adaptación del tejido que es sustituido.

La proliferación lenta y constante de fibroblastos y la acreción constante de colágeno aumentan la presión mecánica sobre los conductos vasculares, disminuyendo en forma proporcional la vascularización local.

La colágena es una secreción extracelular de fibroblastos especializados, y en donde las partículas monoméricas ó moléculas básicas sintetizadas por los fibroblastos son denominados como tropocolágena, con peso molecu-

Lar de 300,000 y dimensiones de 15 angstroms de ancho y 2,800 angstroms de longitud, son bastoncillos alargados rígidos, visto a través del microscopio electrónico, se pueden disolver en solución salina fría. Tienen un pleomorfismo genético expresado en subtipos de moléculas de colágena.

Los aminocidos que solo se encuentran en la molécula y que se utilizan para identificarla en procedimientos analíticos son la hidroxiprolina y la hidroxilisina.

La síntesis de colagena es un fenómeno intracelular que ocurre en los polisoma con hidroxilación de la,prolina. Durante la síntesis de colagena el reticulo endoplásmico rugoso de los fibroblastos forma línea paralela características o canálculos. Antes de que pueda producirse la agregación y el ensamblamiento normal, se requiere una enzima extracelular específica denominada peptidasa de procolágena para eliminar las extensiones terminales no helicoidales tanto del extremo terminal N y del C de las moléculas de colágena. Se forman uniones ester covalentes como una base de Schiff entre un grupo amino de moléculas y un grupo aldehído de la otra molécula.

BROMOCRIPTINA

Los alcaloides de el ergot en general son alcaloides indólicos que tienen una estructura de 4 anillos conocida como ergolina, de la cual hay dos tipos, uno de los cuales son los derivados de el ácido son aminas y peptidos ciclicos . La bromocriptina (bromoergocriptina) pertenece al grupo de peptidos ciclicos de los derivados del ácido lisérgico. La bromocriptina es una base débil bastante insoluble en agua. Comercialmente esta disponible como mesilato. La adición de un átomo de bromo en la posición 2 cambia las acciones farmacológicas de el compuesto, pues esta alteración molecular es la que da a la bromocriptina su principal uso terapéutico, que es el de la inhibición de la secreción de prolactina.

Toxicidad: La administración de muy altas dosis por vía oral para producir una intoxicación aguda en ratas o conejos no ocasionó mortalidad. Administrada por vía endovenosa la dosis letal media (DL50) fué de 72 y 12.5 mgs. en ratas y conejos respectivamente.

Así el margen de seguridad entre las dosis terapéuticas y letales es muy amplio. No se han determinado efectos tóxicos en ningún órgano con la administración crónica de la bromocriptina, en varias especies animales. Aunque aisladamente se ha descrito la presencia de labio liporino y paladar hendido. La mayoría de los reportes coincide en que carece de teratogénesis; tampoco se han reportado efectos adversos sobre la fertilidad, el desarrollo embrionario y la viabilidad fetal tanto en animales, como en seres humanos. Recientemente se ha reportado que un pequeño porcentaje de ratas tratadas por 100 semanas han desarrollado cáncer uterino, sin embargo, en estos animales la disminución de prolactina produce un exceso relativo de estrógenos que da lugar a hiperplasia

sia endometrial y subsecuente neoplasia, lo cual no se ve en seres humanos, en quienes la disminución de la prolactina produce ciclos y función endometrial normales. Clínicamente, mujeres tratadas con bromocriptina durante 6 años no han mostrando evidencia de alteraciones endometriales.

Actividad Farmacológica

La bromocriptina es muy específica para actuar sobre el lactotrofo, pero tiene otras acciones menos específicas y constantes sobre el SNC, y aparato cardiovascular.

Efecto sobre la PRL: La bromocriptina inhibe la secreción de prolactina en todos los vertebrados, tanto en condiciones basales como la producción inducida por estimulación endógena o exógena. Se sabe que la droga tiene dos sitios de acción principales: la adenohipófisis y el hipotálamo. En el hombre y otros animales in vivo se inhiben la secreción de PRL, inducida por TSH lo cual comprueba la acción directa de el fármaco en la hipófisis. La bromocriptina disminuye el recambio de dopamina en las neuronas tuberoinfundibulares de el núcleo arcuato del hipotálamo, hecho que se produce con la hipofisectomía: por lo tanto se piensa que este efecto sobre la dopamina es producido por acción en hipófisis donde se disminuye la secreción de PRL que hace un efecto de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo.

Por estudios "in vitro" e "in vivo", se ha llegado a la conclusión de que la bromocriptina actúa sobre los receptores dopaminérgico como un agonista de la dopamina efecto que es inhibido con el uso de bloqueadores de los receptores dopaminérgicos, como el haloperidol o el pimozide. Una sola inyección de bromocriptina aplicada por vía subcutánea en ratas ovariectomizadas - previamente tratadas con estradiol inhibe la secreción de PRL durante 9 horas

en la oveja se obtiene una supresión continua de la PRL inyectando la bromocriptina subcutánea cada 12 horas.

En el hombre con prolactina normal o elevada, se ha reportado efecto supresor por 8 horas, sin embargo, el grado de duración de la supresión depende de la dosis de bromocriptina y de el nivel inicial de prolactina.

Efecto sobre la hormona del crecimiento: In vitro, empleado cultivos de tejidos tumorales hipofisarios productor de prolactina y de HC de ratas, la bromocriptina suprime la PRL, pero no la HC, sin embargo, estos tumores transplantados a ratas mostraron susceptibilidad a la supresión de la liberación de HC mediante tratamiento con ergoconina. En cultivos de tumor hipofisario humano la bromocriptina suprime la liberación de HC al medio, lo cual sugiere que su acción es a nivel del somatotrofo. En seres humanos sanos la bromocriptina estimula la secreción de HC, pero el pico que se obtiene es pequeño y retardado. La bromocriptina no muestra efecto sobre las pruebas de estimulación de HC, aunque algunos autores han reportado exageración de la respuesta de HC en dichas pruebas.

Por el contrario, en la acromegalia la bromocriptina usualmente inhibe la liberación de HC, después de una dosis el pico de supresión de HC ocurre al mismo tiempo que el de la elevación de los sujetos normales. La administración de bloqueadores de receptores dopaminérgicos antes de la administración de bromocriptina reduce su eficacia para suprimir la HC, sugiriendo que el mecanismo de acción en la acromegalia es dopaminérgico posiblemente a nivel pituitario.

Entre los efectos extrahipofisarios tenemos que la bromocriptina tiene efectos centrales similares a los de la Levodopa y las anfetaminas, en ratones

se incrementa la actividad motora espontanea proporcionalmente a la dosis, que es mayor que la necesaria para suprimir la PRL, hace más lento el recambio de dopamina en la vía nigroestriada, y produce otras alteraciones conductuales.

En el hombre la bromocriptina tiene un poderoso efecto estimulante en el SNC y una marcada actividad antidepresiva. Puede producir alucinaciones, cuadros esquizofreniforme y manía, los cuales desaparecen al suspender la medicación .

Uso Clínico de La Bromocriptina

Se ha establecido su uso clínico en los siguientes casos: estados hiperprolactinemicos, que se acompañen de impotencia o amenorrea, o fases lúteas cortas o galactorrea ; galactorrea con normoprolactinemia, galactorrea - postparto, acromegalia, parkinsonismo.

Aún en etapa de investigación se encuentra su aplicación en el cáncer de mama mastopatía fibroquística, mastodinia, tensión premenstrual, inestabilidad vesical, hipertensión arterial, encefalopatía portovistémica, amenorrea o impotencia normoprolactinémica, enfermedad de Cushing y Síndrome de Nelson. Su principal aplicación. ha sido el tratamiento del síndrome de amenorrea-galactorrea asociado a hiperprolactinemia no causada por fármacos, ya que la bromocriptina disminuye los niveles de PRL, lo cual en la mayoría de los casos - se asocia a la restauración de los ciclos menstruales y la suspensión de la galactorrea . Por su efecto supresor sobre la HC, se ha utilizado en la acromegalia; los niveles de HC decrecen en el 75% de los casos y los signos se abaten en el 50%. Existe, sin embargo, escape de la terapia con la administración crónica del fármaco, que requiere incremento la dosis para mantener la supresión de la HC. Por su efecto antimitótico se ha utilizado como terapéutica única en caso de tumores productores de PRL y/o HC, con resultados -

alentadores en muchos casos, no solo en el aspecto funcional, sino en el tamaño tumoral con alivio de los síntomas de compresión a estructuras vecinas y demostración radiológica de reducción en el tamaño de la neoplasia. Existen bastantes reportes de este efecto en caso de pacientes que por algún motivo no han sido sometidos a cirugía, principalmente por haber rehusado el paciente, o por tener un alto riesgo quirúrgico. Cierta porcentage de tumores hipofisarios pueden infartarse, espontáneamente y de esta forma reducirse de tamaño, sin embargo, ocurren cambios clínicos que sugieren apoplejía, que en los casos reportados no ha ocurrido en el tratamiento con la bromocriptina, por lo que se concluye en el efecto reductor de el tamaño tumoral se debe al fármaco.

En la actualidad se ha visto que el tratamiento de macroprolactinomas tratados previamente durante 6 semanas reducen el tamaño tumoral y la sintomatología, haciendo al tumor más accesible de exéresis, sin formación de fibrosis. Entre las acciones sobre el tumor de la bromocriptina tenemos anteriormente se denominaba a la Br (CB-154), en el estado tumoral los agonistas dopaminérgicos activan la hormona liberadora, no así en estado fisiológico. La bromocriptina activa a receptores dopaminérgicos, disminuye los niveles de prolactina, restaura la menstruación, detiene la galactorrea, regresa la fertilidad, con respecto a la morfometría del tumor disminuye el área de los organelos, pero no el diámetro de los granulos secretorios, disminuye el volumen de el reticulo endoplasmático rugoso, aumenta los lisosomas favoreciendo la fagocitosis o crinofagia. Hay disminución de los organelos productores de la síntesis de la hormona, los granulos se separan y se evita la fusión, exición y extrusión de las vesículas, notando en el microscopio electrónico más gra-

nulos pero estos son inactivos, y en conclusión produce disminución en la densidad del volumen cotiplasmático, disminuyendo la concentración de AMP cíclico (adenosinmonofosfato) e inhibidores de la síntesis de DNA.

Entre las complicaciones que se pueden tener con el uso de la bromocriptina tenemos la formación de fístulas de LCR en grandes tumores hipofisarios invasores de piso medio o anterior. Puede además producirse infartos y necrosis del tumor, así como hemorragias intratumorales con la correspondiente apoplejía pituitaria.

Dichos cambios están en relación : a) dosis de bromocriptina, b) duración de la terapia y, c) susceptibilidad de la célula tumoral.

Se ha considerado que la fibrosis que produce la bromocriptina se inicia en la pseudocápsula tumoral, la cual está formada de fibras de reticulada condensada, así como inicio de fibrosis perivascular.

La terapia de los macroprolactinomas iniciada seis semanas previas a la cirugía alcanza máxima reducción a las tres semanas y pudiendo recuperar su tamaño original en dos semanas posterior a la suspensión. La falla en la reducción del tumor tratado con bromocriptina puede ser por poca afinidad a los receptores ó disminución de la sensibilidad.

Auxiliares de diagnóstico en los tumores adenohipofisarios.

Laboratorio: La química sanguínea demuestra hiperglicemia en el síndrome de Cushing y en un porcentaje de pacientes acromegálicos, de estos, otros tendrán glicemia normal, pero alteración en la curva de tolerancia a la glucosa.

El laboratorio del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, realiza el perfil hormonal por el método de radioinmunoensayo en suero y considera como valores normales los siguientes:

Además de las cuantificaciones hormonales pueden emplearse pruebas dinámicas para valorar el estado funcional hipotálamo-hipofisario-órgano blanco.

En la evacuación de estados hiperpolactinémicos se utilizan pruebas de supresión y de estimulación; entre las primeras está la administración de Levodopa 0.5gr vía oral de agua 20ml/kg VO. Entre las segundas se emplea clorpromacina a dosis de 0.7mg/kg peso I.M. hasta un máximo de 50 mgs, y la hormona liberadora de tirotrófina (TRH) 500mgs IV.

Examen neurooftalmológico: Los pacientes con adenomas hipofisarios de cualquier tipo pueden tener compresión quiasmática al crecer un tumor extraselarmente, por lo que es de primordial importancia valorarlos desde el aspecto neurooftalmológico. Se utiliza la medición de la agudeza visual, la fundoscopia - que suele demostrar atrofia óptica simple y la campimetría visual cuya principal alteración va a ser la hemianopsia bitemporal. Algunos pacientes pueden tener proptosis o alteraciones de la motilidad ocular cuando el tumor se extiende hacia el seno cavernoso, así que en ellos será útil la oftalmometría, y el examen con lentes de color para detectar diplopia, y los músculos afectados.

Placas simples de Cráneo

Vista en placas simples la silla turca tiene diversas formas que están condicionadas por su contenido, el grado de desarrollo del seno esfenoidal y el tipo de Cráneo; se acepta sin embargo, que sus medidas no deben de rebasar 16 mm de máxima longitud y 13 mm máxima altura, con una superficie no mayor de 130 mm cuadrados. En la vista lateral. Los tumores funcionantes dan sintomatología endócrina desde que son microadenomas, esto es, que miden menos de 10 milímetros de diámetro; en estas condiciones pueden no dar alteraciones en la medida de la silla turca temporalmente y no diagnosticarse como tumores.

CLASIFICACION DE ADENOMAS DE HIPOFISIS POR ASPECTOS RADIOLOGICOS.

- GRADO 1 *Adenoma intrahipofisiario; diámetro menor de 1 cm.
silla turca normal, mínimos cambios configuracionales.*
- GRADO 2 *Adenoma intrasellar: diámetro mayor de 1cm alargamien
to de la silla, no hay erosión.*
- GRADO 3 *Adenoma difuso; silla turca alargada
erosión localizada intrasella.*
- GRADO 4 *Adenoma invasor; destrucción extensa de estructuras
óseas, silla turca "fantasma".*

Cuando han crecidos lo suficiente aunque todavía no se extiendan extrasellarmente, darán erosión de el piso o de la pared anterior de la silla y aumento de el tamaño de la misma; estos cambios se ven claramente en la placa lateral de Cráneo y en la tomografía de silla turca. En los casos en que se sospeche microadenoma se puede emplear la tomografía helicoidal en proyección frontal en esta vista el cuerpo del esfenoides tien forma piramidal con verices truncado, cuyo techo corresponde al piso de la silla turca, el cual normalmente es es recto o ligeramente concavo hacia arriba. Cualquier desnivel del piso o a-simetría entre ambas mitades es evidencia de tumor. Ya que los adenomas productores de PRL y/o HC son laterales. Además en los casos de acromegalia habrá cambios de los huesos frontales y faciales que orientaran al diagnóstico.

Angiografía Carotidea; Este procedimiento es útil para confirmar el diagnóstico y la localización de los tumores detectados por tomografía simple o helicoidal, para descartar aneurisma o anomalías de las arterias carótidas que puedan simular un adenoma hipofisario.

Tomografía axial computada; Esta técnica permite la evaluación de la región supraselar, sin utilizar procedimientos invasivos. La TAC simple demuestra gran parte de los tumores pituitarios, con expansión suprasela y la mayoría de ellos se aprecian mejor con la inyección de medio de contraste IV, que los refuerza. Generalmente se emplean los cortes axiales, pero los cortes coronales dan una mejor imagen de la neoplasia. Una pequeña parte de los casos pueden no ser diagnosticados, así, pero se visualizan después de la inyección de medio de contraste intratecal (metrizamina). La TAC venido a ser el procedimiento diagnóstico más utilizados por ser no invasivo y dar una clara imagen que permite medir el tamaño del tumor y valorar las modificaciones de este después de el tratamiento.

Resonancia Magnética Nuclear; Este procedimiento está llamado a ser el estudio ideal para el diagnóstico de los adenomas de hipófisis, siendo también un procedimiento no invasivo, dando imágenes más claras, tridimensionales de las neoplasias en cuestión. Además de utilizarse como seguimiento del tumor y en el caso de la bromocriptina observa las manifestaciones y los diversos cambios en la señal.

Se ha observado que en los tumores de hipófisis (prolactinoma) tratados con bromocriptina por 6 semanas se observan cambios en la señal incrementando - la señal hiperintensa en el T1, en aproximadamente la tercera parte de los prolactinomas.

Su uso ha empleado a dejar de lado a la angiografía cerebral en este tipo de patología.

Tratamiento de los Tumores Hipofisarios

Los objetivos de el tratamiento son; quitar el tumor (y por lo tanto los síntomas neurológicos dados por la compresión que el mismo ejerce). Preservar la función de el tejido hipofisario sano y no producir efectos indeseables.

La elección de el tipo de tratamiento dependerá de la edad, y estado general del paciente, el tamaño del tumor, la presencia de defectos visuales, y la disponibilidad de equipo y personal experto. Los métodos de tratamiento incluyen cirugía transeptoescfenoidal y transcranial, radioterapia por rayos X, bomba de protones o implantación de Yttrium. Recientemente se ha introducido el tratamiento coadyuvante farmacológico con bromocriptina. Y en vías de experimentación la introducción de agujas por vía transeptoescfenoidal, y cuya agujas se utilizan para toma de biopsia, colocación de semillas radioactivas y colocación de bromocriptina intraselar.

Cirugía Transeptoescfenoidal

Este procedimiento quirúrgico es un tratamiento efectivo para pacientes cuyo tumor está confinado a la silla turca o ha crecido hacia el seno esfenoidal; más o menos la mitad de los pacientes operados por esta técnica desarrolla hipopituitarismo y solo una pequeña parte preserva su función hipofisaria normal.

Cirugía Transcraneal

Este procedimiento se requiere para pacientes con tumores supraselares y paraselares, especialmente cuando hay defectos visuales y se requiere descompresión urgente de el quiasma óptico, o cuando existe hipertensión endocraneana. Este acceso permite ver con claridad las estructuras que rodean al tumor, permitiendo preservarlas, (carótidas internas, nervios y quiasma óptico, arterias cerebrales anteriores, etc.). En manos expertas, puede hacerse también acceso mixto, transcraneal y transeptoescfenoidal, o usarse radioterapia después de la cirugía transcraneal. La radioterapia hace efecto muy lentamente cualquiera que sea la técnica empleada. La dosis máxima de radiación que se puede dar con Rayos X profundos convencionales es de 4000 a 5000 rads, aunque la bomba de protones permite usar hasta 10,000 rads. Los efectos completos de este tratamiento pueden no ser notables sino hasta dos o tres años después, cuando el 50% de los pacientes pueda mostrar remisión completa o mejoría significativa.

La implantación de Yttrium produce una dosis de 50,000 a 100,000 rads a la periferia del tumor, y sus efectos pueden valorarse un año después de el tratamiento. Todas las técnicas de radioterapia tienen el riesgo de dañar los tejidos vecinos y producir principalmente parestias oculares además de que una gran proporción de los pacientes desarrolla tardíamente hipopituitarismo.

Estas técnicas, se utilizan solamente para los tumores confirmados a la fosa hipofisiaria. Puede utilizarse bromocriptina inmediatamente después de la radioterapia por su efecto rápido, sobre todo en los acromegálicos y suspenderse periódicamente para evaluación el efecto de la radiación.

Cirugía Transeptoesfenoidal

Indicaciones; Cuando el tratamiento médico no provee de resultados adecuados, se debe de valorar la realización de este tipo de cirugía la cual es segura y efectiva como tratamiento.

Debe realizarse en mujeres en la que se ha verificado la presencia de prolactina, causante de amenorrea-galactorrea y que desean un embarazo. Dentro de este grupo se observa gran número de pacientes con microadenomas, con lo que los resultados son óptimos. Los prolactinomas que causan efecto de masa, sobre todos aquellos que causan defecto visual deben ser tratados quirúrgicamente. En general las indicaciones para el tratamiento quirúrgico son:

- Prolactinoma comprobado que causa amenorrea-galactorrea, infertilidad en mujeres que desean embarazarse.
- Macroadenomas (particularmente con extensión supraselar)
- Prolactinomas causantes de efectos de masa (defecto visual, insuficiencia hipofisiaria).
- Prolactinoma asociado con apoplejía hipofisiaria.

Los tres factores que incluyen en los resultados de la cirugía son:

- a) El tamaño del tumor
- b) niveles de prolactina preoperatorios y
- c) extensión de el tumor en forma extraselar.

Y en general los criterios de curación de estos tumores son:

- Normalización de niveles de prolactina menores de 25 ng/ml*
- Terminación de la amenorrea y galactorrea, y periodos menstruales de tipo normal.*
- Las observaciones del neurocirujano.*

Es evidente que el tratamiento en general de cualquier tumor de hipófisis es:

- 1.- Descompresión o remoción de la masa tumoral.*
- 2.- Preservación o restauración de la función hipofisaria previa.*
- 3.- Reducción de niveles circulantes de la secreción tumoral a niveles de normalidad.*
- 4.- Prevención de recurrencia tumoral.*

INVESTIGACION CLINICA

En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la Secretaría de Salud, se atienden pacientes con tumores hipofisarios grandes con sintomatología neurológica y endócrina. Se realizan además en promedio de 970 cirugías al año, de los cuales el 10% corresponden a procedimientos neuroquirúrgicos para tratamiento de adenomas hipofisarios. Aunque la cirugía es de riesgo para la vida y la función, se ha comprobado que es el mejor método de tratamiento para el manejo de estos tumores, y debido al porcentaje de recidiva tumoral se propone este protocolo de manejo.

Por lo tanto y en vista de lo reportado en la literatura en los últimos años, se postula la utilización de bromocriptina como un coadyuvante preoperatorio en macroprolactinomas para reducir el tamaño tumoral y realizar más fácilmente para el neurocirujano la exéresis de la lesión, por vía transesfenoidal, transcraneal, ó mixta. Demostrándose además que la utilización por más de 6 meses con bromocriptina produce cambios fibróticos tumorales que hacen más difícil la exéresis de la lesión y por lo tanto, incremento de las recidivas tumorales. Por lo anterior se obtendrían mejores resultados neuroquirúrgicos, y por lo tanto, una mejor calidad de vida para el paciente con este tipo de patología.

Material y Métodos

El estudio incluye un total de 20 pacientes divididas en dos grupos:

- + Enfermos que fueron operados en dos ocasiones por el mismo tumor hipofisario y que no recibieron bromocriptina durante el intervalo correspondiente a las cirugías, y:
- + Enfermos operados en dos ocasiones y que si recibieron tratamiento con bromocriptina.

Todos los pacientes fueron sometidos a estudios que permitieron determinar si el tumor era funcionante, magnitud de la neoplasia lesión neurológica ocasionada y estudios de patología e inmunohistoquímica.

Dichos estudios fueron los siguientes:

- Historia clínica completa.
- Exploración neuroftalmológica
- Perfil hormonal pre y postoperatorio
- Tomografía axial computarizada
- Resonancia Magnética Nuclear
- Histopatología e inmunohistoquímica

Se recopilaron los expedientes de los enfermos de este estudio y comprendidos en el período de tiempo correspondiente de el mes de Julio de 1988 al mes de Agosto de 1990.

Se analizaron los siguientes datos; edad, sexo, tiempo de historia del padecimiento, sintomatología y signología al ingreso, resultados de perfil hormonal, tomografía y resonancia magnética, estudios neuroftalmológicos, técnica quirúrgica empleada, porcentaje de exéresis, reintervenciones, complicaciones trans y postoperatorias, morbimortalidad, diagnóstico histopatológico, e inmunohistoquímico, proporción de fibrosis tumoral. En los parámetros posibles se observó el promedio de la incidencia y la desviación estandar. La dosis promedio utilizada de bromocriptina fué de 5 mg al día.

A continuación se resumen brevemente los datos de los pacientes incluidos en este estudio, así como fotos de patología y neuroimagen más demostrativas.

RESULTADOS:

Se resumirán los datos de los pacientes que recibieron tratamiento con bromocriptina y cirugía y posteriormente aquellos pacientes que solo recibieron tratamiento quirúrgico.

CASO 1.

LVR. Pacientes del sexo femenino de 33 años de edad y un cuadro de aproximadamente 10 años de evolución presentando cefalea holocraneana intermitente, y síndrome quiasmático de 6 meses de evolución con presencia de amaurosis de Ojo derecho y hemianopsia temporal izquierda, así como atrofia óptica bilateral, así mismo, tenía estigmas acromegálicos, fue intervenida en el mes de Julio de 1988 con cirugía transesfenoidal, con exéresis del 70%, en estudios de neuroimagen se corroboró presencia de macroadenoma, La inmunoperoxidasa fue negativa, el perfil hormonal preoperatorio con prolactinoma de 26.5 y hormona del crecimiento de 5.0 ng/ml. Y el perfil hormonal postoperatorio fue de prolactinoma de 2.7 ng/ml y HC de 7 ng/ml. El reporte histopatológico es de adenoma sinusoidal, recibiendo dosis de 7.5 mgs de bromocriptina postoperatorio, reintervenida por vía subfrontal, encontrándose en la nota postoperatoria como tumor fibrótico, no hubo complicaciones postoperatorias y su calidad de vida es buena.

CASO 2.

MVB. Mujer de 23 años, y con un cuadro de 5 meses de evolución con cefalea holocraneana, de moderada intensidad, y síndrome de amenorrea-galactorrea, síndrome quiasmático con presencia de cuadrantanopsia inferior derecha, la prolactina preoperatoria fue de 317 ng/ml y de prolactina postoperatoria -

fué de 0.0 nh/ml. De primera instancia se realizó cirugía subfrontal en Diciembre de 1988, y como hallazgo quirúrgico de tejido fibroso, muy adherido al quiasma óptico, el reporte histopatológico es de adenoma cromóforo, inmunoperoxidasa de prolactina de +, y ACTH ++, como complicación presentó diabetes insípida, la exéresis fué del 90%, el grado de fibrosis es de 0, y su calidad de vida es adecuada, no ha requerido nueva cirugía.

CASO 3.

JES. Masculino de 29 años, y con un cuadro de evolución con cefalea bifrontal y síndrome quiasmático con hemianopsia bitemporal, la prolactina postoperatoria fué de 47 ng/ml. En Diciembre de 1988 se realizó abordaje subfrontal derecho, y exéresis del 80% intracapsular, la lesión era quística, y como hallazgo quirúrgico presencia de lesión aspirable, inmunoperoxidasa con prolactina de ++, y diagnóstico de adenoma sinusoidal, grado de fibrosis de 0, y complicación presentó diabetes insípida, evolución postoperatoria adecuada recibe 5mg de bromocriptina y no ha requerido nueva cirugía.

CASO 4.

TLG. Mujer de 50 años y cuadro de 1 semana de evolución con cefalea frontal derecha y síndrome quiasmático con presencia de hemianopsia temporal derecha, la prolactina preoperatoria fué de 24.7ng y la postoperatoria fué de 0.0 ng/ml. En Marzo de 1989 se realizó abordaje transesfenoidal y como hallazgo quirúrgico presencia de material purulento, el reporte histopatológico es de adenoma eosinófilo sinusoidal, la inmunoperoxidasa es de prolactina ++, grado de fibrosis 4, sin complicaciones postoperatorias, calidad de vida buena recibe dosis de 5mg de bromocriptina y no ha requerido cirugía.

CASO 5.

SVS. Mujer de 26 años, con cefalea de 7 años de evolución holocraneana, recibió anticonceptivos orales, y presentaba además amenorrea y galactorrea, síndrome quiasmático con amaurosis izquierda y hemianopsia derecha, prolactina preoperatoria de 250ng/ml y postoperatoria de 1.7 ng/ml, en Junio de 1989 se realizó exéresis por vía subfrontal del 100% de la lesión, la cual era fácilmente aspirable, el reporte es de adenoma eosinófilo e inmunoperoxidasa con prolactina de +, continúa con 5mgs de bromocriptina, no hubo complicaciones y su calidad de vida es adecuada.

CASO 6.

EXI. Mujer de 26 años y un cuadro de 7 años de evolución con amenorrea y galactorrea y con 1 semana con cefalea bitemporal.

Recibió anticonceptivos orales y una campimetría reporta solo amaurosis de Ojo izquierdo, Ojo derecho es normal. En Julio de 1989 se le realizó cirugía transptoesfenoidal y exéresis parcial de la lesión, la prolactina preoperatoria fue de 275ng/ml y la postoperatoria de 157 ng/ml. El reporte histológico es de adenoma mixto, inmunoperoxidasa +++, el grado de fibrosis es de 1, y hallazgos quirúrgicos de fibrosis, no hubo complicaciones postoperatorias, recibiendo 7.5mg de bromocriptina. Su calidad de vida es buena y no ha requerido nueva cirugía.

CASO 7.

JJAE. Masculino de 21 años y cuadros de 2 años con cefalea holocraneana, y galactorrea, sin déficit campimétrico. La prolactina preoperatoria fue de 300ng/ml y la postoperatoria de 142 ng/ml. En Julio de 1989 se realizó abordaje subfrontal derecho y exéresis del 80% el hallazgo quirúrgico fue de tumor fácilmente aspirable.

El reporte histopatológico fue de adenoma eosinofilo sinusoidal y la inmunoperoxidasa de prolactina +++ y el grado de fibrosis es de 1 (+), como complicación presentó diabetes insípida, recibe 5 mgs de bromocriptina postoperatoria, su calidad de vida es buena y no ha requerido de nuevo procedimiento quirúrgico.

CASO 8.

MJOP. Mujer de 32 años y un cuadro de 3 años de evolución con amenorrea y galactorrea y cefalea frontal de moderada intensidad. Recibió anticonceptivos orales. Sin déficit campimétrico. La paciente recibía previamente a la cirugía y desde hace 3 años bromocriptina a dosis de 5mgs. La prolactina preoperatoria fue de 320 ng/ml y la postoperatoria fue de 260ng/ml, en Agosto de 1989 se le realizó abordaje subfrontal derecho y exéresis del 100%, como hallazgo quirúrgico se encontró tejido fibroso.

El reporte histológico es de adenoma eosinofilo difuso, inmunoperoxidasa de prolactina de +++, y grado de fibrosis de (+), como complicación presentó diabetes insípida. Continua recibiendo bromocriptina, su calidad de vida es buena.

CASO 9.

BBJ. Mujer de 43 años, con un cuadro de 1 año de evolución con Síndrome quiasmático presentando hemiapsia temporal derecha y amaurosis de Ojo izquierdo, la prolactina preoperatoria fue de 69.7 y la postoperatoria fue de 42-ng/ml. En Septiembre de 1989 se le realizó abordaje subfrontal derecho, y exéresis parcial del 60% de tejido aspirable. El reporte histológico es de adenoma. Como complicación postoperatoria presentó hemorragia de tubo digestivo. No se obtuvo inmunoperoxidasa, y el grado de fibrosis es de 1 (+). Recibe 2.5 mgs de bromocriptina y su calidad de vida es buena.

CASO 10.

CPP. Mujer de 42 años, con antecedentes de miomatosis uterina. Y un cuadro de 2 años de evolución, presentando amenorrea-galactorrea y Síndrome quiasmático con presencia de amaurosis derecha y hemianopsia temporal izquierda. Recibió anticonceptivos orales previos.

La prolactina preoperatoria fue de 92 ng/ml y postoperatoria de 67ng/ml. En Octubre de 1989 se le realizó abordaje subfrontal derecho y exéresis parcial de la neoplasia, el tumor fué reportado como blando en el transoperado. El reporte histopatológico es de adenoma mixto sinusoidal. La inmunoperoxidasa de prolactina es de +, y el grado de fibrosis es (0). No hubo complicaciones postoperatorias, recibe 7.5 mgs de bromocriptina y su calidad de vida es adecuada.

CASO 11.

EJI. Femenino de 24 años, con un cuadro de tres años de evolución presentando cuadro de cefalea holocraneana, y amenorrea - galactorreas sin déficit campimétrico. La prolactina preoperatoria fue de 460 ng/ml y postoperatorio de 75 ng/ml. En Enero de 1990 se le realizó exéresis del 90% de la lesión por vía subfrontal derecha, como hallazgo quirúrgico se encontró tejido blando fácilmente aspirable. El reporte histológico es de adenoma crómico, la inmunoperoxidasa es de +. Y el grado de fibrosis es de 3 (+++), no hubo complicaciones postoperatorias. Toma 3.5 mgs de bromocriptina, y su calidad de vida es buena.

CASO 12.

ASA. Femenino de 12 años, con cuadro de dos años de evolución presentando cefalea bifrontal y síndrome quiasmático presentando hemianopsia bi -

temporal. La prolactina preoperatoria fué de 443 ng/ml y la prolactina postoperatoria fue de 58 ng/ml. En el mes de Enero de 1990 se le realiza abordaje subfrontal derecho, y exéresis de 100% de la lesión, reportada como adenoma eosinófilo. El hallazgo quirúrgico fué de tejido fibrótico. La inmunoperoxidasa es de prolactina +++, no hubo complicaciones postoperatorias. El grado de fibrosis es de 0. toma 7.5 mgs de bromocriptina. Y su calidad de vida es buena, no ha requerido nueva cirugía.

CASO 13.

MHG. Mujer de 31 años, con un cuadro de 2 años de evolución, presentando, y que en el postparto presentó amenorrea galactorrea, cefalea y síndrome quiasmático con presencia de hemianopsia temporal izquierdo, recibiendo durante unas semanas previas a la cirugía bromocriptina a dosis no especificada. El perfil hormonal preoperatorio fué de 53.1 ng/ml y el postoperatorio fue de 24.9 ng/ml.

En el mes de Junio de 1989 se le realizó abordaje transeptoescfenoidal y exéresis del 100%. El hallazgo transoperatorio fue de tumor fácilmente aspirable. El reporte histopatológico es de adenoma eosinófilo. La inmunoperoxidasa reportó prolactina +++, el grado de fibrosis es de (0), como complicación postoperatoria presentó fístula de LCR. Continúa tomando 7.5 de bromocriptina y su calidad de vida es buena.

Se anotan a continuación los pacientes reoperados que no recibieron tratamiento con bromocriptina.

CASO 14.

SPR. Mujer de 18 años con un cuadro de 1 mes de evolución presentando amenorrea-galactorrea, cefalea bifrontal y síndrome quiasmático con amauro-

sis de Ojo derecho, el Ojo izquierdo fué normal. La prolactina preoperatoria fué de 1000 ng/ml y la postoperatoria fué de 1.4 ng/ml. En Diciembre de -- 1985 se le realizó exéresis del 80% por vía transeptoescfenoidal, y en el mes de Febrero de 1989 se le realizó exéresis por vía subfrontal derecha, fué de tumor fibroso, con cápsula muy adherida, en ambas carótidas. El reporte fué de adenoma sinusoidal eosinófilo. La inmunoperoxidasa es de prolactina (0), y el grado de fibrosis es de (+), no hubo complicaciones postoperatorias en alguna de las cirugías. Su calidad de vida es buena y no recibían bromocriptina.

CASO 15.

ARV. Masculino de 60 años, con un cuadro de 2 años de evolución presentando, con presencia de síndrome quiasmático con amaurosis izquierda y un islote de visión derecho, pero sin galactorrea. En Abril de 1989 se le realizó exéresis de la lesión a través de abordaje mixto (transeptoescfenoidal y subfrontal derecho). Se hizo exéresis del 80% y las características del tumor fue de aspirable, pero cápsula muy adherida. El reporte histopatológico es de adenoma eosinófilo sinusoidal, inmunoperoxidasa con ++, presentó diabetes insípida como complicación postoperatoria.

El grado de fibrosis del tumor fué de (0), su calidad de vida es adecuada. No recibe bromocriptina.

CASO 16.

RRO. Mujer de 45 años, y un cuadro de 1 mes de evolución presentando cefalea holocraneana y amenorrea-galactorrea, así como síndrome quiasmático con hemianopsia bitemporal, la prolactina preoperatoria fué de 39.3 ng/ml y la postoperatoria fué de 46.8ng/ml. Intervenida inicialmente por vía trans

esfenoidal en 1986 y reoperada en Noviembre de 1989 por vía subfrontal. El reporte transoperatorio fue de tumor fibroso, con utilización de legra (cuchilla), el reporte postoperatorio histopatológico es de adenoma eosinófilo, con exéresis del 100% de la lesión, la inmunoperoxidasa fue de prolactina (+) y como complicación postoperatoria presentó uroépsis. Su calidad de vida es buena y no recibió bromocriptina. El grado de fibrosis del tumor fue de I. (+).

Es importante mencionar que los fragmentos de biopsia durante el lixmo operatorio y postoperatorio fueron manejados por el servicio de neuropatología experimental, donde se les realizaron tinciones para microscopía de luz (hematoxilina y eosina, reticulina, tricromico de Masón y tinción de PAS). Así como microscopía electrónica e inmunoperoxidasa.

Escala utilizada para determinar grados de fibrosis tumoral.

Grado 0: Escasa colágena alrededor de los vasos.

Grado 1(+): Hay espesamiento y fibrosis perivascular haciendo vasos evidentes

Grado 2(++): Fibrosis perivascular y formación de septos ó trabeculas.

Grado 3(+++): Grupos de células separadas por abundante fibrosis .

Grado 4 (++++): Predominantemente colágena y algunas células tumorales remanentes.

La clasificación del grado de fibrosis tumoral considera la presencia de; a) que las muestras fueron muy heterogéneas en varias partes del tumor y la clasificación se hizo de acuerdo a la predominancia. b) que los datos se extrapolaron de acuerdo a el tamaño de la biopsia enviada, la cual es generalmente muy pequeña.

otra observación en las muestras enviadas a patología, fué la presencia en algunas biopsias de nódulos concéntricos de colágena, hipocelulares, y que pertenecían a tejido colágeno preexistente.

En este estudio se incluyeron a enfermos con adenomas de hipófisis mayores de 10 milímetros (macroprolactinomas), y que por estudio clínico, endocrínológico e inmunohistoquímico fueran productores de prolactina, y que en total suman 20 casos con cirugía.

Y fueron excluidos 6 pacientes; uno por acromegalia, otro por ser adenoma invasor, uno más por recibir radioterapia postoperatoria y los otros tres por no ser posible realizar estudio de inmunohistoquímica.

TUMOR MAS FRECUENTE

Adenoma eosinófilo	- 12 casos - 60%
Adenoma cromóforo	- 3 casos - 15%
Adenoma mixto	- 4 casos - 20%
Adenoma difuso	- 1 caso - 5%

E D A D

Mujeres: 12 a 50 años; media 31 años

Hombres: 21 a 60 años; media 40 años

USO DE ANTICONCEPTIVOS

(Mujeres)

12 mujeres ; 100%

4 utilizaron; 30%

8 no usaron ; 70%

COMPLICACIONES

<i>Sin complicaciones postoperatoria:</i>	10 casos :	50%
<i>Diabetes insípida central</i>	: 8 casos :	40%
<i>Hemorragia tubo digestivo</i>	: 1 caso :	5%
<i>Urosépsis</i>	: 1 caso :	5%

TERAPIA COMBINADA: MEDICO Y QUIRURGICA

<i>Cirugía + bromocriptina postoperatoria:</i>	10 casos :	50%
<i>Cirugía sin bromocriptina</i>	: 8 casos :	40%
<i>Cirugía + bromocriptina preoperatoria :</i>	2 casos :	10%

GRADO DE FIBROSIS TUMORAL

<i>Cirugía + bromocriptina postoperatoria: 10 casos</i>		
0	: 4 casos	: 40%
+	: 4 casos	: 40%
+++	: 1 caso	: 10%
++++	: 1 caso	: 10%
++	: ningún caso	

MORTALIDAD 0 %

GRADO DE FIBROSIS TUMORAL*Solo tratamiento quirúrgico sin Bromocriptina*

0	:	2 casos	:	25 %
+	:	5 casos	:	62%
++	:	1 caso	:	13%
+++	:	ningún caso		

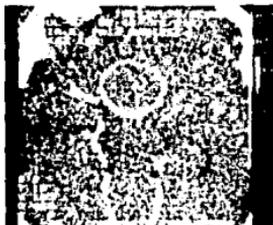
GRADO DE FIBROSIS TUMORAL*Cirugía y bromocriptina preoperatoria*

2 casos : 10%

0	:	1 caso	:	50%
+	:	1 caso	:	50%
+++	:	ningún caso.		



Tomografía axial de
cráneo demostrando un
adenoma de hipófisis.



Tomografía axial con
medio de contraste -
demostrando estructuras
vasculares.



Tomografía de cráneo en
corte coronal y presencia
de tumor hipofisiario.



Angiografía digital como
medio para descartar le-
siones vasculares.



Resonancia magnética -
en corte sagital en T1
y presencia de macroadenoma.



Resonancia magnetica con
lesión intra y supraselar
en T1.



I.R.M. en corte coronal
con macroadenoma de -
características homogéneas.



Misma lesión demostrando
cambio en la señal y -
medición del diámetro.



Imagen de macroadenoma
productor de prolactina
en corte sagital en T1.



Demostración de macro-
adenoma y compresión de
quiasma óptico.



Imagen de macroprolacti-
noma en T1 y zona hipoin-
tensa quística.



Corte coronal de macro-
prolactinoma y zona hiper-
intensa quística en T2.



Imagen de prolactinoma
antes de terapia con -
bromocriptina.



Después de 4 semanas de-
bromocriptina se observa -
reduccion y zonas hipoin--
tensas en el tumor.



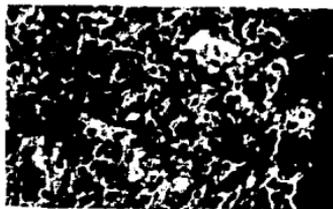
Imágen de IRM en corte
coronal en T1 previo a
tratamiento farmacológico.



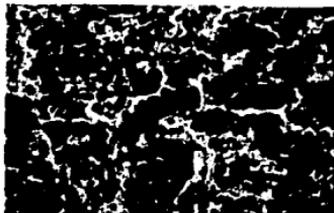
Misma imágen en el -
T2 con imagen hiperin--
tensa intratumoral.



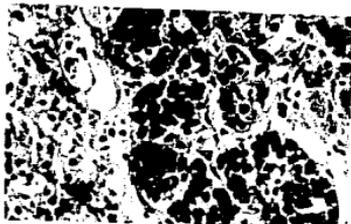
Adenoma de hipófisis. Fibrosis grado 0
Escasa colágena alrededor de los vasos.



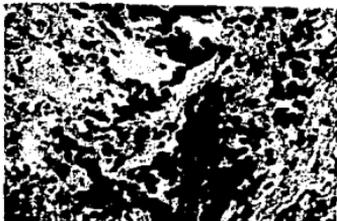
Adenoma de hipófisis. Fibrosis grado +
Hay espesamiento y fibrosis perivascular
haciendo vasos evidentes. A bajo aumento.



Adenoma de hipófisis. Fibrosis grado ++
Fibrosis perivascular con formación de -
septos ó trabéculas.



Adenoma de hipófisis. Fibrosis grado +++
Grupos de células separados por abundante-
fibrosis.



Adenoma de hipófisis.
Fibrosis grado ++++ .
Predominantemente colágena y -
Algunas células tumorales remanentes.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

RESULTADOS:

De los 26 pacientes incluidos en el estudio recibieron tratamiento quirúrgico 24 de ellos en una sola ocasión, y 2 pacientes (7%) requirieron ser operados nuevamente por presentación de sintomatología neurológica. Un paciente recibió radioterapia, y otro desarrolló adenoma invasor realizándose solo biopsia por vía transeptoescenoidal, siendo estos dos enfermos excluidos del protocolo.

Dos pacientes (10%) recibieron bromocriptina por menos de 6 semanas en forma preoperatoria corroborándose menor grado de fibrosis con grado de 0 y +.

En tanto que se apreció mayor grado de fibrosis intratumoral en pacientes reoperados y con tratamiento a lo largo con bromocriptina y gradación de fibrosis en ++ y +++ respectivamente.

De todos ellos 16 (61%) pacientes tuvieron elevación de los niveles de prolactina y 10 (39%) tuvieron niveles de prolactina normales, notándose disminución significativa en niveles de prolactina pre y postoperatorios.

En dos pacientes se identificó por inmunohistoquímica la presencia de adenoma plurihormonal.

Los resultados obtenidos en la gradación de fibrosis intratumoral se hizo extrapolando las observaciones, debido a la heterogeneidad de los fragmentos enviados de tumor, clasificándose de acuerdo a la predominancia y en ocasiones a lo limitado de el fragmento enviado.

DISCUSION.

En la primera parte de la centuria los adenomas de hipófisis se clasificaban en acidófilos, basófilos y cromófilos, siendo estos últimos los más frecuentes. Sin embargo, a partir de 1970 con el desarrollo de técnicas inmunohistoquímicas los tumores de hipófisis se clasifican de acuerdo a su producción hormonal.

Los prolactinomas son el tipo de tumor más frecuente dentro de los adenomas de hipófisis, con un porcentaje del 40 al 50%, reportado en varios estudios. Las mujeres son frecuentemente más afectadas presentando síndrome de amenorrea y galactorrea. En el hombre los síntomas más frecuentes son: disminución de la libido, déficit visual, fatiga. De los pacientes tratados con bromocriptina el 90% recuperan su función reproductiva, asociada con niveles bajos de prolactina.

La prolactina es bien tolerada cuando se administra en forma gradual, temporalmente puede presentar náuseas, así como síndrome vértiginoso. Otros efectos pueden incluir cefalea, fatiga, dolor abdominal, fístula de LCR, congestión nasal, constipación.

Entre las desventajas del uso de la bromocriptina está su precio y la necesidad de la utilización de 3 pastillas a largo plazo, debido a que la droga se tumorostática y no tumoricida.

Entre 1975 Corenblum y asociados demostraron la acción tumorostática de la bromocriptina en dos pacientes con adenomas de hipófisi Landolt, Wuthich, y Fellman describieron mejoría en un paciente con lesión de III y IV nervios craneales con adenomas de hipófisis residual tratado con bromocriptina.

Posteriormente hubo numerosos reportes en la literatura que documenta -
ban clínica y radiológicamente la regresión tumoral, tratados con bromocriptina.

Grimson y Broeman documentaron la regresión dramática del tumor y surgie-
ron que el uso de la bromocriptina puede ser antes de la cirugía. Woodhouse, -
Khouqueer y Sieck reportaron mejoría de los campos visuales en un paciente con
adenoma de hipófisis tratado con bromocriptina. Otros investigadores sugieren
que el tratamiento de la bromocriptina a largo plazo puede causar fibrosis de -
el tumor hipofisiario, haciendo más difícil la exéresis de el tumor. Barrow y
Tindall sugieren que el tratamiento con bromocriptina hace más suave el tumor
con tratamiento a corto plazo haciendo más fácil la exéresis. Algunos autores -
han reportado apoplejía pituitaria en adenomas tratados con bromocriptina a lar
go plazo. Más del 73% de los enfermos con macroprolactinomas tienen reducción
del tumor con la utilización de bromocriptina. Las dosis recomendadas en la lite
ratura para bromocriptina es de 2.5mgs. al inicio, llegando hasta dosis de 15mgs
al día por periodos de dos a tres meses. Aún no se conoce con exactitud el me-
canismo de acción de la bromocriptina en la reducción del tamaño tumoral.

Los dos tipos de acceso quirúrgico, el transcraneal y el transeptoesfeno*id*
dal son efectivos para la descompresión de vías visuales. En la primera parte de
la centuria la cirugía transcraneal ha sido utilizada con mayor frecuencia para
tratamiento de adenomas de hipófisis con compresión de vía visual.

Los resultados de este pequeño estudio deben ser considerados como preli-
minar, indicando que el tumor no solo reduce su tamaño sino que es más fácilmen-
te aspirable.

CONCLUSIONES

El tipo de tumor encontrado más frecuente en nuestro estudio es el Adenoma eosinófilo siguiendo en frecuencia el adenoma cromóforo, obtenien - esta proporción en los 20 pacientes estudiados.

Estos tumores, por su ubicación, pueden ser grandes simuladores.

Continúan estando dentro de las neoplasias intracraneales de mayores dimensiones , junto con los meningiomas.

La frecuencia entre grupo de edad y tumor, tanto en hombres y mujeres - es semejante a la reportada en la literatura.

Niveles de prolactina mayor de 200 ng/ml se consideran patognómico de "prolactinomas^x , aunque no se puede tomar como dato aislado y corroborarse por clínicas y neuroimagen.

Se corrobora reducción del tamaño tumoral con la utilización de bromo - criptina por intervalo de 3 a 6 semanas.

Los nervios craneales que se afectan con más frecuencia son: Los nervios ópticos y los nervios localizados en el seno cavernoso.

Los prolactinomas se consideran histológicamente benignos con mínima - morbilidad y mortalidad.

Los métodos de diagnóstico radiológico más confiables son la tomografía axial computarizada y la Resonancia Magnética Nuclear.

La inmunoperoxidasa confirma la presencia de prolactina en el citoplasma de la célula tumoral.

La bromocriptina administrada en el preoperatorio durante 6 semanas ha ce más reseccable la neoplasia, en tanto que la administración de 6 meses - - puede causar fibrosis tumoral, necrosis, infartos, hemorragias y fistulas de líquido cefalorraquídeo.

El uso de la fenitoína y los glucocorticoides interfieren con la ac - ción de la hormona antidiurética.

Se propone el abordaje transeptoescfenoidal y bajo fluoroscopia para - colocación de bromocriptina intraselar, así como para instilación de radiofármacos, o incluso administración por esta vía de CV 205-502 nuevo agonista do paminérgico de tipo no ergotamínico.

BIBLIOGRAFIA

- Adams, E.F. et al. Hormone secretion by dispersed cell cultures of human pituitary adenomas; effect of theophylline, thyrotropine releasing hormone; *J Clin Endocrinol Metab*; 49(1); 120; 1979.
- Alan R. Cohen, Paul R Cooper, et al; Visual Recovery after transphenoidal Removal of Pituitary Adenomas; *Neurosurgery*; Vol.17; No.3; 46-452-; 1985.
- Akira Matsumura, Kotoo Meguro; Suprasellar Ectopic Pituitary adenoma, case report and review of the literature; *Neurosurgery*; 26; Num 4; 1990.
- Boyd, A. E; Galactorrea-Amenorrhea syndrome; diagnosis and therapy; *Ann Inter Med* 87; 165-175; 1977.
- Bernardo Fraioli, et al; Hemorrhagic pituitary adenoma clinicopathological features and surgical treatment; *Neurosurgery*; 27; No.5; pp 741-784; 1990.
- Bronstein, et al; cerebrospinal fluid rhinorrhea occurring in longterm, bromocriptine treatment for macroprolactinomas; *surg Neurol*; nov; 32(5); 346-349-; 1989.
- Daita G, et al; Unilateral exophthalmos caused by an invasive pituitary adenoma; *Neurosurgery*; Nov; 21 (5); 813-819; 1987.
- Daniel L. Barrows, Kalman Kovacs, et al; Clinical and pathological effects of bromocriptine on prolactin-secreting and other pituitary tumors; *Neurosurgery* 60; 1-7; 1984.
- David M. Yousem; Jhon A. Arrington; Pituitary adenomas; Possible role of bromocriptine in intratumoral hemorrhage; *Radiology*; 170; 239-253 Nov; 1989.
- Ham A.W. Lesson; tratado de histologia; Ed interamericana, México 4a. edición, - 1963; pp 713-727.
- Hildebrandt G; CSF rhinorrhea after dopamine agonist treatment for invasive macroprolactinoma (Letter); *Surg Neurol*; Aug; 34 (2); 133; 1990.
- Heraog A; Ziegler R; Retroperitoneal Fibrosis in a patient with bromocriptine; *BMJ*; May; 13; 298 (6683); 1315; 1989.
- Kovacs K; Pathology of pituitary adenomas associated with massive hormone secretion. Simposio internacional; tumores adenohipofisarios. Hospital Regional 20 de Noviembre; ISSSTE; 1990.
- Kovacs et al; Scheithauer B.W.; Pathology of invasive pituitary tumors with especial reference to functional classification; *J Neurosurg*; 65; 773-744; 1986.
- Katsumi Suzukawa; Evaluation of the transcranial Approach to pituitary adenomas, based on Quantitative Analysis of pre-and postoperative visual function; - *Neurol Med chir (tokyo)*; 29; 1012-1019; 1989.

- Kuroki M, et al; Subarachnoid dissemination of a pituitary adenoma; Surg Neurol; Jul; 28; (1); 71-76; 1987.
- Kupersmith MJ; Growth of prolactinoma despite lowering of serum prolactin by bromocriptine; Neurosurgery; March; 24; (3); 417-423; March; 1989.
- Lesser RL; et al; Visual function improvement in patient with macroprolactinoma treated with bromocriptine; Am J Ophthalmol; May 15-109; (5); 535-543; 1990.
- Nubuo Hashimoto, et al; transphenoidal extracapsular approach to pituitary tumors; J Neurosurg; 64; 16-20; 1986.
- Nobuo Hashimoto, et al; Intracranial and intraspinal dissemination from a growth hormone-secreting pituitary tumor; J Neurosurg; 64; 140-144; 1986.
- Nakasu S; et al; Pituitary adenoma with multiple ciliated cyst; transitional cell tumor?; Surg Neurol; Jan 31 (1); 141-148; 1989.
- Nishio S, et al; Pituitary tumors composed of adenohypophysial adenomas by using immuno-histological method; a clinicopathological study; Neurosurgery; sep 21 (3); 371-377; 1987.
- Peter McL, et al; Incidence and management of complications of transphenoidal operation for pituitary adenomas; Neurosurgery; 20; 6; 920-924; 1987.
- Peter McL; Nicholas Zervas; Management of large pituitary adenomas by transphenoidal surgery; Surg Neurol; 29; 443-447; 1989.
- Robert L, Jeffrey D; Visual function improvement in patients with macroprolactinomas treated with bromocriptine; Am J Ophthal; 109; 535-543; May 1990.
- Sanford S Weisbuch; Explanation and implications of Magnetic Resonance Signal changes within pituitary adenomas after bromocriptine therapy; AJNR; 7; 214-216 April; 1986.
- Selman WR; Laws ER; the occurrence of dural, invasion in pituitary adenomas; J Neurosurg; March; 64 (3); 588-593; 1986.
- Silverlight JJ, Pryor J; Basic fibroblast growth factor in human pituitary tumors; Clinical endocrinology; 32; 669-676; 1990.
- Tadashi Nagashima, Takao Hosino; The proliferative potential of human pituitary tumors in situ; J Neurosurgery; 64; 588-593; 1986.
- Tomono Y; Nose T; pituitary adenoma composed of two compartments each secreting prolactin or growth hormone; Neurosurgery; Jul; 21(1); 56-59; 1987.

- Warren R, Selam E; the occurrence of dural invasion in pituitary adenomas; *J Neurosurg*; 64; 402; 407-1986.
- William G, ObANA; Cerebrospinal Fluid rhinorrhea in patients with untreated pituitary adenoma; report of two cases; *Surg Neurol*; 33; 336-340; 1990.
- Want J van Verlaat; Result of primary treatment with bromocriptine of prolactinomas with extrasellar extension; *Can J Neurol Sci*; 17; 71-73; 1990.
- Yousem DM; Arrington JA; Pituitary adenomas; possible role of bromocriptine in intratumoral hemorrhage; *Radiology*; Jan 170 (1); 239-243 1989.
- Reemussen C; the occurrence of microscopical pituitary calcifications in prolactinomas; *Neuroradiology*; 31(6); 507-511; 1990.
- Tindall, G. t. and Barrow D.L.; Prolactinomas. In Wilkins, R. H. AND Rengachary S.S. (eds). *Neurosurgery*. New York, Mac Graw Hill 1986, pp 852-858.
- Landolt, A.M. Nutrich, R. and Fellmann H.; Regression of pituitary prolactinomas after treatment with bromocriptine; *Lancet*; 1; 1082; 1979.