

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

***“ADENOMAS HIPOFISIARIOS NO FUNCIONANTES:
EXPERIENCIA EN EL INCMNSZ”***

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A:

Dr. Ulises Córdoba Saucedo.

Asesor: Dr. Alfredo Reza Albarrán



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Alfredo Reza Albarrán

Asesor de tesis.

Dr. Juan Antonio Rull Rodrigo

Profesor titular del Curso de Endocrinología
Director de Medicina. INCMNSZ

Dr. Francisco Javier Gómez Pérez

Jefe del Departamento de Endocrinología y Metabolismo
Profesor adjunto del Curso de Endocrinología.

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez

Director de Enseñanza INCMNSZ

DEDICATORIA

A Dios:

Por permitir una vez más, escalar un peldaño en mi formación profesional.

A mis padres:

Por su apoyo y amor incondicional, que este logro sea nuevamente un pequeño reflejo a todo su esfuerzo.

A mis hermanos:

Raúl, Hugo, Emmanuel y Vicky, con cariño.

A toda mi familia:

Por ser una constante motivación en mi carrera.

A mis amigos y compañeros:

Por compartir estos años de residencia, en especial a Keny.

A Marce, con amor.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Alfredo Reza Albarrán, por su interés, supervisión y paciencia en la realización de esta tesis.

Al Dr. Juan A. Rull por sus invaluable enseñanzas, momentos compartidos, y estímulos durante estos años de formación, así como por ser un modelo a seguir.

Al Dr. Francisco J. Gómez y a cada uno de los médicos adscritos por su apoyo, entusiasmo y por contribuir de una u otra forma a la excelencia en el departamento.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	6-15
JUSTIFICACIÓN.....	16
PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
OBJETIVOS.....	16
MATERIAL Y MÉTODOS.....	17-18
RESULTADOS.....	19-27
DISCUSIÓN.....	28-31
CONCLUSIONES.....	32
BIBLIOGRAFÍA.....	33-34

INTRODUCCIÓN.

Los *tumores hipofisarios* ocurren en cerca del 15% de todos los tumores intracraneales y son comúnmente encontrados en estudios de autopsia. Son *adenomas benignos monoclonales* que pueden expresar y secretar hormonas de manera autónoma, que lleva al síndrome de amenorrea-galactorrea, acromegalia, enfermedad de cushing, o pueden ser silentes e inicialmente diagnosticados como una tumoración selar. Aunque invariablemente *benignos*, las características neoplásicas de estos adenomas representan una biología tumoral única que es reflejo de sus manifestaciones locales y sistémicas¹.

Los *adenomas hipofisarios no funcionantes* (*o no productores*) representan aproximadamente el 30% de los tumores hipofisarios que son aparentes clínicamente.

- **Definición.**

Los *adenomas hipofisarios no funcionantes* (AHNF) son aquellos que no se acompañan de ninguna manifestación de hipersecreción hormonal.

- **Clasificación.**

La *clasificación* de los AHNF puede realizarse con base a las siguientes características:

- a) **Tamaño.** Los tumores hipofisarios menores de 1 cm son llamados *microadenomas*, y los que tienen dimensiones mayores a 1cm son *macroadenomas*².
- b) **Sintomatología.** La expresión clínica puede variar desde ser completamente *asintomáticos*, al ser detectados en autopsia o como hallazgo incidental en estudios de imagen realizados por otras razones, o *sintomáticos* si ocasionan disfunción hipotálamo-hipofisaria y de las vías visuales por efecto local, debido a su gran tamaño².
- c) **Inmunohistoquímica.** La gran mayoría de los AHNF son productores de glucoproteínas, de tal manera que de acuerdo al tipo de glucoproteína puede diferenciarse su origen. Hasta tres cuartas partes de los AHNF son actualmente adenomas *gonadotropos*, basados en los hallazgos de tales pacientes tienen positividad para gonadotropinas intactas o sus subunidades (α o β) in vivo o in vitro, y mas raramente pueden teñir para adrenocorticotropina (ACTH), hormona del crecimiento (GH), prolactina (PRL), tirotropina (TSH) o mixtos. Los últimos se denominaran adenomas “silentes”, y específicamente por ejemplo, tirotropomas o somatotropomas “*silentes*”, según el caso^{3,4}.
- d) **Secreción.** Un adenoma es *secretor* si tiene gránulos secretores que contiene una o varias hormonas detectables por inmunohistoquímica. En el caso contrario, son *no secretores*, también llamados de *adenomas de células nulas/oncocitoma*. El adenoma secretor puede o no ser funcional, si las hormonas secretadas son funcionales, o si se secretan en cantidades suficientes como para causar síndromes clínicos⁵.
- e) **Funcionalidad.** Se califica de *funcional* si existe una hipersecreción hormonal detectable en plasma y esta es causante de un síndrome clínico

específico, en función del tipo de hormona secretada. Los *no funcionantes*, pueden o no ser secretores, pero no se acompañan de manifestaciones de hipersecreción hormonal⁵.

f) **Histología.** Según las distintas tinciones de sus células, en *acidófilos*, *basófilos* y *cromóforos*¹.

En la actualidad, la clasificación ideal de los adenomas hipofisarios debe correlacionar las características descritas, así como en la medida de disponibilidad, elementos de microscopia electrónica, composición celular y citogénesis.

- **Patogénesis.**

La patogénesis de los AHNF, como en la mayoría de los adenomas hipofisarios permanece por ser dilucidado. Los *mecanismos potenciales de oncogenesis* pueden, sin embargo, ser agrupados en categorías amplias. Alteraciones en los genes que regulan el crecimiento y las secreciones hormonales pueden estar implicados, alteraciones en los genes supresores que normalmente inhiben el crecimiento y la proliferación también puede estar involucrada, así como los genes involucrados en la inducción de la apoptosis.

Influencia de hormonas hipotalámicas tróficas en tumorigenesis.

Los factores de liberación hipotalámicos producen respuestas hormonales específicas en las células de la adenohipófisis, pero también afecta la proliferación celular. De esta manera, un control hipotalámico alterado ha sido implicado en la etiología de los adenomas hipofisarios. La retroalimentación del tumor que raramente se desarrolla en pacientes con hiperplasia adrenal congénita provee evidencia de que la estimulación hipotalámica no contrarrestada puede conducir a progresión tumoral, aunque hay un número de factores en contra de un defecto hipotalámico primario, como el paso inicial en la tumorigenesis pituitaria. Hiperplasia de las células vecinas a un adenoma es raramente vista en acromegalia o enfermedad de Cushing, lo que implica un origen más focal de los tumores. Por lo tanto, parece ser que los adenomas hipofisarios son derivados de un defecto intrínseco de una célula progenitora, que conduce a la formación tumoral, en vez de una expansión policlonal de células como resultado de la hipersecreción de factores hipotalámicos tróficos⁶.

Mutaciones genéticas activantes.

Los adenomas hipofisarios son de origen monoclonal; por lo que investigación en rearreglos o mutaciones de oncogenes candidatos conocidos en AHNF ha sido ampliamente infructuosos. Mutaciones en los genes que codifican para la subunidad α de la proteína G estimuladora, asociados más comúnmente a somatotropomas, han sido descritos solo en el 10% de los AHNF. Estas mutaciones, resultan en un oncogen *gsp*, una forma activa constitutivamente de $G\alpha$ que resulta en un desequilibrio en la activación de la adenilciclase, con incremento del AMPc, e incremento de los elementos subsecuentes de la señalización intracelular, con efectos de transcripción, y finalmente en crecimiento y diferenciación celular, así los cambios en la actividad intrínseca de este mecanismo resulta en un aumento de la capacidad proliferativa de las células tumorales. Pueden existir otros mecanismos, que conlleven a activación constitutiva del elemento de respuesta a AMPc (CREB) y así a la formación tumoral⁶.

Vías de señalización intracelular anormal.

Un número de estudios han buscado la evidencia de receptores de superficie mutados para los *factores hipotalámicos* liberadores e inhibidores en los tumores hipofisarios. Varios receptores han sido investigados, sin encontrarse algo relevante.

La familia de enzimas de *PKC*, regula muchos procesos celulares, e incluyen proliferación y diferenciación celulares, vía fosforilación de serina y treonina de proteínas sustrato. Los niveles incrementados de la expresión y actividad de *PKC* han sido detectados en AHNF comparados con hipófisis normal, así también correlaciona con el grado de invasividad⁶.

Las *activinas* son miembro de la familia de citocinas del factor de crecimiento transformante β ($TGF\beta$), que actúa como mitógenos de las células hipofisarias así como moduladores de la biosíntesis hormonal vía receptores de superficie celular. Estudios in vitro, han encontrado diferencia entre las glándulas normales y los tumores hipofisarios que pueden brindar una ventaja potencial de crecimiento en las células tumorales hipofisarias⁶.

Factores de crecimiento en tumorigenesis hipofisaria.

Los efectos de muchos factores de crecimiento, incluyendo el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), factor de crecimiento derivado de fibroblastos (FDGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) han sido implicado en muchas neoplasias. Los efectos celulares de los factores de crecimiento son mediados por receptores de tirosin quinasas de alta afinidad que comparte vías de señalización intracelular. La unión del ligando a su dominio extracelular de esta clase de receptores produce una activación de las moléculas de señalización, que finalmente tiene efectos en crecimiento y proliferación celular, entre otros⁶.

Un receptor truncado del factor de crecimiento derivado de fibroblastos 4 (FGFR-4) ha sido identificado en adenomas hipofisarios, pero su expresión no se correlaciona con el tipo de tumor hipofisario, el tamaño o su agresividad. Alteraciones en el factor de crecimiento derivado de fibroblastos 2 (FGF-2) y su receptor, y en el factor de crecimiento transformante beta han sido también descritas⁷.

Genes supresores de tumor y protooncogenes.

Mucha atención han recibido los *genes supresores de tumores* dado su papel en regular a la baja el crecimiento celular. Alteraciones en los genes supresores de tumores promueven neoplasia al perder la función de la proteína involucrada en limitar el crecimiento celular.

Miembros de la familia de inhibidores de la ciclina-kinasa p21, p57 y p27, inhiben la progresión de la fase G hacia la fase de síntesis en el ciclo celular. Las anomalías en la secuencia cromosómica de p27, la pérdida de la heterocigidad, y las discrepancias cuantitativas en el transcripto p27 no han sido encontrados de manera consistente en adenomas hipofisarios, y la contribución de los diferentes alelos de la ciclina D1, amplificación p16, y los patrones de mutación son igualmente no conocidos. Los *protooncogenes* clásicos, tales como N-ras, mycL1, mycN, H-ras, bcl1, H-stf1, sea, kraS2, c-erbB-2 y fos, y tumores supresores como el gen del retinoblastoma (RB) y la proteína p53 no parecen tener un rol significativo en la patogénesis del adenoma hipofisario⁷.

Modulación de receptores.

No hay evidencia de mutaciones activantes en receptores de factores liberadores hipotalámicos (CRH, GHRH, somatostatina). Sin embargo, dada la observación de que una pequeña proporción de prolactinomas responden lentamente o de manera incompleta a los agonistas dopaminérgicos, y los defectos en la expresión de receptores de dopamina han sido invocados para explicar este fenómeno⁷.

- **Frecuencia y demografía.**

Los **tumores hipofisarios** ocurren en cerca del 15% de todos los tumores intracraneales y son comúnmente encontrados en estudios de autopsia. No hay datos sobre la frecuencia o prevalencia de adenomas hipofisarios en nuestro país, y los reportes de otros países han cambiado a través de los años, sobre todo en relación a los microadenomas hipofisarios no productores, como hallazgo de estudios de imagen o autopsia. De tal manera que se abordaran ambos tipos de AHNF.

Aproximadamente el 30% de los tumores hipofisarios son adenomas no funcionantes, y por tanto constituyen el tipo más frecuente seguido de los prolactinomas¹¹.

Incidentaloma hipofisario (microadenoma no productor o asintomático).

Hallazgos de autopsia.

Los adenomas hipofisarios han sido encontrados en autopsia de sujetos en los cuales no se sospechaba enfermedad hipofisaria con una frecuencia de 1.5 al 27%.

En la literatura hay 3 estudios principales que evaluaron la frecuencia del adenoma hipofisario en autopsia, en total examinaron 18,631 hipófisis. El promedio de frecuencia del hallazgo de un adenoma para estos estudios, fue de 10.6%. Los tumores fueron distribuidos equitativamente a través de los grupos de edad (rango: 16-86 años) y entre los géneros. En los estudios en los cuales se realizó inmunohistoquímica para prolactina, del 22 al 66% fueron positivos en la tinción². Solo un estudio incluyó inmunohistoquímica para otras hormonas, el realizado por *Buurman y Saeger* en Alemania, que aportó una clasificación detallada de 334 adenomas hipofisarios encontrados en 316 hipófisis de los 348 casos de autopsia examinados, con los siguientes hallazgos: tinción positiva para prolactina en el 39.5%, 13.8% para ACTH, 7.2% para gonadotropinas o subunidad α , 1.8% para GH, 0.6% para TSH, y 3% para varias hormonas⁸.

En estos estudios postmortem, todos menos 7 tumores fueron menores de 10mm de diámetro. La poca frecuencia de macroadenomas, sugiere que la progresión de micro a macroadenomas es un evento relativamente raro o que casi todos los macroadenomas buscan atención médica, y de esta manera no son incluidos en los estudios de autopsia.

Hallazgos en TAC o RMN en individuos normales.

Tres series han evaluado estudios de Tomografía Computarizada (TAC) del área selar en sujetos normales, a los cuales se les realizó este estudio por una razón distinta a enfermedad hipofisaria. *Chambers y colaboradores* encontraron áreas discretas de baja densidad, de más de 3mm de diámetro en 10 de 50 sujetos. En otro estudio, *Wolpert* al analizar las imágenes de 107 mujeres normales, encontraron que 7 tuvieron un área de hipodensidad focal y 5 presentaron áreas focales de hiperdensidad de más de 3mm de diámetro. Finalmente, *Peyster* encontró áreas sugerentes en solo 8 de 216 sujetos².

Estudios similares han sido realizados con Resonancia magnética nuclear (RMN). *Hall y colaboradores*, en un estudio cuya finalidad fue determinar la prevalencia de lesiones focales de la glándula apófisis, incluyeron 100 voluntarios normales a los que se les realizó RMN de alta resolución. Encontraron que áreas focales de hipointensidades mayores de 3mm de diámetro compatibles con diagnóstico de adenomas hipofisarios fueron encontrados en 34, 10 y 2 de 100 voluntarios normales, dependiendo de si hubo acuerdo entre uno, dos o tres neurorradiólogos revisores⁹.

AHNF sintomáticos.

Lesiones selares mayores de 10mm de diámetro no han sido encontradas en estudios de individuos normales, o son muy poco frecuentes (con frecuencias de 0.16 a 0.2%), así mismo en estudios de autopsia la frecuencia es similar².

Sin embargo, en 8 series de pacientes con sintomatología sugerente, la frecuencia de macroadenomas fue de 68% (301 de 445 casos), con dimensiones incluso hasta de 2cm o más. Lo previo sugiere que los síntomas producidos por el efecto de masa del adenoma hipofisario, generalmente hace que los pacientes busquen atención médica con estudios de imagen subsecuentemente².

- **Historia natural.**

Series de pacientes en los cuales se investigue de manera sistemática la evolución de los AHNF, no tratados con cirugía o radioterapia durante largos periodos de seguimiento son limitados. Lo anterior es atribuido al hecho de que la mayoría de los tumores ejercen ya efectos compresivos locales en su presentación.

Ocho series han reportado el seguimiento de pacientes con incidentaloma hipofisario. De los 144 pacientes con *microadenoma*, 15 (10%) experimentaron crecimiento tumoral, 9 (6%) mostraron evidencia de una disminución del tamaño tumoral, y 84% no mostraron cambio en tamaño durante el seguimiento con RMN, por periodos de hasta 8 años. En los 301 pacientes con macroadenoma. 59% (20%) mostraron evidencia de crecimiento, 33 (11%) tuvieron disminución en el tamaño tumoral y 69% permanecieron sin cambio durante el seguimiento de hasta 8 años, con RMN².

Karavitaki, en un estudio realizado en Oxford, Reino unido, investigo el desenlace de una serie consecutiva de pacientes con AHNF (tanto micro como macroadenoma), a los cuales no se les dio tratamiento quirúrgico o de radioterapia por diversas razones. Incluyo 40 casos, con un seguimiento promedio de 42 meses. Encontró que en los sujetos con macroadenoma la probabilidad acumulada de agrandamiento en el periodo de observación, fue de 44%, y en su mayoría con efectos locales de compresión. Los casos con microadenoma tuvieron una probabilidad muy pequeña de crecimiento tumoral, de 19% a 4 años, sin asociarse a compromiso visual¹⁰.

Lo anterior es de suma importancia, en relación al manejo de los micros o macroadenomas, ya que una actitud expectante que parece ser razonable para los microadenomas, no es así en los macroadenomas.

- **Presentación clínica.**

Con el incremento progresivo en la utilización de técnicas de imagen modernas, los incidentalomas hipofisarios han llegado a ser un hallazgo común. La mayoría de los incidentalomas son microadenomas y por tanto *asintomáticos*.

Los AHNF que son *sintomáticos*, son macroadenomas, y usualmente se presentan con síntomas atribuibles al efecto de masa por el tumor, tanto en los tejidos no hipofisarios como en el resto de tejido hipofisario, con la subsecuente disfunción. Los síntomas y signos más comunes son afección de los campos visuales, cefalea, e hipopituitarismo, aunque en muchos pacientes este último fue encontrado solo después de estudio bioquímico detallado. Las pruebas para evaluar la función hipofisaria, muestran que la pérdida de hormonas fue en el siguiente orden: hormona del crecimiento, gonadotropinas, adrenocorticotropina y finalmente tirotropina. En series previas, las pruebas para investigar deficiencia de GH no se realizaban por que se creía que este hallazgo no cambiaría el tratamiento².

Al momento de la presentación, el 60 al 70% de los pacientes presentan defectos en los campos visuales, frecuentemente los pacientes no son concientes de estos defectos. Ocasionalmente, los AHNF pueden llegar a ser masivos y comprimir otros tejidos cerebrales vecinos. Estos tumores masivos pueden presentarse con una variedad amplia de síntomas, que incluye hidrocefalia por compresión del foramen de Monro o el acueducto de Silvio, o aun epilepsia del lóbulo temporal. La rinorrea de LCR puede ocurrir si el tumor es localmente agresivo y erosiona el piso de la silla turca¹¹.

- **Evaluación diagnóstica.**

Bioquímico.

Dado que la lesión más común de la silla turca es un adenoma hipofisario, es razonable evaluar a los pacientes para hipersecreción hormonal, independientemente del tamaño de la lesión. Muchos de los cambios ocasionados por la hipersecreción hormonal pueden llegar a ser sutiles y solo lentamente progresivos; por lo tanto, el tamizaje de hipersecreción hormonal es requerido aun en pacientes en los cuales no hay evidencia clínica. Los somatotropos y corticotropos silentes han sido reportados en varias ocasiones, pero no es claro si tales pacientes con evidencia clínica mínima de hipersecreción están libres de un riesgo incrementado para efectos adversos sutiles, a nivel cardiovascular, óseo, oncológico u otros, a los que usualmente se asocian estos tumores. Así mismo, hay evidencia emergente sobre el síndrome de Cushing subclínico esta asociado con que incremento significativo en las prevalencias de diabetes, hipertensión, obesidad, osteoporosis y riesgo cardiovascular².

El tamizaje para hipersecreción hormonal en tales pacientes es *costo-efectivo*.

Un nivel de *prolactina* sérica es importante, pero puede ser difícil de distinguir entre la producción de prolactina por el tumor versus la hiperprolactinemia por disfunción del tallo hipofisario en el caso de macroadenomas, especialmente en aquellos con extensión supraselar. Los niveles de prolactina usualmente son mayores a 200ng/dl, se observan en tumores secretores de prolactina, y niveles inferiores a esta cifra sugieren disfunción del tallo. En tumores extremadamente grandes, la muestra debe ser diluida en una razón 1:100, para investigar el "*efecto de gancho*".

Determinación de *IGF-1* (factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1) es probablemente suficiente para tamizar acromegalia, pero si no es disponible puede ser necesario demostrar la supresión de GH durante la curva de tolerancia a la glucosa.

La mejor prueba de tamizaje para el síndrome de Cushing ha sido tradicionalmente, el cortisol urinario de 24 hrs y la prueba de supresión con 1mg de dexametasona; mas recientemente y en la medida de su disponibilidad, la medición del nivel de cortisol salival de media noche.

Cualquier anormalidad encontrada en el tamizaje, necesitara ser evaluado con una prueba definitiva.

La mayoría de los AHNF son *gonadotropomas*, como se ha mostrado en inmunohistoquímica. La hipersecreción de gonadotropinas raramente causa síndromes clínicos, sin embargo el hallazgo de tal hipersecreción no influirá en el tratamiento. La elevación en la basal de las subunidades α , FSH- β , LH- β , FSH o LH puede ser utilizado para diferenciar al adenoma hipofisiario de otras lesiones intrahipofisarias. Sin embargo, ya que las gonadotropinas y las subunidades libres se incrementan en pacientes con falla gonadal primaria y en mujeres posmenopausicas, la interpretación de estos datos basales debe ser considerada en el contexto de cada paciente¹¹. La estimulación con TRH puede diferenciar los niveles elevados de gonadotropinas atribuidos a una falla de gonadal o a una producción independiente del tumor. En pacientes en los que el gonadotropoma no es muy evidente por las pruebas basales, el incremento en FSH, LH, subunidad β -LH o subunidad α a la estimulación con TRH, diferencia estos tumores. Calcular la relación molar de LH o FSH a subunidad α puede ayudar en el diagnóstico¹.

Los microadenomas generalmente no causan disfunción hipofisiaria. Los AHNF grandes puede causar varios grados de hipopituitarismo debido a la compresión del hipotálamo, tallo hipofisiario o de la hipófisis en sí misma. Por tanto, todos los pacientes con macroadenomas deben ser tamizados para hipopituitarismo².

Radiológico/imagen.

La identificación correcta de una masa pituitaria como adenoma hipofisiario, puede llegar a ser difícil. Sin un síndrome clínico de exceso hormonal, el diagnóstico diferencia de una masa intraselar es amplio e incluye el resto de tumores celulares (craneofaringioma, quiste de la bolsa de Rathke, cordoma u otros), gliomas, meningiomas, tumores de células germinales, enfermedades granulomatosas, tumores metastáticos u otras lesiones además de un adenoma hipofisiario. La infiltración linfocítica de la hipófisis puede también parecer un adenoma hipofisiario. Además, no es infrecuente encontrar pacientes con una masa hipofisiaria de manera incidental sin síntomas claros de hipersecreción hormonal, en los que la evaluación subsecuente demuestra un adenoma hipofisiario funcional. Por ejemplo, paciente que tiene síndrome de cushing “subclínico” han sido descritos¹¹.

Estudios de imagen de elevada calidad es importante en la evaluación de un paciente en el que se sospeche tumor hipofisiario. En general, y con raras excepciones, se prefiere a la RMN de hipófisis. Ocasionalmente, la TAC se necesita para buscar calcificaciones en paciente en los que se quiere excluir craneofaringioma. Algún tipo de angiografía (convencional, TAC o RMN) es útil en evaluar lesiones vasculares, como los aneurismas¹¹.

El *tamaño* de la glándula varía. La glándula hipófisis es más grande en mujeres jóvenes. Y en algunos individuos normales, estadísticamente pueden tener hipófisis que

exceden los límites del tamaño normal (9mm), como se ha mostrado en varias series. Estos individuos con “hipertrofia hipofisiaria normal” tuvieron hipófisis que mostraron un imagen isointensa y con reforzamiento homogéneo con medio de contraste en RMN².

- **Manejo o tratamiento.**

El juicio clínico basado en lo reportado en la literatura, debe ser utilizado para determinar la modalidad de tratamiento, que incluye la observación o vigilancia, el tratamiento médico, la cirugía, la cirugía seguida de radioterapia y la radioterapia sola. La efectividad de cada modalidad de tratamiento debe ser evaluada clínicamente con determinar si hay disminución o resolución de los síntomas y signos, bioquímicamente con reversibilidad de las deficiencias hormonales, y estructuralmente con seguimiento de imagen.

Observación.

Para los pacientes con *microadenomas*, los datos presentados en la historia natural, sugieren que aumento significativo del tumor ocurre solo en el 10% de los casos. Por lo tanto, la resección quirúrgica generalmente no está indicada, solo observación y estudios de imagen de seguimiento a 1 o 2 años se justifica para detectar crecimiento del adenoma².

Los *macroadenomas* o adenomas mayores de 1cm de diámetro tienen ya tendencia al crecimiento. De tal manera que pueden ser candidatos a tratamiento quirúrgico, de no cumplir los elementos que justifiquen cirugía; de igual forma, con seguimiento estrecho radiológico que demuestre crecimiento tumoral, e incluso hormonal².

Médico.

En contraste con la efectividad del tratamiento médico para los prolactinomas y algunos somatotropos, el tratamiento médico para AHNF generalmente es inefectivo. Los tumores hipofisarios frecuentemente tienen receptores dopaminérgicos, e incluso según una serie hasta en casi el 70% de los casos, sin embargo los tumores inusualmente responden a la administración a bromocriptina o cabergolina¹². Así también, estos tumores también tienen receptores para somatostatina. Los estudios de visualización del tumor con gammagramas con octeotride no correlacionan con una respuesta positiva al tratamiento con octreotide, y la respuesta también es inusual¹³. Por lo tanto, el tratamiento médico para los AHNF generalmente no se recomienda.

En macroadenomas en los cuales no tiene una indicación clara de cirugía, y a consideración del paciente, una prueba con tratamiento médico con agonista dopaminérgico u octreotide parece razonable, sin embargo sin perder de vista que aproximadamente solo 10 a 20% de tales pacientes responden con disminución del tamaño².

Cirugía.

Los macroadenomas hipofisarios tienen *indicación quirúrgica* en los siguientes contextos. Si hay defectos en los campos visuales. Dado que el hipopituitarismo es potencialmente corregible con la resección del tumor, es también una indicación de cirugía. En opiniones de algunos autores, los tumores mayores de 2cm deben ser considerados simplemente por su tendencia ya demostrada al crecimiento. Evidencia de crecimiento tumoral en el seguimiento por imagen, en los pacientes con manejo expectante,

especialmente cuando el crecimiento se acompaña de compresión de quiasma o desarrolla deficiencias hormonales hipofisarias².

En general, el *éxito quirúrgico* depende principalmente de la destreza y experiencia del neurocirujano, y de las características específicas del tumor, tales como tamaño, invasividad, consistencia del tumor y extensión paraselar. La mejor manera de evaluar la cantidad de resección es realizar una RMN de hipófisis a los 3 o 4 meses después de la cirugía, y posteriormente en el seguimiento. Cuando la cirugía es la opción de primera elección, las siguientes prioridades deben adherirse a: 1) remover la cantidad de tumor posible para aliviar la compresión local, 2) evitar daño neurológico adicional, y 3) tratar de proteger el tejido hipofisario sano¹⁴.

El abordaje preferido es el *transesfenoidal*, que se ha asociado a menor morbimortalidad. Sin embargo, algunos tumores con extensiones extraselares pueden requerir abordaje *transcraneal*.

La cirugía es efectiva en mejorar las morbilidades asociadas con los efectos de masa por el adenoma hipofisario no funcionante. Posterior a cirugía, los defectos en los campos visuales pueden mejorar en 60-88% de los pacientes, normalización en el 30 al 50%, y empeoran en el 4-11%. La cirugía también restaura la función endocrina en algunos pacientes. Lo anterior, varía ya que depende de las series estudiadas^{11, 14}.

La tasa de curación seguida de cirugía es difícil de determinar. La mayoría de los microadenomas pueden ser resecados completamente. Sin embargo, ya que hay un gran porcentaje de macroadenomas no funcionantes con extensión supraselar e invasión lateral, la resección completa del tumor es improbable sin llevar consigo mayor riesgos. Desafortunadamente, no hay una prueba que determine con exactitud el riesgo de recurrencia tumoral posquirúrgica¹¹.

Radioterapia.

Con solo cirugía, una proporción de pacientes con AHNF presentaran durante el seguimiento recrescimiento o recurrencia tumoral, y por tanto requerirá tratamiento adicional; la radioterapia es considerada como la *segunda línea de tratamiento* después de la falla de cirugía o como terapia adjunta. La radioterapia como tratamiento de primario es raramente utilizado, y se limita principalmente a aquellos pacientes que no tolerarían la cirugía. En un esfuerzo por reducir la probabilidad de recurrencia tumoral después del tratamiento quirúrgico, la radioterapia es utilizada con frecuencia, sobre todo en aquellos pacientes en los que hubo una resección quirúrgica incompleta o que tienen tumores recurrentes; aunque la necesidad, eficacia y posibles complicaciones de esta modalidad de tratamiento, aun es tema de controversia¹⁵.

La *eficacia del tratamiento* con radioterapia para un adenoma hipofisario deber ser evaluado en términos de sobrevida, control del tumor, y calidad de vida. Información en el efecto de los diferentes tratamientos en sobrevida y calidad de vida es limitada, y el principal desenlace de eficacia reportado en pacientes con AHNF es la sobrevida libre de progresión y la mortalidad tardía, versus los tumores funcionales que tienen como desenlace las hormonas hipersecretadas. Los reportes de las diferentes técnicas de radioterapia pueden estar limitados por los defectos en el diseño de los estudios¹⁵.

En la *radioterapia convencional* de haz externo, se utiliza un acelerador lineal que proporciona fotones. La precisión del tratamiento esta dirigida por el uso de aparatos de inmovilización. Se utilizan generalmente tres campos fijos de radiación, y los haces son

configurados al usar un colimador para conformar el tumor y proteger a las estructuras normales¹⁵. Esta modalidad de radioterapia tiene substanciales complicaciones, que incluye el riesgo de panhipopituitarismo en más del 50% de pacientes, un incremento al doble de evento vascular cerebral, y tres a cuatro veces el riesgo de desarrollar tumor cerebral, sin embargo este último ha sido incierto².

La *radioterapia estereotáctica*, tanto en su forma de radiocirugía o radioterapia estereotáctica fraccionada, ha sido desarrollada como una técnica más exacta de radiación con una localización precisa del tumor, y con una reducción consecuente en el volumen del tejido normal, particularmente el cerebro, radiado con altas dosis. Lo anterior, lleva a extrapolar hacia más reducción de la toxicidad a largo plazo^{16,17}. Sin embargo, la frecuencia de complicaciones también han comenzado a observarse y ser significativas después del seguimiento. Los nervios ópticos y el quiasma son radiosensibles, por lo que no se debe administrar radiocirugía a tumores con menos de 5mm al quiasma óptico. La frecuencia de hipopituitarismo es similar a la radioterapia convencional, sin embargo quizás sea más efectiva en tratar a los tumores residuales en el seno cavernoso¹⁷. A diferencia de la técnica convencional, la radiocirugía se administra habitualmente en una sola sesión, sin embargo es más costosa.

Se requieren de más estudios prospectivos que evalúen las diferentes modalidades de radioterapia, con la finalidad de ayudar a definir la eficacia a largo plazo y toxicidad.

JUSTIFICACIÓN.

La evidencia comentada muestra que: los adenomas hipofisarios no funcionantes (AHNF) son los tumores hipofisarios más frecuentes. Se diagnostican cada vez más, como hallazgo incidental de un estudio de imagen por una enfermedad no hipofisaria, de tal manera que su prevalencia será considerable con el advenimiento de estudios de imagen de mayor definición y su uso más frecuente. Los AHNF que se expresan clínicamente se encuentran ya en un grado avanzado, con efectos de compresión de estructuras vecinas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En el INNSZ no hay un estudio descriptivo previo sobre este tipo de tumores hipofisarios, que haya evaluado las características de la presentación clínica, estudios hormonales, de imagen, así como su evolución y experiencia en el manejo.

OBJETIVOS.

Primarios:

- Describir las características clínicas y paraclínicas de los pacientes con AHNF atendidos en el INNSZ.
- Describir cada grupo de pacientes con el desenlace de seguimiento para las diferentes modalidades de tratamiento, tanto en los micros como macroadenomas.

Secundarios:

- Definir de ser posible, las diferencias en cada grupo de desenlace que influyan en su evolución.
- Mostrar la experiencia del manejo y evolución de los pacientes con AHNF tratados en el INNSZ.

MATERIAL Y MÉTODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Es un estudio observacional, descriptivo y longitudinal.

LUGAR.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, departamento de endocrinología y archivo clínico.

DESCRIPCIÓN DE LA MANIOBRA.

Se solicitó la lista de pacientes con tumor hipofisario registrados en el departamento de archivo clínico y estadística del instituto, dado que no hay una clave específica del CIE 9 y 10 para AHNF, se solicitó las claves incluidas dentro de los tumores hipofisarios: tumor benigno, maligno de la hipófisis, otras formas de hiperfunción de la hipófisis, tumor de evolución incierta en hipófisis y conducto craneofaríngeo, tumor hipofisario de comportamiento incierto e hipofisectomía. Los términos previos incluyen a los tumores hipofisarios diferentes de los claramente funcionantes (cushing, acromegalia, prolactinoma, tirotropoma).

Una vez obtenida la lista de registros, se procedió a revisar de manera individual cada expediente con la finalidad de localizar aquellos que son tumores hipofisarios no productores.

Así mismo, de los expedientes llevados al departamento de consulta externa para su atención, se hizo búsqueda en aquellos citados a la consulta de endocrinología, de tal manera obtener el mayor número de pacientes.

Para cada caso encontrado, se procedió a llenar la hoja de recolección de datos diseñada especialmente para este fin, lo cual captó datos referentes a identificación, datos clínicos, resultados de laboratorio y gabinete, pruebas dinámicas, modalidades de tratamiento, seguimiento y desenlace; lo anterior describió los elementos de importancia específicos para cada aspecto mencionado.

Así mismo se investigó en el archivo electrónico contenido en el sistema informático del instituto para aquellos estudios no contenidos físicamente en el expediente, con la finalidad de obtener los datos más completos para cada caso clínico encontrado.

Posteriormente, cada dato registrado en las hojas de recolección se transfirió al programa Excel y SPSS 16.1, para facilitar la realización de tablas y correlaciones de cada grupo de pacientes en relación a sus características, evolución y desenlace.

Se consideraron los *datos de cada paciente que estuvieran completos para cada punto o aspecto analizado*, considerado en la descripción de los AHNF: demografía, presentación clínica, datos neuroradiológicos y campimétricos, tratamiento y seguimiento. De tal manera que puede *variar el número de pacientes incluidos en cada análisis*, y se describe el motivo de exclusión en esa etapa.

DEFINICIONES OPERACIONALES.

- **Clasificación** por imagen al diagnóstico de los AHNF. Esta clasificación es tomada, de un estudio de AHNF por Ferrante et al¹⁸, y que parece describir las características neuroradiológicas mejor que otras clasificaciones en AHNF, con fines de desenlaces:
 - **Grados:**
 - **I.** Microadenomas.
 - **II.** Macroadenomas no invasivos.
 - **III.** Macroadenomas invasivos a una estructura vecina (compresión de quiasma óptico, invasión al seno cavernoso, compresión al lóbulo temporal o invasión al seno esfenoidal).
 - **IV.** Macroadenomas con invasión a 2 o más estructuras.
- **Desenlaces** al seguimiento, definidas en relación al estudio de imagen de diagnóstico o posquirúrgica (en los operados).
 - **Curación.** No evidencia de tumor residual en la glándula hipófisis durante el seguimiento radiológico, por al menos 10 años.
 - **Recurrencia.** Incremento mayor del 10% en el volumen del tumor hipofisiario durante el seguimiento, y con base a que no hubo evidencia de tumor residual en estudio de imagen posquirúrgico.
 - **Recrecimiento.** Incremento mayor del 10% en el volumen del tumor hipofisiario durante el seguimiento, y con base el volumen posquirúrgico del último evento.
 - **Disminución.** Cambio de al menos 10% del volumen del tumor hipofisiario, hacia la disminución en comparación al volumen posquirúrgico del último evento o modalidad de tratamiento.
 - **Estabilidad.** No cambios en el volumen del tumor o menores del 10%, con respecto al volumen posquirúrgico o diagnóstico para otras modalidades de tratamiento (observación o médico).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los resultados se expresan en números totales, promedio y porcentajes. Se llevo a cabo análisis estadístico con prueba exacta de Fisher para variables categóricas, y no paramétricas (pruebas U de Mann Whitney y Wilcoxon W) para variables continuas. Finalmente se realizó un análisis de regresión logística para determinar aquellos factores independientes de los desenlaces.

RESULTADOS.

De aproximadamente 376 expedientes revisados en el archivo clínico, se incluyeron 66 casos de pacientes con adenoma hipofisario no funcionante (AHNF).

Tabla 1. Adenomas hipofisarios no funcionantes incluidos en el estudio.

Expedientes revisados	AHNF (n=66)	Macroadenomas	Microadenomas
376 tumores de hipófisis	INNSZ	39	10
	Cirugía FINNSZ	6	
	Sin seguimiento radiológico < 1 año	6	5
	Total	51	15

La tabla 1, muestra los 66 casos de AHNF incluidos en el estudio, 51 corresponden a macroadenomas y 15 a microadenomas hipofisarios. La diferencia en el diagnóstico y tratamiento inicial dentro o fuera del instituto, en relación a la información detallada en estos aspectos. El número de pacientes con seguimiento menor de un año, se excluyeron para la descripción de las características de los grupos de desenlace, no así para los aspectos de diagnóstico y tratamiento.

Tabla 2. Características de los AHNF al diagnóstico.

Dato	Macroadenomas	Microadenomas
<i>Total</i>	51	15
<i>Género (H:M)</i>	27 y 24	3 y 12
<i>Edad promedio al diagnóstico (años)</i>	50.5	28.8
<i>Evolución clínica promedio al diagnóstico (años)</i>	3.1	

La edad promedio al diagnóstico de los macroadenomas es mucho mayor en comparación con los microadenomas, estos últimos detectados en su mayoría de manera incidental por imagen. Al diagnóstico de los macroadenomas, la evolución clínica se retrasa en promedio 3 años. En cuanto al género, hay predominio de las mujeres en los microadenomas.

Tabla 3. Sintomatología al diagnóstico de los AHNF.

Síntomas al diagnóstico	AHNF (n= 59)	%
Déficit visual	43	72.8
Cefalea	41	69.4
Astenia	14	23.7
Disfunción sexual*	6	20.0
Alteraciones menstruales**	10	27.7
Galactorrea**	8	22.2

*Solo hombres. ** Solo Mujeres.

En la tabla, se observa que el síntoma de presentación más frecuente en los *AHNF* incluidos en el estudio, fue el déficit visual seguido por cefalea y alteraciones menstruales (que incluye amenorrea y opsomenorrea, por afección de gonadotropo). Se excluyeron de esta tabla los pacientes diagnosticados y tratados inicialmente fuera del instituto, dado que no se conocen con precisión los síntomas, y un paciente INNSZ con datos incompletos.

Tabla 4. Presentación clínica de macroadenomas.

Síntomas al diagnóstico	Macroadenomas (n=44)	%
Déficit visual	37	84
Cefalea	27	61.3
Astenia	14	31.8
Disfunción sexual *	5	18.5
Alteraciones menstruales**	6	25
Galactorrea**	5	20.8

* Solo hombres. **Mujeres.

Los síntomas mas frecuentes de presentación en los *macroadenomas*, fueron nuevamente defectos campimétricos, cefalea y astenia. Este ultimo síntoma, como una expresión de hipotiroidismo o hipocortisolismo en estos pacientes. Los 7 pacientes excluidos previamente son macroadenomas, por lo que no se incluyen también en esta tabla.

Tabla 5. Motivo de estudio en los microadenomas.

Motivo diagnóstico	Microadenoma hipofisiario	
	Número	Porcentaje
E. radiológico	3	20
Galactorrea	3	20
Disfunción sexual	1	6.6
Hiperprolactinemia	3	20
Alteración menstrual	4	26.6
D. insípida	1	6.6
Total	15	99.8

De los 15 microadenomas, 3 fueron de manera incidental por estudio de imagen por enfermedad no hipofisiaria. En las 3 pacientes estudiadas por galactorrea no había hiperprolactinemia o esta era leve y no asociada a alteraciones menstruales. 4 pacientes con alteraciones menstruales sin origen hipofisiario. 2 presentaron manifestaciones de disfunción hipofisiaria: 1 por hipogonadismo hipogonadotrófico (disfunción sexual) y otro por diabetes insípida. La mayoría de ellos fueron estudiados fuera del instituto, y posteriormente referidos por el microadenoma encontrado en el estudio de imagen.

Tabla 6. AHNF y sus alteraciones hormonales al diagnóstico.

Alteración hormonal	Sin análisis	Analizados	Con disfunción (%)	Sin disfunción (%)
Hipogonadismo	4	55	23 (41.8)	32 (58.2)
Deficiencia de GH	44	15	4 (26.6)	11 (73.4)
Hipoadrenalismo	9	50	13 (26)	37 (74)
Hipotiroidismo	0	59	20 (33.9)	39 (66.1)
Hiperprolactinemia	1	58	24 (41.4)	34 (58.6)
Subunidad alfa	42	17	2 (11.8)	15 (88.2)
Diabetes insípida			1 (1.6)	58 (98.4)
Total de AHNF		59		

Dado que el diseño del estudio es retrospectivo, se encontró pacientes con determinaciones faltantes, de tal manera que se hace mención los ejes hormonales analizados y su alteración o no. El eje más analizado es el tirotropo, seguido de la prolactina. El eje que frecuentemente no se determina su integridad es el de la hormona del crecimiento (por falta de IGF-1 o prueba de hipoglucemia). Por frecuencia, los ejes mas afectados son en orden descendente: gonadotropo, hiperprolactinemia por interferencia con el tallo hipofisiario, tirotropo, somatotropo y corticotropo.

Tabla 7. Microadenomas y sus alteraciones hormonales al diagnóstico (n=15).

Alteración hormonal	Sin análisis	Analizados	Con disfunción (%)	Sin disfunción (%)
Hipogonadismo	2	13	1 (7.7)	12 (92.3)
Deficiencia de GH	10	5	0	5 (100)
Hipoadrenalismo	6	9	0	9 (100)
Hipotiroidismo	0	15	0	15 (100)
Hiperprolactinemia	0	15	4 (26.7)	11 (73.3)
Subunidad alfa	12	3	0	3 (100)
Diabetes insípida	0	15	1 (6.6)	14 (93.4)

De los microadenomas, la alteración hormonal más frecuente fue la hiperprolactinemia leve. Y hubo 2 pacientes: uno con hipogonadismo hipogonadotrófico y otro con manifestación inicial de diabetes insípida como única alteración hormonal. El resto de los ejes dentro de las determinaciones fueron normales.

Tabla 8. Macroadenomas y sus alteraciones al diagnóstico (n=44).

Alteración hormonal	Sin análisis	Analizados	Con disfunción (%)	Sin disfunción (%)
Hipogonadismo	2	42	22 (52.3)	20 (47.7)
Deficiencia de GH	34	10	4 (40)	6 (60%)
Hipoadrenalismo	3	41	13 (31.7)	28 (68.3)
Hipotiroidismo	0	44	20 (45.4)	24 (54.6)
Hiperprolactinemia	1	43	20 (46.5)	23 (53.5)
Subunidad alfa	30	14	2 (14.2)	12 (85.8)
Diabetes insípida	0	44	0 (0)	44 (100)

De los 44 pacientes con macroadenomas incluidos para el análisis de las alteraciones hormonales al diagnóstico, con determinaciones hormonales y/o pruebas dinámicas, la disfunción endocrina más frecuente fue el hipogonadismo, seguido de la hiperprolactinemia, hipotiroidismo y la deficiencia de GH. El eje menos afectado fue el corticotropo. En los que se realizó la determinación de subunidad alfa solo 2 pacientes (14.2%) tuvieron elevación, catalogándolos como gonadotropomas.

Tabla 9. AHNF y sus hallazgos neuro-radiológicos al diagnóstico.

Hallazgos neuroradiológicos	Macroadenomas	Porcentaje
Total de casos analizados	44	100.00
Compresión de quiasma óptico	39	88.6
Invasión a seno cavernoso	20	45.5
Invasión a seno esfenoidal	8	18.2
Desviación de tallo	41	93.2
Compresión de lóbulo temporal	7	15.9
	Microadenomas	
Intraselar	15	100

Al diagnóstico de los 59 pacientes con AHNF, se realizó en TAC o RMN, en un 83 y 17%, respectivamente. De los macroadenomas, el dato en el estudio de imagen más frecuente fue la desviación del tallo hipofisario, el 88% tenía datos de compresión a nivel de quiasma óptico, y datos de invasión a estructuras vecinas (seno cavernoso 45.5%, seno esfenoidal 18.2% y lóbulo temporal 15.9%). Los microadenomas tenían localización intraselar, como era de esperarse, y no había datos de invasión.

Tabla 10. Clasificación radiológica de los AHNF.

Clasificación radiológica (Grado)	Macroadenoma (n=44)	Porcentaje	Microadenoma (n=15)	Porcentaje
I	0	0.0	15	100
II	6	13.6	0	0
III	10	22.7	0	0
IV	28	63.6	0	0

Con respecto a la clasificación radiológica por grados, todos los microadenomas en grado I, y la mayoría de los macroadenomas se encontraban en grados avanzados III y IV en un 86%, siendo de 63.6% para el grado 4 del total de los macroadenomas, lo que ilustra el la magnitud e invasión de estos AHNF al diagnóstico.

Tabla 11. Defectos campimétricos al diagnóstico en macroadenomas.

Hallazgos campimétricos	Casos	Porcentaje
Total de macroadenomas	44	100
Defecto bilateral	36	81.8
Defecto unilateral	2	4.5
Normal	6	13.6

Correlacionando con el 86% de los macroadenomas en grados III y IV, se encuentra que el 86.4% tenían afección de los campos visuales, siendo el defecto bilateral el más frecuente, del tipo hemianopsia bitemporal.

Tabla 12. Manejo de los AHNF.

Tratamiento establecido	Macroadenoma (n=48)	Microadenoma (n=15)
Observación	5	11
Neurocirugía	41	
Sola	31	2
más radioterapia	10	
Radioterapia	10	
Convencional	7	
Radiocirugía	3	
Tx médico	6	
solo	2	2
Adjunto	4	

En cuanto al manejo terapéutico de los AHNF, los microadenomas recibieron en su mayoría solo vigilancia, 2 de ellos se intervinieron quirúrgicamente (1 operado fuera del instituto y que presentaba como manifestación hipogonadismo; y el otro intervenido en el instituto, y presentaba diabetes insípida). De los macroadenomas solo 5 se manejaron de manera expectante, dado que eran tumores menores de 2cm en su diámetro mayor. 4 recibieron tratamiento médico, 2 debido a que tienen diagnóstico reciente y no han sido candidatos a cirugía u están en espera, y 4 como tratamiento adjunto a la cirugía. 41 pacientes se intervinieron quirúrgicamente y 10 recibieron radioterapia, siempre como tratamiento adjunto a neurocirugía. Solo 3 de los 10 pacientes con radioterapia, se les proporcione en modalidad de radiocirugía.

Tabla 13. Detalles del tratamiento quirúrgico en macroadenomas hipofisarios.

Tratamiento quirúrgico	Macroadenoma(n=35)
Tiempo promedio de sintomatología	43 meses
Abordaje	
Transcraneal	13 (37.1)
Transesfenoidal	22 (62.9)
Diabetes insípida	14 (40)
Transitoria	11 (78.5)
Permanente	3 (21.5)
Respuesta	
0-25%	3 (8.5)
25-50%	9 (25.7)
>50%	23 (65.7)
Disfunción endocrina posqx	10 (28.5)
Mejoría campimétrica	28 (80)
Reintervención quirúrgica	8 (22.8)
2da. neurocirugía	7 (20)
3ra. Neurocirugía	1 (2.8)

En la tabla 13, se describen los detalles en relación al tratamiento quirúrgico. Se observa que el promedio de tiempo entre el inicio aproximado de la sintomatología y la realización de la cirugía fue en promedio de 43 meses. El 63% fue por abordaje transesfenoidal. Como complicación quirúrgica la más frecuente fue la diabetes insípida, que se presentó en un 40% de los pacientes, con solo una cuarta parte siendo permanente. En un 90% la respuesta a la cirugía fue con reducción mayor del 25% del volumen inicial, y en 65% la reducción fue mayor del 50% al volumen prequirúrgico por estudio de imagen. En el 80% de ellos hubo mejoría de los campos visuales. La disfunción endocrina ocurrió en el 28%, siendo el eje más frecuentemente afectado el corticotropo seguido por el tirotrópico. Hasta un 20% requirió reintervención quirúrgica, por tumor residual considerable o recrecimiento en el seguimiento.

Tabla 14. Seguimiento de los AHNF.

Seguimiento	Macroadenoma (n=45)	Microadenoma (n=8)
Tiempo	1-24años	1-17años
Disfunción endocrina	12 (26.6)	0
Recuperación endocrina	2 (16.6)	0
Apoplejía hipofisaria	3 (6.6)	0
Nueva alteración campimétrica	4 (8.8)	0
Desenlace *		
Estable	20 (44.4)	3 (37.5)
Disminución	10 (22.2)	3 (37.5)
Recrecimiento	8 (17.7)	2 (25)
Recurrencia	0	0
Curación	7 (15.5)	0

* Al seguimiento, definido en relación al estudio de imagen de diagnóstico o posquirúrgico (en caso de los operados).

En cuanto al seguimiento de los *macroadenomas hipofisarios*, 26.6% tuvieron disfunción endocrina que se recuperó sólo en el 16.6%, y 4 pacientes de los 45, presentaron nueva alteración campimétrica que indicó recrecimiento, estos últimos pacientes se intervinieron nuevamente. Hubo 3 pacientes con apoplejía hipofisaria durante su seguimiento. En relación a desenlaces, solo el 17.7% presentaron recrecimiento, y 66.6% tuvieron buena evolución ya sea por estabilidad o disminución en su volumen, y 15.5% hubo curación. De los *microadenomas*, ninguno presentó nueva disfunción endocrina al seguimiento. 75% no tuvieron progresión en el tamaño, e incluso la mitad de estos últimos disminuyeron 2 a 3 mm en su diámetro mayor.

Tabla 15. Seguimiento y desenlaces de los macroadenomas hipofisarios.

Seguimiento (n=45)	Número	Estable	Recrecimiento	Curación	Disminución
Total	45	20	8	7	10
Observación	4	2	0	0	2
Tratamiento médico	5	1	2	0	2
Solo	2	1	0	0	1
Adjunto	3	0	2	0	1
Neurocirugía	39	17	8	7	7
Sin radioterapia	29	12	8	5	4
Con radioterapia	10	5	0	2	3
Reintervención quirúrgica	10	7	1	0	2

La tabla 15, ilustra el tratamiento recibido en los macroadenomas en relación a sus desenlaces al seguimiento. Llama la atención en el grupo de curación, que todos fueron intervenidos quirúrgicamente y 2 de ellos recibieron radioterapia. De los que tuvieron recrecimiento, aunque todos fueron intervenidos quirúrgicamente al inicio, ninguno recibió radioterapia posquirúrgica. Y de los grupos de estabilidad o disminución en su mayoría fueron también operados, y del 25-30% recibieron radioterapia posquirúrgica.

Tabla 16. Características de los macroadenomas según desenlace en el seguimiento.

Características macroadenoma (n=39)	Curación (n=5)	Recrecimiento (n=8)	Disminución (n=10)	Estable (n=16)
Género (H:M)	2 y 3	4 y 4	3 y 7	10 y 6
Edad promedio (años)	40	49.3	48.1	52.5
Alteraciones hormonales				
Ausente	0	2	3	2
1	2	2	3	4
2	2	3	1	3
>2	1	1	3	7
Hallazgos neuroradiológicos				
Compresión quiasmática	4	8	8	13
Invasión seno cavernoso	0	4	3	9
Invasión seno esfenoidal	1	2	0	3
Desplazamiento tallo	4	8	9	14
Compresión lóbulo temporal	0	1	1	3
Grado				
I	0	0	0	0
II	1	0	2	3
III	3	2	4	1
IV	1	6	4	12
Tratamiento				
Observación	0	0	2	2
Tratamiento médico solo	0	0	1	1
Tratamiento médico adjunto	0	2	0	0
Solo neurocirugía	3	8	4	10
Neurocirugía y radioterapia	2	0	3	3

Finalmente, en la tabla previa se observan las características clínicas, de tratamiento y desenlaces al seguimiento de los pacientes con AHNF. Se excluyeron los 6 pacientes intervenidos quirúrgicamente fuera del instituto. Dado el tamaño de muestra, es evidente lo siguiente: la edad promedio en el grupo de curación fue aproximadamente 10 años menor y ninguno presentó invasión al seno cavernoso, en comparación a los demás grupos. En cuanto al grado radiológico al diagnóstico, la mayoría de los que presentaron recrescimiento tenía grado 3 o 4, y los del grupo de curación tendía más a los grados 2 y 3. De los pacientes con recrescimiento ninguno recibió radioterapia, y casi la mitad de los curados sí recibieron radioterapia adjunta. En los demás grupos las características no parecen ser distintivas. De los pacientes que recibieron tratamiento médico 2 tuvieron buena respuesta y 2 presentaron recrescimiento al seguimiento.

Tabla 17. Análisis univariado para predicción de desenlaces.

Variable	p	Variable	p
Género	0.19	Abordaje	0.46
Edad	0.43	Respuesta 0 a 25%	0.04
Alteración campimétrica	0.68	R. 25 a 50%	0.20
Invasión radiológica		R más 50%	1.00
Quiasma óptico	0.65	Diabetes insípida	0.65
Seno cavernoso	0.05	Alt. Endocrina posquirúrgica	0.71
Seno esfenooidal	0.37	2ª neurocirugía	1.00
Lóbulo Temporal	0.63	Radioterapia	0.10
GRADO	0.04	Tratamiento médico	1.00
1ª neurocirugía	0.65	Disfunción endocrina al seguimiento	0.08
Volumen preqx	0.98	Seguimiento total	0.05

En la tabla previa, se llevó a cabo un análisis univariado para definir aquellas variables que predicen los desenlaces de seguimiento. Se tuvo que hacer el desenlace dicotómico, dado el tamaño de muestra, de tal manera que se incluyeron 2 desenlaces principales: curación/disminución y estabilidad/recrescimiento. Se observa que la invasión al seno cavernoso, el grado radiológico predicen negativamente, la respuesta a la cirugía en reducción de volumen de 0 a 25% y el promedio de seguimiento total predijo positivamente. La radioterapia y la disfunción endocrina en el seguimiento tuvieron tendencia a ser significativos.

Tabla 18. Análisis de regresión logística.

VARIABLE	P	Odds Ratio	IC95%
Grado	0.03	8.13	(1.31-50)

Al realizar el análisis multivariado, la única variable que fue un factor independiente en predecir desenlace de curación/disminución, fue el grado de invasión radiológica de los AHNF que tuvieron seguimiento en nuestro estudio.

DISCUSION.

Los resultados de este estudio muestran varios elementos a considerar, de tal manera que se abordaran en tres aspectos: presentación clínica, tratamiento, y predictores de desenlace. Esto ultimo para una mejor comprensión y comparación con la literatura.

1.- Presentación clínica.

Al comparar los resultados con otras series de la literatura se encontraron las siguientes diferencias:

Tabla 19. Comparación de presentación de los AHNF en diferentes series.

SERIE	Tel Aviv ¹⁹	Erlagen ²⁰	Leiden ²¹	Rochester ²²	Milano ¹⁸	Nuestro estudio
No. Pacientes	122	721	109	100	295	44
Edad promedio	55.3	54.2	53	59	50.4	50.5
Genero (H:M)	78 y 44	401 y 320	61 y 48	79 y 21	161 y 134	26 y 18
Síntomas y signos (%)						
Defectos en campos visuales	18	30.8	87	43	67.8	84
Cefalea	29	9.7	39	10	41.4	61
Hipopituitarismo	34	47.8	29	22	36	42.5
Alteración hormonal en orden de frecuencia	FSH/LH, TSH,ACTH	PRL	GH, FSH/LH, ACTH	-	FSH/LH, GH, PRL	FSH/LH,PRL, TSH
Imagen (%)						
Grado		--	--	--		
I	0				3.4	0
II	36				33.9	13.6
III	0				30.8	22.7
IV	64				31.9	63.6
Extensión supraselar		--	96	--		
Extensión paraselar		--	36	--		

Esta tabla muestra la presentación clínica de los adenomas hipofisarios no funcionantes, para su comparación solo se incluyeron los *macroadenomas* que estaban completos para los elementos considerados, y dado que la mayoría de las series incluyen casi en su totalidad macroadenomas hipofisarios. Como se observa el promedio de edad es muy similar, y hay predominio del genero masculino, esto quizás debido a la búsqueda de atención médica más tardía en los hombres. En cuanto a los síntomas y signos de presentación los resultados de nuestro estudio se asemejan más a los reportados por las series de Milano, Rochester y Leiden, no así a las otras series que reportan frecuencias más bajas. En la mayoría la afección principal es el gonodotropo, y como en nuestro estudio el eje hipofisario de GH es el que menos se investigo, debido a que se consideraba que no cambiaría el tratamiento; y la hiperprolactinemia fue frecuente. Por estudios de imagen la mayoría de los casos se presentan en grados avanzados, lo que explica la sintomatología. Las diferencias en las series y nuestro estudio, quizás sea debido a las diferencias culturales en relación al cuidado de la salud, demográficas, económicas y los distintos diseños de las series.

Los *microadenomas* no fueron incluidos dada la diferencia en presentación clínica y alteraciones hormonales que influyen en los resultados del total de AHNF, y a que la mayoría de las series de AHNF no incluyen a microadenomas, dado su manejo diferente. Los estudios que hay publicados^{23,24,25} sobre microadenomas hipofisarios, incluyen similitud en los reportados en nuestro estudio en cuanto a la edad, el predominio en género femenino y la evolución estable durante el seguimiento.

2. Manejo (tratamiento y desenlace al seguimiento).

Del manejo de los AHNF reportados en nuestro estudio, incluyen 60 con seguimiento actual mayor 1 año. Como se observo en los resultados de los **microadenomas** la mayoría se ha optado por observación, en 2 manejo médico (sin respuesta) y 2 intervenidos quirúrgicamente fuera del instituto y de los que no se precisa la indicación quirúrgica. Hasta el momento los microadenomas con evolución estable, sin datos de recrecimiento. Por lo tanto, y dado el tamaño de muestra pequeño, la discusión en cuanto al manejo y desenlace se enfocara en los **macroadenomas** hipofisarios no funcionantes.

- **Observación.**

En 4 macroadenomas se opto por manejo conservador (sólo observación), todos con clasificación radiológica grado II, es decir macroadenomas sin invasión, sin afección considerable de ejes hormonales y su evolución has sido en 2 de ellos estable, y los otros con disminución de tamaño al seguimiento.

Hay pocos estudios con manejo conservador en relación al seguimiento. Para ilustrar lo previo, se comentara dos estudios. *Karavitaki, N et al*¹⁰ llevo a cabo un estudio cuya finalidad fue evaluar el desenlace de una serie de 40 pacientes consecutivos con AHNF, los cuales no recibieron tratamiento quirúrgico por diversas razones, con un promedio de seguimiento de 42 meses, e incluyo micro y macroadenomas. Durante el intervalo de observación, 12.5% de los micros y 50% de los macroadenomas incrementaron de tamaño. Los autores concluyen que la opción de solo observación parece razonable solo en los microadenomas. Sin embargo no precisan el tamaño e invasividad de los casos que progresaron. Por otro lado, *Dekkers, O.M et al*³⁶ llevaron a cabo el seguimiento de 28 pacientes con solo observación durante un promedio de 85 meses, y encontró que el 50% tuvo evidencia radiológica de crecimiento y en 29% hubo reducción. No encontraron predictores independientes de incremento o disminución del tamaño en el análisis de regresión. Por las características de los pacientes que tuvieron progresión, los autores sugieren que en ausencia de compromiso visual, la observación sola es una alternativa segura en casos seleccionados, especialmente en aquellos sin déficit hormonales y sin contacto con quiasma óptico. Estas características estaban presentes en los pacientes de nuestro estudio en los que se opto por solo observación, con buena evolución.

- **Tratamiento médico.**

Del total de AHNF, 6 macroadenomass y 2 microadenomas recibieron tratamiento médico. Respondió el 37.5% con disminución-estabilidad al seguimiento, ningún microadenoma tuvo respuesta.

Dado que los AHNF frecuentemente tienen receptores dopaminérgicos, el tratamiento con agonistas se había considerado alentador, apoyado en estudios iniciales. Sin embargo los estudios subsecuentes encontraron que solo una minoría de pacientes con AHNF respondían al tratamiento con disminución considerable de tamaño, menos del 20%. Con lo cual el tratamiento médico habitualmente no se recomienda. Sin embargo, recientemente ha resurgido la posibilidad del tratamiento médico en AHNF, con la finalidad de prevenir el recrecimiento de tumores residuales posquirúrgicos. Lo anterior, ha sido propuesto por 2 estudios recientes. *Pivonello et al*²⁶, llevo a cabo un estudio en 18 pacientes con AHNF tratados quirúrgicamente, 9 de ellos tuvieron tumor residual y recibieron tratamiento cabergoline 1-3mg/semana, fueron seguidos durante 1 año. 5 de ellos tuvieron respuesta al tratamiento que correlaciono con la expresión de receptor dopaminérgico en el tejido tumoral. *Greenman et al*²⁷, en un estudio que incluyo 33 pacientes con AHNF que fueron intervenidos quirúrgicamente, evaluó la respuesta al tratamiento con agonista dopaminérgico en 13 pacientes que presentaron tumor residual posquirúrgico, con seguimiento de 40 meses. Lo anterior lo comparo con un grupo de 47 AHNF, de los cuales 18 tuvieron tumor residual y no recibieron tratamiento médico. Del grupo que recibió tratamiento con cabergoline 65.5% respondió, versus 38.3% del grupo control. Con lo anterior, los autores proponen el tratamiento médico como una opción de tratamiento, en pacientes con estas características.

Los pacientes de *nuestro estudio* eran macroadenomas cuando se inició el tratamiento médico, y los que obtuvieron respuesta tenían grados 2-3 y 1 había sido reintervenido quirúrgicamente. Lo anterior, apoya la opinión de algunos autores de hacer una prueba de tratamiento médico, en pacientes que no tiene una indicación clara de cirugía.

- **Neurocirugía y radioterapia.**

El desenlace de los AHNF de nuestro estudio y su comparación con las series de la literatura en relación al tratamiento neuroquirúrgico y radioterapia, se mostrará en la siguiente tabla.

Tabla 20. Tratamiento con neurocirugía en AHNF y manejo adjunto o no con radioterapia.

SERIE	CON RADIOTERAPIA		SIN RADIOTERAPIA	
	Total	Recrecimiento	Total	Recrecimiento
Ebersold et al (28)	50	9	42	5
Comtois et al (29)	0	0	71	15
Colao et al (30)	10	0	22	5
Bradley et al (31)	0	0	73	8
Greenman et al (27)	57	9	25	4
Gittoes et al (32)	63	4	63	27
Park et al (33)	44	1	132	45
Brada et al (34)	208	6	0	0
Breen et al (35)	120	15	0	0
TOTAL	552	44 (8%)	428	109 (25%)
<i>Nuestro estudio</i>	10	0	29	8 (27.5%)

En la tabla previa se muestran los resultados de 9 series en relación al tratamiento quirúrgico en todos sus pacientes, y en relación a la proporción que recibió o no radioterapia. La mayoría de estas series enfatizan sus resultados solo al desenlace de recrescimiento, ya que implica falla al tratamiento. La decisión de radioterapia como en nuestro estudio, no se tomo en relación al tumor residual tumoral posquirúrgico. Las tasas de recrescimiento después de la cirugía y durante el seguimiento fueron de 8% de 552 pacientes con radioterapia adjunta, y del 25% en 428 pacientes sin radioterapia posquirúrgica. En nuestro estudio, de los pacientes con radioterapia ninguno tuvo recrescimiento, y una cifra similar a la encontrada en las series descritas presentó recrescimiento al seguimiento. Lo anterior muestra que la radioterapia cuando esta indicada reduce significativamente el riesgo de recrescimiento.

En los estudios comentados las indicaciones para radioterapia fueron basadas en distintos criterios. En *nuestro estudio*, los pacientes que recibieron radioterapia tenían grados 3 o 4 en la imagen prequirúrgica, es decir eran invasivos; de los cuales 60% tuvieron tumor residual considerable y 40% presentaron recrescimiento detectado al seguimiento mediato a la cirugía. Sin embargo estos criterios no se aplicaron de manera uniforme en los demás pacientes.

- **Predictores de desenlace.**

Como se comento en los resultados, en *nuestro estudio* los elementos que resultaron significativos para predecir un desenlace desfavorable (recrescimiento/estabilidad) fueron en el *análisis univariado*: la invasión al seno cavernoso, el grado radiológico antes de cirugía, y para un desenlace favorable (curación/disminución): la respuesta de 0 a 25% en reducción del volumen en la imagen posquirúrgica. Este ultimo, quizás explicado, dado que los pacientes con esta respuesta a la primera cirugía, se sometieron a una segunda reintervención o recibieron radioterapia. De los anteriores el único que permaneció significativo como factor independiente en el *análisis de regresión logística* fue el **grado**. Con tendencia a ser significativos se encontraron a la ausencia de radioterapia, y la alteración endocrina al seguimiento, quizás como una expresión de recrescimiento.

Aunque varios estudios han informado sobre varias características relacionadas al desenlace, para comparar nuestros resultados se comentará el único estudio diseñado con este fin. *Greenman, Y et al*²⁷, llevo a cabo un estudio con el propósito de investigar la historia natural y la conducta biológica de AHNF tratados quirúrgicamente, con especial énfasis en identificar características indicativas de un curso más agresivo. Incluyo a 122 pacientes intervenidos en un centro médico de Tel Aviv, Israel, con seguimiento promedio de 51± 31 meses. Encontró que la invasión al seno cavernoso, el grado radiológico, la extensión supraselar y la ausencia de radioterapia como significativos para predecir recrescimiento, y de ellos la invasión al seno cavernoso fue el predictor independiente más fuerte en el análisis multivariado. Lo anterior son resultados muy similares a los reportados en nuestro estudio, quizás solo diferente es el grado como el predictor independiente.

CONCLUSIONES.

- *La mayoría de los pacientes con **macroadenomas** buscan atención médica de manera tardía, siendo los datos de afección de campos visuales el síntoma más frecuente, seguido por cefalea. En el estudio de imagen la mayoría tenía un grado avanzado (III y IV).*
- *La **afección endocrina** al diagnóstico en los **AHNF** fue en orden descendente: hipogonadismo, hiperprolactinemia e hipotiroidismo. Lo previo dado principalmente por los macroadenomas. La deficiencia de GH no fue investigada en todos los casos, dado el diseño retrospectivo del estudio y es muy probable que infraestime su frecuencia, de igual manera la subunidad alfa.*
- *En los **microadenomas** la alteración hormonal más frecuente fue la hiperprolactinemia. Fueron diagnosticados con mayor frecuencia en las mujeres y a una edad más temprana (promedio 28 años) en comparación a los macroadenomas.*
- *86% de los pacientes con **macroadenoma** hipofisiario se **intervinieron quirúrgicamente**, de los cuales solo la tercera parte recibió **radioterapia adjunta**. En 14% se optó por **observación** y/o tratamiento médico, debido a su tamaño, menor invasividad o tiempo de seguimiento.*
- *La distribución en las diferentes **modalidades de tratamiento** lleva a un sesgo al analizar los desenlaces con resultados poco buenos o no curativos, dado que la mayoría de los que fueron intervenidos quirúrgicamente se encontraban en estadios avanzados y con invasión a estructuras vecinas, no así los que se observaron. Aun así dos terceras partes de los operados tienen una reducción > 50% en el volumen del adenoma prequirúrgico.*
- *Dos terceras partes de los macroadenomas se mantienen **estables o disminuyen** de tamaño durante el seguimiento (con respecto al volumen del tumor posquirúrgico). Solo el 15% tienen **curación**, y el dato que destaca en ellos es la edad promedio menor (aproximadamente 10 años en comparación con los demás grupos) y la ausencia de invasión al seno cavernoso. El 18% presentó **recrecimiento**, y cabe comentar que de ellos ninguno recibió radioterapia.*
- *Los elementos que predicen desenlace son: invasión al seno cavernoso, y el **grado de invasión radiológica**. Este último permaneció como factor independiente significativo para predecir un desenlace recrecimiento/estabilidad (o ausencia de curación/disminución), en el análisis multivariado.*

BIBLIOGRAFÍA.

1. Kornenberg. Williams textbook of Endocrinology. 2008; 11th ed. Pg 161.
2. Molitch, ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37: 151-171.
3. Young, WF. Gonadotroph adenoma of the pituitary gland: a clinicopathologic analysis of 100 cases. *Mayo Clin Proc* 1996; 71:649-656.
4. Buurman, H. Subclinical adenomas in posmorten pituitaries: classificacation and correlacions to clinical data. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 753-758.
5. Lucas T, et al. Clinical practice guideline fro the diagnosis and treatment of nonfunctioning pituitary tumors and gonadotrophinomas. *Endocrinol Nutr* 2006;53(1): 9-12.
6. Gittoes NJL. Current perspectives on the pathogenesis of clinically non-functioning pituitary tumours. *J Endocrinol* 1998; 157:177-186.
7. Levy A. Molecular and trophic mechanisms of tumorigenesis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008;37:23-50.
8. Buurman H. Subclincial adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 753-58.
9. Hall WA. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994; 120:817-20.
10. Karavitaki, N. What is the nautral history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas?. *Clin Endocrinol* 2007; 67:938-43.
11. Jaffe CA. Clinically non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary* 2006; 9:317-327.
12. Pivonello R, et al. Dopamine receptor expresión and function in clinically nonfunctioning pituitary tumors: comparison with the effectiveness of cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1674-1683.
13. Heder, WW, et al. Somatostatin receptor imaging for neuroendocrine tumors. *Pituitary* 2006; 9:243-248.
14. Chandler, WF & Barkan, AL. Treatment of pituitary tumors: a surgical perspective. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37:51-66.
15. Brada, M & Jankowska, P. Radiotherapy for pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37:263-275.
16. Boelaert, K. Radiotherapy for non-functioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 2001; 144:569-75.
17. Brada, M. Radiosurgery for pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 2004; 61:531-543.
18. Ferrante, E., et al. Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. *Eur J Clin Endocrinol* 2006; 155: 823-29.
19. Greenman, Y et al. Postoperative surveillance of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas: markers of tumor quiescence and regrowth. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 763-769.
20. Nomikos, P et al. Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas- a study on 721 patients. *Acta Neurochir* 2004; 146: 27-35.

21. Dekkers, OM et al. Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1796-1801.
22. Young, WF et al. Gonadotroph adenoma of the pituitary gland: a clinicopathologic analysis of 100 cases. *Mayo Clin Proc* 1996; 71:649-656.
23. Donovan, LE. The natural history of the pituitary incidentaloma. *Arch Intern Med.* 1995; 155:181-183.
24. Sanno, N et al. A survey of pituitary incidentaloma in Japan. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 123-27.
25. Fainstein, PD et al. Retrospective multicentric study of pituitary incidentalomas. *Pituitary* 2004; 7: 145-48.
26. Pivonello, R et al. Dopamine receptor expression and function in clinically nonfunctioning pituitary tumors: comparison with the effectiveness of cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1674-83.
27. Greenman, Y et al. Postoperative treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists decreases tumor remnant growth. *Clin Endocrinol* 2005; 63:39-44.
28. Ebersold, MJ et al. Long term results in transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas. *J Neurosurg* 1986; 64(5): 713-9.
29. Camtois, R et al. The clinical and endocrine outcome to transsphenoidal microsurgery of nonsecreting pituitary adenomas. *Cancer* 1991; 68(4):860-6.
30. Colao, A et al. Effect of surgery and radiotherapy on visual and endocrine function in nonfunctioning pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest* 1998; 21:284-90.
31. Bradley, KM et al. An audit of selected patients with nonfunctioning pituitary adenoma treated by transsphenoidal surgery without irradiation. *Clin Endocrinol* 1994; 41(5):655-9.
32. Gittoes, NJ et al. Radiotherapy for nonfunctioning pituitary tumors. *Clin Endocrinol* 1998; 48(3):331-7.
33. Park, P et al. The role of radiation therapy after surgical resection of nonfunctional pituitary macroadenomas. *Neurosurgery* 2004; 55(1):100-6.
34. Brada, M et al. The long term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 1993; 38(6):571-8.
35. Breen, P et al. Radiotherapy for nonfunctional pituitary adenoma: analysis of long term tumor control. *J Neurosurg* 1998; 89(6):933-8.
36. Dekkers, OM et al. The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol* 2007; 156(2):217-24.