



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS
ADENOMAS HIPOFISARIOS SILENTES**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:
EVELYN SAMANTHA PÉREZ HUERTA

DIRECTOR DE TESIS:
JUAN ANTONIO PERALTA CALCANELO



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2020



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.

Agradecimientos

Esta tesis la dedico en primer lugar a las personas que siempre han creído en mí, alentándome a lograr el máximo de mi potencial tanto personal como profesional. Así mismo me han dado todo lo que ha estado a su alcance para ofrecerme la principal de sus herencias, que es la educación. Por esta razón a ellos a quien amo, admiro y respeto... para mis padres gracias infinitas.

También le agradezco a mis maestros y médicos adscritos, que nunca han dudado en darme su tiempo, compartiendo su conocimiento. Siempre orientando y ayudado en este desafiante y satisfactorio camino llamado residencia médica. Jamás les podré pagar su ayuda y apoyo.

A mis compañeros residentes, que siempre me respaldaron; con ustedes esta travesía fue de las mejores experiencias en mi vida; gracias por permitirme pertenecer a la comunidad del Hospital General, convirtiéndose en mis amigos más queridos.

Quisiera también agradecer al Hospital que me ha formado, exigiéndome, demandándome, animándome a ser mejor médico y humano. Finalmente agradezco a los pacientes que son la razón de mi profesión.

¡GRACIAS!

Resumen

Los adenomas hipofisarios o tumores neuroendocrinos hipofisarios son neoplasias comunes que comprenden del 10 al 20% de los tumores intracraneales. Su expresión clínica puede variar entre los adenomas funcionales, los no funcionales y los adenomas silentes; que se refiere a los tumores que expresan una o más hormonas hipofisarias o sus factores de transcripción mediante técnicas de inmunohistoquímica, pero cuyas concentraciones séricas basales y estimuladas de hormonas no sugieren exceso de secreción y hay ausencia de síntomas. Su relevancia clínica es de importancia, ya que se relacionan con comportamientos atípicos, representando un grupo diagnóstico desafiante. Por lo que este protocolo describe las características clínicas de los adenomas hipofisarios silentes (AHS).

Objetivo: Conocer las características clínicas de los tumores hipofisarios silentes en el hospital general de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

Periodo y Población: Los reportes histopatológicos de expedientes cirugía o biopsia de adenomas hipofisarios no funcionantes en el periodo 2015-2018 del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Resultados: De un total de 87 expedientes con el diagnóstico de adenoma hipofisario no funcionante, se documentó que 44 de estos por técnica de inmunohistoquímica, eran AHS; con una prevalencia puntual del 8.9%. La media de edad fue de 44.5 ± 12.04 años. La distribución por género fue del 56.8% en mujeres y 43.2% en hombres. De los AHS la inmunohistoquímica resulto positiva para prolactina en un 81.8%, seguido de los plurihormonales y del gonadotropo con un 6.8% respectivamente. Dentro de las características clínicas estos tumores, tuvieron efecto de compresión en 93.2%, síndrome quiasmático en un 88.6% y cráneo hipertensivo en un 31.8%. Presentaron hipopituitarismo con afección del tirotripo en 72.7%, insuficiencia adrenal e hipogonadismo central con 54.5% correspondientemente. Con respecto a la evolución

6.8% tuvieron transformación funcional, 34.1% fueron agresivos y presentaron recurrencia en un 13.6%.

Conclusiones: Los AHS son poco comunes, y necesitan una adecuada clasificación histopatológica, ya que este estudio demostró que estos tumores tienden a presentar mayores efectos compresivos, como consecuencia una frecuencia superior de síndrome quiasmático e hipopituitarismo. Por otra parte, tienden a comportarse como adenomas de alto riesgo, por su mayor frecuencia de recurrencia, agresividad y transformación funcional.

Palabras Clave: Adenomas hipofisarios silentes, características clínicas.

Abstract

Pituitary adenomas or pituitary neuroendocrine tumors are common neoplasms that comprise 10 to 20% of intracranial tumors. Its clinical expression could change between functional, non-functional and silent adenomas; which refers to tumors that express one or more pituitary hormones or their transcription factors by immunohistochemical techniques, but whose basal and stimulated serum concentrations of hormones do not suggest excess secretion and there is an absence of symptoms. Their clinical relevance is of importance, since they are related to atypical behaviors, representing a challenging diagnostic group. Therefore, this protocol describes the clinical characteristics of silent pituitary adenomas (AHS).

Objective: knowing the clinical characteristics of silent pituitary tumors in the “Dr. Eduardo Liceaga”.

Materials and methods: An observational, descriptive, retrospective and cross-sectional study was carried out.

Period and Population: The histopathological reports of surgery or biopsy files of non-functioning pituitary adenomas in the period 2015-2018 of the General Hospital of Mexico Dr. Eduardo Liceaga.

Results: Of a total of 87 files with the diagnosis of non-functioning pituitary adenoma, it was documented that 44 of these, by immunohistochemical technique, were AHS; with a point prevalence of 8.9%. The mean age was 44.5 ± 12.04 years. The distribution by gender was 56.8% in women and 43.2% in men. Immunohistochemistry of the AHS was positive for prolactin in 81.8%, followed by the plurihormonal and gonadotrope with 6.8%, respectively. Among the clinical characteristics, these tumors had a compression effect in 93.2%, chiasmatic syndrome in 88.6%, and hypertensive skull in 31.8%. They presented hypopituitarism with involvement of the thyrotrope in 72.7%, adrenal insufficiency and central hypogonadism with 54.5% correspondingly. Regarding the evolution, 6.8% had functional transformation, 34.1% were aggressive and had recurrence in 13.6%.

Conclusions: AHS are uncommon, and need an adequate histopathological classification, this study showed that these tumors tend to present greater compressive effects, as a consequence of a higher frequency of chiasmatic syndrome and hypopituitarism. On the other hand, they tend to behave like high-risk adenomas, due to their higher frequency of recurrence, aggressiveness and functional transformation.

Key Words: Silent pituitary adenomas, clinical characteristics.

Índice general

Agradecimientos.....	2
Resumen	3
Abstract	5
Índice general	7
1. ANTECEDENTES	8
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
3. JUSTIFICACIÓN.....	13
4. HIPÓTESIS.....	14
5. OBJETIVOS	14
6. METODOLOGÍA.....	15
1. Tipo y diseño de estudio	15
2. Población	15
3. Tamaño de la muestra.....	15
4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	16
5. Definición de las variables.....	16
6. Procedimiento	20
7. Análisis estadístico.....	20
7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	21
8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	21
9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS	22
10. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)	22
11. RECURSOS NECESARIOS	23
12. RESULTADOS	23
13. DISCUSIÓN	26
14. CONCLUSIONES	29
15. REFERENCIAS	31
16. ANEXOS	35



1. ANTECEDENTES

Los adenomas hipofisarios o tumores neuroendocrinos hipofisarios pertenecen a la línea de tumores neuroendocrinos que son neoplasias comunes, comprenden del 10 al 20% de los tumores intracraneales. (1)

En el 2017 la Organización mundial de la salud define a los adenomas según la producción hormonal. (2) Dentro de estos, cerca del 22 al 54% (según la literatura) presentará efecto de masa sin la producción excesiva de hormonas definido como adenomas clínicamente no funcionales. (3)

El término de adenoma hipofisario silente se refiere a los tumores que expresan una o más de las hormonas hipofisarias (hipófisis anterior) o sus factores de transcripción mediante técnica de inmunohistoquímica, pero no secretarán hormonas para tener una expresión clínica manifiesta. (4) (5) Incluso se deben de diferenciar de los “adenomas susurrantes”, que son aquellos que tienen síntomas y signos clínicos limítrofes, leves y a menudo no diagnosticados, pero con niveles hormonales elevados en la sangre. (6)

El cuadro clínico de los adenomas funcionales y los totalmente silenciosos son diferentes. Los adenomas silenciosos tienen concentraciones hormonales séricas basales y por pruebas de estimulación que no reportan un exceso de secreción o expresión clínica atribuible, se pueden manifestar de forma gradual y a veces, pasan desapercibidos durante años o décadas. Los funcionales son compatibles con hipersecreción de GH, gonadotropinas, prolactina u hormona adrenocorticotropa que ocasionan complicaciones a largo plazo, y en ocasiones requieren determinados tratamientos. (7)

Se ha reportado que el estado funcional de los adenomas silentes puede cambiar durante el curso de la enfermedad llamado como transformación funcional, que es de mayor frecuencia en los productores de ACTH. (8)

ADENOMAS DE CÉLULAS NULAS

Esta lesión se determina cómo diagnóstico de exclusión que requiere de inmunonegatividad en técnica de inmunohistoquímica para las hormonas

adenohipofisarias y/o falta de factores de transcripción específicos de tipo celular. (9) Los adenomas de células nulas expresan en los hallazgos histológicos cambios oncocíticos, caracterizados por células grandes con citoplasma densamente lleno de gránulos eosinófilos coalescentes, que corresponden a numerosas mitocondrias. (10) En algunos reportes de literatura se sugieren hallazgos relacionados con envejecimiento del tumor sin asociación a comportamiento más agresivo. (11)

La relevancia en la realización del diagnóstico diferencial entre el adenoma de células nulas y adenomas hipofisarios silentes (AHS) es de relevancia clínica, porque los adenomas de células nulas son más invasivos; como marcador es importante la ausencia de p27 (inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 1B) para pronóstico de recidiva temprana, invasión del seno cavernoso y un índice de marcaje Ki-67 mayor en adenomas de células nulas en comparación con el adenoma silente. (12)

ADENOMAS PRODUCTORES DE GONADOTROFINAS SILENTES

La gran mayoría de los adenomas del gonadotropo se clasifican como adenomas hipofisarios no funcionantes, los pacientes con gonadotropinomas acuden en busca de atención médica por efecto de masa, que por la secreción de gonadotropinas. La secreción de FSH ha demostrado ser la más prevalente tanto in vivo como in vitro. (13) Por ello los niveles séricos circulantes de LH y FSH ayudan al diagnóstico preoperatorio y vigilancia postoperatoria de estos pacientes, en hombres se presenta con un perfil bioquímico antes de la cirugía con un aumento de FSH, con una LH inadecuadamente normal y un nivel bajo de testosterona con una masa sellar o la presencia de un nivel elevado de LH con o sin un aumento de la FSH y un nivel alto de testosterona. (14) Mientras que en mujeres premenopáusicas se debe sospechar con FSH elevada, LH normal o baja y estradiol elevado con un cuadro clínico de hiperandrogenismo. En las mujeres posmenopáusicas el diagnóstico es más desafiante, ya que naturalmente estas pacientes presentan niveles elevados de gonadotropinas, sin embargo, el hallazgo de FSH elevada con LH baja o normal, asociadas a una masa sellar debe sugerir la sospecha diagnóstica. La medición de la subunidad α también contribuye al diagnóstico preoperatorio. (15)

ADENOMAS LACTOTROPOS SILENTES



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS SILENTES

Estas lesiones son raras, y en algunos casos en la técnica de inmunohistoquímica se presentan como plurihormonales del somatotropo-lactotropo, que es una variante morfológica de los adenomas somatotropos. (16)

Llegan a tener una prevalencia del 1.65% y la mayoría pertenecen al subtipo de escasamente granulado, (17) incluso en una serie quirúrgica retrospectiva, se muestra una prevalencia aún más baja del 0.6%, sin embargo, aproximadamente la mitad de los macroadenomas identificados por autopsia, son positivos para inmunohistoquímica de prolactina. (18)

ADENOMAS HIPOFISARIOS SILENTES AGRESIVOS

Los criterios clínicos y patológicos que definen los adenomas agresivos han sido propuestos en la última clasificación de tumores hipofisarios según la Organización Mundial de la Salud (OMS) que los clasifica como adenomas típicos, de alto riesgo o carcinomas; el diagnóstico se debe considerar en pacientes con tumores invasivos radiológicamente con una tasa de crecimiento tumoral inusualmente rápida, y/o un crecimiento tumoral clínicamente relevante a pesar de las terapias estándar óptimas (cirugía, radioterapia o tratamiento médico convencionales). (19) Los carcinomas se definen por la presencia de metástasis sistémica o cerebroespinal y representan el 0.2% de los tumores. (20) Los tumores hipofisarios agresivos a menudo exhiben características histológicas representativas de mayor proliferación como el índice mitótico, el Ki-67, la positividad del marcador de p23, y/o la presencia de metástasis. (3)

El adenoma típico cambia a adenoma hipofisario de alto riesgo por su comportamiento clínico agresivo, dentro de estos se encuentra el adenoma de células de Crooke, silente corticotropo, el plurihormonal Pit-1 positivo, el somatotropo escasamente granulado o el lactotropo en el hombre. Por ello es de importancia caracterizarlos ya que tienden a ser más invasivos, y presentan mayores tasas de recurrencia. (21)

De los adenomas hipofisarios silentes, el del corticotropo tienen a tener mayor recurrencia, (22) por ello es importante el uso rutinario de inmunohistoquímica para predecir el comportamiento clínico y proporcionar un tratamiento individualizado, siendo trascendente los diagnósticos diferenciales que puedan modificar su manejo. (23)

Los adenomas hipofisarios silenciosos, rara vez se pueden convertir en tumores metastásicos. La temozolamida es el primer agente quimioterapéutico en demostrar respuesta en estos tumores, y la capacidad de respuesta depende de la Inmunoexpresión de O-metilguanina ADN metiltransferasa (MGMT) que es una proteína reparadora de ADN que actúa eliminando el grupo alquilo e induciendo resistencia a temozolamida. Se ha evaluado la inmunoexpresión de MGMT en 45 adenomas hipofisarios silenciosos, y el grado de expresión (definida baja como $\leq 50\%$ y alta $\geq 50\%$) correlacionado con la agresividad del tumor. Observando una expresión baja en el 50% de los adenomas hipofisarios silenciosos agresivos en comparación con el 24% de los no agresivos. (24)

En general los adenomas hipofisarios silenciosos representan un grupo diagnóstico desafiante dentro de los tumores craneales, y para ello es necesario evaluar la nueva clasificación y los nuevos marcadores pronóstico para tener (25) un enfoque terapéutico y de imagen para tratar mejor a este grupo único de pacientes. (26)



2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es importante conocer las características clínicas de los adenomas silentes que nos permita brindar opciones terapéuticas y de seguimiento a los futuros pacientes de esta institución.

Por lo que nos proponemos estudiar

¿Cuál son las características clínicas de los adenomas hipofisarios silentes?

3. JUSTIFICACIÓN

La evidencia que existe sobre los adenomas hipofisarios silentes demuestra que es un grupo de difícil diagnóstico. La información en los registros nacionales es nula con respecto a incidencia, prevalencia, características clínicas y/o patológicas de estas lesiones hipofisarias. Se pretende conocer el comportamiento clínico de estas lesiones silentes que en un futuro nos ayuden a evaluar nuevos marcadores pronósticos, así como valorar enfoques diagnósticos y terapéuticos para atender mejor a este grupo único de pacientes.



4. HIPÓTESIS

Si los adenomas hipofisarios no funcionales reportados tienen una conducta clínica heterogénea, entonces el conocer características clínicas específicamente los adenomas silentes permitirá mejorar las decisiones terapéuticas y de seguimiento.

5. OBJETIVOS

1. Objetivo general

Conocer las características clínicas de los tumores hipofisarios silentes en el hospital general de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

2. Objetivos específicos

A. Evaluar aquellos que se diagnosticaron con Efectos de masa

- a. Síndrome quiasmático
- b. Cráneo hipertensivo

B. Afección a que eje hipofisario

- a. Incidencia de panhipopituitarismo
 - i. Incidencia de afección a:
 1. Tirotrópo
 2. Gonadotrópo
 3. Corticotrópo
 4. Somatotrópo
 5. Diabetes Insípida

- C. Especificar aquellos que tuvieron Transformación funcional.
- D. Describir el porcentaje de recurrencia.
- E. Determinar la mortalidad en los pacientes con adenomas hipofisarios silentes.

6. METODOLOGÍA

1. Tipo y diseño de estudio

Conforme al método de investigación se realizar un estudio observacional, de acuerdo al propósito del diseño metodológico un estudio descriptivo. Según el tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información se realizará un estudio retrospectivo, por el período y secuencia del estudio es transversal.

2. Población

El grupo de estudio será seleccionado con los reportes histopatológicos de pacientes con Inmnohistoquímica posterior a tratamiento quirúrgico: Resección del adenoma o toma de biopsia. Así como del expediente clínico de los pacientes diagnosticados con adenoma hipofisario no funcionante en el periodo de 2015-2018 del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

3. Tamaño de la muestra

Considerando la baja prevalencia de los adenomas silentes, utilizamos para el cálculo de tamaño de muestra la fórmula para estudios de prevalencia.

$$n = \frac{(z_{1-\alpha/2})^2 P(1-P)}{D^2}$$

n Denota el tamaño de muestra a determinar

P representa la prevalencia esperada (0.07)



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS SILENTES

D corresponde al nivel de precisión absoluta deseada, definida como la distancia máxima a partir de la prevalencia esperada, y es el valor de la distribución normal asociado a un nivel de confianza de $100(1-\alpha) \%$. (0.05)

Z (1- α): 1.96

Error alfa α : 0.05

Nivel de confianza 1- α :0.95

$$n = \frac{(1.96)^2 \cdot 0.07 \cdot (0.98)}{(0.05)^2} = \frac{3.8416 \times 0.07 \times 0.98}{0.0025} = 105 \text{ pacientes.}$$

4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Los criterios de selección de nuestra población de estudio son los siguientes criterios:

- Expedientes de pacientes mayores de 18 años.
- Expedientes diagnosticados con adenoma hipofisario no funcionante.
- Reporte histopatológico y expedientes clínicos completos.

Criterios de Exclusión

- Expedientes de pacientes con adenomas hipofisarios funcionantes
- Expedientes de pacientes con información incompleta.

5. Definición de las variables

Tabla de operalización de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN
INDEPENDIENTE			

ADENOMA HIPOFISARIO NO FUNCIONANTE	Tumores neuroendocrinos hipofisarios que presenta signos y síntomas de efecto de masa, sin datos de secreción excesiva de hormonas.	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
ADENOMA HIPOFISARIO SILENTE	Tumor neuroendocrino hipofisario, que expresa una o más hormonas hipofisarias con inmunohistoquímica, pero que no secretan hormonas a un nivel clínicamente relevante.	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
DEPENDIENTE			
EFFECTOS DE MASA	Presentación clínica caracterizada por cefalea, alteraciones en los campos visuales y / o disfunción del nervio craneal	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
SÍNDROME QUIASMÁTICO	Síndrome constituido por la reducción bitemporal del campo visual, disminución de la agudeza visual y atrofia de los nervios ópticos. Revela la compresión del quiasma por un tumor de la región hipofisaria	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
CRÁNEO HIPERTENSIVO	La hipertensión intracraneana (HIC) se define como una elevación sostenida de la PIC por encima de sus valores normales 0-15 mmHg, expresada clínicamente con cefalea progresiva, náuseas y edema de papila, progresando hasta alteración del estado de alerta coma y muerte.	Cualitativa Nominal	Presente Ausente



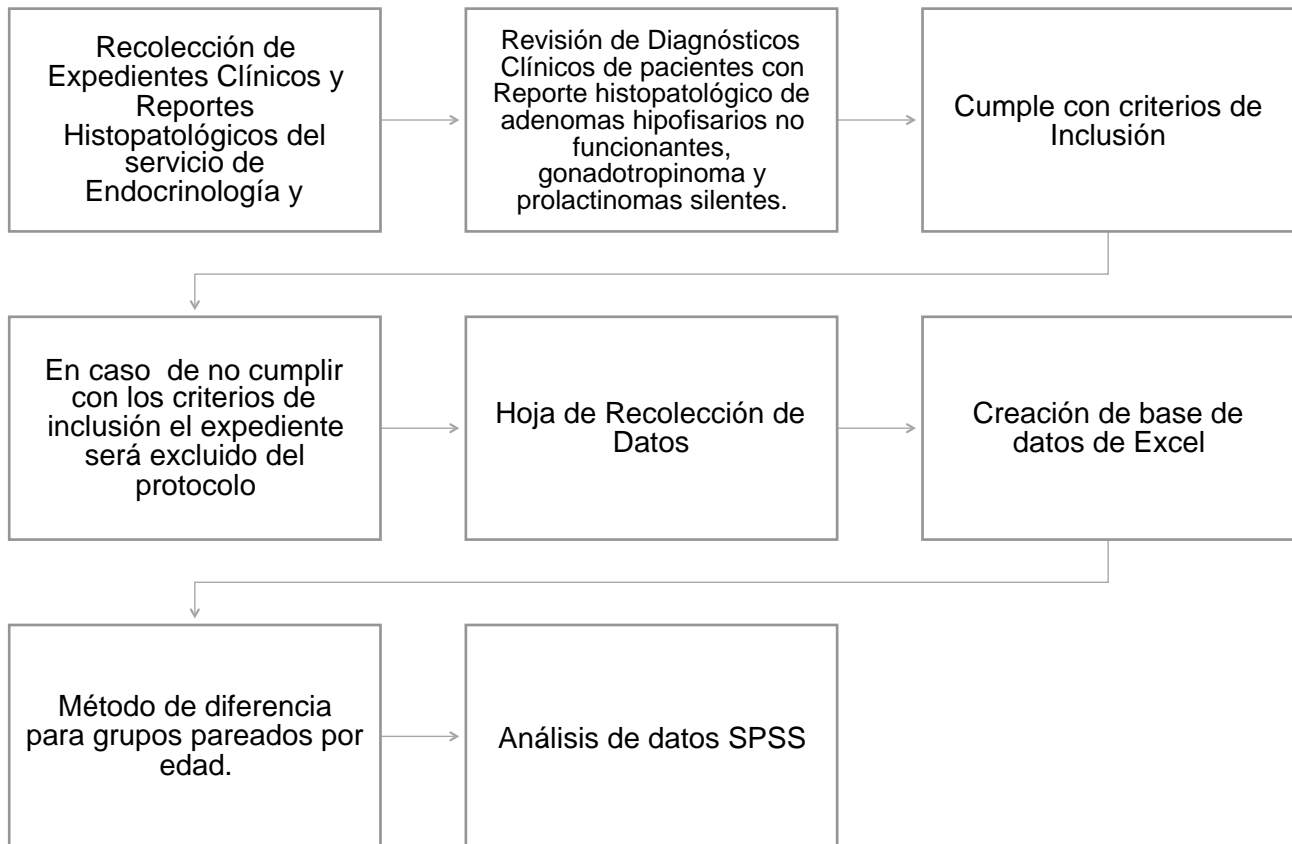
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS SILENTES

PANHIPOPITUITARISMO	El hipopituitarismo es el resultado de una deficiencia completa o parcial en las hormonas hipofisarias como consecuencia de enfermedades que reducen o destruyen la función secretora o interfieren con la secreción hipotalámica de hormonas hipofisarias. Con diagnóstico clínico de afección de tres o más ejes hipofisarios.	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
INSUFICIENCIA SUPRARRENAL CENTRAL	Niveles de cortisol matutino menores de 13 µg/l, haber presentado crisis adrenal o una prueba de hipoglucemia insulínica positiva.	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
HIPOTIROIDISMO CENTRAL	Niveles de T4L por debajo del rango de referencia con una TSH baja, normal o ligeramente elevada en contexto de enfermedad pituitaria. Descartando afección en glándula tiroidea.	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO	Una prueba de estimulación de hormona de crecimiento (hipoglucemia) positiva o afección de 3; por clínica con afección de 3 o más ejes.	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
HIPOGONADISMO CENTRAL	Niveles de FSH y LH debajo de rangos normales, en mujeres con niveles debajo de rangos normales de Estradiol y alteraciones menstruales, en varones niveles de testosterona debajo de rangos normales.	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
DIABETES INSÍPIDA CENTRAL	Confirmada por prueba de deshidratación, o diagnóstica por endocrinólogo con indicación de reemplazo por desmopresina.	Cualitativa Nominal	Presente Ausente

TRANSFORMACIÓN FUNCIONAL	Cuando los adenomas hipofisarios silenciosos sin expresión clínica, desarrollan una actividad secretora mejorada o cambiada con el tiempo.	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
RECURRENCIA	Es la reaparición de un adenoma, con la reaparición de signos y síntomas clínicos, excluyendo así a los pacientes con crecimiento de un remanente de tumor.	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
MORTALIDAD	Tasa de mortalidad particular se refiere a la proporción de personas con una característica particular que mueren respecto al total de personas que tienen esa característica	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
ADENOMA AGRESIVO	Tumores hipofisarios que tienen un comportamiento clínicamente agresivo con un índice mitótico elevado y un índice Ki-67 superior al 3%, además de sobreexpresión de la proteína p53. Por las características de los reportes donde solo mencionan el índice Ki-67, este al ser superior al 3% se tomará como positivo.	Cualitativa Nominal	Presente Ausente



6. Procedimiento



7. Análisis estadístico

Los resultados serán procesados con el paquete estadístico de computación SPSS en su versión 20.0 para IOS.

Utilizaremos estadística descriptiva, determinando medidas de tendencia central, de dispersión y tablas de salida, se evaluará el porcentaje de pacientes con adenomas hipofisarios silentes.

7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	12/19	01/20	03/20	04/20	05/20	06/20	07/20
Recolección de marco teórico	x						
Redacción del protocolo	x						
Revisión del protocolo		x					
Presentación de protocolo al comité			x				
Captura de datos			x	x	x	x	x
Análisis y resultados						x	x
Elaboración de Tesis							x

8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este protocolo ha sido diseñado con base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendado por la 29ª Asamblea Médica Mundial de Tokio, Japón, octubre de 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong, septiembre 1989, 49ª Asamblea General Somerset West Sudáfrica, octubre 1966 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

Solo es un estudio observacional y descriptivo, sin embargo, se mantiene estricta confidencialidad de los datos utilizados por los investigadores además que los



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS SILENTES

pacientes no serán sometidos a riesgos o pruebas experimentales que puedan influir en su estado de salud.

A pesar de que se trata de un estudio prospectivo, sin realización de maniobras experimentales, no se considera necesario la realización de consentimiento informado para este protocolo.

9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Con base a este estudio se podrá obtener reportes a nivel local de las diferentes características clínicas, e histológicas de los pacientes con adenoma hipofisario silentes, (comprobado por inmunohistoquímica). Para así determinar una detección oportuna y un adecuado manejo clínico ya que carecemos de dicho registro, así como poder obtener el registro de protocolo e inscripción al programa de graduación continua que ofrece la UNAM y así contar con el grado de especialista en endocrinología y probablemente la presentación oral del trabajo en el congreso nacional de la sociedad mexicana de nutrición y endocrinología, y continuar en las próximas generaciones con el registro y seguimiento de estos pacientes.

10. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

Humanos: El investigador principal y asociado detectarán a los pacientes con diagnóstico de adenoma hipofisario no funcional y silente mediante reportes histopatológicos y expedientes clínicos realizando la recolección y análisis de datos de hoja de registro.

Físicos: Expedientes clínicos del servicio de endocrinología y reportes histopatológicos de resección o biopsia de adenomas hipofisarios no funcionante del departamento de anatomía patológica; de la unidad hospitalaria de tercer nivel, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Financieros: Propios de la institución, no se requiere financiamiento externo.

Factibilidad: Estudio ampliamente factible ya que como se ha descrito, no requiere financiamiento.

11. RECURSOS NECESARIOS

Equipo de cómputo. Base de datos SPSS-Excel

12. RESULTADOS

Se estudió una base de datos conformada por los pacientes de la consulta externa del servicio de endocrinología del Hospital general de México “Dr. Eduardo Liceaga” del año 2015 al 2018; con el diagnóstico de adenoma hipofisario no funcionante y expediente físico en archivo central. Se encontró 494 expedientes de los cuales, al momento del análisis, 327 no contaban con el reporte de inmunohistoquímica en sistema electrónico o expediente físico y 127 expedientes reportaron por histopatología otra etiología a la de nuestro estudio como: craneofaringioma, meningioma, hipofisitis, astrocitoma difuso o pituitoma.

Finalmente se obtuvo una muestra de 87 expedientes de pacientes con diagnóstico de adenoma hipofisario no funcionante con cuadro clínico, perfil bioquímico y reporte histopatológico. Se documentó solo por inmunohistoquímica que 44 pacientes fueron catalogados como adenomas hipofisarios silentes, no se reportó ningún adenoma de células nulas por ausencia de inmunotinción para factores de transcripción.

En nuestro estudio se documentó una prevalencia puntual de los adenomas hipofisarios silentes del 8.9%.

De los 44 casos analizados, la edad la media de los pacientes fue de 44.5 años, con una desviación estándar de 11.6. La distribución por género fue del 56.8% en mujeres y 43.2% en hombres (véase tabla 1).

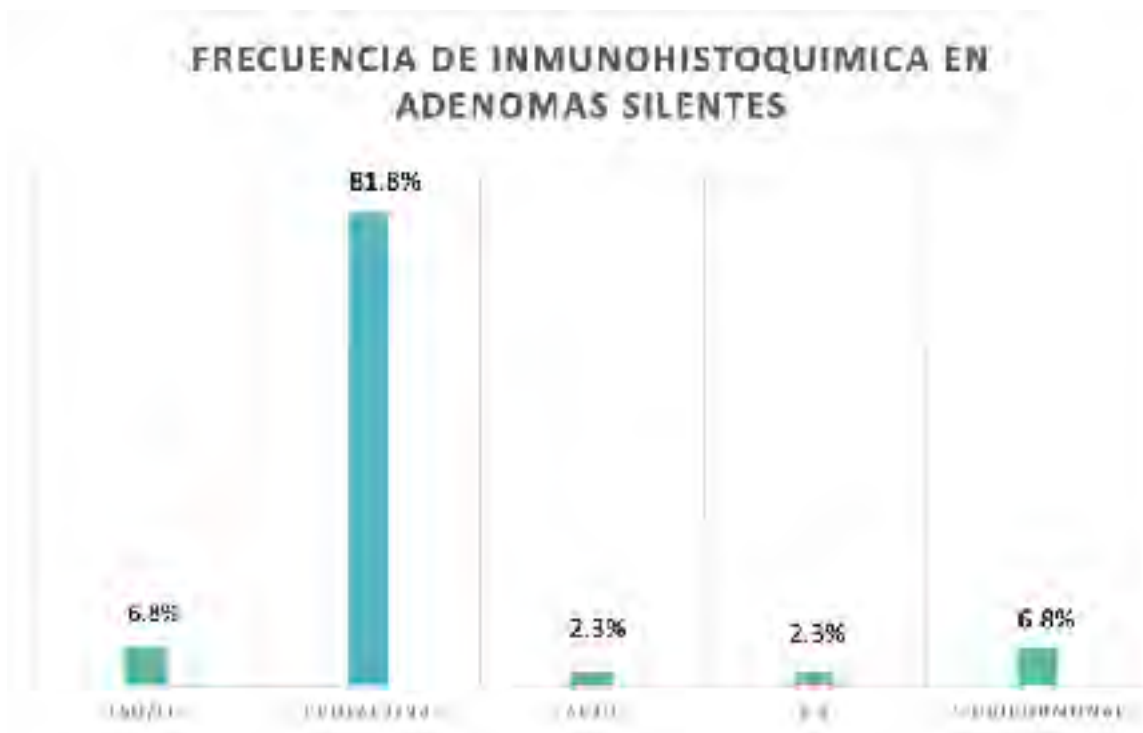


CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADENOMAS
HIPOFISARIOS SILENTES

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS BASALES.

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES CON ADENOMAS HIPOFISARIOS SILENTES (n 44)		
	PORCENTAJE	N
GÉNERO		
MUJERES	56.8%	25
HOMBRES	43.2%	19
INMUNOHISTOQUÍMICA POSITIVA		
PROLACTINA	81.8%	36
FSH	4.5%	2
LH Y FSH	2.3%	1
GH	2.3%	1
ACTH	2.3%	1
PLURIHORMONALES	6.8%	3
	<i>MEDIA</i>	<i>MEDIANA</i>
EDAD (AÑOS)	44.5	44.5

Los reportes por inmunohistoquímica de estos adenomas catalogados como silentes, correspondió positiva en su mayoría para prolactina siendo del 81.8%, seguido por los adenomas plurihormonales y los del gonadotropo con 6.8% respectivamente. Los reportes por inmunohistoquímica del somatotropo y del corticotropo fueron los de menor frecuencia. No se obtuvo reportes de inmunohistoquímica del tipo del tirotropo.



En cuanto a las características clínicas de estos tumores, se documentó al momento del diagnóstico, datos clínicos de efecto de compresión en 93.2% de los casos, con un porcentaje de síndrome quiasmático del 88.6%. El 31.8% pacientes presentó cráneo hipertensivo, condición clínica que registró intervención quirúrgica de urgencia.

De las características bioquímicas se observó afectación a un eje hipofisario en un porcentaje del 13.6%, a dos ejes del 27.2% y panhipopituitarismo en un 45.5%. Los reportes de afectación por eje, donde el hipotiroidismo central fue el más frecuente con un 72.7%, seguido de la insuficiencia adrenal e hipogonadismo central con 54.5% correspondientemente (ver tabla 2).

Se investigó características de adenomas de alto riesgo, encontrándose adenomas agresivos hasta en un 34.1% (basándose en el índice de Ki-67, ya que no se contaba con índice mitótico o marcador p53). Los reportes de inmunohistoquímica que presentaban transformación funcional fueron 3 casos (6.8%), todos del lactotrofo, con un lapso temporal en la transformación de un año en los tres casos.

Finalmente, con respecto a la evolución, se presentó un porcentaje de recurrencia del 13.6% y mortalidad general del 11.4%.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS SILENTES

Tabla 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON ADENOMAS HIPOFISARIOS SILENTES		
	PORCENTAJE	N
EFEECTO DE MASA	93.2%	41
SÍNDROME QUIASMÁTICO	88.6%	39
MACROADENOMA	97.7%	43
CRANEO HIPERTENSIVO	31.8%	14
APOPLEJÍA	22.7%	10
PANHIPOPITUITARISMO	45.5%	20
HIPOGONADISMO CENTRAL	54.5%	24
HIPOTIROIDISMO CENTRAL	72.7%	32
DEFICIENCIA DE GH	36.4%	16
INSUFICIENCIA ADRENAL CENTRAL	54.5 % 15.9%	24 7
AFECTACIÓN LACTOTROPO DIABETES INSIPÍDA CENTRAL	20.5 %	9
TRANSFORMACIÓN FUNCIONAL	6.8 %	3
PERSISTENCIA	56.8%	25
RECURRENCIA	13.6%	6
CURACIÓN	45.5%	20
AGRESIVO	34.1%	15
FALLECIMIENTO	11.4%	5

13. DISCUSIÓN

La edad de presentación más frecuente es entre los 30 y 60 años, con promedio de 46 años (27), lo que concuerda con nuestra serie que reporto una media de 44.5 ± 12.04

años. El predominio en nuestra muestra fue del sexo femenino con 56.8%, concordando con lo reportado con la literatura.

En las series quirúrgicas reportadas a nivel mundial, los adenomas silente más frecuentes son los gonadotróficos (28), en nuestro estudio por el contrario fueron los del lactotrofo con un 81.8%, seguidos por los del gonadotrofo con un 6.8%. Estos resultados que difieren de la literatura mundial, son resultado de la infraestructura hospitalaria, así como de los recursos económicos y técnicos con los que cuenta la institución. Justamente por lo anterior a ninguna muestra de esta serie, se le realizaron factores de transcripción, por lo tanto, no se pudo realizar el diagnóstico de adenomas de células nulas.

A causa de esto, nuestra muestra se redujo considerablemente, ya que a muchos pacientes no se les realiza ninguna técnica de inmunohistoquímica, conviene también mencionar que la inmunohistoquímica de prolactina es la más accesible y solicitada, lo que involucra un sesgo en nuestros resultados.

Es importante destacar lo reportado en los adenomas plurihormonales, cuya frecuencia de presentación en la muestra es del 6.8% (3 casos), que difiere de la reportada en la literatura del 1.8% (29). Un caso fue positivo a células del soma-lactotrofo, que son hormonas derivadas del factor de transcripción Pit-1. Los dos casos restantes presentaron inmunohistoquímica positiva para prolactina y ACTH (esta última cuyo factor de transcripción es Tpit) que al analizarlos individualmente se asocian con comportamientos más agresivos, donde ambos tuvieron recurrencia, uno de ellos con un índice de Ki-67 del 10%, presentando comportamiento invasivo y falleció.

Por lo que se refiere a las características clínicas los pacientes presentaron cuadros asociados a la dimensión de las lesiones, en su mayoría diagnosticadas como macroadenomas en un 97.7% (superior a lo reportado en otras series que fue del 80%) [30]; como resultado presentaron defectos en el campo visual en un 88.6% y/o baja producción hormonal donde el hipotiroidismo central es el más frecuente con un 72.7%, asimismo cerca de la mitad de los pacientes presentan panhipopituitarismo (45.5%), lo



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS SILENTES

que nos orienta, sobre el impacto que tiene este tipo de patologías en la calidad de vida de estos pacientes.

En relación a la evolución, en esta serie los casos que presentaron apoplejía hipofisaria fueron 10 (22.7%). Mientras que la persistencia tumoral correspondió a más de la mitad con un 56.8%.

Con respecto a la recurrencia se ha descrito previamente una tasa del 10 al 36% (31), equiparable a nuestro análisis que fue del 13.6%, con una proporción de curación del 45.5%. La frecuencia de los tumores con características agresivas fue del 34.1%, cabe resaltar que estas dos variables demuestran el comportamiento de un adenoma de alto riesgo, siendo ambas muy superiores a la frecuencia de este tipo de lesiones, que ha sido reportada entre el 2.7 al 15%.

Es esencialmente importante destacar otra variable que se analizó que fue la transformación funcional donde hay un cambio en la expresión y secreción hormonal, por ende, es un fenómeno muy poco frecuente. Por ejemplo, un estudio que siguió a 500 pacientes durante 20 años, en suma, solo obtuvo 2 casos (32), en comparación a nuestro estudio fueron 3 pacientes (6.8%), lo que supera lo descrito en tan poco tiempo. El concepto de transformación funcional es bien conocido en los adenomas secretores de ACTH, pero en los casos estudiados solo se observó en adenomas secretores de prolactina, y en un lapso de un año.

Estos resultados, orientan al gran potencial de estudio que tienen estos pacientes, en un centro de concentración como nuestra institución, en nuestra serie se distinguió que estos tumores tienden a presentar mayores efectos compresivos, como consecuencia una frecuencia superior de síndrome quiasmático e hipopituitarismo de grado variable. Y se tener en consideración que algunos pueden comportarse como adenomas de alto riesgo, al ser agresivos, plurifuncionales y de transformación funcional.

Ciertamente dentro de las limitantes de este estudio, es la pérdida de pacientes, debido a que la mayoría de los expedientes con diagnóstico de adenoma hipofisario no funcionante no se realizó técnica de inmunohistoquímica en la pieza quirúrgica, para confirmar en primer lugar, si es un adenoma hipofisario. Para posteriormente verificar

la producción hormonal y clasificarlo entre adenoma hipofisario no funcionante o silente. En segundo lugar, el que no se realice rutinariamente inmunohistoquímica para todas las hormonas hipofisarias ni factores de transcripción.

Finalmente, los adenomas hipofisarios silentes representan un grupo de tumores de diagnóstico desafiante, que exigen una estrecha colaboración entre el equipo médico, (neurocirujano, endocrinólogo, patólogo, radiólogo, etc). Pero para la realización de este diagnóstico, es necesaria una adecuada clasificación histopatológica de estos tumores, para contribuir a un tratamiento óptimo y un pronóstico más acertado.

14. CONCLUSIONES

Los adenomas hipofisarios son tumores benignos en su gran mayoría, pero a partir de los últimos estudios histopatológicos, moleculares y genéticos se ha propuesto una nueva clasificación de adenomas de alto riesgo. Donde la clasificación de adenoma funcional y no funcional limita, la toma de decisiones para un tratamiento y pronóstico. Debido al valor de una adecuada clasificación en nuestro estudio nos enfocamos a un grupo de lesiones hipofisarias poco comunes que, a pesar de no ser clínicamente funcionales, presentan al estudio histopatológico inmunotinción hormonal positiva. Catalogándose como adenomas hipofisarios silentes.

Nuestro estudio evidencio que los pacientes con adenomas hipofisarios silentes del hospital general de México tienen una epidemiología y prevalencia equiparable a la reportada mundialmente, a pesar de ser una población hispana y de bajos recursos. Dentro de sus características clínicas, las manifestaciones por efectos de compresión tienden a ser mucho más frecuentes, con gran afectación al campo visual, así como hipopituitarismo, donde el eje más afectado es el tirotrópico, esto es de importancia en la práctica clínica ya que es vital su reemplazo, siendo crucial previo a la cirugía de resección, por lo tanto, recomendamos que siempre se debería de investigar intencionadamente en este tipo de pacientes.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS SILENTES

Concluimos la importancia del diagnóstico inmunohistoquímico ya que, este estudio demostró, que este tipo de lesiones tienen mayor frecuencia de recurrencia, agresividad, y transformación funcional comparada con la ya reportada. Por ello estos pacientes deberían tener un seguimiento estrecho para identificar tempranamente estas características e implementar un tratamiento apropiado.

Finalmente es importante el uso rutinario de inmunohistoquímica tanto hormonal como de factores de transcripción de estas lesiones, para predecir su comportamiento clínico. Sugerimos que debido a estos resultados se debe buscar intencionadamente otros marcadores moleculares y genéticos, compatibles con adenomas hipofisarios de alto riesgo que se podría investigar específicamente en un estudio posterior. Para así proponer un tratamiento individualizado según las características de cada adenoma para mejorar el pronóstico funcional y de supervivencia de estos pacientes.

15. REFERENCIAS

1. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4769–4775.
2. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol* 2010;72(3):377–82.
3. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO classification of pituitary tumors. *Endocr Pathol.* 2017;28(3):228–243.
4. Castinetti F, Dufour H, Gaillard S, Jouanneau E, Vasilejevic A, Villa C and Trouillas J. Non-functioning pituitary adenoma: When and how to operate? What pathologic criteria for typing? *Annales d'Endocrinologie-* 2015; 76: 220-227.
5. Saeger W, Ludecke DK, Buchfelder M, et al. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol* 2007;156(2):203–16.
6. Lloyd R, Osamura R, Kloppel G, Rosai J, eds. World Health Organization Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th ed. Volume 10. Lyon, France: IARC Publication; 2017.
7. Molitch ME. Nongunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37; 151-171.
8. Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and metaanalysis. *Pituitary* 2012;15(1):71–83.
9. Balogun JA, Monsalves E, Juraschka K, Parvez K, Kucharczyk W, Mete O, Gentili F, Zadeh G. Null cell adenomas of the pituitary gland: an institutional review of their their clinical imaging and behavioral characteristics. *Endocr Pathol.* 2015;26(1):63–70.
10. Korbonits M, Carlsen E. Recent clinical and pathophysiological advances in non-functioning pituitary adenomas. *Horm Res.* 2009;71(Suppl 2):123–130.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS SILENTES

11. Daem T, Verhlest J, Michotte A, Abrams P, De Ridder D and Abs R. Modification of hormonal secretion in clinically silent pituitary adenomas. *Pituitary*. 2009; 12; 80-86.
12. Øystese KA, Evang JA, Bollerslev J. Non-functioning pituitary adenomas: growth and aggressiveness. *Endocrine*. 2016;53(1): 28–34.
13. Hanson PL, Aylwin SJ, Monson JP, Burrin JM. FSH secretion predominates in vivo and in vitro in patients with non-functioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(3):363–370.
14. Langlois F, Lim DST, Varlamov E, Yedinak CG, Cetas JS, McCartney S, Dogan A, Fleseriu M. Clinical profile of silent growth hormone pituitary adenomas; higher recurrence rate compared to silent gonadotroph pituitary tumors, a large single center experience. *Endocrine*. 2017;58(3):528–534.
15. Mayson SE and Synder PJ. Silent pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2015.
16. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neurol Oncol*. 2013; 15 Suppl. 2:1-56.
17. Erickson D, Scheithauer B, Atkinson J, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Young WF Jr (2009) Silent subtype 3 pituitary adenoma: a clinicopathologic analysis of the Mayo Clinic experience. *Clin Endocrinol* 71(1):92–99. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03514.x.
18. Ferrante E, Ferraroni M, Castrignano T, Menicatti L, Anagni M, Reimondo G, Del Monte P, Bernasconi D, Loli P, Faustini-Fustini M, Borretta G, Terzolo M, Losa M, Morabito A, Spada A, BeckPeccoz P, Lania AG (2006) Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. *Eur J Endocrinol* 155(6):823–829. doi:10.1530/ eje.1.02298.
19. Raverto G, Burman P, McCormack AI, Heaney AP, Petersenn S, Popovic V, Troullas J and Dekkers O. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *European Journal of Endocrinology*. 2017; 178: G1-24.

20. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neurol Oncol*. 2013; 15 Suppl. 2:1-56.
21. Fountas A, Lavrentaki A, Subramanian A, Toulis KA, Nirantharakumar K and Karavitaki N. Recurrence of silent corticotroph adenomas after primary treatment: a systematic Review and meta-analysis. *J clin Endocrinol Metab*. 2019; 10 (4): 1039-1048.
22. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Ribotto P, Terreni MR, Marzoli SB, Pieralli S, Giovanelli M (2008) Early results of surgery in patients with nonfunctioning pituitary adenoma and analysis of the risk of tumor recurrence. *J Neurosurg* 108(3):525–532. doi:10.3171/JNS/2008/108/3/0525.
23. Ioachimescu AG, Eiland L, Chhabra VS, et al. Silent corticotroph adenomas: Emory University cohort and comparison with ACTH-negative nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery* 2012;71(2):296–303 [discussion: 304]
24. Fougner SL, Casar-Borota O, Heck A, Berg JP, Bollerslev J (2012) Adenoma granulation pattern correlates with clinical variables and effect of somatostatin analogue treatment in a large series of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol* 76(1):96–102.
25. Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37; 151-171.
26. Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM (2012) Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary* 15(1):71–83. doi:10.1007/s11102-011-0347-7.
27. Ortiz-Plata A et al. Chapter 5: Pituitary adenomas – clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural study en el libro Rahimi-Movaghar, V. Pituitary Adenomas. Editorial InTech. 2012
28. Takeda M, Otsuka F, Suzuki J, Kishida M, Ogura T, Tamiya T, Makino H. Involvement of activin/BMP system in development of human pituitary gonadotropinomas and nonfunctioning adenomas. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;306(4):812–818.
29. Cooper O, Melmed S. Subclinical hyperfunctioning pituitary adenomas: the silent



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ADENOMAS
HIPOFISARIOS SILENTES

tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(4):447-60. DOI: 10.1016/j.beem.2012.01.002.

30. Jaffe CA. Clinically non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary.* 2006;9:317-21.

31. Langlois F, Lim DST, Yedinak CG, Cetas I, McCartney S, Cetas J, Dogan A, Fleseriu M. Predictors of silent corticotroph adenoma recurrence; a large retrospective single center study and systematic literature review. *Pituitary.* 2018;21(1):32–40.

32. Daems T, Verhelst J, Michotte A , et al. Modification of hormonal secretion in clinically silent pituitary adenomas. *Pituitary.* 2009; 12: 80-86.

16. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE:

ECU:

EDAD:

SEXO:

TIPO DE ADENOMA SEGÚN TÉCNICA DE INMUNOHISTOQUÍMICA:

No funcionante

Silente

EN IMAGEN ES MACROADENOMA: si no

PRODUCE EFECTO DE MASA: si no

PRESENTO SÍNDROME QUIASMÁTICO: si no

CURSA CLÍNICA O POR RM CON APOPLEJÍA: si no

PRESENTO DATOS DE CRÁNEO HIPERTENSIVO: si no

PRESENTO AFECCIÓN DE ALGÚN EJE HIPOFISARIO:

PANHIPOPITUITARISMO:

GONADOTROPO

TIROTROPO

CORTICOTROPO

SOMATOTROPO

LACTOTROPO

DIABETES INSÍPIDA

TUVO TRANSFORMACIÓN FUNCIONAL CONFIRMADA BIOQUÍMICA/ TÉCNICA DE

IMUNOHISTOQUÍMICA: si no

TUVO PERSISTENCIA: si no RECURRENCIA: si no

PRESENTO CRITERIOS DE CURACIÓN: si no

FALLECIÓ: si no