

## TUMORES HIPOFISARIOS. ADENOMAS HIPOFISARIOS

Los adenomas hipofisarios son la causa más frecuente de masas selares, siendo el 10% de todos los tumores intracraneales. Los adenomas hipofisarios son tumores benignos, pero son neoplasias verdaderas, tal y como se ha demostrado en estudios.

**Incidencia y prevalencia:** En un estudio del norte de Finlandia, realizado en 1992 y 2007, se incluyeron pacientes sanos, encontrándose las siguientes datos por cada 100.000 habitantes: 4.0 de todos los adenomas hipofisarios, 2.2 adenomas lactotrofos, 1.0 adenomas no funcionantes, 0.34 adenomas somatotrofos y 0.17 adenomas corticotrofos. Sin embargo, en un estudio realizado en Inglaterra recientemente, se han encontrado prevalencias mucho mayores a las descritas en estudios previos.

**Genética:** La mutación clásica de determinados oncogenes rara vez es encontrada en los adenomas hipofisarios. Sin embargo, mutaciones de algunos genes ha demostrado que juegan un papel importante en el desarrollo de uno o más tipos de adenomas:

- **MEN1:** la mutación de un gen supresor que hace perder su función, es el responsable de la aparición de tumores a nivel de la glándula paratiroides, islotes pancreáticos y glándula hipofisaria. De todas formas, la mutación de este gen no parece ser la causa del desarrollo de tumores hipofisarios aislados.
- **Gs-alfa:** la mutación del gen de la subunidad alfa de la proteína estimuladora de guanina, se encuentra en el 40% de los adenomas somatotrofos. Esta mutación activa a la adenilato ciclasa que juega un papel importante en la división celular y la secreción de hormona por este tumor, pudiendo provocar acromegalia.
- **PTTG:** Este gen está sobreexpresado en la mayoría de los adenomas hipofisarios en comparación con los tumores hipofisarios no adenomatosos.
- **FGF receptor-4:** el factor de crecimiento de fibroblastos está mutado y se ha identificado en algunos adenomas hipofisarios.

**Clasificación:** Los adenomas se clasifican en función de su tamaño y la célula de origen. Los tumores inferiores a 1 cm son microadenomas, y los mayores de 1 cm son los macroadenomas. Estos tumores pueden derivar de cualquiera de las células de la hipófisis anterior, resultando un aumento de su secreción o, por el contrario, un descenso de su secreción debido a la compresión del tallo hipofisario (excepto prolactina, que es la única hormona que aumenta su secreción por una compresión el tallo).

- **Adenomas gonadotropos:** suelen presentarse como masas selares no funcionantes
- **Adenomas tirotropos:** también suelen presentarse como masas selares no funcionantes que únicamente segregan la subunidad alfa o beta de la TSH. Pueden causar hipertiroidismo en relación a un aumento de secreción de la TSH intacta.
- **Adenomas corticotropos:** Causan enfermedad de Cushing
- **Adenomas lactotropos:** Causan hiperprolactinemia, que provoca un hipogonadismo tanto en hombre como en mujeres
- **Adenomas somatotropos:** Causan acromegalia en relación con un aumento de la secreción de la hormona del crecimiento
- **Adenomas lactotropo y somatotropo:** secreción combinada de prolactina y hormona del crecimiento. Es la combinación de hormonas más frecuentes cuando un adenoma está formado por dos tipos de células secretoras.

**Hiperplasia hipofisaria:** Se han descrito casos de hiperplasia de la glándula hipofisaria. Se presentan como masas selares y suelen diagnosticarse erróneamente como adenomas hipofisarios:

- **Hiperplasia lactotropa** durante el embarazo
- **Hiperplasia tirotrópica y gonadotropa** en el contexto de un hipotiroidismo primario o hipogonadismo respectivamente

- Hiperplasia somatotropa en relación con una secreción ectópica de una hormona similar a la hormona de crecimiento

Otros tumores benignos: Hay otro tipo de tumores que pueden asentar en la zona selar:

- Craneofaringioma: tumor benigno sólido o sólido quístico que aparece a partir de remanentes de la bolsa de Rathke a lo largo de la línea que va desde la nasofaringe al diencéfalo durante la embriogénesis. La mayoría son intra o supraselares. El 50% se presentan clínicamente durante la infancia o la adolescencia. El otro 50% provoca síntomas a partir de los 20 años de edad, incluso algunos a los 70-80 años de vida. En su mayoría provocan retraso del crecimiento en los niños y alteraciones visuales en adultos. Además, los déficits hormonales, incluyendo diabetes insípida, son frecuentes en estos tumores.
- Meningioma: Generalmente suele ser un tumor benigno que crece desde las meninges que rodean el cerebro. Algunos crecen cerca de la zona selar provocando defectos visuales y deficiencias hormonales
- Glioma pituitario: tumor raro de bajo grado, indolente, que crece en la hipófisis posterior. Se presenta como una masa selar, que frecuentemente es erróneamente diagnosticado como adenomas hipofisario. No se conoce ninguna secreción hormonal de este tumor.

Tumores malignos: Algunos tumores malignos crecen cerca o en la zona selar, y otros metastatizan en esta zona.

#### 1. Primarios

- Tumores de células germinales: también conocidos como pinealomas ectópicos. Suelen aparecer en la tercera década de la vida y se presentan provocando cefalea, náuseas y vómitos y letargia (debido al aumento de la presión intracraneal), diplopía, hipopituitarismo o diabetes insípida (tumores supraselares), y parálisis de la mirada conjugada (síndrome de Parinaud). La determinación de  $\beta$ -hCG en suero, su aumento es sugestivo pero la normalidad no lo excluye. La citología y/o la elevación de  $\alpha$ -feto-proteína y  $\beta$ -hCG en LCR son diagnósticas. Son tumores que metastatizan rápidamente y son muy radiosensibles.
  - Cordomas: Tumor localmente agresivo que puede metastatizar. Suelen crecer en clivus y provoca cefalea, alteraciones visuales y déficit de hormonas de la hipófisis anterior
  - Linfoma primario del sistema nervioso central: Suele envolver a la hipófisis y al hipotálamo, como una neoplasia intracraneal que está aumentando su prevalencia.
2. Enfermedad metastásica: las metástasis en hipotálamo e hipófisis se consideran el 1-2% de las masas selares. Proviene frecuentemente de cáncer primario de mama en mujeres, y de pulmón en hombres, pero puede aparecer en otros tumores primarios. Los síntomas, que aparecen en el 7% de los pacientes, incluyen diabetes insípida (hipotálamo), déficits hormonales de la hipófisis anterior, defectos visuales, dolor retroorbitario y oftalmoplejia.
3. Quistes: quiste de Rathke, aracnoideos y dermoides pueden producir aumento selar y síntomas locales
4. Abscesos hipofisarios: Son poco frecuentes, que ocurren en una glándula sana o enferma.
5. Fístula arteriovenosa en el seno cavernoso: pueden provocar agrandamiento de la glándula hipofisaria.

6. Apoplejía hipofisaria: Es un infarto agudo de la hipófisis. Suele ocurrir en presencia de un tumor hipofisario (17 %), pero puede ocurrir en una glándula normal tras hemorragia obstétrica (síndrome de Sheehan), tratamiento anticoagulante, alteraciones de la coagulación o radioterapia. Los síntomas se relacionan con el tamaño del tumor y el grado de hemorragia y edema. Es típica la incapacidad para la lactancia en el síndrome de Sheehan. El TAC es superior a la RMN en visualizar hemorragia intratumoral reciente, pero la RMN es más sensible en la detección y seguimiento de hemorragia subaguda. Se debe realizar descompresión quirúrgica inmediata de la hemorragia y el tumor para recuperar los déficits visuales y aliviar el aumento de presión intracraneal

7. Hipofisitis: La infiltración linfocitaria suele ocurrir en la última etapa del embarazo o en el postparto, aunque también se puede ver en mujeres en otra etapa de la vida y en hombres. Se caracteriza por cefaleas intensas e hipopituitarismo. Suele coexistir insuficiencia suprarrenal. Se ha postulado una hipótesis autoinmune ya que suele asociarse a otras enf autoinmunes como tiroiditis. El diagnóstico es por biopsia quirúrgica que muestra infiltración de linfocitos, céls plasmáticas, folículos germinales y destrucción de células pituitarias.

### **Manifestaciones clínicas**

Los tumores pueden presentarse con síntomas neurológicos, como hallazgo incidental o bien con anomalías hormonales (déficit o hipersecreción hormonal). Dentro de los síntomas neurológicos se incluyen:

- Defectos campimétricos. Es característico la hemianopsia bitemporal por compresión del quiasma en su parte central donde se alojan las fibras nasales. En otras ocasiones hay escotomas bitemporales, sobre todo defectos temporales superiores. En general se suele perder de forma lenta y se afecta primero la visión periférica, por lo que los pacientes pueden no darse cuenta de la pérdida
- Pérdida de visión. El patrón de pérdida visual depende de la localización del quiasma, del curso de los nervios ópticos y del grado de compresión nerviosa.
- Diplopia. Es secundaria a parálisis oculomotoras por invasión del seno cavernoso, siendo la afectación más frecuente la del III par craneal.
- Cefalea. Es variable y no muy específica. La patogenia parece ser el estiramiento de la duramadre.
- Hidrocefalia. Tumores muy grandes pueden extenderse hasta comprimir el foramen de Monroe o el acueducto de Silvio produciendo obstrucción a la salida del líquido cefalorraquídeo.
- Rinorrea de LCR. Es poco frecuente y se debe a erosión de la silla turca con pérdida de la barrera entre LCR y el exterior. Puede complicarse con meningitis.
- Apoplejía hipofisaria debido a sangrado brusco en el adenoma.
- Síndrome de Parinaud: alteraciones neurooftalmológicas, frecuentemente con parálisis de la Mirada conjugada. Es típico de los pinealomas ectópicos.

### **Estudios de imagen hipofisarios**

Las masas selares deben estudiarse desde el punto de vista radiológico y hormonal.

Estudio radiológico. La resonancia magnética (RMN) es el procedimiento de elección para su estudio y no hace falta realizar otro estudio adicional.

- RMN sin contraste. El tejido hipofisario normal, los adenomas y la mayoría de tumores son isointensos con el SNC. Sólo algunas lesiones quísticas son hipointensas en T1 (quiste Rathke), aunque pueden tener densidades altas si contienen abundantes

proteínas y lípidos. La hemorragia muestra intensidad elevada en T1 y T2. Los meningiomas suelen ser más hiperintensos y homogéneos que los adenomas hipofisarios. Además suelen tener el epicentro a nivel supraselar.

- RMN con contraste con gadolinio. La hipófisis normal capta más el contraste que el resto del sistema nervioso central. Los microadenomas en general captan menos contraste que la hipófisis normal pero más que el SNC. Los macroadenomas suelen captar de forma similar a la glándula normal, pero pueden contener áreas quísticas o hemorrágicas.
- TAC craneal: Es más útil que la RMN para visualizar calcificaciones de un craneofaringioma o meningiomas.

Estudio hormonal: únicamente se observa hipersecreción en los adenomas hipofisarios. La demostración de una masa selar asociada es diagnóstica.

- Concentraciones de prolactina por encima de 200 ng/mL suele ser indicativo de un adenoma lactotrofo. Valores entre 20 y 200 puede deberse también a otro tipo de masa selar
- Para el diagnóstico de acromegalia se mide IGF1. La hormona de crecimiento puede medirse tras una sobrecarga oral de glucosa
- El cortisol libre urinario de 24 horas elevado, junto con valores de ACTH normales o altos, indica la existencia de un adenoma corticotrofo
- Los adenomas gonadotropos pueden diagnosticarse mediante valores de TRH basal y estimulada y las concentraciones de FSH y LH y sus subunidades.
- Los adenomas tirotropos se caracterizan por clínica de hipertiroidismo con elevación de T4L y T3 con niveles de TSH inapropiadamente altos
- Hiposecreción hormonal: puede ser causada por cualquier masa hipofisaria o hipotalámica, o incluso por otra masa selar. La aparición de diabetes insípida nos indica que la lesión afecta al hipotálamo.

Incidentaloma hipofisario: Tras observar en una RMN un incidentaloma debemos fijarnos en el tamaño. Si mide más de 1 cm, debe ser evaluado como se ha descrito previamente. Si es menos de 1 cm y el paciente está asintomático y sin haberse detectado ningún tipo de disfunción hipofisaria, se debe medir cada 6 o 12 meses los niveles de prolactina. Una excepción, sería que el paciente sea muy hipocondriaco. No sería necesario realizar estudio oftalmológico.

### **Tratamiento tumores hipofisarios**

- Cirugía transesfenoidal : Se llega al seno esfenoidal por una ruta transnasal y el suelo de la silla se abre, exponiendo la hipófisis. El método permite la excisión selectiva del adenoma. Indicaciones de CTE. salvo en el caso de prolactinomas, es el tratamiento de elección de los adenomas hipofisarios. Los resultados dependen del tamaño del tumor, la invasividad, la localización de la invasión (peor si es a senos cavernosos) y la experiencia del cirujano. Complicaciones: Es muy rara la mortalidad (<1%). La morbilidad es de alrededor de un 6 % siendo la complicación más frecuente el hipopituitarismo (5%) que aumenta según la invasividad del tumor. Otras complicaciones son: fístula LCR, meningitis, parálisis oculomotora y ACVA.
- En casos excepcionales de tumores muy grandes inabordables mediante CTE se utiliza la cirugía transfrontal que tiene mayor morbi-mortalidad.

### **Radioterapia hipofisaria**

- Suele utilizarse terapia convencional de supervoltaje con cobaltoterapia o acelerador lineal. Para conseguir depositar más radiación en el tumor que en los tejidos de alrededor se inmoviliza al paciente y se utilizan por lo menos 3 haces que concentran la dosis en la diana.
- Radioterapia estereotáxica. Utiliza una diana más definida y permite localizar la radiación en una zona pequeña utilizando múltiples haces.
- Radiocirugía o gammaknife. Esta técnica consigue liberar alta energía en un área circunscrita en una sola sesión. Utiliza dosis más altas por lo que es más útil en lesiones pequeñas localizadas y en lesiones recurrentes sobre todo junto a senos cavernosos. No debe utilizarse si hay estructuras radiosensibles críticas adyacentes como el caso del quiasma.
- Radioterapia estereotáxica fraccionada. Combina las ventajas del fraccionamiento convencional con la exactitud y focalización de la radiocirugía estereotáxica. Probablemente acabará sustituyendo a la RT convencional. Debido a la respuesta lenta suele utilizarse para frenar crecimiento tumoral cuando hay tumor residual significativo tras la cirugía o bien si hay una recidiva.