



## Artículo original

# Valor pronóstico de las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas en los pacientes con macroadenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes al momento del diagnóstico

Nitzia López-Juárez,\* Guadalupe Vargas,\* Claudia Ramírez,\* Sonia Cheng,\* Baldomero González,\* Gerardo Quinto-Balanzar,\*\* Fabrizio Cohn-Zurita,\*\* Blas López-Félix,\*\* Ma. Lourdes Cabrera-Muñoz,\*\*\* Moisés Mercado\*

### Resumen

**Antecedentes y objetivo:** Los macroadenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes (MAHNF) son las neoplasias hipofisarias más comunes y sin embargo las menos estudiadas. El presente reporte busca describir las características iniciales que podrían tener relevancia pronóstica en estos pacientes. **Material y métodos:** Se desarrolló y analizó una base de datos con las características demográficas, clínicas, bioquímicas, imagenológicas y terapéuticas de los 312 pacientes que acudieron a la clínica de MAHNF, entre marzo de 2008 y junio de 2009. **Resultados:** Se analizaron los expedientes de 173 hombres (55.4%) y 139 mujeres (44.6%), con una edad promedio de  $53.4 \pm 13.7$  años. Las presentaciones clínicas más comunes fueron: hemianopsia bitemporal (86.5%), cefalea (66%), apoplejía (6.7%) y parálisis oculomotora (2.6%). En 6.1% el hallazgo fue incidental. En 48.4, 38.8 y 28.8% de los casos se diagnosticó hipotiroidismo, hipogonadismo e hipocortisolismo centrales, respectivamente; 20.2% cursaron con 2 o más deficiencias hormonales. El volumen medio de los tumores fue de  $14,248 \pm 1,115 \text{ mm}^3$ . En todos los pacientes el tratamiento primario fue la cirugía hipofisaria. Cincuenta y tres pacientes fueron sometidos a radioterapia como tratamiento secundario. La recurrencia después de la primera cirugía hipofisaria fue de 33% en un tiempo promedio de  $44 \pm 39.25$  meses. **Conclusión:** Ninguna de las características iniciales de los MAHNF parece predecir el comportamiento biológico/clínico de estos tumores.

**Palabras clave:** Macroadenoma hipofisario no funcinante, pronóstico, hipopituitarismo.

### Abstract

**Background and objective:** Clinically non-functioning pituitary macroadenomas (NFPA) are the most common, and yet the least studied pituitary neoplasm. This study analyzes the baseline characteristics of a large group of patients with NFPA in an attempt to identify those features that may have a prognostic value. **Material and methods:** A database with the demographic, clinical, biochemical, imagiological and therapeutic characteristics of 312 patients with NFPA that attended the neuroendocrine clinic from March 2008 to June 2009 was created and analyzed. **Results:** The database included 173 men (55.4%) and 139 women (44.6%), with a mean age of  $53.4 \pm 13.7$  years. The most common clinical presentations were: bitemporal hemianopsia (86.5%), headache (66%), pituitary apoplexy (6.7%) and oculo-motor palsies (6.1%); in 6.1% the finding was incidental. 48.4, 38.8 and 28.8% of the patients, had central hypothyroidism, hypogonadism and hypocortisolism, respectively; 20.2% had two or more hormonal deficiencies. Mean tumor volume was  $14,248 \pm 1,115 \text{ mm}^3$ . Pituitary surgery was the primary treatment in all cases; only 53 subjects were referred for radiotherapy. The recurrence rate after the first surgery was 33% after a mean follow up of  $44 \pm 39.25$  months. **Conclusion:** None of the analyzed characteristics seemed to predict clinical/biological behavior of these tumors.

**Key words:** Clinically non-functioning pituitary adenomas, prognosis, hypopituitarism.

www.medicgraphic.com

\* Departamento de Endocrinología.

\*\* Departamento de Neurocirugía.

\*\*\* Departamento de Anatomía Patológica.

## Introducción

Los adenomas hipofisarios constituyen el 10% de los tumores cerebrales.<sup>1</sup> Su incidencia varía entre 0.5 y 8.2 por 100,000 personas por año.<sup>2</sup> Muchas de estas lesiones son subclínicas; estudios de autopsia revelan una prevalencia del 11 al 27%.<sup>1,3</sup> Se clasifican de acuerdo a su tamaño como micro o macroadenomas (menos o más de 10 mm en su diámetro máximo, respectivamente), sus características clínicas (si producen o no algún síndrome de hipersecreción hormonal, como el prolactinoma, la acromegalía y la enfermedad de Cushing), sus características tectoriales (cromófobos, acidófilos y basófilos) y a su capacidad de producir hormonas hipofisarias o sus subunidades, lo cual se documenta mediante inmunohistoquímica.<sup>1,4,5</sup> Los adenomas hipofisarios más frecuentes son los prolactinomas y los tumores clínicamente no funcionantes.<sup>1,6</sup>

Los macroadenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes (MAHNF), denominados así porque no producen un cuadro de hipersecreción hormonal característico, se manifiestan por síntomas asociados al efecto de masa. Las manifestaciones clínicas resultan del compromiso de la vía óptica por el tumor, así como por datos de hipopituitarismo, alteraciones de los nervios craneanos III y VI, por invasión de los senos cavernosos o hipertensión endocraneana.<sup>1-3, 7-10</sup> Las deficiencias hormonales ocurren también en forma variable. Mientras que la deficiencia de GH y de gonadotropinas ocurren en el 85 y 75% de los casos, respectivamente, el hipotiroidismo e hipocortisolismo centrales son menos frecuentes (aproximadamente 30% en ambos casos). Por el contrario, puede haber un incremento leve en los niveles de prolactina por compresión de la vía dopamínérgica que desciende del hipotálamo.<sup>5,7,9</sup> Dada su alta prevalencia y la ausencia de hipersecreción hormonal, los MAHNF representan todo un desafío para el endocrinólogo clínico, sobre todo cuando se trata de un hallazgo incidental.

En los últimos 3 años, los pacientes con MAHNF se han atendido en nuestra Unidad en el contexto de una clínica diseñada específicamente para ello, con un enfoque multidisciplinario, en el que se obtiene toda la información clínica, imagenológica, bioquímica, quirúrgica, histopatológica e inmunohistoquímica pertinente. El presente es el primer informe de dicho esfuerzo.

## Material y métodos

En este reporte se incluye a todos los pacientes con MAHNF atendidos en la consulta externa del Servicio de Endocrinología de la Unidad, entre marzo de 2008 y junio de 2009. Todos los pacientes son evaluados de acuerdo a

un protocolo preestablecido que incluye: historia clínica completa, campimetria computarizada, determinaciones hormonales e imagen de resonancia magnética nuclear de hipófisis (RMN).

Las deficiencias hormonales hipofisarias son reemplazadas en el momento en que se diagnostican, salvo por la deficiencia de GH, que no se trata de manera rutinaria en nuestro centro. Se definió hipocortisolismo cuando el nivel de cortisol sérico matutino estaba por debajo de 5 µg/dL. El diagnóstico de hipotiroidismo central se realizó con base en hipotiroxinemia libre (T4 libre < 0.6 ng/dL), en presencia de una TSH normal o baja. En forma similar, se diagnosticó hipogonadismo hipogonadotrópico cuando los niveles de estradiol o testosterona estaban disminuidos (por debajo de 30 pg/mL y 300 ng/dL, respectivamente) en presencia de concentraciones normales o bajas de LH y FSH. En lo referente a las mediciones de PRL, siempre que se encontraban niveles elevados entre 25 y 100 ng/mL, la muestra era sometida a dilución 1:100, con el objeto de descartar la presencia de «efecto gancho», que pudiera subestimar las concentraciones de esta hormona y así identificar (y excluir de este estudio) casos de prolactinoma. Se definió como panhipopituitarismo a la presencia de más de dos deficiencias hormonales hipofisarias. Para todas estas determinaciones hormonales se utilizaron ensayos inmunométricos ultrasensibles, previamente validados.

Todos los pacientes contaban con RMN preoperatoria y un número variable de estudios postoperatorios, dependiendo de si el paciente fue reintervenido, enviado a radioterapia o solamente observado después del evento quirúrgico inicial. El volumen tumoral fue calculado mediante la fórmula de Di Chiro y Nelson.<sup>11</sup> Se definió como estable a aquel paciente que no presentaba remanente tumoral o que presentaba un remanente tumoral que no crecía ni producía síntomas, y como pacientes no estables a aquellos que demostraban un remanente con síntomas. Por lo general, de acuerdo a nuestro protocolo de manejo se obtiene una imagen de control a los 6 meses de la intervención quirúrgica.

La mayoría de los pacientes fueron operados por vía transesfenoidal de primera intención, ya sea por abordaje sublabial o transnasal, de acuerdo al tamaño del tumor y la preferencia del cirujano. En el período que abarca el estudio, son 3 los cirujanos de hipófisis que han participado en el manejo de estos pacientes, los tres cirujanos tienen amplia experiencia en cirugía de hipófisis dentro de nuestra Unidad.

Se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión. A las variables con escala nominal, se les determinaron frecuencias absolutas y porcentajes. A las variables con escala cuantitativa con distribución normal, previa deter-

minación de sesgo y curtosis, se les calculó promedio y desviación estándar. En caso de distribución asimétrica se realizaron medianas y rangos intercuartílicos.

## Resultados

En el período que abarca el estudio, se han registrado en la base de datos a 312 pacientes con MAHNF, 173 hombres (55.4%) y 139 mujeres (44.6%), con una edad promedio de  $53.4 \pm 13.7$  años (rango de 17 a 85 años) (*Cuadro I*). La presentación clínica más frecuente fue la alteración de los campos visuales, más específicamente, la hemianopsia bitemporal (86.5%) y la cefalea (66%). En 21 pacientes (6.7%) se cumplieron criterios clínicos de apoplejía hipofisaria, mientras que en 8 (2.6%), la presentación fue de parálisis ocular motora (*Cuadro I*). En 19 de los pacientes (6.1%) el hallazgo del adenoma fue incidental, en estudios de imagen realizados por otra indicación (*Cuadro I*).

El volumen medio de los tumores fue de  $14,248 \pm 1,115 \text{ mm}^3$ . En 93 pacientes (29.8%) el adenoma fue intraselar, en 157 (50.3%) hubo invasión supra o paraselar y en 62 (19.87%) el adenoma se clasificó como gigante, mayor de 4 cm, (*Cuadro II*). En cuanto a déficits hormonales, 48.4% de los pacientes presentaron datos bioquímicos de hipotiroidismo, mientras que en el 38.8% se documentó hipogonadismo y en el 28.8% hipocortisolismo (*Figura 1*). En 63 pacientes (20.2%) se documentaron 2 o más déficits hormonales, mientras que 131 (42%) no presentaban déficit hormonal alguno (*Figura 1*). Se hace notar que la mayoría de los sujetos en los que fue medida, la GH se encontraba disminuida, sin poderse establecer una deficiencia funcional de esta hormona. En 84 pa-

cientes (26.92%) se encontraron niveles elevados de PRL, entre 25 y 100 ng/mL.

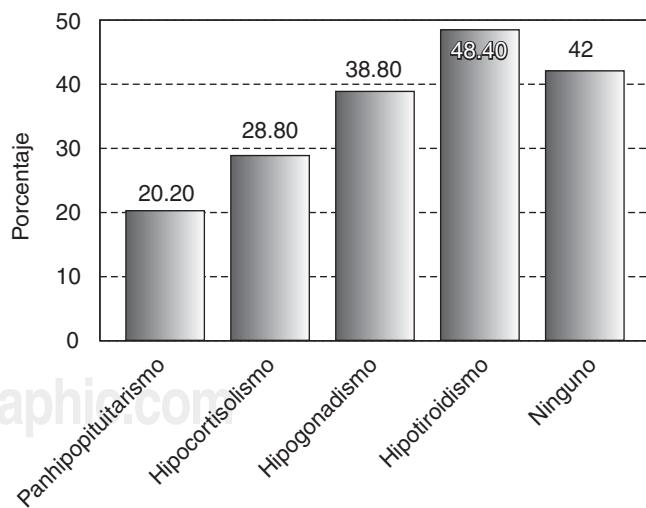
Por tener un diagnóstico reciente, aún esperan su primera cirugía 30 (9.61%) de los 312 pacientes incluidos en este estudio. Así, 282 pacientes han sido intervenidos en una ocasión, 262 (93%) por vía transesfenoidal (TE) y 20 (7%) por vía transcraneal (TC). En 92 de estos pacientes (33.3%) se detectó recurrencia del tumor, en promedio 45 meses después de la primera intervención, por lo que fueron sometidos a una segunda intervención (82 por vía TE y 10 por vía TC). Veintitrés (8%) pacientes han sido sometidos a una tercera operación (18 por vía TE y 5 por vía TC) y 2 han sido operados 4 veces (*Cuadro III*). Entre todos los pacientes se suman 399 cirugías hipofisarias.

En el análisis comparativo de las características basales de los pacientes que tuvieron 1 cirugía contra aquellos que requirieron una 2<sup>a</sup> intervención, sólo la cefalea tiene tendencia estadística a convertirse en un factor pronóstico basal para predecir requerimiento de más de 1 tratamiento quirúrgico (*Cuadro IV*).

En nuestro protocolo de manejo, no empleamos la radioterapia externa en forma rutinaria o profiláctica, de manera que sólo 53 pacientes de todo el grupo (18.5%) fueron sometidos a ésta. En 20 de estos casos, la radioterapia ocurrió después de la primera cirugía, mientras que a los 33 restantes se les refirió después de la segunda, tercera e incluso la cuarta intervención.

Hasta junio de 2009 el seguimiento promedio ha sido de  $4.75 \pm 3.95$  años; 226 pacientes (79%) se encuentran sin evidencia de tumor residual, mientras que 14 (4.9%)

<b>Cuadro I.</b> Características clínicas y demográficas de la población.		
	N	%
Hombres	173	55.4
Mujeres	139	44.6
Edad (años)	$53.4 \pm 13.7$	Rango de 17 a 85
Presentación clínica:		
Hemianopsia bitemporal	269	86.5
Cefalea	205	66.0
Apoplejía hipofisaria	21	6.7
Parálisis ocular motora	8	2.6
Incidental	19	6.1



**Figura 1.** Prevalencia de déficits hormonales al momento del diagnóstico.

<b>Cuadro II.</b> Características del tumor.					
	N	%	Volumen en mm <sup>3</sup>		
			media ± DE	rango	
Todos	312	100	14,248 ± 1,115	100 - 19 890	
Intraselares	93	29.8	200 ± 121	100 - 400	
Invasión supra/para	157	50.3	16,380 ± 1,113	1 088 - 17 987	
Gigantes	62	19.8	19,970 ± 18,910	1 919 - 19 890	

<b>Cuadro III.</b> Seguimiento de los pacientes.				
Cirugía	N	Estables	No estables	
1 <sup>a</sup>	282	190	92	
TE 262 (92.98%)				
TC 20 (7.01%)				
2 <sup>a</sup>	92	69	23	
TE 82(89.13%)				
TC 10 (10.86%)				
3 <sup>a</sup>	23	21	2	
TE 18 (6.31%)				
TC 5 (1.75%)				
4 <sup>a</sup>	2	2	0	
TE 2 ( 0.70%)				
TC 0 (0%)				

TE: Transesfenoidal. TC: Transcranial

persisten con remanente tumoral significativo y aguardan decisiones terapéuticas. Seis pacientes han perdido seguimiento y solamente se han registrado dos muertes en el período que abarca el estudio.

## Discusión

Los estudios sobre MAHNF han sido hasta ahora escasos, con pocos pacientes y resultados pobres, sin que exista por el momento un algoritmo de manejo único.<sup>1</sup> Muchos aspectos de la oncogénesis de estos tumores y de su comportamiento biológico, apenas comienzan a develarse. Su estudio ha sido relegado a un segundo término, ya que no se conocen los marcadores que pudieran hacer que su diagnóstico, tratamiento y pronóstico sean más certeros y eficaces.<sup>1,2</sup>

Esta es la primera descripción de las características básicas de pacientes con MAHNF que se realiza con un número significativo de sujetos, en un solo centro de refe-

<b>Cuadro IV.</b> Características clínicas, endocrinológicas y de imagen de los pacientes que requirieron una sola cirugía vs aquellos que requirieron 2 o más (media ± DE).			
	Estables	No estables	p
Edad	190	92	
Sexo M/F %	53.8 ± 13.85	52.69 ± 12.49	0.23
Cefalea %	108 /83 (57/43)	48/45 (52/48)	0.49
Parálisis ocular motora %	70	60	0.08
Apoplejía %	3	1	0.39
Panhipopituitarismo %	7	6	0.59
Hipotiroidismo %	23	17	0.26
Hipocortisolismo %	50	46	0.55
Hipogonadismo %	26	31	0.39
Tumor gigante %	39	43	0.46
Tumor invasor %	28	35	0.27
Tumor intraselar %	71	75	0.50
	36	26	0.10

rencia, que hasta el momento de la publicación contaba con 312 pacientes mexicanos. De nuestros resultados puede resaltar que la deficiencia hormonal más importante es el hipotiroidismo, en contraste con lo reportado con el resto de las series revisadas, cuyos principales déficits hormonales fueron hipogonadismo e hiposomatotropismo.<sup>1-3,5,7</sup> Así mismo, el principal síntoma compresivo que predomina en nuestra serie fue la hemianopsia bitemporal, en contraste con el resto de los trabajos en los que se reporta más frecuentemente la cefalea, sin embargo, es interesante destacar que este último síntoma en los pacientes que tuvieron una reintervención quirúrgica fue el único que tiene cierta tendencia para convertirse en un factor pronóstico para predecir requerimiento de más de un tratamiento quirúrgico.<sup>3</sup>

Aún no podemos concluir acerca del tamaño tumoral como posible factor pronóstico, ya que aún cuando se trata de tumores grandes, comparando los volúmenes con otras revisiones, hasta el momento no es un factor estadísticamente significativo de predicción para una reintervención quirúrgica.<sup>1</sup> Cabe señalar que se trata de un reporte retrospectivo inicial y que se requieren de estudios prospectivos diseñados con este propósito, para poder determinar factores pronósticos claros, por lo que en este momento continuamos con la captura y análisis de estos pacientes y aún no es posible rechazar por completo que otros datos, como el tamaño tumoral, tengan algún valor que prediga el comportamiento clínico y biológico de estos tumores.<sup>3,5</sup>

En aproximadamente una tercera parte de nuestros pacientes, se ha rescatado tumor para crear un gran microarreglo de tejido, en el cual se está analizando mediante inmunohistoquímica la presencia de diferentes proteínas como PTTG, Ki-67, receptores somatostatinérgicos y dopaminérgicos, cuyo patrón de expresión pueda asociarse a las características ya incluidas en la base de datos.<sup>2,4,5,7-9,12</sup> Así mismo, la creación de estos microarreglos tisulares nos permitirán encontrar otros marcadores moleculares que nos ayuden a tomar decisiones terapéuticas más racionales en el manejo de estos pacientes.<sup>4,5,7</sup>

## Bibliografía

- Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Treatment and follow-up of clinically non functioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3717-3726.
- Monson JP. The epidemiology of endocrine tumours. *Endocr Rel Cancer* 2000; 7: 29-36.
- Guinto-Balanzar G, López-Félix BE, Cohn-Zurita F, Pérez-Pérez VH, Nettel-Rueda B, Domínguez-Cortina F. Macroadenomas de hipófisis: Un reto neuroquirúrgico. *Cirugía y Cirujanos* 2003; 71: 350-358.
- Vlotides G, Eigler T, Melmed S. Pituitary tumor-transforming gene: Physiology and implications for tumorigenesis. *Endocrine Reviews* 2007; 28:165-186.
- Korbonits M, Carlsen E. Recent clinical and pathophysiological advances in non-functioning Pituitary adenomas. *Horm Res* 2009; 71(suppl 2): 123-130.
- Nawar NR, Abdal DA, Selman WR, Arafah BM. Pituitary tumor apoplexy: A review. *Journal of Intensive Care Medicine* 2008; 23: 75-90.
- Jane JE, Laws R. The management of non-functioning pituitary adenomas. *Neurology India* 2003; 51: 461-465.
- Asa SL, Ezzat S. The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas. *Endocr Rev* 1998; 19: 798-827.
- Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest* 2003; 112: 1603-1618.
- Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 2008; 37: 151-171.
- Di Chiro G, Nelson KB. The volume of the sella Turcica. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1962; 87: 989-1008.
- Esquenazi Y, Guinto G, Mercado M. El incidentaloma hipofisario. *Gac Méd Méx* 2008; 144: 550-554.
- Olavarría LC, Stott CC, Melchor LM et al. Comparación de dos técnicas quirúrgicas para el abordaje de la región selloar: transeptal transesfenoidal vs transnasal directa. *Rev Otorrinolaringol y Cir Cabeza Cuello* 2004; 64: 91-98.
- Campero A. Macroadenomas de hipófisis con extensión supraselar: resultados quirúrgicos en 26 casos operados por vía endonasal transesfenoidal. *Rev Arg Neurocir* 2007; 21: 15-22.
- Jagannathan J, Kanter SA, Sheehan JP et al. Benign brain tumours: sellar/parasellar tumours. *Neurol Clin* 2007; 25: 1231-1249.
- Shimono T, Hiroto H, Kasagi K, Yukio M, Nishizawa K, Masaki T, Hiraga A, Konishi J. Rapid progression of pituitary hyperplasia in primary hypothyroidism. *Radiology* 1999; 213: 383-388.
- Kaufman B, Kaufman BA, Baha'Uddin M et al. Large pituitary gland adenomas evaluated with magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 1987; 21: 415-418.
- Nelson PB, Goodman ML, Flickenger JC, Richardson DW, Robinson AG. Endocrine function in patients with large pituitary tumors treated with operative decompression and radiation therapy. *Neurosurgery* 1989; 24: 398-400.
- Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T et al. Radiation therapy for pituitary adenoma: treatment outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 557-565.

### Correspondencia:

Moisés Mercado  
Aristóteles Núm. 68, Polanco, 11560,  
México, D.F., Teléfono y Fax: 52813029,  
correo electrónico: mmercadoa@yahoo.com