

Adenoma hipofisario silente plurihormonal: relevancia clínica de la inmunohistoquímica

Manuel García-Sáenz,^a Daniel Uribe-Cortés,^a
Baldomero González-Virla,^a Victoria Mendoza-Zubieta,^a
Guadalupe Vargas-Ortega^a

Silent pituitary plurihormonal adenoma: clinical relevance of immunohistochemical analysis

Background: Non-functional pituitary adenomas (NFPAs) present low growth rates; however, some are aggressive and invasive. In 2017 the World Health Organization recognized clinically aggressive adenomas as "high-risk pituitary adenomas". These include the sparsely granulated somatotroph adenoma, the Crooke's cell adenoma, the silent corticotroph adenoma and the plurihormonal Pit-1-positive adenoma (subtype 3).

Clinical case: 25-year-old woman who presented oligomenorrhea, increased weight, decreased visual acuity and chronic headache. Biochemical and imaging evaluation showed a NFPA. Transsphenoidal surgery was performed with complete resection of lesion, and during short-term follow-up it was observed recurrence, which is why the patient needed two more interventions. The immunohistochemistry reported: ACTH ++ 90%, prolactin ++ 20%, GH ++ 5%, CKAE1-AE3 +++ 90%, Ki-67 10%. The final diagnosis was plurihormonal adenoma, since the immunohistochemical analysis was positive for more than one pituitary hormone and suggested two distinct cell lineages: Pit-1 and Tpit, both recognized as aggressive adenomas.

Conclusions: This case report highlights the significance of a comprehensive immunohistochemical study, which includes transcriptional factors to classify cell lineage, in order to predict aggressiveness and provide personalized treatment.

Keywords

Adenoma, Basophil
Adenoma, Acidophil
Immunohistochemistry
Recurrence

Palabras clave

Adenoma Basófilo
Adenoma Acidófilo
Inmunohistoquímica
Recurrencia

Recibido: 07/03/2018

Aceptado: 24/08/2018

Los adenomas hipofisarios tienen una prevalencia de aproximadamente 77.6 casos por 100 000 habitantes y representan un tercio de los tumores intracraneales; son en su mayoría esporádicos (95%) y una mínima proporción de ellos se presenta como componente de síndromes hereditarios; 5% asociados a neoplasia endócrina múltiple tipo 1 o adenomas hipofisarios familiares-hereditarios.¹ Dichos adenomas causan manifestaciones clínicas relacionadas con el exceso de productos hormonales (hormona de crecimiento, hormona estimulante de tiroides, prolactina, hormona folículo estimulante/luteinizante, hormona adrenocorticotrópica); sin embargo, son más frecuentes los no funcionantes (43-54%).²

Los adenomas hipofisarios no funcionantes (AHNF) tienen importancia clínica debido a su proximidad con el quiasma óptico (por la cual generan alteraciones visuales en 87% de los pacientes), por su asociación a cefalea (hasta 66%) y por condicionar deficiencias hormonales.³ Se clasifican radiológicamente por su tamaño en microadenomas o macroadenomas y por la invasión a tejidos circundantes en supraselares, paraselares e intraselares.¹

En general presentan una baja tasa de crecimiento; sin embargo, unos son agresivos e invasivos, y tienen una mayor tasa de recurrencia. Algunos de estos tumores se han asociado a ciertas características en la inmunotinción y se han clasificado en adenomas clásicos, sutiles, clínicamente silentes o totalmente silentes, dependiendo de sus características clínicas, bioquímicas e inmunohistoquímicas.⁴ Pueden depender de cualquier tipo de célula de la adenohipófisis. Algunos adenomas silentes con mayor agresividad, invasión y recurrencia dieron lugar a una clasificación en el año 2004, según criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se denominaron como adenomas: típicos, atípicos o carcinomas, dependiendo del índice mitótico, el Ki-67, la positividad de p53, así como la presencia de metástasis.⁵ La clasificación de la OMS del año 2017 para tumores hipofisarios recomendó dejar a un lado el término *adenoma atípico*, ya que el valor pronóstico no pudo establecerse en 10 años. En su lugar propuso llamarlos *tumores hipofisarios de alto riesgo*, debido al comportamiento clínico agresivo, incluyendo adenomas del somatotropo escasamente granulados, adenoma lactotropo en hombre, adenoma de células de Crooke, silente de corticotropo y adenoma plurihormonal Pit-1 positivo.⁶

Se han asociado a mayor agresividad sobre todo a los tumores silentes de corticotropo, y en algunas series a mayor recurrencia. Los adenomas hipofisarios con un Ki-67 elevado e independiente del resto de factores evaluados anteriormente por la clasificación de la OMS se han visto relacionados con un comportamiento agresivo,⁶ y se ha encontrado una asociación de adenomas que previamente se

^aInstituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda", Departamento de Endocrinología. Ciudad de México, México

Comunicación con: Guadalupe Vargas Ortega

Teléfono: 01 (55) 5627 6900, extensión 21551

Correo electrónico: gvargas_ortega@hotmail.com

Introducción: los adenomas hipofisarios no funcionantes (AHNF) presentan una baja tasa de crecimiento; sin embargo, algunos son agresivos e invasivos. En 2017 la Organización Mundial de la Salud denominó los adenomas de comportamiento clínico agresivo como “tumores hipofisarios de alto riesgo”, incluyendo los adenomas del somatotropo escasamente granulados, los adenomas de células de Crooke, los silentes de corticotropo y los adenomas plurihormonal Pit-1 positivo (subtipo 3).

Caso clínico: mujer de 25 años de edad con oligomenorrea, aumento de peso, disminución del campo visual y cefalea crónica. La evaluación bioquímica y de imagen correspondió a un AHNF. Se realizó cirugía transfenoidal con resección completa de la lesión y durante el seguimiento a corto plazo se

observó recurrencia tumoral, por lo que ameritó dos intervenciones más. La inmunohistoquímica reportó: ACTH ++ 90%, prolactina ++ 20%, GH ++ 5%, CKAE1-AE3 +++ 90%, Ki-67 10%. El diagnóstico definitivo correspondió a un adenoma plurihormonal, debido a que la inmunohistoquímica fue positiva para la expresión de más de una hormona hipofisaria, con sugerencia de contenido celular con dos linajes distintos, tanto de Pit-1 como de Tpit, ambos reportados como adenomas agresivos.

Conclusiones: este caso resalta la importancia de una inmunohistoquímica completa que incluya factores de transcripción que permitan clasificar el linaje celular para predecir agresividad y proporcionar un tratamiento individualizado.

denominaban atípicos con adenomas silentes en 17-30%.⁷ En este reporte se presenta el caso de una paciente joven con una lesión altamente recidivante.

Caso clínico

Mujer de 25 años de edad, sin antecedentes médicos de importancia. Su padecimiento se manifestó 12 meses antes de su ingreso al hospital, con oligomenorrea, aumento de peso (aproximadamente 10 kg en siete meses) y fatiga crónica. Refirió que tres meses antes de su ingreso tuvo disminución de la agudeza y del campo visuales; en la campimetría computada del ojo izquierdo se evidenció la presencia de hemianopsia bitemporal, motivo por el cual se indicó el estudio de hipófisis mediante resonancia magnética nuclear (RMN).

Fue enviada al servicio de endocrinología para su estudio. En la evaluación de las hormonas de la hipófisis se documentó la integridad de los ejes hipofisarios con discreta hiperprolactinemia originada por compresión del tono dopaminérgico (**cuadro I**). En la RMN se verificó la presencia de una lesión selar de características quísticas, con extensión supraselar y compromiso del quiasma óptico, con reforzamiento periférico al administrar medio de contraste (**figura 1**). Fue derivada al departamento de neurocirugía para una resección transfenoidal de la lesión. El estudio de patología reportó el diagnóstico definitivo: lesión compatible con quiste de Rathke.

La evolución clínica postoperatoria fue satisfactoria con recuperación del campo visual de 100% desde los primeros días, sin afección de los ejes hipofisarios. No obstante, tres meses después de la cirugía presentó nuevamente deterioro de

Cuadro I Perfil hormonal de la paciente

Hormona	Valor medido	Valor de referencia
De crecimiento	0.26 ng/mL	0.06-6.88 ng/mL
Somatomedina	150.4 ng/mL	89-191 ng/mL
Luteinizante	6.55 mUI/mL	1.4-8.6 mUI/mL
Folículo estimulante	4.59 mUI/mL	1.5-12.4 mUI/mL
Prolactina	62.27 ng/mL	3.4-24.1 ng/mL
Estradiol	42.5 pg/mL	0-54.7 pg/mL
Tiroxina libre	1.07 ng/dL	0.930-1.700 ng/dL
Tirotropina	2.08 µUI/mL	0.27-4.20 µUI/mL
Cortisol	9.52 µg/dL	5.00-25.00 µg/dL

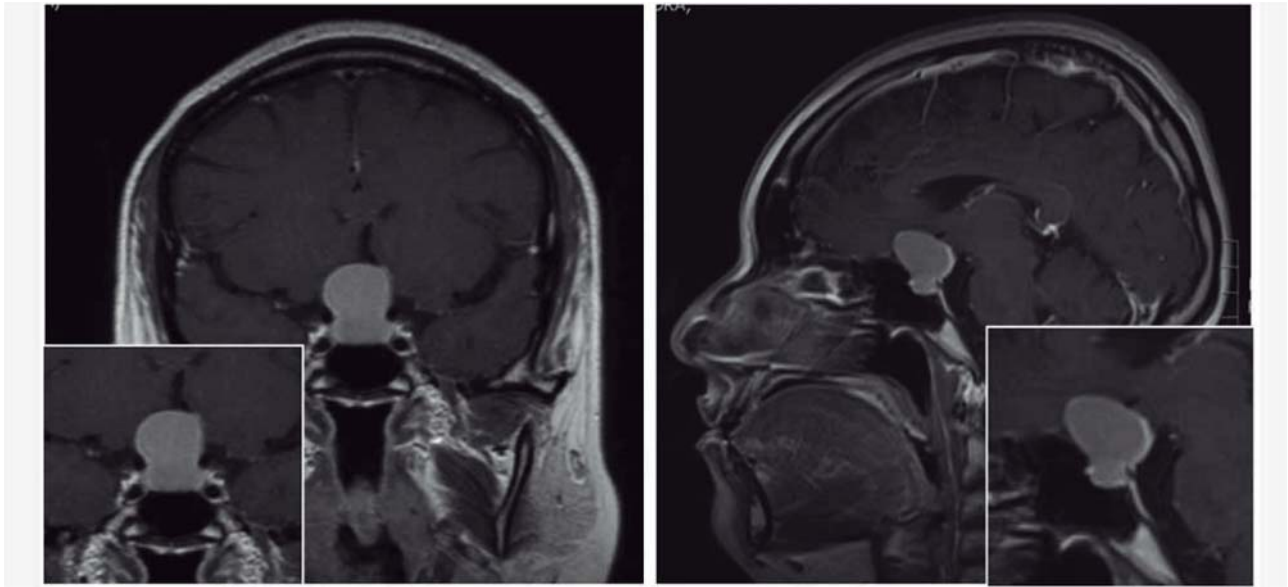


Figura 1 Resonancia magnética nuclear T1. En los cortes coronal y sagital, se observa lesión selar, con extensión supraselar, de 25 x 18 x 24 mm, de características quísticas, con realce posterior periférico al aplicar medio de contraste, sin áreas sólidas evidentes, sin intensidad homogénea

los campos visuales, por lo que se realizó un estudio radiológico de control y se observó una lesión heterogénea que condicionaba compresión del quiasma óptico (**figura 2**). Debido al compromiso del campo visual fue reintervenida quirúrgicamente de forma inmediata por vía transesfenoidal. Nuevamente se obtuvo recuperación del campo visual, con ejes hormonales conservados de la hipófisis anterior

(**cuadro II**), pero con presencia de diabetes insípida central transitoria. El reporte de patología fue de adenoma acidófilo de hipófisis con degeneración quística.

En la RMN a los tres meses de la segunda cirugía se observó una citorreducción total de la lesión y se procedió a la vigilancia habitual (estudio de RMN a los 12 meses).

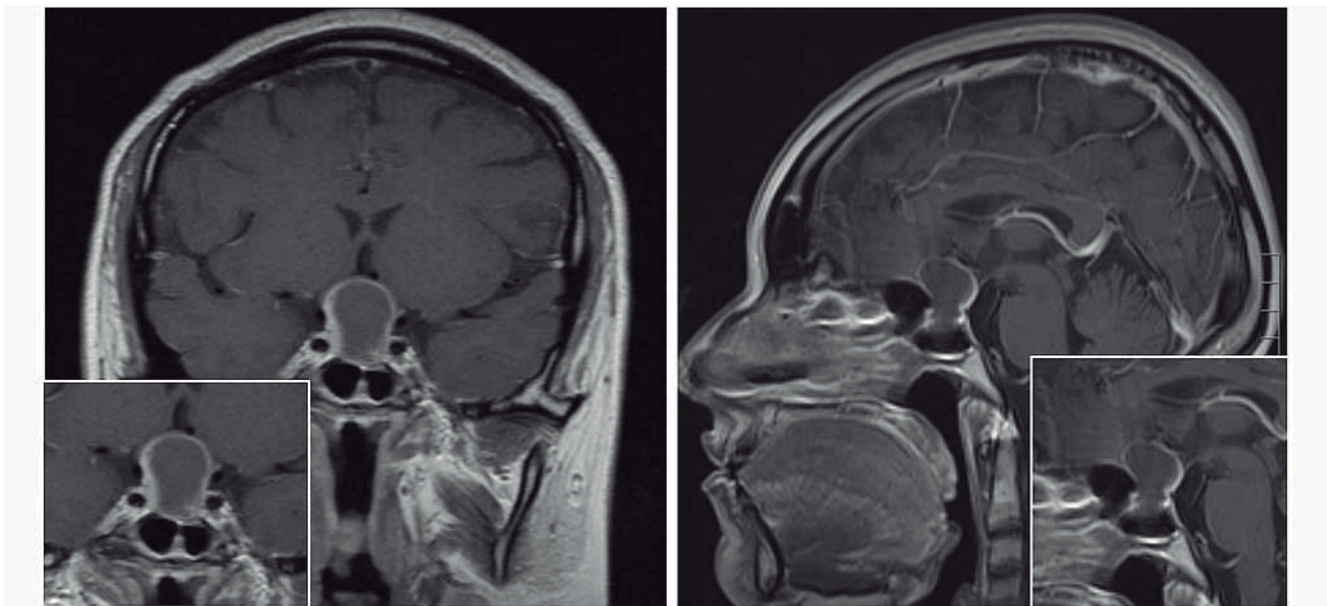


Figura 2 Resonancia magnética nuclear T1 a tres meses de la cirugía. En los cortes coronal y sagital, se observa recurrencia de la lesión quística, con extensión paraselar, de 2.5 x 2.09 x 1.93 mm; además, cambios postquirúrgicos y engrosamiento de la pared lateral derecha con reforzamiento periférico de la lesión al aplicar el medio de contraste

Cuadro II Perfil hormonal de la paciente después de la segunda cirugía

Hormona	Valor medido	Valor de referencia
De crecimiento	< 0.1 ng/mL	0.06-6.88 ng/mL
Somatomedina	156.6 ng/mL	89-191 ng/mL
Luteinizante	7.07 mUI/mL	1.4-8.6 mUI/mL
Folículo estimulante	5.40 mUI/mL	1.5-12.4 mUI/mL
Prolactina	10.3 ng/mL	3.4-24.1 ng/mL
Estradiol	33.5 pg/mL	0-54.7 pg/mL
Tiroxina libre	0.944 ng/dL	0.930-1.700 ng/dL
Tirotropina	1.650 μ UI/mL	0.27-4.20 μ UI/mL
Cortisol	11.23 μ g/dL	5.00-25.00 μ g/dL

La RMN de control evidenció una nueva lesión selar de características quísticas con un componente heterogéneo (**figura 3**), la cual estaba en contacto con el quiasma óptico, por lo que se programó a la paciente por tercera vez para cirugía transfenoidal; el reporte de patología señaló que había una lesión neoplásica pleomórfica con múltiples

campos de atipia celular, razón por la cual se sospechó la presencia de un carcinoma de hipófisis.

Se realizó una RMN en el postquirúrgico inmediato para observar la presencia de algún remanente tumoral y se observó nuevamente resección total de la lesión. Asimismo se solicitaron los estudios de imagen para la búsqueda de

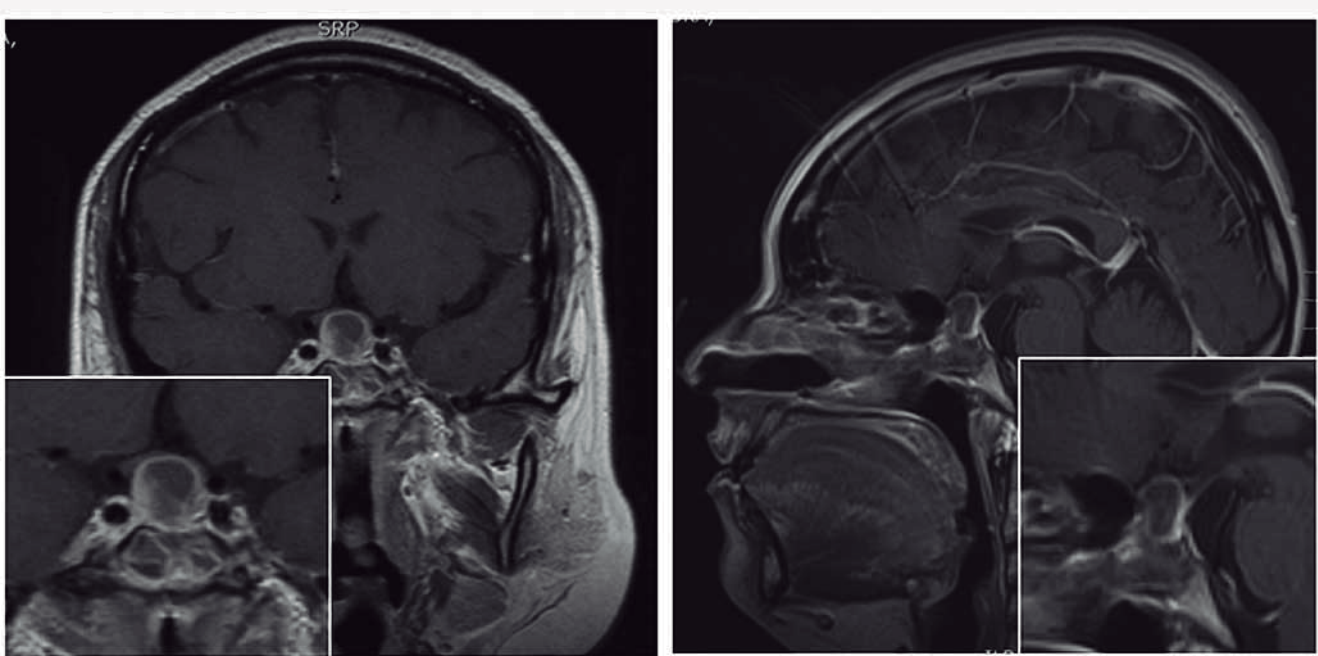


Figura 3 Resonancia magnética nuclear T1. Se aprecia recurrencia de la lesión selar, con extensión supraselar, de contenido heterogéneo, de 0.98 x 1.45x 1.59 mm, con reforzamiento periférico, sin evidencia contundente de *septums* o partes sólidas de la lesión

lesiones extraselares que confirmaran el diagnóstico de cáncer de hipófisis, así como un estudio de inmunohistoquímica completo orientado a la pesquisa de marcadores de agresividad tumoral.

La tomografía por emisión de positrones (PET-CT), tomografía computada (TC) tóraco-abdominal, los marcadores tumorales y la citología del líquido cefalorraquídeo (LCR) fueron negativos para la búsqueda de metástasis. Mientras que la inmunohistoquímica reportó células positivas a corticotropina ACTH (++) en 90% de las células; prolactina PRL positiva (++) en 20% de las células; hormona de crecimiento GH (++) en 5% de las células, negatividad a tirotrópina TSH; positivo (+++) a la citoqueratina CKAE1-AE3 en 90% de las células, y positividad al factor Ki-67 de 10% (**figura 4**).

Por la evolución de la paciente, con diagnóstico de adenoma de hipófisis plurihormonal, con altos índices de proliferación celular, y alta probabilidad de volver a recurrir, fue enviada de forma inmediata a radioterapia. La radioterapia se aplicó de forma fraccionada en un total de 54 Gy. A un año de la radiación, la paciente recibía tratamiento adyuvante con agonista dopaminérgico y no tenía evidencia de recidiva tumoral.

Discusión

Los adenomas clínicamente no funcionales son aquellos que no secretan una cantidad suficiente de productos hormonales para causar una elevación en la concentración sérica (totalmente silentes) y, si lo hacen, los productos hormonales no provocan signos o síntomas clínicos típicos del exceso de alguna hormona (clínicamente silentes).⁸

Estos adenomas se presentan como diagnóstico incidental al hacer una RMN en 7.9-37.5% y se diagnostican prequirúrgicamente como AHNF. Se asocian a deficiencias hormonales e involucran sobre todo el somatotropo (35.8-61%) y el gonadotropo (40%).⁴

Clásicamente, los adenomas silentes se clasificaron según el linaje celular de origen y son más frecuentes los derivados del gonadotropo y los de células nulas, 43-64% y 44.4%, respectivamente, seguidos de los silentes del somatotropo en 9%, corticotropo 2.9-5.7%, plurihormonales 1.8%, lactotropos 1.65% y los menos frecuentes de tirotrópico 0.75-0.9%.⁹ Esta clasificación fue de utilidad previamente; sin embargo, con la sugerencia de la OMS de 2017 en adición al contenido hormonal del tumor, se reconoce el rol de los factores de transcripción en relación con la diferenciación tumoral, el linaje celular, la regulación de producción de hormonas hipofisarias y la posible génesis tumoral; al reconocer estos cambios, se abandonó el concepto “adenoma productor de hormonas” y se adoptó el término para la designación hipofisaria según el linaje celular del que procede, con la subsecuente categorización de variantes histológicas de acuerdo con el contenido hormonal y los cambios histológicos e inmunohistoquímicos específicos.⁶ Esto es, hormonas derivadas del factor de transcripción Pit-1 (el cual define la expresión celular de GH, PRL y TSH) y Tpit (el cual transcribe para ACTH) y las hormonas derivadas de SF-1, que transcriben para la hormona luteinizante (LH) y FSH.

La paciente presentó inmunorreactividad marcada para ACTH con respecto al resto. Se sabe que más de 20% de los adenomas inmunopositivos para ACTH son adenomas silentes, ya que no se manifiestan bioquímicamente o no presentan evidencia clínica de hipercortisolismo. Estos pacientes presentan típicamente en su evaluación prequirúrgica una concentración de cortisol sérico normal, concentración de LH/FSH/esteroides sexuales normales o

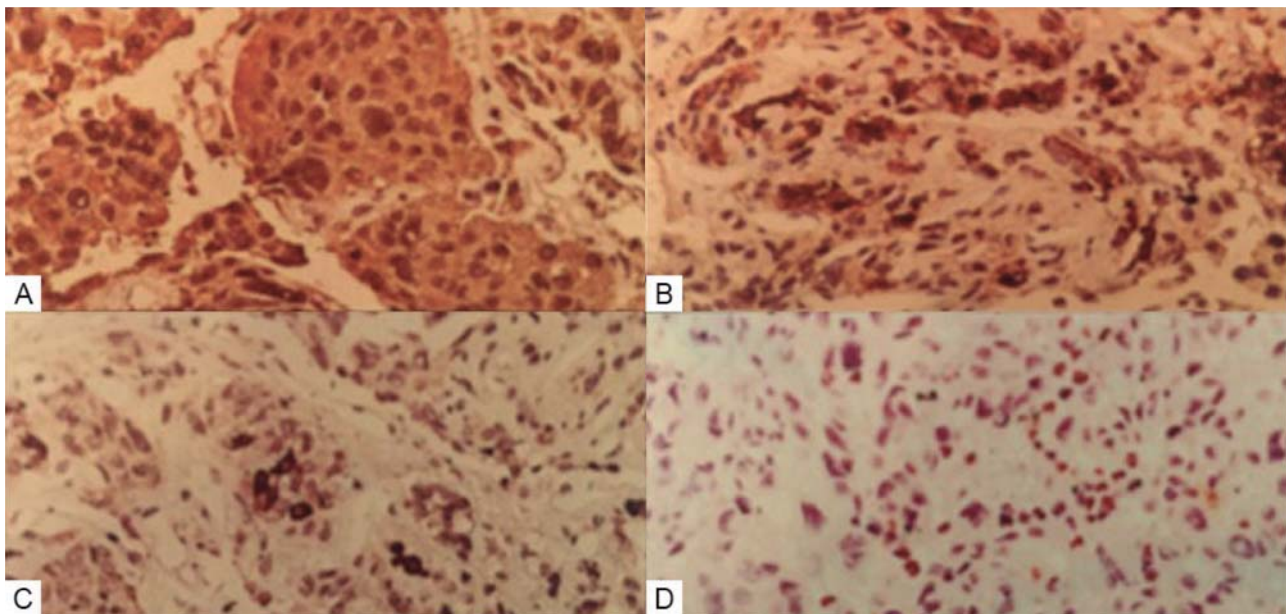


Figura 4 Estudio de inmunohistoquímica en cortes de bloque de parafina. Se observa fuerte positividad para corticotropina (A), prolactina (B), hormona de crecimiento (C) y el factor de proliferación celular Ki-67 (D)

discretamente bajos, concentraciones de PRL normales o discretamente elevadas. Algunos adenomas silentes de corticotropo presentan elevación de ACTH con concentraciones normales de cortisol sérico.¹⁰

Los pacientes con adenomas silentes de corticotropo presentan mayor invasión a senos cavernosos (19-23%) y estos adenomas se asocian a la presencia de microquistes (< 3 mm) en 77% de ellos y macroquistes en 23%.^{10,11} Histológicamente los adenomas silentes de corticotropo presentan dos patrones de gránulos:

1. Aquellos con gránulos densos con tendencia a ser basófilos y con fuerte tinción de ácido periódico de Schiff (PAS, por sus siglas en inglés: *periodic Acid Schiff*) y hematoxilina-eosina, y un patrón sinusal característico, con abundante citoqueratina, e inmunorreactividad fuerte y difusa de ACTH, similar a la observada en los adenomas de enfermedad de Cushing (subtipo 1).
2. Aquellos con gránulos escasos, los cuales son usualmente en macroadenomas con baja secreción hormonal y se caracterizan por células más grandes e invasión a seno cavernoso y esfenoidal. Son más cromofóbicos con tinción de PAS variable (subtipo 2).^{5,12}

Estas características ayudan en la diferenciación de los tumores de células de Crooke, los cuales se pueden presentar en adenomas de corticotropo o silentes de corticotropo, pero presentan la característica de cambios hialinos en más de 50% de las células, una inmunotinción a ACTH periférica, citoqueratina de bajo peso molecular Cam 5.2, con un patrón tipo anillo intenso y un patrón de queratina perinuclear; es importante la diferenciación, ya que estos tumores se presentan hasta en 24.4% de los adenomas silentes y se asocian a una mayor agresividad e invasión.¹³

Clínicamente la paciente presentó un cuadro de AHNF, con sintomatología asociada a las dimensiones de la lesión, con déficit en el campo visual, alteraciones menstruales aparentemente no relacionadas con déficits o hipersecreción hormonales. Por medio de las técnicas de imagen se presentó como un adenoma con degeneración quística, el cual tiene características que sugieren su diagnóstico sobre el del quiste de la bolsa de Rathke, como la presencia de nivel líquido-líquido, septación y localización fuera de la línea media.¹⁴

Se ha reportado una asociación de 1.7-2.1% de adenomas hipofisarios con la presencia concomitante de quiste de la bolsa de Rathke y la asociación más frecuente se da en los prolactinomas, seguidos por productores de GH, ACTH y adenomas no funcionantes.¹⁵ Del mismo modo se han reportado casos de adenomas silentes de corticotropo con degeneración quística, con mismo comportamiento invasor y de recurrencia, pero por medio de estudios de imagen difícilmente son diferenciables de una lesión quística,¹² a un grado tal que, debido a las características muy variables que se pueden presentar por RMN y a que la degeneración quística ocurre en 8-15% de los adenomas hipofisarios, el diagnóstico preciso de un adenoma hipofisario concomitante con un quiste de la bolsa de Rathke se hace raramente antes de la resección de la lesión.¹⁶

La paciente presentaba escasas características en la RMN que pudieran sugerir un adenoma con degeneración quística o la concomitancia de adenoma hipofisario con un quiste de la bolsa de Rathke. Debido a la presencia de una lesión selar con extensión supraselar de características sólido-quísticas con reforzamiento periférico, es difícil distinguir cualquiera de las lesiones por medio de este método, por lo que el diagnóstico se hizo después de la resección quirúrgica y del reporte histopatológico. La paciente presentó recurrencia de la lesión, con un comportamiento invasor en todas las ocasiones, con desplazamiento de las estructuras; al realizar la inmunotinción con positividad principal para ACTH, se consideró un silente de corticotropo, con un Ki-67 de 10%, el cual es un antígeno específico del ciclo celular expresado en fases proliferativas del ciclo (no así en la fase post-mitótica G₀) y es una medida indirecta de la fracción de crecimiento celular, por lo que se utiliza el anticuerpo monoclonal MiB-I para la detección de Ki-67. Se ha tomado como punto de corte un Ki-67 > 3% asociado a mayor progresión, con una menor relación con recurrencia según las series analizadas.^{5,7} Algunos autores toman un Ki-67 > 10% como criterio independiente para carcinoma.⁸ Este parámetro forma parte de los factores asociados a agresividad y recurrencia en los adenomas hipofisarios, que se tomaban en cuenta previamente para dividirlos en adenomas típicos, atípicos y carcinomas, y aunque se ha abandonado esta clasificación, continúa siendo de utilidad.^{5,6}

El tratamiento habitual de los pacientes con adenomas silentes consiste en tres vertientes: observación, tratamiento quirúrgico y el tratamiento de las recurrencias, los cuales se explican a continuación:

1. *Observación*: se puede tomar esta conducta en los pacientes con microadenomas por su baja progresión y la ausencia de manifestaciones clínicas; sin embargo, puede tomarse como conducta secundaria posterior a un tratamiento quirúrgico de primera línea, dependiendo de la relación con la agresividad y la posibilidad de recurrencia, además de la sintomatología provocada por el tamaño tumoral y el riesgo quirúrgico que pueda tener el paciente, ya que la progresión clínica es baja (48-118 meses). Se recomienda el seguimiento con RMN de forma anual durante los primeros cinco años; posteriormente, se valora según su comportamiento.^{3,4}
2. *Tratamiento quirúrgico*: se utiliza usualmente la resección transesfenoidal, tomando en cuenta los criterios quirúrgicos iniciales de cualquier AHNF, con bajo porcentaje de complicaciones asociadas al procedimiento quirúrgico; la diabetes insípida transitoria es la más frecuente en 18.6% y el hipopituitarismo en 11%.⁴
3. *Tratamiento de recurrencias*: puede ser con radioterapia, con la cual se ha visto disminución del crecimiento y de la recurrencia de la lesión, lo cual mejora la sobrevida libre de progresión a 15 años, aunque en la mayoría de los casos la recurrencia está asociada a la presencia de nuevo hipopituitarismo (> 70%), neuropatía óptica (0.8%), tumores intracraneales secundarios (2%).⁴ En el tratamiento médico, usualmente son utilizados los agonistas

dopaminérgicos, debido a que 55-67% de los adenomas silentes presentan receptores dopaminérgicos tipo 2; hay mejoría con la administración de 2 mg a la semana, pues el volumen del adenoma decrece hasta en 25%. Otra opción son los análogos de somatostatina, ya que los adenomas presentan receptores de somatostatina; sin embargo, la mejoría es escasa y depende del tipo de adenoma silente, ya que el tipo de receptor de somatostatina predominante es el que se expresará.⁹

En los adenomas silentes, como en el caso de la paciente, el tratamiento de primera línea es el tratamiento quirúrgico y como segunda línea se utiliza la radioterapia esterotáctica con resultados menos prometedores que en el resto de los adenomas no funcionantes (62% frente a 93% de los pacientes con AHNF), así como una menor sobrevida libre de progresión (31% frente a 87% de los pacientes con AHNF). Otras terapias potenciales en este tipo de adenomas silentes son los análogos de somatostatina, ya que se ha documentado la presencia de una mayor cantidad de ARN mensajero (ARNm) de receptores de somatostatina tipo 1 y tipo 2 (hasta 17 veces más que los AHNF y los adenomas en enfermedad de Cushing), así como una menor concentración ARNm de receptores de somatostatina tipo 5.¹⁰ Recientemente se ha extendido el uso de la temozolamida en este tipo de adenomas silentes, debido a la ausencia de la enzima metilguanina-DNA metiltransferasa (MGMT), que se ha visto en los adenomas atípicos o carcinomas, ya que esta enzima repara la metilación que produce el agente alquilante, al estar ausente o

considerablemente disminuida; la temozolamida tiene una buena respuesta al tratamiento, pero su papel en los adenomas silentes de corticotropo aún no se encuentra completamente establecido.¹⁷

Conclusiones

La paciente tuvo una presentación poco común de un adenoma de hipófisis clínicamente no funcional, con componente quístico muy probablemente de adenoma con degeneración quística, con marcadores inmunohistoquímicos compatibles con un linaje celular de comportamiento agresivo y mayor recurrencia.

Es importante el uso rutinario de inmunohistoquímica para predecir el comportamiento clínico y proporcionar un tratamiento individualizado.

Es trascendente considerar siempre los diagnósticos diferenciales en una lesión quística en la región selar y tener presente la relevancia de la histología en la lesión reseca, ya que puede modificar de forma importante el tratamiento y el seguimiento de los pacientes.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Øystese KA, Evang JA, Bollerslev J. Non-functioning pituitary adenomas: growth and aggressiveness. *Endocrine*. 2016;53(1):28-34. DOI: 10.1007/s12020-016-0940-7
- Cámara-Gómez R. Tumores hipofisarios no funcionantes: actualización 2012. *Endocrinol Nutr*. 2014;61(3):160-70. DOI: 10.1016/j.endonu.2013.04.009
- Castinetti F, Dufour H, Gaillard S, Jouanneau E, Vasiljevic A, Villa C, et al. Non-functioning pituitary adenoma: When and how to operate? What pathologic criteria for typing? *Ann Endocrinol*. 2015;76(3):220-7. DOI: 10.1016/j.ando.2015.04.007
- Mayson SE, Snyder PJ. Silent pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(1):79-87. DOI: 10.1016/j.ecl.2014.11.001
- Saeger W, Honegger J, Theodoropoulou M, Knappe UJ, Schöfl C, Petersenn S, et al. Clinical Impact of the Current WHO Classification of Pituitary Adenomas. *Endocr Pathol*. 2016;27(2):104-14. DOI: 10.1007/s12022-016-9418-7
- Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2017;28(3):228-43. DOI: 10.1007/s12022-017-9498-z
- Chiloiri S, Bianchi A, Doglietto F, de Waure C, Giampietro A, Fusco A, et al. Radically resected pituitary adenomas: prognostic role of Ki 67 labeling index in a monocentric retrospective series and literature review. *Pituitary*. 2014;17(3):267-76. DOI: 10.1007/s11102-013-0500-6
- Mayson SE, Snyder PJ. Silent (clinically nonfunctioning) pituitary adenomas. *J Neurooncol*. 2014;117(3):429-36. DOI: 10.1007/s11060-014-1425-2
- Cooper O, Melmed S. Subclinical hyperfunctioning pituitary adenomas: the silent tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(4):447-60. DOI: 10.1016/j.beem.2012.01.002
- Cooper O. Silent corticotroph adenomas. *Pituitary*. 2015;18(2):225-31. DOI: 10.1007/s11102-014-0624-3
- Cazabat L, Dupuy M, Boulin A, Bernier M, Baussart B, Foubert L, et al. Silent, but not unseen: multimicrocystic aspect on T2-weighted MRI in silent corticotroph adenomas. *Clin Endocrinol*. 2014;81(4):566-72. DOI: 10.1111/cen.12443
- Walsh MT, Couldwell WT. Symptomatic Cystic Degeneration of a Clinically Silent Corticotroph Tumor of the Pituitary Gland. *Skull Base*. 2010;20(5):367-70. DOI: 10.1055/s-0030-1253579
- Di Ieva A, Davidson JM, Syro LV, Rotondo F, Montoya JF, Horvath E, et al. Crouse's Cell Tumors of the Pituitary. *Neurosurgery*. 2015;76(5):616-22. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000657
- Park M, Lee SK, Choi J, Kim SH, Kim SH, Shin NY, et al. Differentiation between Cystic Pituitary Adenomas and Rathke Cleft Cysts: A Diagnostic Model Using MRI. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(10):1866-73. DOI: 10.3174/ajnr.A4387
- Babu R, Back AG, Komisarow JM, Owens TR, Cummings TJ, Britz GW. Symptomatic Rathke's cleft cyst with a co-existing pituitary tumor; Brief review of the literature. *Asian J Neurosurg*. 2013;8(4):183-7. DOI: 10.4103/1793-5482.125662
- Guo SY, Cai XQ, Ma J, Wang WY, Lu G. Diagnosis of concomitant pituitary adenoma and Rathke's cleft cyst with magnetic resonance imaging. *Int J Surg*. 2015;18:191-5. DOI: 10.1016/j.ijssu.2015.05.001

17. Moshkin O, Syro LV, Scheithauer BW, Ortiz LD, Fadul CE, Uribe H, et al. Aggressive silent corticotroph adenoma progressing to pituitary carcinoma. The role of temozolamide therapy. *Hormones (Athens)*. 2011;10(2): 162-7.

Cómo citar este artículo: García-Sáenz M, Uribe-Cortés D, González-Virla B, Mendoza-Zubieta V, Vargas-Ortega G. Adenoma hipofisario silente plurihormonal: relevancia clínica de la inmunohistoquímica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2019;57(1):48-55.