
ARTÍCULO DE REVISIÓN

ADENOMAS HIPOFISIARIOS DE BAJA PREVALENCIA: UN ARTÍCULO DE REVISIÓN

LOW PITUITARY ADENOMAS: A REVIEW ARTICLE

ADENOS HIPOFISIÁRIOS DE BAIXA PREVALÊNCIA: UM ARTIGO DE REVISÃO

Sara Henao Romero MD¹, Daniel Harold Villamizar MS², Oscar Feo Lee MD³.

¹Residente de Neurocirugía, Pontificia Universidad Javeriana Bogotá D.C., Colombia.

²Semillero de Neurología y Neurocirugía, Pontificia Universidad Javeriana Bogotá D.C., Colombia.

³Neurocirujano especialista cirugía de base de cráneo, Hospital Universitario San Ignacio Bogotá D.C. –Departamento de Neurociencias, Pontificia Universidad Javeriana Bogotá D.C., Colombia.

Autor de Correspondencia

Sara Henao Romero, M.D, Unidad de Neurocirugía, Departamento de Neurociencias, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá D.C. 11001, Colombia.

Dirección: Cra. 7 #40-62, sexto piso.

TEL:+57 3186297314

Correo electrónico: sarahenaor@gmail.com

Resumen

Introducción: Los adenomas hipofisarios constituyen un diverso grupo de neoplasias intracraneales, los cuales destacan por sus amplias manifestaciones clínicas relacionadas a los síndromes endocrinológicas secundarios y el

compromiso neurológico, resaltando como una de las neoplasias más interesantes en el ámbito de la neurocirugía. Existe abundante literatura respecto a los grupos más frecuentes de adenomas hipofisarios, sin embargo sus integrantes menos comunes tienden a quedar en el olvido, razón por lo cual se realizó una revisión de la literatura con el objetivo de recopilar la información disponible, unificando la fisiopatología, diagnóstico y manejo dentro de un artículo que provea al lector las herramientas necesarias para el correcto abordaje de los grupos de adenomas menos frecuentes.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos científicas con términos MeSH durante diciembre 2020- Julio 2021.

Resultados: Se tuvieron en cuenta 52 referencias bibliográficas para la realización de esta revisión narrativa.

Conclusión: A pesar de constituir patologías de baja frecuencia estas pueden generar un compromiso severo en la calidad de vida de los pacientes, que en gran parte podría ser prevenido con un diagnóstico temprano de las alteraciones endocrinológicas y su compromiso neurológico y una rápida remisión a servicios especializados. Sin embargo constituyen un reto diagnóstico, secundario a la amplia desinformación con respecto a estos grupos tumorales y sus manifestaciones clínicas, las cuales pueden asemejarse muchas veces a patologías de alta frecuencia dentro de la población general.

Palabras clave: Neoplasias hipofisarias, Adenohipófisis, Hormonas Adenohipofisarias, Diagnóstico.

Abstract

Introduction: Pituitary adenomas constitutes a wide group of intracranial neoplasms. They are characterized by their diverse clinical manifestations related to the secondary hormone hypersecretion syndromes and the neurologic compromise. There is a great amount of literature regarding the most frequent pituitary adenoma subtypes, while the less common variants tend to be forgotten. This is why a literature review was done, with aims on recollecting all the information available, condensing physiopathology, diagnosis and management in an article that provides the reader the tools to perform an adequate initial approach to the less frequent pituitary adenomas.

Methods: A scientific database search was performed using MeSH terms during the months of December 2020- July 2021

Results: We used 52 references for the realization of this narrative review.

Conclusion: Even though they are infrequent neoplasms, they can cause a severe compromise of the patient's life quality. It could mostly be prevented performing an early diagnosis of the endocrinologic and neurologic disturbances and reference for evaluation by a multidisciplinary team. Due to wide disinformation, they are still a diagnostic challenge, as most of their clinical manifestations could mimic high prevalence pathology of the general population.

Key Words: Pituitary neoplasms, pituitary gland, pituitary hormones, diagnosis

Resumo

Introdução: Os adenomas hipofisários constituem um amplo grupo de neoplasias intracranianas, que se destacam por suas amplas manifestações clínicas relacionadas a síndromes endocrinológicas secundárias e acometimento neurológico, destacando-se como uma das neoplasias mais interessantes no campo da neurocirurgia. Há ampla literatura sobre os grupos mais frequentes de adenomas hipofisários, porém seus membros menos comuns tendem a ser esquecidos, razão pela qual foi realizada uma revisão da literatura para coletar as informações disponíveis, unificando a fisiopatologia, o diagnóstico e o manejo em um artigo. que fornece ao leitor as ferramentas necessárias para a abordagem correta dos grupos menos frequentes de adenomas.

Métodos: Foi realizada uma busca nas principais bases de dados científicas com termos MeSH durante o período de dezembro de 2020 a julho de 2021.

Resultados: Para a realização desta revisão narrativa foram consideradas 52 referências bibliográficas.

Conclusão: Apesar de constituírem patologias de baixa frequência, podem gerar grave comprometimento da qualidade de vida dos pacientes, o que em grande parte poderia ser evitado com o diagnóstico precoce das alterações endocrinológicas e seu comprometimento neurológico e rápido

encaminhamento para serviços especializados. No entanto, constituem um desafio diagnóstico, secundário à ampla desinformação a respeito desses grupos tumorais e suas manifestações clínicas, que muitas vezes podem se assemelhar a patologias de alta frequência na população em geral.

Palavras-chave: Neoplasias Hipofisárias, Adeno-Hipófise, Hormônios Adeno-Hipofisários Diagnóstico.

Introducción

Los adenomas hipofisarios constituyen el 15% de las neoplasias primarias intracraneales, conformando el tercer tumor más frecuente del cerebro (Gittleman et al.,2014). Datos epidemiológicos sugieren que estas neoplasias pueden presentar síntomas clínicos en 1 de cada 1000 personas en la población general (Daly et al., 2007). Sin embargo, nuevos estudios realizados en autopsias e imágenes sugieren que las prevalencias de adenomas sin significado clínico son mucho mayores, encontrándose hasta en 1 de cada 6 personas (Daly et al., 2007; Ho et al.,2021). Los adenomas subclínicos por lo tanto constituyen más del 99% de las neoplasias pituitarias. El 1% restante, son las neoplasias clínicamente significativas dentro de las cuales se encuentran en orden de prevalencia: adenomas lactotropos (50-60%), no secretores (20-40%), somatotropos (10-15%), corticotropos (ACTH) (5-8%) y adenoma tirotrópo (2%). (Ho et al.,2021; Pickett,2003).

Los adenomas hipofisarios son tumores derivados de la adenohipófisis, 95% de estos tienen un origen esporádico, se ha demostrado que la gran mayoría de tumores secretores de hormona al igual que los adenomas no secretores se originan de una única célula mutada que sufre expansión monoclonal (Dworakowska and Grossman,2009). Estos tumores secretan hormonas específicas dependiendo de la célula madura de la cual tuvieron su proliferación oncogénica, y esto definirá el fenotipo de la enfermedad.

Adicional a la hipersecreción hormonal, los adenomas hipofisarios pueden generar sintomatología neurológica gracias a su efecto compresivo (Melmed, 2020). En base en su tamaño, independientemente de sus manifestaciones endocrinológicas, los adenomas pueden clasificarse en microadenomas (menores a 10 mm) y macroadenomas (mayores a 10 mm) (Melmed, 2020; Evanson, 2019). En la clasificación de la WHO 2017 se adoptó el linaje celular hipofisario como la característica principal en la clasificación de adenomas

hipofisarios (Lopes, 2017). Los principales factores de transcripción en la diferenciación y maduración de las células neuroendocrinas de la bolsa de Rathke son: PIT-1 característico del linaje de células acidófilas, donde se encuentran las células lactotropas, somatotropas y tirotropas; el SF-1 necesario para la maduración del linaje gonadotropo; y el T-PIT del linaje corticotropo (Lopes, 2017).

La resonancia magnética de silla turca con cortes finos (2mm) (Katznelson et al., 2014), constituye la imagen de elección para el diagnóstico de patologías selares (Evanson, 2019; Chaudhary and Bano, 2011; Elster, 1993). En secuencias T1 y T2 el tejido de la adenohipófisis es isointenso al resto del parénquima cerebral, mientras que la neurohipófisis emite una señal hiperintensa en T1, que se conoce como el signo del “punto brillante de la hipófisis posterior” (Evanson, 2019). Los adenomas tienden a ser isointensos en las secuencias de T1 y generar señales variables en T2. Los macroadenomas pueden deformar la región selar, y generar señales heterogéneas según la presencia de contenido quístico, hemorrágico o necrótico (Chaudhary and Bano, 2011).

Los microadenomas pueden ser más difíciles de identificar, por lo que se utiliza RMN dinámica contrastada, para la toma en secuencia de imágenes previo y posterior a la inyección de gadolinio endovenoso, evaluando la progresión del realce que ejerce el medio de contraste sobre el tejido hipofisario (Elster, 1993). Se ha establecido que el contraste resalta inicialmente el tallo hipofisario, seguido de una distribución centrífuga de éste en el tejido con un pico máximo de realce a los 30-60 segundos, punto en el que se logra la mayor diferenciación entre el adenoma y el tejido sano, posteriormente a los 60-200 segundos inicia y alcanza su pico máximo el realce del adenoma (Elster, 1993, Gao et al., 2001).

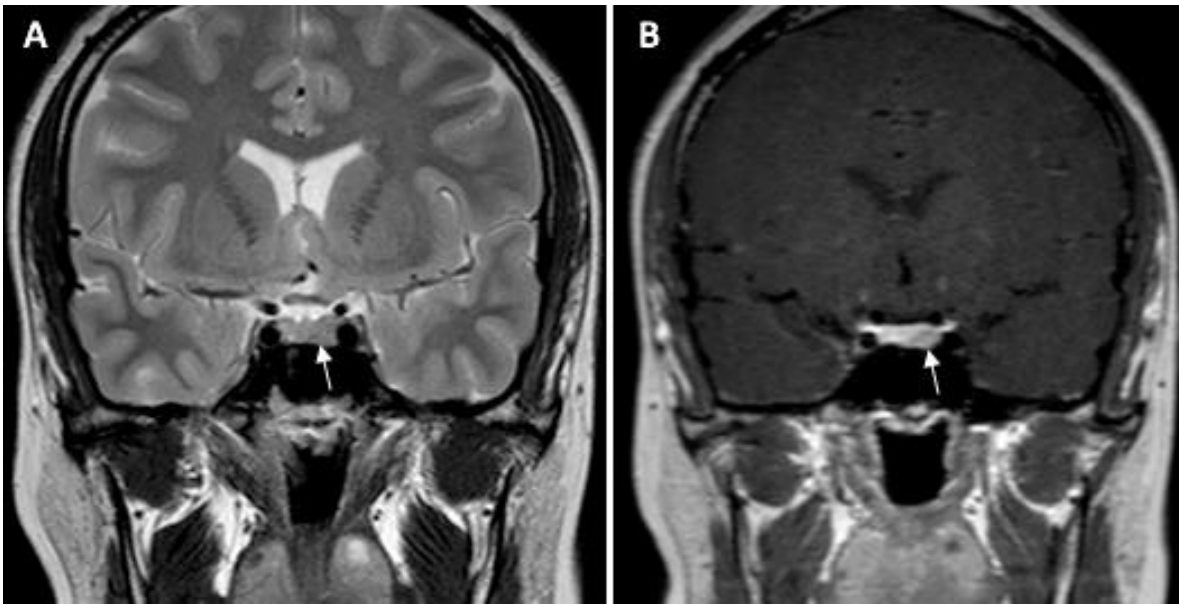


Figura 1. Muestra un microadenoma en el lóbulo izquierdo de la adenohipófisis, levemente hipointenso en secuencia T2 (A), sin embargo, puede ser difícil de diferenciar del resto de la hipófisis, por lo que se utilizan secuencias dinámicas con gadolinio (B) para la mejor diferenciación de la lesión.

En un paciente con hallazgo de adenoma hipofisario se debe realizar una evaluación endocrinológica completa evaluando los ejes hipotálamo-hipofisarios, con niveles séricos de: T3 y T4 libres, TSH, PRL, LH, FSH, testosterona, estradiol, cortisol, GH e IGF-1. Esto busca identificar si se trata de un adenoma productor de hormona y adicionalmente detectar la disminución de hormonas hipofisarias que requieran suplencia. Es importante realizar un examen oftalmológico que incluya la evaluación de la agudeza visual, una campimetría computarizada, el estudio de los movimientos oculares extrínsecos y un fondo de ojo (Halperin et al., 2012). Por ello, estos pacientes deben ser valorados por un grupo multidisciplinario que incluya a un neurocirujano, otorrinolaringólogo, endocrinólogo y oftalmólogo. A continuación, se realiza una breve descripción de los adenomas hipofisarios con menor prevalencia.

Adenoma cortico tropo: Enfermedad de Cushing

El síndrome de Cushing comprende un amplio grupo de signos y síntomas producidos por un aumento sostenido e inapropiado de niveles de glucocorticoides circulantes (Lonser et al., 2017). Puede clasificarse en causas

dependientes e independientes de corticotropina (ACTH). Las causas dependientes constituyen el 80% de los casos, de las cuales el 80% son originadas por adenomas de la hipófisis, constituyendo una enfermedad de Cushing, y el 20% restante secundario a focos ectópicos de secreción, comúnmente producidos por carcinomas de células pequeñas del pulmón y tumores carcinoides bronquiales (Newel et al., 2006).

Alteraciones endocrinológicas:

En condiciones fisiológicas el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal se regula por el ciclo circadiano y el estrés biofísico y mental (Lonser et al.,2017, Newel et al., 2006). La hormona liberadora de corticotropina (CRH) producida en los núcleos paraventriculares del hipotálamo, viaja por el sistema porta hipotálamo-hipofisario para estimular las células corticotropas en la adenohipófisis, favoreciendo la expresión del gen de la proopiomelanocortina (POMC) una pre-hormona que da origen a la producción de ACTH. Ésta viajará por la circulación sistémica e inducirá la liberación de glucocorticoides por parte de las glándulas suprarrenales. El principal es el cortisol, que ejerce una retroalimentación negativa a nivel hipotálamo-hipofisario. En la enfermedad de Cushing, se pierden los mecanismos regulatorios y se produce una secreción constante de ACTH por parte de la hipófisis, llevando a la hipercortisolemia que causa las manifestaciones clínicas hipofisario (Lonser et al.,2017; Newel et al., 2006; Raffi et al., 2003)

Manifestaciones clínicas:

El diagnóstico de síndrome de Cushing puede ser bastante evidente a simple vista si se presenta de forma avanzada, provocando el cuadro característico de la enfermedad consistente en obesidad, plétora facial, facies en luna llena, joroba de búfalo y estrías violáceas en piel (Lonser et al.,2017; Nieman et al.,2008). Sin embargo, el paciente puede presentar un cuadro clínico variado con: aumento de peso, disminución de la libido, alteraciones en ciclos menstruales, hipertensión arterial, hirsutismo, alteraciones emocionales como depresión, fatiga, intolerancia a la glucosa y osteopenia (Newel et al., 2006). Muchos de estos signos y síntomas son compartidos con enfermedades de alta prevalencia en la población general como diabetes mellitus, obesidad, síndrome de ovario poliquístico, lo que hace del diagnóstico temprano de esta patología un reto (Nieman et al.,2018). Se han reportado signos, que, sin ser

patognomónicos, tienen mayor poder discriminatorio, como son las estrías violáceas, adelgazamiento de la piel, plétora facial, debilidad muscular proximal, púrpura sin trauma previo evidente y osteoporosis no explicada (Ross and Linch, 1982). En niños la presentación clínica difiere, con predominio de obesidad y disminución del crecimiento linear (Newel et al., 2006; Nieman et al., 2008).

Paraclínicos:

Las pruebas recomendadas para el diagnóstico de hipercortisolemia son:

- La cuantificación de cortisol libre en orina de 24 horas, la cual logra una medición directa de los niveles de cortisol séricos libres. Una sola medición tiene un bajo valor predictivo por lo que se recomiendan al menos 2 mediciones
- El test de supresión con dexametasona a bajas dosis para el cual se proponen dos esquemas, el test de supresión nocturna para el cual se administra 1 mg de dexametasona a las 23:00 y se mide la concentración de cortisol sérica al día siguiente a las 8:00; y el test de supresión en 48 horas en el cual se administra dexametasona a dosis de 0.5 mg cada 6 horas por 3 días a las 9:00, 15:00, 21:00 y 3:00 con medición de niveles séricos de cortisol al inicio y final del test. Una medición mayor a 50 nmol/L en ambos test nos habla de una retroalimentación negativa inadecuada.
- Medición de cortisol en saliva en noche: busca medir los niveles libres de cortisol en el momento nadir de su secreción, su principal ventaja es la facilidad de la toma, lo que permite tomas de muestras ambulatoriamente (Lonser et al., 2017; Newel et al., 2006).

Cada una de estas pruebas de tamizaje para hipercortisolemia refleja diferentes anomalías en la regulación de los niveles séricos de cortisol evidente en síndrome de Cushing, representando pruebas complementarias, las cuales se espera que mantengan resultados concordantes entre sí. Por lo tanto, se recomienda que se realicen al menos dos pruebas para definir hipercortisolemia en un paciente (Nieman et al., 2018). Una vez realizado el diagnóstico de síndrome de Cushing es necesario definir si es dependiente o independiente de ACTH con niveles séricos de éste (Lonser et al., 2017). Niveles inapropiadamente elevados por encima de 10pg/ml habla de una posible cortisolemia dependiente de ACTH (Lonser et al., 2017; Raffi et al., 2003). El paso siguiente es determinar si la causa es un adenoma hipofisario o una masa

ectópica extra cerebral. Para esto han sido descritas varias pruebas adicionales a la imagen por resonancia magnética, en las que no se evidencian las lesiones en un 40-60% (Newel et al., 2006):

- Test de supresión con altas dosis de dexametasona: 2 mg administrados cada 6 horas por 48 horas, o única dosis de 8 mg hasta 80% de los pacientes con adenoma hipofisario van a mostrar supresión de los niveles de cortisol, disminuyendo en más de un 50% respecto a los basales.
- Test de CRH: Se administra bolo iv de 1 µg/kg o comúnmente 100 µg. Los aumentos de ACTH de 50% y de cortisol de 20% a los 90 minutos, muestran una sensibilidad del 86% para adenomas hipofisarios.
- Toma de muestra en senos petrosos inferiores con la colocación de catéteres venosos bilateralmente y se miden los niveles de ACTH antes y después de la administración de CRH. Tiene una alta precisión diagnóstica para dependencia de ACTH en resultados con una razón de central: periferia >2:1 o 3:1. Sin embargo, dado que es un test invasivo, tiene riesgo de complicaciones como infarto venoso del tallo cerebral (Nieman et al.,2018; Newel et al., 2006; Newell et al.,1998; Oldfield et al.,1991).

Manejo:

El manejo busca eliminar la causa primaria, logrando la remisión endocrinológica y la eliminación de signos y síntomas asociados, así como el control de comorbilidades y la mejoría de la calidad de vida de los pacientes (Nieman et al.,2015). La primera línea de manejo es la resección quirúrgica de la lesión (Nieman et al.,2015; Biller et al.,2008). Se han identificado factores determinantes de éxito en los procedimientos quirúrgicos, entre estos: la evidencia de un adenoma en la RMN prequirúrgica, la ausencia de invasión de la duramadre por el adenoma, y el tamaño mayor a 3mm que se asocia con el recubrimiento por una pseudocápsula que facilita la resección selectiva de la lesión (Jagannathan et al.,2009).

Adenomas hipofisarios secretores no funcionantes:

Los adenomas hipofisarios secretores no funcionantes (AHNF) definen un grupo de tumores caracterizados por ser escasamente secretores, más que completamente no secretores. Múltiples estudios han demostrado que gran parte de este grupo de tumores, sintetizan y secretan hormonas glicoproteicas

(entre estas LH y FSH) y sus subunidades α y β las cuales suelen ser biológicamente inactivas (Black et al.,1987; Harris et al., 1998). Estos tumores componen el 20-30% de los adenomas hipofisarios, con una incidencia de 3-5 casos nuevos por millón de habitantes al año (Lamberts and Nobels, 2002).

Manifestaciones clínicas:

Dado que la baja cantidad de hormona secretada no genera un cuadro clínico característico reconocible desde el punto de vista endocrinológico, la gran mayoría van a ser diagnosticados de forma incidental o por los síntomas neurológicos causados por la invasión o compresión de estructuras adyacentes de forma tardía (Gilsanz et al.,2006; Kovacs et al.,1996). Los síntomas producidos por hipopituitarismo son muy comunes, sobre todo en las lesiones de gran tamaño por la compresión del tallo hipofisario que provoca pérdida de estímulos hipotalámicos y por el reemplazo del tejido normal por tejido tumoral (Arafah, 1986).

Un estudio realizado en Brasil en el cual se estudió una cohorte de 104 pacientes con AHNF encontró que las manifestaciones clínicas más frecuentes en estos pacientes fueron el hipopituitarismo, la cefalea y los defectos neurooftalmológicos, hasta en 89% de los casos (Cury et al.,2009). Dentro de las alteraciones endocrinológicas más frecuentes, se encuentran la deficiencia de GH en 61-100% de los casos, el hipogonadismo en 36-96% de los pacientes, hipotiroidismo central en 8-81% y menos frecuente la insuficiencia adrenal central, e hiperprolactinemia por efecto de tallo (et al.,2008; Melmed et al.,2011). Es importante realizar una valoración completa del perfil hormonal, dado que el AHNF es un diagnóstico de exclusión (AlMaki et al.,2020; Losa et al.,2001).

Manejo:

El manejo de estas lesiones depende del tamaño tumoral y de su sintomatología (34). En microadenomas asintomáticos se encuentra indicado un manejo expectante, dada la baja tasa de crecimiento de estas lesiones (Iglesias et al.,2017). En macroadenomas con efecto compresivo el manejo de primera línea es quirúrgico. La resección transesfenoidal endoscópica presenta buenos resultados tanto a nivel visual, con mejoría del defecto campimétrico hasta en 60-80% de los casos (AlMaki et al.,2020; Ebersold et al.,1986; O'Sullivan et al.,2009), como a nivel endocrinológico, con normalización de la función tiroidea

en 57%, adrenal en 38% y gonadal en 32% de los casos (Arafah, 1986). Es importante reconocer que en muchos casos es imposible lograr una resección completa segura de la lesión. Se han reportado tasas de recurrencia de 24.4% y 51.5% a los 5 y 10 años respectivamente posterior al procedimiento quirúrgico (Arafah, 1986; O'Sullivan et al.,2009).

En el caso de pacientes sintomáticos con resección incompleta de la lesión o recurrencias posteriores a la cirugía, se puede considerar la re intervención o realización de radioterapia (Sheehan et al.,2009). Recientemente, se han realizado estudios evaluando la acción de los análogos de la somatostatina y los agonistas dopaminérgicos, que han mostrado un efecto en la prevención del crecimiento del tumor remanente, sin embargo, la evidencia es escasa (AlMaki et al.,2020). En el seguimiento post operatorio de estos pacientes se debe evaluar la función hormonal a las 6-8 semanas, y la realización de una imagen de control a los 3 meses (Gilsanz et al.,2006).

Adenoma tirotripo:

El adenoma tirotripo también conocido como el TSHoma es el adenoma hipofisario menos frecuente en la población general, constituyendo sólo el 2% de este grupo de tumores (Beck-Peccoz et al.,2006), con una incidencia que ronda los 0.15 casos por millón de habitantes al año (Onnestam et al.,2006). Aparece entre la 5ta y 6ta década de la vida, sin evidencia de una diferencia significativa entre sexos (Beck-Peccoz et al.,2006). A pesar de los avances logrados en las técnicas diagnósticas en los últimos años, esta patología se sigue diagnosticando tardíamente en estado de macroadenoma hasta en el 80-85% de los casos (Beck-Peccoz et al.,2009).

Alteraciones endocrinológicas:

Los adenomas tirotrupos generan una secreción autónoma la cual no responde a la contrarregulación negativa producida por los niveles de T3 y T4 a nivel hipofisario, de esta forma la TSH genera una estimulación constante sobre la glándula tiroides causando hipertiroidismo secundario, con niveles séricos elevados de T3 y T4, junto con niveles normales o elevados de TSH (Beck-Peccoz et al.,2009; Tjörnstrand and Nyström et al., 2017). Las manifestaciones clínicas suelen girar en torno a los signos y síntomas del hipertiroidismo, los cuales suelen ser leves y los síntomas por compresión de estructuras aledañas, los

cuales son el primer hallazgo en hasta un tercio de los casos (Gurnell et al.,2010). Hasta un 25% de los casos presentan co-secreción de hormonas dependientes del factor PIT-1, GH hasta en 17% de los casos y prolactina en un 8% (Yamada et al.,2014), lo que puede enmascarar los síntomas y retrasar el diagnóstico.

Paraclínicos:

El primer paso para el diagnóstico es la repetición de los exámenes de función tiroidea asegurándose de usar un método de dos pasos que elimine la interferencia de factores que puedan causar la sobreestimación de los niveles de T3 y T4. Adicionalmente se debe realizar la medición de función tiroidea en familiares de primer grado (Tjörnstrand and Nyström et al., 2017; Kolulouri et al., 2013). El principal diagnóstico diferencial de esta patología es el síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas, para diferenciarlos se utiliza la medición de marcadores de hipertiroidismo en los tejidos como el telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX), que al aumentar refleja un estado hipermetabólico en el hueso (Persani et al., 1997).

Posteriormente se realiza el test de TRH, en el cual se administran 200 µg endovenosos de TRH sin lograr un aumento mayor del 50% y/o un aumento mayor a 4IU/L de TSH. Este hallazgo se encuentra en 90% de los pacientes con TSH-oma. También se puede medir la subunidad alfa tras la administración de TSH, en la cual se logra un aumento de 100% de su concentración, y es positiva en 44% de los casos (Beck-Peccoz et al., 2013 Socin et al., 2015). En caso de resultados paraclínicos o imagenológicos incongruentes, se puede realizar un test de supresión de T3, para probar la secreción autónoma de TSH del adenoma (Tjörnstrand and Nyström et al., 2017).

Manejo:

Una vez establecido el diagnóstico, se recomienda realizar resección quirúrgica de la lesión como primera línea de manejo. El tratamiento prequirúrgico con análogos de la somatostatina podría ayudar en la disminución del tamaño tumoral y en la normalización de los niveles de TSH pre quirúrgicos (Fukuhara et al., 2015). De igual forma en casos de fallo terapéutico quirúrgico o en pacientes en los que la cirugía no sea una opción, el manejo con estos medicamentos es la elección (Beck-Peccoz et al., 2013). El factor que más se

asocia con la curación es el hallazgo post-estimulación con TRH de niveles suprimidos de TSH posterior a la administración de T3 (Losa et al., 1996).

Discusión

A pesar de su baja frecuencia es innegable la importancia clínica de estas patologías, fundamentado en el severo compromiso sobre la calidad de vida y funcionalidad de los pacientes, lo cual se ve exacerbado por el diagnóstico tardío que frecuentemente las complica. Es necesario un mayor conocimiento no solo a nivel de los servicios de Neurocirugía sino de la atención inicial al paciente que permita un mejor abordaje diagnóstico y adecuado manejo de esta neoplasia y sus complicaciones.

Referencias

AlMalki, M.H., Ahmad, M.M., Brema, I., AlDahmani, K.M., Pervez, N., Al-Dandan, S. et al I. 2020. Contemporary Management of Clinically Non-functioning Pituitary Adenomas: A Clinical Review. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes* Jun;13:117955142093292-1179551420932921. <https://doi.org/10.1177/1179551420932921>

Arafah, B.M. 1986. Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 62: 1173–1179. <https://doi.org/10.1210/jcem-62-6-1173>

Black PM, Hsu DW, Klibanski A, Kliman B, Jameson JL, Ridgway EC, Hedley-White ET, Zervas NT. 1987. Hormone production in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *J Neurosurg* 66: 244–250. <https://doi.org/10.3171/jns.1987.66.2.0244>

Beck-Peccoz, P., Brucker-Davis, F., Persani, L., Smallridge, R.C., Weintraub, B.D. 1996. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev.*;17:610–38. <https://doi.org/10.1210/edrv-17-6-610>

Beck-Peccoz, P., Persani, L., Mannavola, D., Campi, I. 2009. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*;23:597–606. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.05.006>

Beck-Peccoz, P., Lania, A., Beckers, A., Chatterjee, K., Wemeau, J. 2013. 2013 European Thyroid Association Guidelines for the Diagnosis and Treatment of

Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors. *European thyroid journal* Jun;2(2):76-82. <https://doi.org/10.1159/000351007>

Biller, B.M., Findling, J.W., Murad, M.H., Newell-Price J., Savage, M.O. et al. 1987. Treatment of adrenocorticotropindependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2454-2462, 2008. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2734>

Chaudhary, V., Bano, S. 2011. Imaging of the pituitary: Recent advances. *Indian journal of endocrinology and metabolism* Sep;15 Suppl 3(7):S216-S223. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.84871>

Cury, M. Fernandes, J.C., Machado, H.R., Elias, L.L., Moreira, A.C., Castro. M. 2009. Non-functioning pituitary adenomas: clinical feature, laboratorial and imaging assessment, therapeutic management and outcome. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia* Feb;53(1):31-39. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302009000100006>

Daly, A.F., Burlacu, M.C., Livadariu E., Et al .2007. The Epidemiology and Management of Pituitary Incidentalomas. *Hormone research in paediatrics*, 68(5), pp. 195-198. . <https://doi.org/10.1159/000110624>

Dworakowska, D., Grossman, A. B. 2009. The pathophysiology of pituitary adenomas. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism* ;23(5):525-541. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.05.004>

Ebersold, M.J., Quast, L.M., Laws, E.R., Scheithauer, B., Randall, R.V. 1986. Long-term results in transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas. *J Neurosurg.*;64:713-9. <https://doi.org/10.3171/jns.1986.64.5.0713>

Elster, A. D.1993. Imaging of the sella: Anatomy and pathology. *Semin Ultrasound CT MR.* 1993;14:182-94. [https://doi.org/10.1016/s0887-2171\(05\)80079-4](https://doi.org/10.1016/s0887-2171(05)80079-4)

Evanson, J. 2019. Radiology of the Pituitary. *Encyclopedia of Endocrine Diseases, Second Edition.* Second Edition ed.: Elsevier Inc. p. 339-348.

Fukuhara, N., Horiguchi, K., Nishioka, H. et al. 2015. Short-term preoperative octreotide treatment for TSH-secreting pituitary adenoma. *Endocr J* 62:21–27. [https://doi.org/ 10.1507/endocrj.EJ14-0118](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ14-0118)

Gao,R., Isoda, H., Tanaka, T., Inagawa, S., Takeda, H., Takehara, Y., et al. 2001. Dynamic gadolinium enhanced MR imaging of pituitary adenomas: Usefulness of sequential sagittal and coronal plane images. *Eur J Radiol.*;39:139–46. [https://doi.org/ 10.1016/s0720-048x\(01\)00354-0](https://doi.org/10.1016/s0720-048x(01)00354-0)

Gilsanz, A., Moreno, B., Obiols, G., Zugasti, A., Català, M., Lucas, T. et al. 2006. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de los tumores hipofisarios no funcionantes y gonadotropinomas. *Endocrinología y nutrición*;53(1):13-18. [https://doi.org/ 10.1016/S1575-0922\(06\)71060-9](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(06)71060-9)

Gittleman, H., Ostrom, Q.T., Farah. P.D., et al. 2014. Descriptive epidemiology of pituitary tumors in the United States, 2004–2009. *Journal of neurosurgery*, 121(3), pp. 527-535. . [https://doi.org/ 10.3171/2014.5.JNS131819](https://doi.org/10.3171/2014.5.JNS131819)

Gurnell, M., Visser, T.J., Beck-Peccoz, P., Chatterjee, V.K.K. 2010. Resistance to thyroid hormone; in Jameson LJ, DeGroot LJ (eds): *Endocrinology, Adult and Pediatric*, ed 6. Philadelphia, Saunders Elsevier., vol II, pp 1745–1759

Halperin,R. Camara, R., Garcia, M., Ollero, D. 2012. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia. *Endocrinología y nutrición (English ed.)*;60(6):308-319. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.11.005>

Harris, P.E. 1988 Biochemical markers for clinically non-functioning pituitary tumours. *Clin Endocrinol*;49:163-4. [https://doi.org/ 10.1046/j.1365-2265.1998.00539.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00539.x)

Ho K, Fleseriu M, Kaiser U, Salvatori R, Brue T. Lopes, MB, et al. 2021. Pituitary Neoplasm Nomenclature Workshop: Does Adenoma Stand the Test of Time? *Journal of the Endocrine Society* Mar 1,;5(3). . [https://doi.org/ 10.1210/jendso/bvaa205](https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa205)

Iglesias, P., Arcano, K., Triviño, V. et al. 2017. Prevalence, clinical features, and natural history of incidental clinically non-functioning pituitary adenomas. *Horm Metab Res*;49:654-659. <https://doi.org/10.1055/s-0043-115645>

Jagannathan, J., Smith, R., DeVroom, H.L., Vortmeyer, A.O., Stratakis, C.A., Nieman, L.K. et al. 2009. Outcome of using the histological pseudocapsule as a surgical capsule in Cushing disease. *J Neurosurg* 111:531-539. <https://doi.org/10.3171/2008.8.JNS08339>

Katznelson, L., Laws, E.R., Melmed, S., Molitch, M.E., Murad, M.H., Utz, A., et al. 2014. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* Nov;99(11):3933-3951. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>

Koulouri, O., Moran, C., Halsall, D., Chatterjee, K., Gurnell, M. 2013. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 27:745-762. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.10.003>

Kovacs, K., Scheithauer, B.W., Horvath, E., Lloyd, R.V. et al. 1996. The World Health Organization classification of adenohypophysial neoplasms. A proposed five-tier scheme. *Cancer*;78:502-10. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960801\)78:3<502::AID-CNCR18>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960801)78:3<502::AID-CNCR18>3.0.CO;2-2)

Lamberts, S.W.J., Nobels, F.R. 2002 Clinically nonfunctioning pituitary tumours and gonadotrophinomas. En: Wass JA, Shalet SM, editores. *Oxford textbook of endocrinology and diabetes*. Oxford: Oxford University Press. p. 192-8.

Lonser, R.R., Nieman L., Oldfield, E.H. 2017. Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management. *Journal of neurosurgery* Feb;126(2):404-417 <https://doi.org/10.3171/2016.1.JNS152119>

Lopes, M.B.S. 2017. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol* Oct;134(4):521-535. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1769-8>

Losa, M., Giovanelli, M., Persani, L., Faglia, G., Beck-Peccoz, P. 1996. Criteria of cure and follow-up of central hyperthyroidism due to thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3086-3090. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.8.8768879>

Losa, M., Mortini, P., Barzaghi, R., Franzin, A., Giovanelli, M. 2001. Endocrine inactive and gonadotroph adenomas: diagnosis and management. *J Neurooncol Sep*;54(2):167-177. <https://doi.org/10.1023/a:1012965617685>

Melmed S., Casanueva, F.F., Hoffman, A.R., Kleinberg, D.L., Montori, V.M., Schlechte, J.A. et al. 2011. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The journal of clinical endocrinology and metabolism Feb*;96(2):273-288 <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>

Melmed, S. 2020. Pituitary-Tumor Endocrinopathies. *The New England journal of medicine Mar 5*;382(10):937-950. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810772>

Newell-Price, J., Trainer, P., Besser, M., Grossman, A. 1998. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudoCushing's states. *Endocr Rev*; 19: 647-72. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.5.0346>

Newell-Price J. , Bertagna, X., Grossman, A.B., Nieman, L.K. 2006. Cushing's syndrome. *The Lancet (British edition)*;367(9522):1605-1617. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61375-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61375-1).

Nieman, L.K., Biller, B.M.K., Findling, J.W., Newell-Price, J., Savage, M.O., Stewart, P.M., et al. 2008. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The journal of clinical endocrinology and metabolism May*;93(5):1526-1540. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0125>

Nieman, L.K., Biller, B.M.K., Findling, J.W., Murad, M.H., Newell-Price, J., Savage, M.O. et al. 2015. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The journal of clinical endocrinology and metabolism Aug*;100(8):2807-2831. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1818>

Nieman, L.K. 2018 .Recent Updates on the Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome. *Endocrinology and metabolism (Seoul) Jun*;33(2):139-146. <https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.2.139>

Oldfield, E.H., Doppman, J.L., Nieman, L.K. et al.1991. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis

of Cushing's syndrome. *N Engl J Med*; 325: 897–905. <https://doi.org/10.1056/NEJM199109263251301>

Onnestam, L., Berinder, K., Burman, P., Dahlqvist, P., Engstrom, B.E., Wahlberg, J., Nystrom, H.F. 2013. National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 98 626–635. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3362>

O'Sullivan, E.P., Woods, C., Glynn, N., et al. 2009. The natural history of surgically treated but radiotherapy-naive nonfunctioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol*;71:709-714. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03583.x>

Persani, L., Preziati, D., Matthews, C.H., Sartorio, A., Chatterjee, V.K., Beck-Peccoz, P. 1997. Serum levels of carboxyterminal crosslinked telopeptide of type I collagen (ICTP) in the differential diagnosis of the syndromes of inappropriate secretion of TSH. *Clinical Endocrinology* 47 207–214. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.2351057.x>

Pickett, CA. 2003. Diagnosis and management of pituitary tumors: recent advances. *Primary care* ;30(4):765-789. [https://doi.org/10.1016/s0095-4543\(03\)00094-0](https://doi.org/10.1016/s0095-4543(03)00094-0).

Raffi, ML., De Keyzer, Y., Bertagna, X. 2003. Proopiomelanocortin, a polypeptide precursor with multiple functions: from physiology to pathological conditions. *Eur J Endocrinol*; 149: 79–90. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490079>

Reimondo, G., Paccotti, P., Minetto, M. et al. 2003. The corticotrophin-releasing hormone test is the most reliable noninvasive method to differentiate pituitary from ectopic ACTH secretion in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 58: 718–24. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01776.x>

Ross, E.J., Linch, D.C. 1982. Cushing's syndrome—killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet* 2:646 – 649. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(82\)92749-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(82)92749-0)

Sheehan, J., Lee, C.C., Bodach, M.E., et al. 2016. Congress of neurological surgeon's systematic review and evidence-based guideline for the management

of patients with residual or recurrent nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery*;79:E539-E540. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001385>

Socin, H.V., Chanson, P., Delemer, B., Tabarin, A., Rohmer, V., Mockel, J., Stevenaert, A., Beckers, A. 2003. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *European Journal of Endocrinology* 148 433–442. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480433>

Tjörnstrand, A., Nyström, H.F. 2017. Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. *European journal of endocrinology* ;177(4):R183. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-1029>

Yamada, S., Fukuhara, N., Horiguchi, K., Yamaguchi-Okada, M., Nishioka, H., Takeshita, A., Takeuchi, Y., Ito, J., Inoshita, N. 2014. Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single-center study of 90 cases. *Journal of Neurosurgery* 121 1462–1473. <https://doi.org/10.3171/2014.7.JNS1471>