

Título: TUMORES HIPOFISARIOS

Autores:

Dr. Nedel Valdés Lorenzo

Especialista de 2º Grado en Endocrinología. Profesor Auxiliar.

Dr. Boris Luis Torres Cuevas.

Especialista de 2º Grado en Imagenología. Profesor Auxiliar.

DrC. Omar López Arbolaez.

Especialista de 2º Grado en Neurocirugía. Profesor Titular.

Servicio de Endocrinología

Email: endoc@hha.sld.cu

Introducción

Los adenomas hipofisarios son lesiones tumorales generalmente benignas que se localizan y proceden de la hipófisis y representan entre el 9 y el 12% de todos los tumores cerebrales primarios, lo que los convierte en el tercer tumor cerebral primario más común en adultos después de los meningiomas y los gliomas. Si bien aún no hay disponibles estadísticas exactas sobre estos tumores se estima que entre el 8 y el 25% de la población general podría tener al menos un microadenoma hipofisario.

La mayoría de estos tumores se clasifican como no funcionantes, pues no provocan cantidades excesivas de una o varias hormonas. Los tumores hipofisarios funcionantes ocasionan enfermedades específicas como la acromegalia, la enfermedad de Cushing y los prolactinomas, con menor frecuencia se diagnostican tumores secretores de TSH, FSH y LH.

Objetivos

1. Definir criterios clínicos diagnósticos de cada tipo de tumor hipofisario.
2. Definir criterios bioquímicos, imagenológicos y pruebas dinámicas que permitan confirmar los diagnósticos clínicos planteados.
3. Definir la terapéutica adecuada para cada tipo de tumor hipofisario.
4. Definir la conducta en el seguimiento evolutivo de los pacientes.

Desarrollo

Criterios diagnósticos

Se fundamentan en el cuadro clínico y los estudios imagenológicos y de laboratorio. Es común en todos los adenomas hipofisarios la presencia de síntomas originados por la compresión y desplazamiento de estructuras vecinas, como la cefalea y los trastornos visuales que afectan el campo visual. Los síntomas endocrinos dependen de que el tumor sea secretor o no y son específicos para cada tipo de adenoma.

Según el tamaño pueden ser *macroadenomas* si su tamaño es superior o igual a 10 mm y *microadenomas* si miden menos de 10 mm.

Según su función pueden ser:

- **No secretores**

- Adenoma hipofisario no funcionante: por lo general estos pacientes no muestran muchos síntomas, solo la cefalea que se puede manifestar con cualquier intensidad y con cualquier localización y este es el síntoma más frecuente y a veces el único. En ocasiones los pacientes pueden presentar galactorrea, trastornos menstruales en el caso de la mujer (amenorrea u oligomenorrea) e infertilidad. Solo se diferencian de los prolactinomas por las cifras de prolactina que son inferiores a los 3 200 Uds, aunque las cifras pueden ser elevadas, pero sin sobrepasar esta cifra.

Los estudios van dirigidos a descartar la presencia de un tumor que sea secretor de alguna hormona o sea poco secretor y por lo tanto se orientarán según la clínica y pueden ser T3, T4, TSH, cortisol plasmático, PTG con GH, FSH, LH y prolactina. Solo la prolactina puede resultar ligeramente elevada, pero nunca con valores mayores que 3200 mu/L (valores de 20-100 ng/mL o 650-3200 mu/L).

– **Secretores**

- De hormona del crecimiento (GH).
 - Acromegalia: la sospecha clínica se fundamentará en manifestaciones clínicas cráneo faciales, el crecimiento acral, engrosamiento de partes blandas, visceromegalia, macroglosia, hipertensión arterial, tolerancia alterada a los glúcidos (o diabetes mellitus) y engrosamiento de la voz (cavernosa).
 - Gigantismo: la causa es la misma que en la acromegalia, un adenoma hipofisario secretor de hormona del crecimiento, ra-

ramente es de causa hipotalámica o por un tumor ectópico. Se presenta en la etapa prepuberal y su rasgo clínico determinante es la alta talla.

- **De ACTH.**

- Enfermedad de Cushing: la hipertensión arterial, obesidad con distribución centripeta de la grasa, fascie de luna llena, hirsutismo, rubicundez, estrías vinosas en abdomen, brazos y piernas, hiperglucemia o diabetes mellitus sintomática o no y por lo general de difícil control, giba, dolores articulares y fracturas óseas espontáneas más la astenia y debilidad muscular, son hallazgos que permiten sospechar el diagnóstico de la enfermedad.

- **De prolactina.**

- Prolactinoma: la presencia de galactorrea, amenorrea u oligoamenorrea, infertilidad, cefaleas, disminución de la libido con disfunción sexual femenina en la mujer e impotencia en el hombre y trastornos visuales (reducción concéntrica de los campos visuales, cuadrantanopsia, hemianopsia) cuando se trata de un macroprolactinoma; conjuntamente con valores elevados de prolactina (mayores de 3200 mu/L) permiten la realización del diagnóstico.

- Otros tumores hipofisarios: su hallazgo es poco frecuente y son en particular los tumores secretores de TSH que cursan con un hipertiroidismo secundario, los tumores secretores de gonadotropinas, los oncocitomas y los tumores metastásicos.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS BÁSICAS O CONFIRMATORIAS O AMBAS.

A todos los pacientes con sospecha de tumor hipofisario:

- Radiografía simple de cráneo o selectiva de silla turca o ambas, que muestran aumento de los diámetros selares o signos indirectos de presencia del tumor.
- Para tumores mayores de 10 mm, tomografía computarizada contrastada o, en su defecto, resonancia magnética nuclear de cráneo contrastada con gadolinio que demuestre la presencia del tumor y extensión del mismo.
- Estudios de campimetría y pericampimetría, útiles para conocer afectación visual en el estudio de los macroadenomas hipofisarios (amaurosis, visión tubular, hemianopsia, cuadrantanopsia o reducción concéntrica de los campos visuales).

Acromegalia

- Prueba de tolerancia oral a la glucosa de 2 h. Se determina glucemia y hormona del crecimiento. Muestra por lo general valores de glucemia elevados y hormona del crecimiento que no se inhibe a la segunda con valores superiores a 1 o 2 ng/mL según el método sensor que se utilice.

- Hormona del crecimiento basal (al menos dos determinaciones) cuando por alguna razón no sea aconsejable realizar la prueba anterior. Valores elevados se encuentran en la enfermedad.
- Determinación de IGF-1: un valor elevado sugiere secreción excesiva de GH. Valores de referencia: mujeres 0,45-2,2 U/mL y hombres 0,34-1,9 U/mL (1 U/mL = 152 µg/mL).

Enfermedad de Cushing

Estudios para confirmar hipercortisolismo endógeno:

- Dosificación de cortisol plasmático.
- Determinación del ritmo circadiano. Valores normales de cortisol:
 - 08:00 horas: 200-650 nmol/L .
 - 23:00 horas: < 138 nmol/L , excluye hipercortisolismo.
> 200 nmol/L confirma el hipercortisolismo.
- Prueba de inhibición rápida con 1 mg de dexametasona:
 - Se administra 1 mg de dexametasona a las 11:00 p.m. por vía oral.
 - Al siguiente día se dosifica cortisol a las 8:00 a.m. Una respuesta normal (por debajo de 140 nmol/L), prácticamente descarta el síndrome de Cushing. Los falsos positivos pueden verse con cierta frecuencia en presencia de obesidad, depresión, alcoholismo, enfermedad aguda o tratamiento con anticonvulsivos o estrógenos.
- Prueba de inhibición con 2 mg de dexametasona, Se administran 2 mg de dexametasona por dos días y luego se toma muestra de cortisol plasmático en

ayunas. Por lo general en la enfermedad no se inhibe con 2 mg (por debajo de 140 nmol/L).

– Dosificación de cortisol urinario: niveles mayores de 552 mmol/24 h (200 mg/24 h) es confirmatorio para el diagnóstico de hipercortisolismo.

Estudios para confirmar la Enfermedad de Cushing:

– Dosificación de ACTH en plasma: en pacientes con enfermedad de Cushing los valores en plasma de ACTH son elevados (rango normal hasta 60 mg/mL).

- Prueba de inhibición con 8 mg de dexametasona, Se administran 8 mg de dexametasona por dos días y luego se toma muestra de cortisol plasmático en ayunas. Por lo general la enfermedad se inhibe con 8 mg (por debajo de 50% del valor basal del cortisol).

- Prueba de estimulación con hormona hipotalámica liberadora de corticotropina: en los enfermos con enfermedad de Cushing se incrementan los niveles de ACTH, entre 15 y 30 min postestímulo, al menos 35 % por encima del valor basal.

Prolactinomas

Determinación de prolactina, por lo general niveles superiores a los 100 ng/mL (3 200 mu/L) sugieren el diagnóstico de prolactinoma, valor normal < 20 ng/mL (650 mu/L).

Otros tumores hipofisarios

En estos casos el diagnóstico se hace por los niveles elevados de TSH o FSH y LH. Los tumores oncócitos y metastásicos son extraordinariamente poco

frecuentes y su diagnóstico se realiza al ocurrir un crecimiento rápido de la lesión y su confirmación, solo con la exéresis quirúrgica del tumor o al confirmarse la presencia de una lesión primitiva en otra localización.

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

Acromegalia

- La primera opción terapéutica en la actualidad es la cirugía transesfenoidal o transcraneal, según criterio neuroquirúrgico (ver Protocolo de Neurocirugía en Unidad Funcional de Tumores).
- De confirmarse recidiva de la enfermedad se valora la necesidad o no de nueva cirugía hipofisaria o se trata al paciente con octreotide (10-20-30 mg) o lanreotide (60-90-120mg). Se recomienda iniciar el tratamiento administrando 20 mg de octreotide, vía IM o 90 mg de lanreotide cada 28 días durante 3 meses. El posterior ajuste de dosis debe basarse en las concentraciones séricas de la hormona de crecimiento (GH) y del factor de crecimiento tipo I (IGF I), así como en los síntomas. La mayor desventaja es el alto costo (más de 900,00euros cada vial) y que debe administrarse hasta que se normalicen los niveles de GH y que desaparezca el tumor, lo que puede significar muchos años o incluso de por vida. Se debe tener la precaución de no administrar a pacientes con litiasis vesicular ya que el 15-30 % de los pacientes tratados, se ha descrito la formación de cálculos biliares. La incidencia en la población general (de 40 a 60 años de edad) es de 5-20 %.

- Si no es posible la opción previa o simultáneamente con ella puede utilizarse cobaltoterapia, convencional o con un acelerador lineal de partículas, rayos alfa o protones.

Enfermedad de Cushing

- Una vez establecido el diagnóstico se elige como primera opción terapéutica la cirugía transesfenoidal o transcraneal, según criterio neuroquirúrgico (ver protocolo de Neurocirugía).
- De confirmarse recidiva de la enfermedad se valora la necesidad o no de nueva cirugía hipofisaria o se trata al paciente con tratamiento radiante.
- De no mejorar se realiza suprarrenalectomía bilateral en dos tiempos.

Prolactinomas

- Tratamiento de elección en la actualidad: cabergolina (Dostinex, tab. 0,5-1-2 mg): Dosis de 0,5 a 1 y 2 mg a administrar 1 o 2 veces por semana, vía oral. Se debe mantener hasta que se normalicen los niveles de prolactina y desaparezca el tumor.
- Como segunda opción, cuando no se dispone de cabergolina y se trata de un microprolactinoma se utiliza mesilato de bromocriptina (tab. 2,5 mg). Dosis de 2,5 a 5 mg diarios, por vía oral, aunque pueden utilizarse dosis mayores, por lo general son mal toleradas provocando náuseas, vómitos e hipotensión ortostática.

- En los macroprolactinomas que recidivan o no responden al tratamiento médico (6 meses al menos tomando cabergolina sin apreciarse reducción significativa de la prolactina y del tumor) o cuando no se pudo disponer de la cabergolina lo recomendado es cirugía transesfenoidal o transcraneal, según criterio neuroquirúrgico (ver protocolo de Neurocirugía).
- Si existe recidiva puede utilizarse cobaltoterapia convencional o con un acelerador lineal de partículas, rayos alfa o protones.
- En presencia de macroprolactinomas resistentes a los agonistas dopaminérgicos se puede utilizar el temozolomide 200 mg/m² administrado diario por 5 días y en ciclos de 28 días.

Adenoma hipofisario no funcionante

- Solo se indica bromocriptina si el paciente padece de galactorrea o infertilidad, o ambos, con o sin niveles elevados de prolactina.
- El proceder quirúrgico solo se indica en los macroadenomas (ver protocolo de Neurocirugía).
- Si recidiva del tumor se valora la necesidad o no de nueva cirugía hipofisaria o se trata al paciente con cobaltoterapia convencional o con un acelerador lineal de partículas, rayos alfa o protones.

Otros tumores hipofisarios

- Se define el abordaje quirúrgico y la preparación previa al acto quirúrgico en colaboración con los neurocirujanos, según la localización y extensión del tumor (ver protocolo de Neurocirugía).
- Si recidiva la enfermedad se valora la necesidad o no de nueva cirugía hipofisaria o se trata al paciente con cobaltoterapia convencional o con técnicas modernas que utilizan un acelerador lineal de partículas rayos alfa o protones.

Seguimiento

Al ser intervenidos quirúrgicamente los pacientes se consultan inicialmente a la semana, ajustándose el tratamiento sustitutivo hormonal, según clínica y complementarios (T3, T4, TSH, cortisol, testosterona, FSH, LH y prolactina), en el caso específico de los pacientes acromegálicos se realiza, además, PTG con GH; luego el seguimiento se realiza de forma mensual hasta el año, en cuyo momento se realiza resonancia magnética nuclear o tomografía axial computarizada de silla turca, para conocer si existe recidiva tumoral o no. Si no existe recidiva tumoral las consultas son semestrales con estudios hormonales incluidos y los estudios imagenológicos se realizan cada 2-3 años.

Si existe recidiva se procede según lo estipulado en el acápite de recomendaciones terapéuticas.

Los pacientes con tratamiento farmacológico tienen un seguimiento trimestral con estudios hormonales acorde a su enfermedad (ver pruebas diagnósticas de cada tumor), luego, si es evidente la mejoría el seguimiento, es semestral y si evo-

lutivamente el tumor desaparece y normaliza los estudios hormonales las consultas son anuales. Independientemente de que el tumor haya desaparecido o no, se realizan estudios imagenológicos cada 2-3 años.

INDICADORES

<u>Indicadores de estructura</u>		<u>Estándar</u>
Recursos humanos	% de disponibilidad del personal (endocrinólogo y personal con entrenamiento para aplicar el PA)	> 95%
Recursos materiales	% del instrumental y equipos médicos según PA	> 95%
	% de los medicamentos expuestos en el PA	> 95%
	% de los recursos para aplicación de investigaciones	> 95%
Recursos organizativos	% de disponibilidad del diseño organizativo para aplicar el PA	>95%
	% de planillas para la recogida de datos	100%
	% de planillas introducidas en la base de datos	100%
<u>Indicadores de procesos</u>		<u>Estándar</u>
% de controles trimestrales de la historia clínica de cada paciente con resultados excelentes		≥ 90%
% de controles trimestrales en sala y consulta externa: prescripción médica y cumplimiento de enfermería, con resultados adecuados		≥ 95%
<u>Indicadores de resultados</u>		<u>Estándar</u>
% de pacientes con recidiva tumoral		≤ 90%

<u>% de pacientes con crecimiento de la silla turca, sin aracnoide</u>	<u>≤90%</u>
<u>% de pacientes con empeoramiento de afecciones pericampimétricas</u>	<u>< 10%</u> <u><10%</u>
<u>% de control obtenido en pacientes con diabetes insípida</u>	<u>> 90%</u> <u>≥90%</u>
<u>% de pacientes que fallecen</u>	
<u>% de tasa de fallecidos anual</u>	<u>< 55%</u>

Bibliografía

Becker, P. (2013). Tratamiento médico de los tumores hipofisarios. Revista Médica Clínica Las Condes, 24(5): 742-747.

Colao, A., Petersen, S. Newell-Price, J. (2012). A 12 month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. N Engl J Med, 366(10), pp. 914-924.

Dal, J., Lundby Hoyer, K., Pedersen, S. B. (2016). Growth Hormone and Insulin Signaling in Acromegaly: Impact of Surgery versus Somatostatin Analog Treatment. J Clin Endocrinol Metab, 28, pp.180-181

Diez, J. J., Iglesias, P. (2013). Optimización del tratamiento médico de la acromegalia. Medicina Clínica, 140(8), pp. 360-365.

Dworakowska, D., et al. (2012). Temozolomide in the management of dopamine agonist-resistant prolactinomas. Clinical Endocrinology, 76(6), pp. 877-886.

Gueorguiev, M., Grossman, A. B. (2011). Pituitary tumors in 2010: a new therapeutic era for pituitary tumors. Nat Rev Endocrinol, 7(2), pp. 71-73.

Halperin Rabinovich, I., Cámara Gómez, R., García Mouriz, M., García-Agulló, D. O. (2013). Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia. *Endocrinología y Nutrición*, 60(6), pp. 308-319.

Lania, A., Beck-Peccoz, P. (2012). Pituitary incidentalomas. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 26(4), pp. 395-403.

Lleva, R. R., Inzucchi, S. E. (2011). Diagnosis and management of pituitary adenomas. *Curr Opin Oncol*, 23(1), pp. 53-60.

Melgar, V., et al. (2016). Diagnóstico y tratamiento actual de la hiperprolactinemia. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 54(1), pp. 111-121.

Mercado, M., Sosa-Erosa, E. (2013). Ketoconazol en el tratamiento de la enfermedad de Cushing. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 21(4), pp. 164-170.

Obiols Alfonso, G., Biagetti Biagetti, B., Chacón Oreja, A. & Rodríguez, J. S., (2014). La enfermedad de Cushing en 2012. *Endocrinol Nutr*, 61(2), pp. 93-99.

Salazar-López-Ortiz, C. G., et al. (2014). Guía de práctica clínica para el. *Ginecol Obstet Mex*, 82, pp. 123-142.

Xekouki, P. (2010). Anterior pituitary adenomas: inherited syndromes, novel genes and molecular pathways. *Expert Rev Endocrinol metab*, 5(5), pp. 697-709.