

Incidentalomas o no incidentalomas: ¿cuál es la relevancia de los adenomas hipofisarios en el adulto?

Patricia Fainstein-Day[®]

Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

Introducción: desde el punto de vista anatómico, los adenomas hipofisarios (AH) se observan en el 10% de la población. Son en su mayoría pequeños y no funcionantes. La mayoría de los incidentalomas descubiertos en estudios de imágenes con alta resolución pedidos en situaciones clínicas frecuentes, como el traumatismo craneoencefálico, el accidente cerebrovascular y las demencias, corresponden a AH indolentes. Nos preguntamos cuál es la relevancia clínica de los adenomas hipofisarios.

Desarrollo: los AH clínicamente relevantes son tumores en su mayoría benignos que conllevan, en diferentes proporciones, aumento en la morbilidad y/o mortalidad de los pacientes por mecanismos relacionados con la hipersecreción hormonal, la insuficiencia hormonal y/o los efectos de masa ocupante. La prevalencia de los AH clínicamente relevantes es mayor de la que se suponía hace 20 años. Afecta aproximadamente a 1/1000 habitantes. Los más prevalentes son los prolactinomas y los adenomas no funcionantes. La acromegalia, la enfermedad de Cushing y los tumores agresivos se traducen en pacientes complejos con mayor morbimortalidad. El diagnóstico temprano y el tratamiento multimodal proveen una razonable mejoría de la supervivencia. El estudio epidemiológico de los AH clínicamente relevantes es importante para la estimación del impacto en los sistemas de salud.

Conclusiones: los estudios por imágenes de mejor resolución continuarán señalando incidentalomas hipofisarios. Una evaluación cuidadosa de los pacientes podrá identificar aquellos AH clínicamente relevantes.

Palabras clave: adenoma hipofisario, tumor hipofisario, incidentaloma hipofisario, epidemiología, incidencia, prevalencia, prolactinoma, adenoma hipofisario no funcionante, acromegalia, enfermedad de Cushing.

INTRODUCCIÓN

Los adenomas hipofisarios (AH) son tumores monoclonales resultantes de mutaciones somáticas que directa o indirectamente impulsan la proliferación celular de células de la hipófisis anterior. Raramente, las mutaciones ocurren en células germinales y, en ese caso, los AH son familiares¹. Los AH bien diferenciados se llaman también tumores neuroendocrinos pituitarios (PitNETs), según

la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)².

Los AH pueden ser funcionantes o no funcionantes. Los funcionantes más frecuentes son los prolactinomas, seguidos de los tumores que segregan hormona de crecimiento (GH) y corticotrofina (ACTH). El hipertiroidismo secundario a la secreción de tirotrófina (TSH) es muy infrecuente. A su vez, la mayoría de los adenomas no funcionantes tienen inmunohistoquímica positiva para

Autor para correspondencia: patricia.fainstein@hospitalitaliano.org.ar, Fainstein Day P.

Recibido: 2/01/23 Aceptado: 5/05/23 En línea: 30/06/2023

DOI: <http://doi.org/10.51987/revhospitalbaire.v43i2.250>

Cómo citar: Fainstein-Day P. Incidentalomas o no incidentalomas: ¿cuál es la relevancia de los adenomas hipofisarios en el adulto? Rev. Hosp. Ital. B.Aires. 2023;43(2):79-84.

las hormonas luteinizante (LH) y/o foliculoestimulante (FSH); esto se traduce en hipersecreción hormonal en pocos casos. La gran mayoría de estos AH llamados gonadotrofinomas son en la práctica adenomas no funcionantes³.

La clasificación de la OMS introduce una nueva terminología y describe subtipos tumorales según la presencia o ausencia inmunohistoquímica de factores de transcripción. Pero estos todavía no están disponibles en muchos centros².

Frecuencia de AH en autopsias y estudios por imágenes

Los datos sobre prevalencia de AH pueden ser confusos. Por un lado, los estudios anatómicos, por imágenes y de autopsias de sujetos adultos indican que el 11 al 22,5% de los habitantes son portadores de AH. Estos tumores son muy pequeños, de menos de 3 mm de diámetro máximo, mientras que los macroadenomas, de 10 mm o más, suman menos del 5% del total. Podemos deducir entonces que la progresión de pequeños microadenomas a macroadenomas es infrecuente. Los hallazgos de estudios de autopsias y de estudios por imágenes no se relacionan con los AH clínicamente relevantes sino con AH asintomáticos^{4,5}.

Incidentalomas hipofisarios

Cada vez son más los diagnósticos de AH en adultos hechos a partir de estudios por imágenes, tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) de cerebro, indicados por traumatismo de cráneo, accidente cerebrovascular, demencia y convulsiones. Este tipo de diagnóstico no sospechado previamente se llama "incidentaloma" en la jerga médica. Solo una proporción de ellos tiene relevancia clínica y varía según la resolución del equipo con el que se hace el estudio. Si bien la mayoría de los incidentalomas son AH, también se detectan otros tumores, como el meningioma, el craneofaringioma, y metástasis. La proporción de AH clínicamente relevantes diagnosticados a partir de incidentalomas es variable. Para establecer la relevancia de los incidentalomas hipofisarios, las guías internacionales sugieren que, en todos los casos, se realice una evaluación de los pacientes que incluya los datos bioquímicos para detectar hipersecreción e insuficiencias hormonales y un campo visual en aquellos incidentalomas que toquen el quiasma óptico. Al menos que las lesiones tengan indicación de tratamiento quirúrgico o médico, se sugiere repetir la RM en 12 meses en los microincidentalomas y en 6 meses en los macroincidentalomas. El seguimiento posterior en ambos casos, si no hubieran crecido, sería con RM efectuadas menos frecuentemente⁶⁻⁸.

Adenomas hipofisarios clínicamente relevantes en el adulto

Se llaman así los AH que producen signos y síntomas de masa ocupante, de insuficiencia y/o de hipersecreción autónoma hormonal.

Los AH clínicamente relevantes son los que tienen un impacto en la vida del paciente, ya que se asocian a un aumento de la morbimortalidad, deterioro de su calidad

de vida, y demandan recursos del sistema de salud⁹⁻¹¹.

Los estudios epidemiológicos de AH clínicamente relevantes muestran que representan el 15% de todos los tumores de cerebro y son los tumores intracraneales más frecuentes en adultos y adolescentes. Si bien su prevalencia es mucho menor que la sugerida por estudios anatómicos, ha sido subestimada en los registros oncológicos de hasta hace 20 años por ser tumores mayormente benignos.

Un AH no funcionante puede crecer e invadir la hipófisis normal produciendo distintos grados de hipopituitarismo aislado o combinado: insuficiencia adrenal, deficiencia de GH, hipotiroidismo e hipogonadismo de causa hipofisaria. También puede invadir tejidos vecinos. El dorso de la silla turca representa el sitio que ofrece menos resistencia a la expansión y el quiasma óptico es una víctima frecuente (Fig. 1). La extensión del tumor hacia ambos lados puede presionar los pares craneales en los senos cavernosos. Afortunadamente, la diplopía, la ptosis palpebral y las alteraciones de la sensibilidad facial no son frecuentes, pero se presentan en los pacientes con tumores agresivos. Los AH agresivos pueden también avanzar hacia el techo del paladar invadiendo el seno esfenoidal y produciendo infecciones y fistulas de líquido cefalorraquídeo¹².

Los tumores que producen una secreción aumentada y autónoma de la secreción de prolactina, GH y ACTH generan enfermedades conocidas por la mayoría de los médicos, como el prolactinoma, la acromegalia y la enfermedad de Cushing, respectivamente.

El prolactinoma es el AH más frecuente. La hiperprolactinemia conlleva la disminución de la secreción de esteroides sexuales produciendo alteraciones del ciclo menstrual en las mujeres, impotencia sexual en los varones, disminución de la libido, infertilidad y osteopenia/osteoporosis en ambos sexos. El 80% de los prolactinomas son microadenomas que afectan a mujeres jóvenes. En los varones, suelen ser macroadenomas con síntomas de masa ocupante que, a veces, tienen resistencia parcial a los agonistas dopaminérgicos (Fig. 2)¹³⁻¹⁴.

La hipersecreción de GH produce gigantismo en los niños y acromegalia en los adultos. Los signos más conocidos de la acromegalia corresponden al crecimiento acral y cambios en la facies, que se producen en forma insidiosa e imperceptible para el paciente y sus familiares a través de los años. De tal manera que la enfermedad suele diagnosticarse cuando el paciente consulta por complicaciones ortopédicas, dentarias o reumatológicas. Otros efectos de la hipersecreción de GH son la hiperglucemia y la hipertensión arterial, el aumento del tamaño del corazón, la tiroides y de otros órganos. La morbimortalidad se relaciona con enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y alteraciones respiratorias. La mortalidad relacionada con una mayor prevalencia de cáncer de colon está en discusión. Las complicaciones disminuyen con el diagnóstico temprano, y el pronóstico de vida es menor en los pacientes a menos que la enfermedad entre en remisión completa según algunos autores. El 80% de los tumores secretores de hormona de

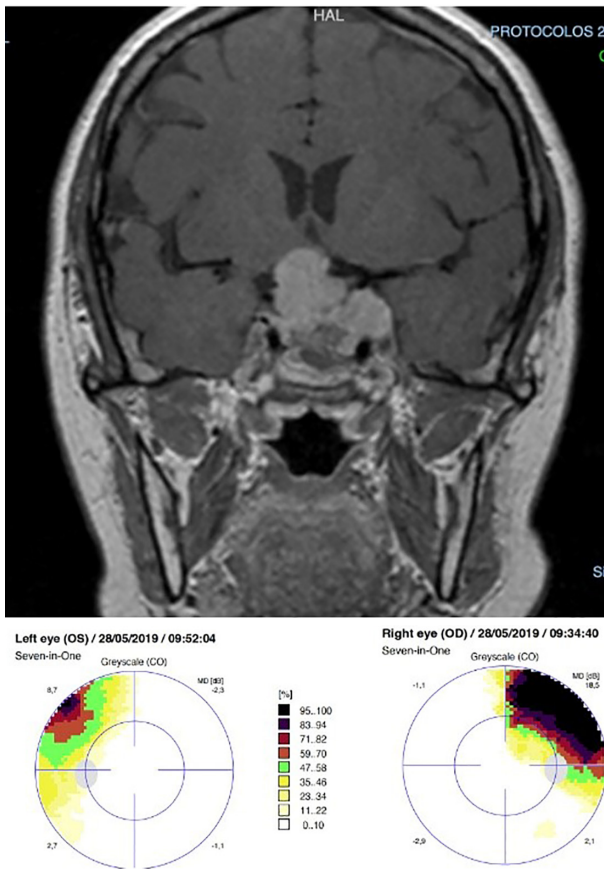


Figura 1. Adenoma hipofisario no funcionante con efecto de masa. Resonancia magnética de adenoma hipofisario que presenta extensión supraselar y el seno cavernoso del lado izquierdo englobando la arteria carótida interna izquierda, sin producir estenosis. El campo visual muestra hemianopsia bitemporal producida por la compresión del quiasma óptico.

crecimiento son macroadenomas que afectan igualmente a hombres y mujeres (Fig. 3)¹⁵.

La manifestación más común del hipercortisolismo crónico en la enfermedad de Cushing en el adulto es la obesidad centrípeta o visceral. Pero hay zonas específicas de depósito del tejido adiposo que la distinguen, como la cara, los huecos supraclaviculares y la región dorso-cervical, que constituyen la clásica cara de luna llena y la giba de búfalo. Sin embargo, los cambios fisonómicos específicos se relacionan con la pérdida de proteínas que se expresa en la piel fina y frágil, la hipotrofia muscular de la cintura escapular y pelviana, y la osteoporosis (Fig. 4). Otros efectos conocidos y deletéreos del hipercortisolismo son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la inmunodeficiencia y las alteraciones psiquiátricas. Históricamente, la enfermedad de Cushing ha sido una enfermedad grave con alta morbilidad y mortalidad relacionadas con enfermedad vascular cerebral y cardíaca

e infecciones. La mayoría de los tumores secretores de ACTH son microadenomas que a veces son difíciles de localizar. Un diagnóstico temprano y el control de los niveles de cortisolemia han mejorado este panorama, pero el seguimiento a largo plazo muestra que, en estos pacientes, el pronóstico de vida permanece comprometido aun luego de la remisión de la enfermedad. Por lo tanto, la enfermedad de Cushing constituye un desafío para los médicos¹⁶.

Es importante mencionar que los tumores funcionantes pueden tener, a su vez, con distinta frecuencia, complicaciones relacionadas con el efecto de masa.

Excepto en los prolactinomas, el tratamiento de elección de los AH clínicamente relevantes es la cirugía endoscópica o transesfenoidal. En los AH no funcionantes, el tratamiento quirúrgico tiene como objetivo reducir el efecto de masa. El tratamiento endocrinológico sustitutivo de las deficiencias hormonales es importantísimo para disminuir la morbimortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes^{13,14}.

El tratamiento de los prolactinomas se realiza con cabergolina u otros agonistas dopaminérgicos que normalizan la secreción de prolactina y disminuyen significativamente el tamaño tumoral con una baja frecuencia de efectos adversos^{16,17}. La acromegalia y la enfermedad de Cushing son enfermedades más graves y los pacientes son más complejos. Los tumores secretores de GH y ACTH tienen indicación de cirugía y, si no se normaliza la hipersecreción hormonal, se utilizan distintos fármacos, algunos clásicos y conocidos como los agonistas somatostatinérgicos (octreotida y lanreotida) en la acromegalia, y el ketoconazol y otros inhibidores enzimáticos de la síntesis de cortisol en la enfermedad de Cushing. Cuando el control bioquímico tampoco se obtiene con fármacos y/o los tumores son tumores invasivos, se recurre a la radioterapia¹³⁻¹⁷.

Los nuevos fármacos son más eficaces, de más cómoda aplicación y con menos efectos adversos, pero también más costosos. Han surgido de la investigación médica y están en distintas fases de investigación clínica o en uso en algunos países. Solo el control de la hipersecreción hormonal en la acromegalia y la enfermedad de Cushing logran una mejoría en la alta morbimortalidad de estos pacientes^{3,15,16}.

Si bien la frecuencia del cáncer hipofisario definido por la presencia de metástasis es menor del 0,5% de todos los AH, un 10-15% presentan mayor velocidad de crecimiento, de recidivas y resistencia a los tratamientos. El tratamiento de estos tumores invasivos y agresivos es multimodal e incluye la radioterapia en todas sus variantes técnicas y fármacos inhibidores de la proliferación celular¹⁷.

De todo lo expuesto se deduce que, excepto en la mayoría de los prolactinomas, un óptimo tratamiento de los AH clínicamente relevantes requiere un trabajo en equipo constituido por expertos en endocrinología, neurocirugía, radioterapia, neuropatología, imágenes y oncología.

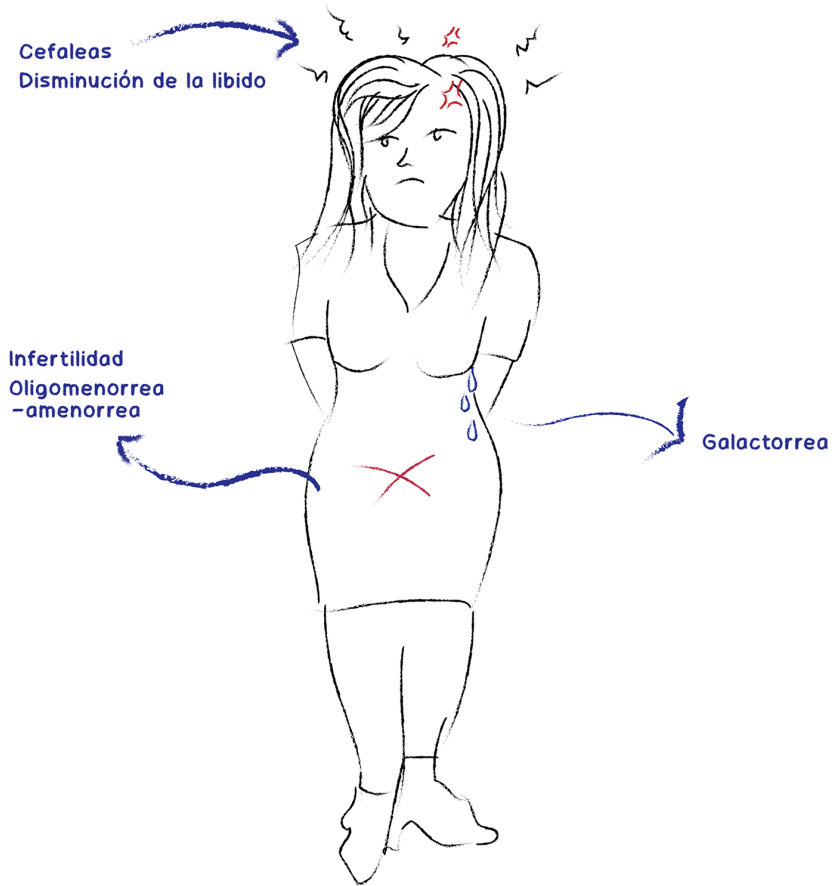


Figura 2. Prolactinoma. Se señalan los síntomas y signos característicos del prolactinoma en la mujer.



Cefaleas / Sudoración excesiva / Artralgias / Ronquidos / Apnea de sueño / Hipertensión arterial / Enfermedad Cardiovascular / Enfermedad pulmonar obstructiva crónica / Bocio / Cáncer

Figura 3. Acromegalia. Se señalan los síntomas y signos característicos de la acromegalia.

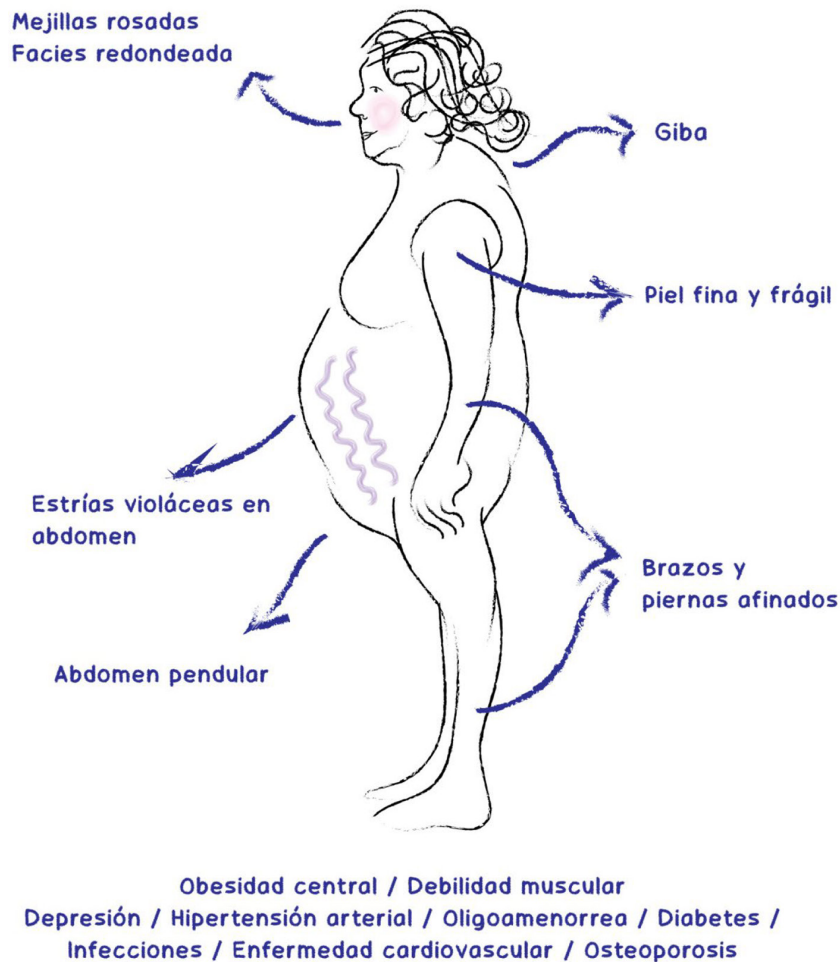


Figura 4. Enfermedad de Cushing. Se señalan los síntomas y signos característicos del síndrome de Cushing.

Epidemiología de los adenomas hipofisarios clínicamente relevantes: nuestra experiencia en el Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires

En el año 2016, publicamos un estudio sobre la incidencia y prevalencia de los AH clínicamente relevantes en del Plan de Salud del Hospital Italiano, en un período de 10 años realizado entre 135 019 socios activos mayores de 18 años¹⁸.

El diagnóstico de prolactinoma, acromegalia y enfermedad de Cushing se realizó a partir de síntomas de hipersecreción hormonal, mientras que en los tumores no funcionantes fue a partir de los síntomas de masa ocupante y de la deficiencia de hormonas hipofisarias.

La prevalencia global de estos tumores fue de 97,76/100 000, un tumor hipofisario cada mil asociados activos (1/1030), siendo mayor la prevalencia en mujeres que en hombres (77,3%).

El tipo de tumores más frecuente fueron los prolactinomas (57,6%) seguidos por los tumores no funcionantes (22%), la acromegalia (14,2%) y la enfermedad de Cushing (6,1%). No detectamos ningún tirotropinoma. Aproximadamente la mitad de los tumores fueron microadenomas (52,3%)¹⁸.

Estos datos son comparables a los hallados en estudios epidemiológicos similares. El primero fue realizado en Lieja (Bélgica)¹⁹. Le siguieron otros en Inglaterra, Malta, Islandia y Canadá¹⁹, entre los años 2006 y 2016. La comparación de estos estudios epidemiológicos, incluyendo el nuestro, se ofrece en una publicación reciente²⁰.

La disponibilidad de estudios por imágenes con mejor resolución nos señala incidentalomas hipofisarios con mayor frecuencia. Una apropiada evaluación de los pacientes podrá discriminar a aquellos que sean portadores de AH clínicamente relevantes de los tumores indolentes.

Por otro lado, los tratamientos más eficaces disminuyen la morbilidad y prolongan la vida de los pacientes. Es probable que la prevalencia de pacientes con AH clínicamente relevantes vaya en aumento y, por ende, también la demanda de recursos del sistema de salud.

CONCLUSIONES

Desde el punto de vista anatómico, los AH se observan en 1 de cada 10 habitantes. Son pequeños y no funcionantes. La mayoría de los incidentalomas corresponden a este tipo de tumor indolente.

Uno de cada mil habitantes es afectado por AH clínicamente relevantes.

La relevancia clínica de los AH, incidentalomas o no, está dada por el aumento en la morbilidad y/o mortalidad por mecanismos relacionados con la hipersecreción hormonal, la insuficiencia hormonal y/o los efectos de masa ocupante. Los más prevalentes son los prolactinomas y los adenomas no funcionantes.

El estudio epidemiológico de los AH clínicamente relevantes es importante para la estimación del su impacto en los sistemas de salud.

Con excepción de la mayoría de los prolactinomas, el tratamiento de los AH clínicamente relevantes requiere el trabajo en equipo de endocrinólogos, neurocirujanos, especialistas en imágenes, neuropatólogos y radioterapeutas.

Conflicto de intereses: la autora declara no tener conflicto de intereses

REFERENCIAS

- Vandeva S, Daly AF, Petrossians P, et al. Somatic and germline mutations in the pathogenesis of pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(6):R235-R254. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0602>.
- Asa SL, Mete O, Perry A, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):6-26. <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09703-7>.
- Melmed S. Pituitary-tumor endocrinopathies. *N Engl J Med*. 2020;382(10):937-950. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810772>.
- Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004;101(3):613-919. <https://doi.org/10.1002/cncr.20412>.
- Buurman H, Saeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(5):753-758. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02107>.
- Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(1):151-171. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.10.011>.
- Fainstein Day P, Guitelman M, Artese R, et al. Retrospective multicentric study of pituitary incidentalomas. *Pituitary*. 2004;7(3):145-148. <https://doi.org/10.1007/s11102-005-1757-1>. Errata en: *Pituitary*. 2011;14(2):198. Susana, María [corrected to Mallea Gil, María Susana]; Gil, Mallea [removed].
- Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):894-904. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1048>.
- Nilsson B, Gustavasson-Kadaka E, Bengtsson BA, et al. Pituitary adenomas in Sweden between 1958 and 1991: incidence, survival, and mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(4):1420-1425. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.4.6498>.
- Brue T, Castinetti F. The risks of overlooking the diagnosis of secreting pituitary adenomas. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):135. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0516-x>.
- Karavitaki N, Collison K, Halliday J, et al. What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(6):938-943. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02990.x>.
- Chanson P, Raverot G, Castinetti F, et al. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015;76(3):239-247. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.04.002>.
- Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):265-673. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x>.
- Fainstein Day P, Glerean M, Lovazzano S et al. Gender differences in macroprolactinomas: study of clinical features, outcome of patients and ki-67 expression in tumor tissue. *Front Horm Res*. 2010;38:50-58. <https://doi.org/10.1159/000318494>.
- Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*. 2021;24(1):1-13. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7>.
- Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(12):847-875. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00235-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00235-7).
- Castinetti F. Radiation techniques in aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(2):287-292. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09543-y>.
- Fainstein Day P, Loto MG, Glerean M, et al. Incidence and prevalence of clinically relevant pituitary adenomas: retrospective cohort study in a health management organization in Buenos Aires, Argentina. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(6):554-561. <https://doi.org/10.1590/S2359-3997000000195>.
- Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4769-4775. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1668>.
- Daly AF, Beckers A. The epidemiology of pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(3):347-355. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.04.002>.