

Adenoma de la glándula hipofisiaria: correlaciones clínico-patológicas e inmunohistoquímicas.



DOI: <http://dx.doi.org/10.23857/dc.v7i4.2423>

Ciencias de la Salud
Artículo de revisión

*Adenoma de la glándula hipofisiaria: correlaciones clínico-patológicas e
inmunohistoquímicas.*

*Adenom of the pituitary gland: clinical-pathological and immunohistochemical
correlations.*

*Adenoma da glândula pituitária: correlações clínico-patológicas e
imunohistoquímicas.*

Gabriela Belén Martínez-Reyes^I
gabymartinez96@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6790-2701>

Mario Andrés Arguello-Santacruz^{II}
marioarguello21@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-7468-0326>

Joselyn Nicole Ramírez-Molestina^{III}
joselynramirez97@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6549-6284>

Oscar Alexander Sevilla-Solís^{IV}
alexosc92@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4229-9250>

Correspondencia: gabymartinez96@hotmail.com

***Recibido:** 19 de octubre de 2021 ***Aceptado:** 15 de noviembre de 2021 * **Publicado:** 7 de diciembre de 2021

- I. Médico, Investigador Independiente.
- II. Médico, Investigador Independiente.
- III. Médico, Investigador Independiente.
- IV. Médico, Investigador Independiente.

Adenoma de la glándula hipofisiaria: correlaciones clínico-patológicas e inmunohistoquímicas.

Resumen

Los tumores de hipófisis ocupan el tercer puesto de los tumores primarios del sistema nervioso central, aproximadamente el 15 %, siendo pocas las estadísticas nacionales sobre la prevalencia de adenomas hipofisarios, y su relación con el pronóstico y tratamiento de los pacientes. Se realizarán pruebas estadísticas para determinar la asociación entre las diferentes variables de análisis y los tipos de tumores, de acuerdo con las características de las variables y con la escala de medición. Un tumor de hipófisis es un crecimiento de células anormales en los tejidos de la hipófisis. Las hormonas de la hipófisis controlan muchas otras glándulas del cuerpo. Tener ciertas afecciones genéticas aumenta el riesgo de presentar un tumor de hipófisis. Entre los signos de un tumor de hipófisis se incluyen problemas de visión y ciertos cambios físicos. Para diagnosticar un tumor de hipófisis, se utilizan estudios con imágenes y pruebas que examinan la sangre y la orina. Ciertos factores afectan el pronóstico (probabilidad de recuperación) y las opciones de tratamiento.

Palabras claves: Tumores de hipófisis; sistema nervioso central; células anormales; afecciones genéticas.

Abstract

Pituitary tumors occupy the third place among the primary tumors of the central nervous system, approximately 15%, with few national statistics on the prevalence of pituitary adenomas, and their relationship with the prognosis and treatment of patients. Statistical tests will be carried out to determine the association between the different analysis variables and the types of tumors, according to the characteristics of the variables and the measurement scale. A pituitary tumor is a growth of abnormal cells in the tissues of the pituitary. Hormones in the pituitary control many other glands in the body. Having certain genetic conditions increases the risk of developing a pituitary tumor. Signs of a pituitary tumor include vision problems and certain physical changes. Imaging studies and tests that examine the blood and urine are used to diagnose a pituitary tumor. Certain factors affect prognosis (chance of recovery) and treatment options.

Keywords: Pituitary tumors; Central Nervous System; abnormal cells; genetic conditions.

Adenoma de la glándula hipofisiaria: correlaciones clínico-patológicas e inmunohistoquímicas.

Resumo

Os tumores hipofisários ocupam o terceiro lugar entre os tumores primários do sistema nervoso central, cerca de 15%, havendo poucas estatísticas nacionais sobre a prevalência dos adenomas hipofisários e sua relação com o prognóstico e tratamento dos pacientes. Serão realizados testes estatísticos para determinar a associação entre as diferentes variáveis de análise e os tipos de tumores, de acordo com as características das variáveis e da escala de medida. Um tumor hipofisário é um crescimento de células anormais nos tecidos da hipófise. Os hormônios da hipófise controlam muitas outras glândulas do corpo. Ter certas condições genéticas aumenta o risco de desenvolver um tumor hipofisário. Os sinais de um tumor hipofisário incluem problemas de visão e certas alterações físicas. Estudos de imagem e testes que examinam o sangue e a urina são usados para diagnosticar um tumor hipofisário. Certos fatores afetam o prognóstico (chance de recuperação) e as opções de tratamento.

Palavras-chave: Tumores hipofisários; sistema nervoso central; células anormais; condições genéticas.

Introducción

Los tumores cerebrales, según The International Agency for Research of Cancer, hacía el año 2008 tenían una incidencia de 3,5 casos por cada 100.000 habitantes y una mortalidad de 2,6 casos por cada 100.000 habitantes en este mismo año a nivel mundial. En Estados Unidos para el año 2011, la tasa de incidencia de tumores cerebrales fue de 10 a 17 casos por cada 100.000 habitantes, según The American Brain Tumor Association. Basados en esto, es posible afirmar que, durante este periodo de tiempo, la incidencia de tumores cerebrales no era alarmante o de mayor preocupación en las estadísticas de mortalidad a mundial. No obstante, la incidencia de tumores cerebrales se ha incrementado en los últimos años gracias a diferentes variables, entre ellas el creciente influjo de factores exógenos los cuales favorecen el desarrollo de neoplasias, el aumento en la esperanza de vida, y el uso de técnicas de neuro imagen que permiten una mayor detección de casos.

Los tumores cerebrales que afectan el sistema nervioso central, representan una tasa de mortalidad del 2% en adultos y son el segundo diagnóstico de cáncer más común en niños con una tasa de mortalidad del 20%, siendo una de las mayores causas de muerte por cáncer en infantes. Estas estadísticas a nivel mundial reflejan la agresividad de los tumores cerebrales, y con las escasas posibilidades terapéuticas disponibles representan un problema para la salud. Hacia el año 2011, la

Adenoma de la glándula hipofisiaria: correlaciones clínico-patológicas e inmunohistoquímicas.

incidencia de los tumores cerebrales fue de 3,4 casos por cada 100.000 habitantes para individuos masculinos, y tuvo una mortalidad de 2,5 casos por cada 100.000 habitantes. En el caso de las mujeres la incidencia de los tumores fue de 2,5 casos y tuvo una mortalidad de 1,9 casos por cada 100.000 habitantes en este mismo año.

Los tumores de hipófisis tipo adenoma (THTA) son neoplasias benignas que a pesar de ser comunes no se encuentran en las estadísticas nacionales. Este tipo de tumores suelen tener un buen pronóstico después de ser removidos por medio de cirugía. Posibles residuos de estos tumores suelen tener tasas de crecimiento muy bajas, sin embargo, su reincidencia es común y mucho más frecuente de lo que se espera con tumores recurrentes en un 64% en un periodo de 5 años en pacientes con resección parcial. En la literatura se encuentran estudios que relacionan marcadores de proliferación celular con la reincidencia de estos tumores y se establece que el monitoreo de actividad de marcadores como p53 y Ki67 que podrían ofrecer información sobre la tumor-génesis de los adenomas hipofisarios.

Tumores del sistema nervioso central Los tumores del sistema nervioso central se han clasificado durante la historia de diversas formas; actualmente se dividen según su naturaleza, malignidad, topografía, célula de origen y morfología de la lesión. En el año 2004, la Organización mundial de la Salud (OMS) dividió los tumores neurológicos primarios en cuatro grados según su célula de origen y las características morfológicas de la lesión. Las neoplasias grado I son de bajo potencial proliferativo, con posibilidad de resección quirúrgica completa. En el grado II están las lesiones con capacidad infiltrativa, pero poco proliferativas. Las neoplasias grado III son aquellas con histología que evidencia malignidad (atipia nuclear y alta actividad mitótica). Por último, las neoplasias grado IV son aquellas citológicamente malignas (alta actividad mitótica y necrosis), generalmente asociadas a evolución rápida, infiltración a tejidos vecinos y resultados fatales. Esta clasificación permite establecer un pronóstico en cuanto a mortalidad. Posteriormente en el año 2007, la OMS organizó los tumores del sistema nervioso central en 7 grupos, según sus características histopatológicas. Más adelante, basados en esta primera división, en el año 2016 la OMS realizó la última versión conocida de la clasificación de estas neoplasias.

Adenoma de la glándula hipofisiaria: correlaciones clínico-patológicas e inmunohistoquímicas.

Desarrollo

Adenoma de la hipófisis

Es una tumoración benigna. La hipófisis es una pequeña glándula localizada en la silla turca, que es una depresión ósea en la base del cráneo que produce gran cantidad de hormonas, encargadas de controlar muchas funciones corporales, de ahí que se la llame la glándula maestra. A partir de dicha glándula pituitaria se pueden formar adenomas hipofisarios, que son relativamente comunes (1 a 8 casos por cada 100.000 habitantes) y constituyen el 10-15% de todos los tumores intracraneales, teniendo su máxima incidencia en la 3ª y 4ª décadas de la vida. Un tumor de hipófisis es un crecimiento de células anormales en los tejidos de la hipófisis.

Los síntomas del adenoma de hipófisis

Los tumores funcionantes o funcionales causan enfermedad especialmente por el exceso de la hormona que secretan al torrente sanguíneo.

- Los más comunes son los prolactinomas o productores de prolactina, que producen ausencia o irregularidad de menstruaciones en mujeres, disminución de la libido en hombres e infertilidad y producción de leche (galactorrea) en hombres y mujeres. La mayoría de estos adenomas son tratados farmacológicamente por los endocrinólogos.
- Por el contrario, hay otros tumores funcionantes como los productores de GH (hormona del crecimiento) que causan acromegalia (adultos) o gigantismo (niños) y los productores de ACTH que desarrollan enfermedad de Cushing por exceso de cortisol (hormona del estrés). Su tratamiento fundamental es la cirugía.

Al contrario que los anteriores, los tumores no funcionantes no producen hormonas, por lo que pasan desapercibidos hasta que tienen cierto tamaño, ocasionando déficits hormonales por compresión de la glándula hipofisaria normal.

Además, si el adenoma progresa y crece excesivamente, puede salir de la silla turca, comprimiendo estructuras vecinas, como las vías ópticas, y pueden provocar pérdida visual progresiva (en algunos casos puede ser brusca por un sangrado del tumor).

Los tumores de hipófisis se forman en la hipófisis, un órgano del tamaño de una arveja situado en el centro del encéfalo, justo encima de la parte posterior de la nariz. A veces, se llama a la hipófisis "glándula endocrina principal" porque elabora hormonas que afectan el funcionamiento de muchas partes del cuerpo. También controla las hormonas que producen muchas otras glándulas del cuerpo.

Adenoma de la glándula hipofisiaria: correlaciones clínico-patológicas e inmunohistoquímicas.

Anatomía del interior del encéfalo: muestra la glándula pineal y la hipófisis, el nervio óptico, los ventrículos (el líquido cefalorraquídeo se ve en color azul) y otras partes del encéfalo.

Los tumores de hipófisis se dividen en los tres grupos siguientes:

- Adenomas hipofisarios benignos: son tumores que no son cancerosos. Estos crecen muy lentamente y no se diseminan desde la hipófisis hasta otras partes del cuerpo.
- Adenomas hipofisarios invasivos: tumores benignos que se pueden diseminar hasta los huesos del cráneo o la cavidad de los senos paranasales debajo de la hipófisis.
- Carcinomas hipofisarios: tumores que son malignos (cáncer). Estos tumores de hipófisis se diseminan hasta otras áreas del sistema nervioso central (encéfalo y médula espinal) o fuera del sistema nervioso central. Muy pocos tumores de hipófisis son malignos.

Los tumores de hipófisis se subdividen en no funcionantes o funcionantes.

- Los tumores de hipófisis no funcionante no producen cantidades adicionales de hormonas.
- Los tumores de hipófisis funcionantes producen una cantidad mayor de la normal de una o más hormonas. La mayoría de los tumores de hipófisis son tumores funcionantes. La cantidad adicional de hormonas que producen los tumores de hipófisis a veces causa ciertos signos o síntomas de enfermedad. Las hormonas de la hipófisis controlan muchas otras glándulas del cuerpo.

Entre las hormonas que produce la hipófisis se incluyen las siguientes:

- Prolactina: hormona que hace que las mamas de una mujer produzcan leche durante y después del embarazo.
- Hormona adrenocorticotrópica (ACTH): hormona que hace que las glándulas suprarrenales elaboren una hormona que se llama cortisol. El cortisol ayuda a controlar el uso del azúcar, las proteínas y las grasas en el cuerpo, y ayuda al cuerpo a combatir el estrés.
- Hormona del crecimiento: hormona que ayuda a controlar el crecimiento del cuerpo y el uso del azúcar y la grasa en el cuerpo. La hormona del crecimiento también se llama somatotropina.
- Hormona estimulante de la tiroides: hormona que hace que la glándula tiroidea elabore otras hormonas que controlan el crecimiento, la temperatura del cuerpo y la frecuencia cardíaca. La hormona estimulante de la tiroides también se llama tirotropina.
- Hormona luteinizante (HL) y hormona foliculoestimulante (HFE): hormonas que controlan el ciclo menstrual en las mujeres y la elaboración de espermatozoides en los hombres.

Adenoma de la glándula hipofisiaria: correlaciones clínico-patológicas e inmunohistoquímicas.

Tener ciertas afecciones genéticas aumenta el riesgo de presentar un tumor de hipófisis.

Cualquier cosa que aumenta la probabilidad de tener una enfermedad se llama factor de riesgo. La presencia de un factor de riesgo no significa que enfermará de cáncer; pero la ausencia de factores de riesgo tampoco significa que no enfermará de cáncer. Consulte con su médico si piensa que está en riesgo. Los factores de riesgo de los tumores de hipófisis incluyen tener las siguientes enfermedades hereditarias:

- Síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM-1).
- Complejo de Carney.
- Acromegalia familiar aislada.

Entre los signos de un tumor de hipófisis se incluyen problemas de visión y ciertos cambios físicos. El crecimiento del tumor, las hormonas que este produce u otras afecciones pueden provocar signos y síntomas. Algunos tumores no causan signos o síntomas. Consulte con su médico si tiene cualquiera de estos problemas.

Signos y síntomas de un tumor de hipófisis no funcionante

A veces, un tumor de hipófisis presiona o daña partes de la hipófisis, haciendo que deje de elaborar una o más hormonas. Cuando la cantidad de cierta hormona es muy baja, se afecta el funcionamiento de la glándula o el órgano que la hormona controla. Es posible que se presenten los siguientes signos y síntomas:

- Dolor de cabeza.
- Alteración de la visión.
- Pérdida del vello corporal.
- En las mujeres, períodos menstruales menos frecuentes, ausencia de menstruación, o falta de leche en las mamas.
- En los hombres, pérdida de vello facial, crecimiento del tejido de la mama e impotencia.
- En las mujeres y hombres, disminución del impulso sexual.
- En los niños, retraso del crecimiento y desarrollo sexual.

La mayoría de los tumores que elaboran la HL y la HFE no producen suficientes hormonas adicionales como para causar signos y síntomas. Estos tumores se consideran tumores no funcionantes.

Signos y síntomas de un tumor de hipófisis funcionante

Adenoma de la glándula hipofisiaria: correlaciones clínico-patológicas e inmunohistoquímicas.

Cuando un tumor funcionante elabora hormonas adicionales, los signos y síntomas dependerán del tipo de hormona que produce.

Demasiada prolactina puede causar los siguientes problemas:

- Dolor de cabeza.
- Alteración de la visión.
- Períodos menstruales menos frecuentes, ausencia de menstruación, o periodos con flujo muy escaso.
- Problemas o incapacidad para quedar embarazada.
- Impotencia en los hombres.
- Disminución del impulso sexual.
- Flujo de leche de las mamas en una mujer que no está embarazada ni amamantando.

Demasiada ACTH puede causar los siguientes problemas:

- Dolor de cabeza.
- Alteración de la visión.
- Aumento de peso en la cara, el cuello y el tronco del cuerpo y brazos y piernas delgados.
- Un bulto de grasa en la nuca.
- Piel delgada, en ocasiones con estrías púrpuras o rosadas en el pecho o el abdomen.
- Moretones que aparecen con facilidad.
- Crecimiento de vello fino en la cara, la parte superior de la espalda o los brazos.
- Huesos que se quiebran con facilidad.
- Ansiedad, irritabilidad y depresión.

Demasiada hormona de crecimiento puede causar los siguientes problemas:

- Dolor de cabeza.
- Alteración de la visión.
- En los adultos, acromegalia (crecimiento de los huesos de la cara, las manos y los pies). En los niños, todo el cuerpo crece hasta tener más altura y tamaño de lo normal.
- Cosquilleo o adormecimiento en las manos y los dedos.
- Ronquidos o pausas de la respiración durante el sueño.
- Dolor en las articulaciones.
- Más transpiración que la habitual.

Adenoma de la glándula hipofisiaria: correlaciones clínico-patológicas e inmunohistoquímicas.

- Dismorfofobia (extremo desagrado o preocupación relacionados con una o más partes del cuerpo).

Demasiada hormona estimulante de la tiroides puede causar los siguientes problemas:

- Latidos del corazón irregulares.
- Temblores.
- Pérdida de peso.
- Dificultad para dormir.
- Evacuaciones intestinales frecuentes.
- Sudoración.

Otros signos y síntomas generales de los tumores de hipófisis son los siguientes:

- Náuseas y vómitos.
- Confusión.
- Mareos.
- Crisis convulsivas.
- Secreción o "goteo" nasal (el líquido cefalorraquídeo que rodea el encéfalo y la médula espinal sale por la nariz).

Para diagnosticar un tumor de hipófisis, se utilizan estudios con imágenes y pruebas que examinan la sangre y la orina.

Las causas de adenoma de hipófisis

Para la gran mayoría de los adenomas de hipófisis no conocemos aún la causa, aunque se sigue investigando en este campo.

Sólo se conoce con certeza una predisposición genética en lo que llamamos Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1 (MEN-1), ligada a una alteración del cromosoma número 11. Pero solo el 3% de los adenomas de la hipófisis ocurren en el contexto de estos tumores endocrinos múltiples.

Hipófisis e hipotálamo

Aún se desconoce la causa del crecimiento celular descontrolado en la glándula hipófisis, que produce un tumor.

La glándula hipófisis es una pequeña glándula con forma de guisante situada en la base del cerebro, un poco detrás de la nariz y entre las orejas. A pesar de su tamaño pequeño, la glándula influye

Adenoma de la glándula hipofisiaria: correlaciones clínico-patológicas e inmunohistoquímicas.

prácticamente en todas las partes del cuerpo. Las hormonas que produce ayudan a regular funciones importantes, como el crecimiento, la presión arterial y la reproducción.

Un pequeño porcentaje de casos de tumores de la glándula hipófisis es hereditario, pero la mayoría no tiene un factor hereditario aparente. De todos modos, los científicos sospechan que las alteraciones genéticas desempeñan un rol importante en la forma en que se desarrollan los tumores hipofisarios.

Patogenia

En su patogénesis, los adenomas hipofisarios corresponden a neoplasias benignas originadas por proliferación monoclonal, que se originan en una célula del parénquima de la adeno-hipófisis. Del punto de vista de la tumorigénesis, el oncogen *gsp* es el más relevante. Existe una lista de oncogenes y genes supresores de tumores que se han demostrado influir en el proceso de génesis tumoral (AIP, MEN1, p53, PRKAR1A, etc.).

En forma ocasional, 4-5% de los casos, los adenomas hipofisarios pueden presentarse en un contexto de enfermedad familiar. Los síndromes clínicos más reconocidos son la Neoplasia endocrina múltiples tipo I (NEM-1), Complejo de Carney y los Adenomas Pituitarios Familiares Aislados (FIPA).

Existen diferentes formas de clasificar los adenomas hipofisarios. La primera tiene su origen en la característica *sui generis* de estos tumores de secretar hormonas. Por lo tanto, la primera forma de dividirlos es en funcionantes y no funcionantes. El término de adenoma funcionante se refiere a la producción en exceso de hormonas hipofisarias que producen los Síndromes de Hipersecreción. Los clínicamente más frecuentes son el Síndrome de amenorrea-galactorrea, la acromegalia y la Enfermedad de Cushing. Otros síndromes menos frecuentes son el hipertiroidismo secundario y el hipergonadismo secundario (excepcional). El otro grupo de tumores se catalogan como no funcionante o no secretores. En estricto rigor, eso no es tan cierto, ya que la mayoría de estos tumores secretan hormonas, pero que, del punto de vista molecular, son biológicamente inactivas por lo que no se expresan clínicamente.

Otra forma de clasificar estos tumores es por su tamaño. El término microadenomas se refiere a los tumores cuyo tamaño es menor a 10mm, y los macroadenomas aquellos cuyo tamaño es mayor a 10mm. Muy recientemente, la Sociedad Americana de Neurocirugía (Congress of Neurological Surgeons), publicó en la revista *Neurosurgery* las guías de manejo de los adenomas no funcionantes, basadas en una revisión de la literatura según los criterios de medicina basada en la evidencia.

Adenoma de la glándula hipofisiaria: correlaciones clínico-patológicas e inmunohistoquímicas.

Algunas de las recomendaciones son de nivel II y la mayoría de nivel III, correspondiendo a un Grado de Recomendación C. Se procederá a comentar los diferentes aspectos del manejo de esta patología basado en la práctica del autor y se incluirán las recomendaciones entregadas por estas guías.

Se puede utilizar las siguientes pruebas y procedimientos:

- Examen físico y antecedentes de salud: examen del cuerpo para revisar el estado general de salud e identificar cualquier signo de enfermedad, como masas o cualquier otra cosa que parezca anormal. También se toman datos sobre los hábitos de salud, los antecedentes de enfermedades y los tratamientos anteriores.
- Examen de la vista: examen para revisar la visión y el estado general de salud de los ojos.
- Examen del campo visual: examen para revisar el campo visual de una persona (área total en la que se pueden ver objetos). Con esta prueba se mide la visión central (cuánto puede ver una persona cuando mira directamente al frente) y la visión periférica (cuánto puede ver una persona en otras direcciones cuando mantiene la mirada fija hacia adelante). Se mide la visión de un ojo a la vez. El ojo que no se examina permanece cubierto.
- Examen neurológico: serie de preguntas y pruebas para examinar el encéfalo, la médula espinal y el funcionamiento de los nervios. Con el examen se verifica el estado mental de la persona, la coordinación y la capacidad de caminar normalmente, y el funcionamiento adecuado de los músculos, los sentidos y los reflejos. Esto también se llama neuroexamen.
- Imágenes por resonancia magnética (IRM) con gadolinio: procedimiento para el que se usa un imán, ondas de radio y una computadora a fin de crear una serie de imágenes detalladas de áreas del interior del encéfalo y la médula espinal. Se inyecta en una vena una sustancia que se llama gadolinio. El gadolinio se acumula alrededor de las células cancerosas y las hace aparecer más brillantes en la imagen. Este procedimiento también se llama imágenes por resonancia magnética nuclear (IRMN).
- Estudios bioquímicos de la sangre: pruebas por las que se examina una muestra de sangre para medir las cantidades de ciertas sustancias, como la glucosa (azúcar), que los órganos y los tejidos del cuerpo liberan en la sangre. Una cantidad anormal (mayor o menor que la normal) de una sustancia suele ser signo de enfermedad.

Adenoma de la glándula hipofisiaria: correlaciones clínico-patológicas e inmunohistoquímicas.

- Pruebas de sangre: pruebas mediante las que se miden las concentraciones de testosterona o estrógeno en la sangre. Una cantidad más alta o más baja que la normal de estas hormonas a veces es un signo de un tumor de hipófisis.
- Análisis de orina de 24 horas: prueba para la que se recoge orina durante 24 horas a fin de medir las cantidades de ciertas sustancias. Una cantidad fuera de lo común (más alta o baja que la normal) de una sustancia quizás sea un signo de enfermedad en el órgano o el tejido que la elabora. Una cantidad más alta que la normal de la hormona cortisol quizás sea un signo de un tumor de hipófisis y de síndrome de Cushing.
- Prueba de inhibición con dosis alta de dexametasona: prueba mediante la que se administran una o más dosis altas de dexametasona. Se examina la concentración de cortisol en una muestra de sangre o de la orina que se recolecta durante tres días. Esta prueba se realiza para revisar si las glándulas suprarrenales están produciendo demasiado cortisol o si la hipófisis le está indicando a las glándulas suprarrenales que produzcan demasiado cortisol.
- Prueba de inhibición con dosis baja de dexametasona: prueba mediante la que se administran una o más dosis pequeñas de dexametasona. Se examina la concentración de cortisol de una muestra de sangre o de orina que se recolecta durante tres días. La prueba se realiza para determinar si la glándula suprarrenal está produciendo demasiado cortisol.
- Muestreo venoso para tumores de hipófisis: procedimiento para extraer una muestra de sangre de las venas que salen de la hipófisis. La muestra se analiza para medir la cantidad de ACTH que la glándula libera en la sangre. El muestreo venoso a veces se realiza si los exámenes de sangre muestran que hay un tumor que elabora ACTH, pero el aspecto de la hipófisis es normal en las pruebas con imágenes.
- Biopsia: extracción de células o tejidos para que un patólogo las observe al microscopio y determine si hay signos de cáncer.

En ocasiones se realizan las siguientes pruebas en la muestra de tejido que se extrae:

Prueba inmunohistoquímica: prueba de laboratorio por la que se usan anticuerpos para determinar si hay ciertos antígenos (marcadores) en una muestra de tejido de un paciente. Por lo general, los anticuerpos se unen a una enzima o un tinte fluorescente. Cuando los anticuerpos se unen a un antígeno específico en una muestra de tejido, se activa la enzima o el tinte y se observa el antígeno al

Adenoma de la glándula hipofisiaria: correlaciones clínico-patológicas e inmunohistoquímicas.

microscopio. Este tipo de prueba se usa para diagnosticar el cáncer y diferenciarlo de otros tipos de cáncer.

Prueba inmunocitoquímica: prueba de laboratorio por la que se usan anticuerpos para determinar si hay ciertos antígenos (marcadores) en una muestra de células de un paciente. Por lo general, los anticuerpos se unen a una enzima o un tinte fluorescente. Cuando los anticuerpos se unen a un antígeno en una muestra de las células, se activa la enzima o el tinte y se observa el antígeno al microscopio. Este tipo de prueba se usa para diagnosticar el cáncer y diferenciarlo de otros tipos de cáncer.

Microscopía óptica y electrónica: prueba de laboratorio en la que se observan las células de una muestra de tejido con microscopios comunes y de alta potencia para detectar ciertos cambios en las células.

Ciertos factores afectan el pronóstico (probabilidad de recuperación) y las opciones de tratamiento.

El pronóstico depende del tipo de tumor y si el tumor se diseminó hasta otras áreas del sistema nervioso central (encéfalo y médula espinal) o hasta otras partes del cuerpo afuera del sistema nervioso central.

Las opciones de tratamiento dependen de los siguientes aspectos:

- El tipo y el tamaño del tumor.
- Si el tumor elabora hormonas.
- Si el tumor está causando problemas de visión u otros signos y síntomas.
- Si el tumor se diseminó en el encéfalo alrededor de la hipófisis o hasta otras partes del cuerpo.
- Si el tumor recién se diagnosticó o recidivó (volvió).

Factores de riesgo

Las personas con antecedentes familiares de determinadas afecciones hereditarias, como la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1, tienen un mayor riesgo de tener tumores pituitarios. En esta enfermedad, se producen múltiples tumores en diversas glándulas del sistema endocrino. Se pueden hacer pruebas genéticas para este trastorno.

Complicaciones

La complicación más grave es la ceguera. Esta puede ocurrir si se daña seriamente el nervio óptico.

Adenoma de la glándula hipofisiaria: correlaciones clínico-patológicas e inmunohistoquímicas.

El tumor o su extirpación pueden causar desequilibrios hormonales de por vida. Es posible que sea necesario reponer las hormonas afectadas y usted tal vez necesite tomar medicamentos por el resto de su vida.

Los tumores y la cirugía pueden dañar algunas veces la hipófisis posterior (parte posterior de la glándula). Esto puede conducir a diabetes insípida, una afección con síntomas de orina frecuente y sed extrema.

Los tumores pituitarios generalmente no crecen ni se diseminan de manera extensa. Sin embargo, pueden afectar tu salud y posiblemente provocar lo siguiente:

- **Cambios en la visión.** Un tumor pituitario puede ejercer presión sobre los nervios ópticos.
- **Deficiencia hormonal permanente.** La presencia de un tumor pituitario o la extirpación de uno pueden alterar el suministro hormonal de forma permanente, que quizás deba reemplazarse con medicamentos hormonales.

Una complicación poco frecuente, pero posiblemente grave, de un tumor pituitario es la apoplejía pituitaria, cuando se produce un sangrado repentino hacia el tumor. Se siente como el dolor de cabeza más intenso que hayas tenido. La apoplejía pituitaria requiere de tratamiento de emergencia, generalmente con corticoesteroides y posiblemente cirugía.

Después que se diagnostica un tumor de hipófisis, se hacen pruebas para determinar si se diseminó dentro del sistema nervioso central (encéfalo y médula espinal) u otras partes del cuerpo.

El grado o la diseminación del cáncer se describen, por lo general, en términos de estadios. No hay un sistema de estadificación estándar para los tumores de hipófisis. Una vez que se encuentra un tumor de hipófisis, se realizan pruebas para determinar si el tumor se diseminó por el encéfalo o hasta otras partes del cuerpo. En ocasiones se usa la siguiente prueba:

- **Imágenes por resonancia magnética (IRM):** procedimiento para el que se usa un imán, ondas de radio y una computadora a fin de crear una serie de imágenes detalladas de áreas del interior del cuerpo. Este procedimiento también se llama imágenes por resonancia magnética nuclear (IRMN).

Los tumores de hipófisis se describen de diferentes maneras.

Ampliar Tamaños de un tumor. El tamaño de los tumores a menudo se mide en centímetros (cm) o pulgadas (in). A veces se usan alimentos comunes para mostrar el tamaño de un tumor en centímetros: una arveja (1 cm), un maní (2 cm), una uva (3 cm), una nuez (4 cm), una lima (5 cm), un huevo (6 cm), un durazno (7 cm) y un pomelo (10 cm).

Adenoma de la glándula hipofisiaria: correlaciones clínico-patológicas e inmunohistoquímicas.

Los tumores de hipófisis se describen por su tamaño y su grado, si elaboran hormonas adicionales y si el tumor se diseminó hasta otras partes del cuerpo.

Se usan los siguientes tamaños:

- Microadenoma: el tumor mide menos de 1 cm.
- Macroadenoma: el tumor mide 1 cm o más.

La mayoría de los adenomas son microadenomas.

El grado de un tumor de hipófisis se basa en qué tanto ha crecido el tumor dentro del área de encéfalo que lo rodea, como la silla turca (el hueso de la base del cráneo donde se aloja la hipófisis).

Pruebas y exámenes

Su proveedor de atención médica llevará a cabo un examen físico. El proveedor observará cualquier problema de visión doble y campo visual, tales como pérdida de la visión lateral (periférica) o de la capacidad de ver en ciertas áreas.

Este examen buscará los signos de la presencia de demasiado cortisol (síndrome de Cushing), demasiada hormona del crecimiento (acromegalia), o mucha prolactina (prolactinoma).

Entre los exámenes de la función endocrina que se pueden ordenar están:

- Niveles de cortisol-- prueba de inhibición con dexametasona, examen de cortisol en orina, prueba de cortisol en saliva
- Niveles de FSH
- Niveles del factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1)
- Niveles de HL
- Niveles de prolactina sérica
- Niveles de testosterona/estradiol
- Niveles de hormona tiroidea-- examen de T4 libre, examen de la hormona estimulante de la tiroides

Los exámenes que ayudan a confirmar el diagnóstico son, entre otros, los siguientes:

- Campo visual
- Resonancia magnética de la cabeza

Tratamiento para los pacientes con tumores de hipófisis.

Hay diferentes tipos de tratamiento disponibles para los pacientes con tumores de hipófisis. Algunos tratamientos son estándar (tratamiento que se usa en la actualidad) y otros se están probando en

Adenoma de la glándula hipofisiaria: correlaciones clínico-patológicas e inmunohistoquímicas.

ensayos clínicos. Un ensayo clínico de un tratamiento es un estudio de investigación con el fin de mejorar los tratamientos actuales u obtener información sobre tratamientos nuevos para los pacientes de cáncer. A veces, cuando los ensayos clínicos muestran que un tratamiento nuevo es mejor que el tratamiento estándar, el tratamiento nuevo se convierte en el tratamiento estándar. Los pacientes podrían considerar la participación en un ensayo clínico. En algunos ensayos clínicos solo se aceptan a pacientes que no comenzaron el tratamiento.

Se utilizan cuatro tipos de tratamiento estándar:

Cirugía

Muchos tumores de hipófisis se extirpan mediante cirugía al usar una de las siguientes operaciones:

- **Cirugía transesfenoidal:** tipo de cirugía para la que se insertan instrumentos en una parte del encéfalo a través de una incisión (corte) en el labio superior o en la base de la nariz entre los orificios de la nariz, y luego a través del hueso esfenoides (un hueso con forma de mariposa en la base del cráneo) para llegar hasta la hipófisis. La hipófisis descansa justo arriba del hueso esfenoides. **AMPLIAR** Cirugía transesfenoidal. Se introduce un endoscopio y una cureta a través de la nariz y el seno esfenoidal para extirpar un cáncer de la hipófisis.
- **Cirugía transesfenoidal endoscópica:** tipo de cirugía para la que se introduce un endoscopio a través de una incisión (corte) en la parte posterior del interior de la nariz, y luego a través del hueso esfenoides para llegar hasta la hipófisis. Un endoscopio es un instrumento delgado con forma de tubo, con una luz y una lente para observar, y una herramienta para extraer tejido del tumor.
- **Craneotomía:** cirugía para extirpar el tumor a través de una abertura realizada en el cráneo. **Ampliar** Craneotomía. Se hace una abertura en el cráneo y se extrae una pieza del cráneo para exponer una parte del cerebro.

Una vez que el médico extirpa todo el cáncer visible en el momento de la cirugía, es posible que algunos pacientes reciban quimioterapia o radioterapia después de la cirugía para eliminar cualquier célula cancerosa que quede. El tratamiento administrado después de la cirugía para disminuir el riesgo de que el cáncer vuelva se llama terapia adyuvante.

Radioterapia

La radioterapia es un tratamiento del cáncer para el que se utilizan rayos X de alta energía u otros tipos de radiación para eliminar las células cancerosas o impedir que crezcan. Para la radioterapia externa se usa una máquina que envía la radiación hacia el área con cáncer desde el exterior del

Adenoma de la glándula hipofisiaria: correlaciones clínico-patológicas e inmunohistoquímicas.

cuerpo. Algunas formas de administrar la radioterapia evitan que la radiación cause daño al tejido sano cercano. Este tipo de radioterapia incluye la siguiente:

- Radiocirugía estereotáctica: radioterapia para la que se emplea un marco rígido que se fija al cráneo para mantener la cabeza quieta durante el tratamiento con radiación. Una máquina dirige una sola dosis alta de radiación directa al tumor. Este procedimiento no incluye cirugía. También se llama radiocirugía estereotáctica, radiocirugía y cirugía de radiación.

Terapia farmacológica

En ocasiones se administran medicamentos para impedir que un tumor de hipófisis funcionando elabore demasiadas hormonas.

Quimioterapia

La quimioterapia se puede usar como terapia paliativa de los carcinomas de hipófisis, para aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente. La quimioterapia utiliza medicamentos que interrumpen la formación de células cancerosas, ya sea mediante su destrucción o al impedir su multiplicación. Cuando la quimioterapia se toma por boca o se inyecta en una vena o músculo, los medicamentos ingresan en el torrente sanguíneo y pueden llegar a las células cancerosas de todo el cuerpo (quimioterapia sistémica). Cuando la quimioterapia se coloca directamente en el líquido cefalorraquídeo, un órgano o una cavidad corporal como el abdomen, los medicamentos afectan sobre todo las células cancerosas de esas áreas (quimioterapia regional). La manera en que se administra la quimioterapia depende del tipo de cáncer que se esté tratando.

Después que se diagnostica un tumor de hipófisis, se hacen pruebas para determinar si se diseminó dentro del sistema nervioso central (encéfalo y médula espinal) u otras partes del cuerpo.

El grado o la diseminación del cáncer se describen, por lo general, en términos de estadios. No hay un sistema de estadificación estándar para los tumores de hipófisis. Una vez que se encuentra un tumor de hipófisis, se realizan pruebas para determinar si el tumor se diseminó por el encéfalo o hasta otras partes del cuerpo. En ocasiones se usa la siguiente prueba:

- Imágenes por resonancia magnética (IRM): procedimiento para el que se usa un imán, ondas de radio y una computadora a fin de crear una serie de imágenes detalladas de áreas del interior del cuerpo. Este procedimiento también se llama imágenes por resonancia magnética nuclear (IRMN).

Adenoma de la glándula hipofisiaria: correlaciones clínico-patológicas e inmunohistoquímicas.

Conclusión

El manejo de los tumores de hipófisis, debido a las características de estas lesiones, requiere un manejo multidisciplinario. Si bien recientemente se publicaron las guías de manejo que contienen recomendaciones Nivel 2 y 3, con grado de recomendación C, hay muchos aspectos de su tratamiento que aún no están definidos, con estudios de suficiente calidad. En este sentido, un enfoque de un grupo de profesionales con experiencia en el manejo de la patología, con tratamientos adecuados a la medida de cada paciente, podrán ofrecer los mejores resultados.

La presentación clínica de los adenomas hipofisarios es muy variable y va a depender del tamaño de la lesión, su configuración y si es o no secretor de hormonas hipofisarias. En el caso de los adenomas no funcionantes, muchas veces estas lesiones son asintomáticas y se pesquisan en el contexto de un estudio por imágenes de cefalea o de trauma craneal. A medida que el tumor crece, los síntomas están relacionados con el efecto de masa del tumor sobre las estructuras vecinas. La cefalea es un síntoma frecuente de presentación, sin embargo, no siempre existe correlato entre el tamaño del tumor y la magnitud de la cefalea. Posteriormente, al crecer, el tumor comprime la glándula hipofisiaria, tallo hipofisiario, el quiasma óptico y las estructuras del seno cavernoso. Al comprimir la glándula hipofisiaria, produce hipofunción de las hormonas que esta secreta.

La alteración es progresiva, y hay un relativo orden de vulnerabilidad de los diferentes ejes. De esta forma, en orden creciente, los ejes que se afectan son el somatotropo, gonadal, tiroideo y finalmente adrenal. El eje mamotropo es el único que se estimula con el crecimiento del tumor, ya que al comprimirse el tallo hipofisiario, se suprime la inhibición hipotalámica de los prolactotropos, con un aumento secundario de la prolactina (efecto tallo). En este caso, cuando la compresión del tallo es por un macroadenoma no funcionante, la hiperprolactinemia no supera los 200ng/dl. Por lo tanto, los síntomas de compresión y relacionado con la disminución de las hormonas son: amenorrea en las mujeres, baja de la libido, cansancio, fatigabilidad, intolerancia al frío. En el caso de la hiperprolactinemia, el efecto es amenorrea y galactorrea en las mujeres y en lo hombres produce hipogonadismo debido a la inhibición de la liberación de la GnRH en el hipotálamo.

En el caso de la neurohipófisis, esta es bastante resiliente a la compresión, de manera tal, que la aparición de diabetes insípida es excepcional como manifestación de un macroadenoma de hipófisis y debiera sospecharse otra etiología (hipofisitis, craneofaringioma, entre otros).

Adenoma de la glándula hipofisiaria: correlaciones clínico-patológicas e inmunohistoquímicas.

En el caso de hipersecreción, nos referiremos a los prolactinomas, acromegalia y Enfermedad de Cushing. En el caso de los prolactinomas, los síntomas son idénticos a los de la hiperprolactinemia producida por la compresión del tallo hipofisiario.

En el caso de la Enfermedad de Cushing - es decir el Síndrome de Cushing de origen hipofisiario-, los síntomas y signos. La expresión clínica de esta enfermedad es extremadamente variable, con casos muy sutiles y de inicio insidioso, lo que, asociado a casos cíclicos, hace que el diagnóstico sea extremadamente difícil en muchas oportunidades, requiriendo un alto índice de sospecha por parte del clínico. El término Tumor de Hipófisis, agrupa a una serie de patologías misceláneas de la silla turca, cuyo representante más frecuente e importante es el Adenoma Hipofisiario. Para efectos de esta monografía nos concentraremos en este último ya que representa el 90% de las lesiones selares y discutiremos en el apartado de diagnósticos diferenciales el resto de las lesiones.

Los Adenomas Hipofisiarios (AH) corresponden a lesiones tumorales primarias del parénquima de la glándula hipofisiaria. Analizados desde el punto de vista epidemiológico, en las últimas décadas se ha observado un aumento de la prevalencia de estas lesiones, dado principalmente por el aumento de los estudios con imágenes especialmente la Resonancia Nuclear Magnética (RM) y el consecuente diagnóstico de lesiones en estadio subclínico. La prevalencia estimada en un meta-análisis reciente fue de 16.7%, que fluctuó entre 14.4 y 22.5%, dependiendo si el análisis fue realizado en series *post-mortem* o de imágenes.

Referencias

1. Saeger W. Current pathological classification of pituitary adenomas. Acta Neurochir[Internet]. 1996 [Consultado 17 Marzo 2018]; 65(1):1-3. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8738481>
2. Graus F, Ciordia R, Mateos B, Zarranz J.J.. Neurooncología, Tumores cerebrales. En:Zarranz JJ, editor. Neurología. 5ª ed. España: Elsevier S.L: 2013. p. 475-506.
3. Paez A.M,Eraza-Bravo N. J., Burbano-Eraza M.N., Merchancano-Delgado C. L.,Munoz-Bolanos A.B. Caracterización de los tumores cerebrales en un Hospital Universitario de Pereira, Colombia: un estudio retrospectivo. [Internet]. 2013[Consultado 17 Marzo 2018]: 19(2):6. Disponible en:<http://www.scielo.org.co/pdf/rmri/v19n2/v19n2a04.pdf>

Adenoma de la glándula hipofisiaria: correlaciones clínico-patológicas e inmunohistoquímicas.

4. Erdmann F., Winther J. F., Dalton S.O., Zeeb H., Kroyer A., Bautz A., Schmiegelow K., Schuz J. Survival from tumours of the central nervous system in Danish children: Issurvival related to family circumstances?. *International journal of cancer*. [Internet]. 2017 [Consultado 21 Abril 2018]: 142(44): 671-680. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.31082>
5. Alvarán L, Gómez LA, Aguirre DC, Ortiz LD. Caracterización neuropsicológica de pacientes con glioma tratados en el instituto de cancerología de Medellín. *Acta Neurol Colomb*. 2008;24(1):13-23
6. Instituto nacional de cancerología ESE ministerio de salud y protección social: Incidencia, mortalidad y prevalencia de Cáncer en Colombia 2007-2011 [Internet]. 2015 [Consultado 21 Abril 2018] Disponible en: <http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/incidencia1.pdf>
7. Tortosa F., Webb SM. Atypical pituitary adenomas: 10 years of experience in a reference centre in Portugal. *Neurología* [Internet]. 2016 [Consultado 17 Marzo 2018];31(2):97-105. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2173580816000201>
8. Matousek P., Buzrla P., Reguli S., Krajca J., Dvorackova J., Lipina R. Factors that predict the growth of residual nonfunctional pituitary adenomas: correlations between relapse and cell cycle markers. *BioMed research international*. [Internet]. [Consultado 21 Abril 2018]: 2018(1):p.1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6077672/pdf/BMRI2018-1876290.pdf>
9. Ministerio de salud. Anuario estadístico. Minsalud [Internet]. 2012 [Consultado 17 Marzo 2018]. Disponible en: <http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/ANUARIO10>. Brito J., Saez L., Lemp M., Liberman C., Michelsen H., Araya A. V. Evaluación por inmunohistoquímica de la expresión de hormonas hipofisiarias y del marcador de proliferación celular Ki-67 en tejido de adenomas causantes de acromegalia. *Rev Med Chile* [Internet]. 2008 [Consultado 17 Marzo 2018]: 136(7):831-836. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v136n7/art02.pdf>
10. Louis D.N., Ohgaki H., Cavenee W.K. Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours. Louis D.N., editor. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. 4ta ed. Suiza: WHO: 2007. p. 16-76.

Adenoma de la glándula hipofisiaria: correlaciones clínico-patológicas e inmunohistoquímicas.

11. Cure C.G., Aristizabal G, Aristizabal J, Roa C.L., Alvarado H. Características demográficas y patológicas de los tumores del sistema nervioso central estudiados en la clínica El Bosque. [Internet] 2011 [Consultado 21 Abril 2018]: 27(2): 8. Disponible en:<http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v27n2/v27n2a04.pdf>
12. American brain tumor association: Sobre tumores cerebrales.[Internet]. 2012 [Consultado 21 Abril 2018] p. 84. Disponible en:<https://www.abta.org/wp-content/uploads/2018/03/sobre-tumores-cerebrales.pdf>
13. Sotomayor M.C., Lucero V. N., Tanta L. H., Montenegro L. C., Gonzales-Portillo M. Carcinoma Hipofisario: A propósito de un Caso. Servicio de Neurocirugía, Hospital Nacional Dos de Mayo [Internet]. 2007 [Consultado 21 Abril 2018]: 1-7. Disponible en:http://perujournalneurosurgery.org/sites/default/files/carcinoma_hipofisario.pdf
14. Contreras L.E. Epidemiología de tumores cerebrales. Departamento de Neurocirugía, Clínica Las Condes [Internet]. 2017 [Consultado 21 Abril 2018]: 28(3): p 332-338. Disponible en:<http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-epidemiologia-de-tumores-cerebrales-S071686401730058516>. 14- Díaz N. V. Manual anatomía patológica: Fundamento biológicos de la inmunohistoquímica. [Internet]. 2010 [Consultado 21 Abril 2018]: p. 49. Disponible en:<https://www.netlab.com.ec/publicaciones/manual-procedimientos-anatomia-patologica.pdf>
15. Sinning M. Brain tumor classification. Revista Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2017 [Consultado 17 Marzo 2018]: 28(3) p. 339-342. Disponible en:<http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-clasificacion-de-los-tumores-cerebrales-S0716864017300597>
16. Gilsanz A., Moreno B., Obiols G., Zugasti A., Catala M., Lucas T., Paramo C., Picó A., Torres E., Tortosa F., Varela C., Villabona C. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de los tumores hipofisarios no funcionantes y gonadotropinomas. Endocrinología y Nutrición, Elsevier. [Internet]. 2006 [Consultado 21 Abril 2018]; 53(1): 13-18. Disponible en:<http://www.elsevier.es/en-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-guia-clinica-del-diagnostico-tratamiento-S1575092206710609?redirectNew=true>

Adenoma de la glándula hipofisiaria: correlaciones clínico-patológicas e inmunohistoquímicas.

17. American brain tumor association: Sobre tumores cerebrales.[Internet]. 2012 [Consultado 21 Abril 2018]: p. 82 Disponible en:<https://www.abta.org/wp-content/uploads/2018/03/sobre-tumores-cerebrales.pdf>
18. Skorka D, Aedo M. S., Iribarra A. C. Tumores hipofisarios productores de prolactina.Rev. Obstet. Ginecol. [Internet]. 2013 [Consultado 21 Abril 2018]: 8(3): 169-172.Disponible en: <http://www.revistaobgin.cl/articulos/descargarPDF/684/0711.pdf>
19. Pérez J.M. Fisiología de la prolactina. Instituto de Investigaciones Biomédicas [Internet].España: 1995 [Consultado 21 Abril 2018]:1-14. Disponible en:<http://digital.csic.es/bitstream/10261/78144/1/Fisiolog%C3%ADa%20de%20la%20prolactina.pdf>
20. Pignatta A, Danilowicz K., Manavela M., Loto, M, Gonzales A.S., Toloza C., Fazio L.Adenoma hipofisario productor de TSH (tirotropinoma): presentación de cinco casos.Revista Argentina de endocrinología y metabolismo [Internet]. 2014 [Consultado 21Abril 2018]: 51(3):141-150. Disponible en:<http://www.scielo.org.ar/pdf/raem/v51n3/v51n3a04.pdf>
21. Vilalta N. P., Puig A. Gonadotropinas (LH y FSH) y corticotropina (ACTH). Pruebas de laboratorio en endocrinología y nutrición, Elsevier [Internet]. 2007 [Consultado 21 Abril2018]:53(2): 109-117. Disponible en:<http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-gonadotropinas-lh-fsh-corticotropina-acth--S1575092207714158>
22. Gortari P., Gonzales-Alzati M. E., Jaimes-Hoy L., Estrada A., Mancera K., Garcia-LunaC., Amaya M. I. La hormona liberadora de tirotropina (TRH) del núcleo para ventricularhipotalámico y sistema límbico como reguladora de la homeostasis energética y de la conducta alimentaria en animales con ayuno, restricción alimentaria y anorexia. Saludmental [Internet]. 2012 [Consultado 21 Abril 2018]:35(5): 385-393. Disponible en:<http://www.scielo.org.mx/pdf/sm/v35n5/v35n5a5.pdf>
23. Lagares A., Gonzales P., Miranda P., Cabrera A., Lobato R.D., Ramos A., Ricoy J.R.Adenomas corticotropos silentes: Presentación de dos casos que debutaron con apoplejía hipofisiaria. Neurocirugía, Elsevier [Internet]. 2004 [Consultado 21 Abril 2018]: 15(2):159-164. Disponible en:<http://www.revistaneurocirugia.com/es-pdf-S113014730470496039>

Adenoma de la glándula hipofisiaria: correlaciones clínico-patológicas e inmunohistoquímicas.

24. Diaz L., Gonzales A., Martin A., Garcia F., Avello N., Rabal A., Rodriguez R., Mendez E. Macroadenoma hipofisario productor de gonadotropinas: presentación de un caso. *Endocrinología, diabetes y nutrición*, Elsevier [Internet]. 2016 [Consultado 21 Abril 2018]: Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-congresos-59-congreso-nacional-sociedad-espanola-52-sesion-casos-clnicos-3489-comunicacion-adenomahipofisario-productor-de-gh-40211>
25. Devesa J., Devesa P, Reimunde P. Hormona de crecimiento: acciones y aplicaciones preventivas y terapéuticas. *Medicina Clinica*, Elsevier [Internet]. 2010 [Consultado 21 Abril 2018]: 135(14): 665-670. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-pdf-S002577530901464X-S300>
26. De Jaime M. N., López I. A., Cabrera G. Patología de los adenomas hipofisarios. *Revista Española de patología* [Internet]. 2003 [Consultado 21 abril 2018]: 36(4). Disponible en: <http://www.patologia.es/volumen36/vol36-num4/36-4n03.htm>
27. Damjanov I. Sistema central nervioso. En: Molnar P, editor. *Patologia secretos 3ra ed.* España: Elsevier: 2010. P 448-477