

Lesiones selares incidentales en mi consultorio

Pablo Ajler, Pedro Plou, Mariela Glerean

Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Introducción

El uso de los diferentes estudios por imágenes para la evaluación del cerebro está en continuo aumento ¹. Este incremento, sumado a la mejora en la calidad de las imágenes, ha dado lugar al diagnóstico de una entidad que se conoce como incidentaloma o lesiones incidentales ². Las lesiones selares incidentales son lesiones que se diagnostican en estudios por imágenes (principalmente resonancia magnética y tomografía computada) solicitados en contexto de síntomas que no están relacionados con el hallazgo incidental.

La glándula hipófisis está alojada en la silla turca y está formada por la adenohipófisis y la neurohipófisis. La región selar, que contiene a la glándula, está ubicada en el centro de la base del cráneo, por detrás del seno esfenoidal y medial en ambos senos cavernosos. La mayoría de las lesiones que se originan en esta región crecen de la hipófisis. El eje principal de crecimiento es hacia arriba a través del diafragma selar, aunque debido a la debilidad de la pared medial del seno cavernoso también es frecuente que lo infiltren y crezcan dentro de éste. Los tumores hipofisarios constituyen entre el 10 y el 15% de todos los tumores cerebrales, si bien la mayoría son adenomas, deben excluirse otros diagnósticos que no siempre requieren cirugía (Tabla 1) ³.

Para el diagnóstico y tratamiento óptimo de las lesiones selares es fundamental el enfoque multidisciplinario que incluya neurocirugía, endocrinología, oftalmología, diagnóstico por imágenes y anatomía patológica, ya que con frecuencia estos tumores requieren análisis completo del perfil hormonal, tratamiento médico endocrinológico, evaluación exhaustiva del campo visual, cirugía y eventualmente radiocirugía ⁴.

Los síntomas clínicos que pueden producir estas lesiones son múltiples, variados y dependen de dos factores principales: la alteración en la secreción de una o más hormonas hipofisarias secundarias a tumores hipersecretores o las alteraciones producidas por el efecto de masa del tumor sobre las estructuras adyacentes. Las primeras pueden producir una amplia variedad de síntomas que dependen del tipo de hormona que secreta el tumor. Las segundas dependen de la estructura en particular que se

TABLA 1

Lesiones selares
Lesiones de origen hipofisarias
Adenohipófisis
Adenomas
No Funcionantes
Prolactinomas
Enfermedad de Cushing
Acromegalia
Adenoma productor de TSH
Adenoma productor de gonadotrofinas (FSH o LH)
Hiperplasia
Carcinoma
Neurohipófisis
Pituicitomas
Quiste de la bolsa de Rathke
Hipofisitis
Lesiones de origen extra hipofisarias
Craneofaringiomas
Meningiomas
Cordomas
Condrosarcomas
Metástasis

vea comprimida por el tumor, ya sea el quiasma óptico, tallo pituitario y/o pares craneales dentro del seno cavernoso (Tabla 2)^{5,6}.

En otros pacientes las lesiones selares se diagnostican en estudios por imagen (tomografía o resonancia magnética) solicitados por otra causa sin que el paciente presente síntomas mencionados previamente. Estas lesiones se denominan incidentalomas hipofisarios y su prevalencia, según una serie en base a autopsia es de 9,3% ⁷. Sin embargo, otras series basadas en estudios por imágenes muestran una prevalencia entre 0,1 y 0,3% ⁸. En la evaluación de estos pacientes con un tumor selar incidental es fundamental un interrogatorio y examen físico completo buscando signos y síntomas de hipersecreción o hiposecreción de hormonas bajo el control del eje hipotálamo-hipofisario, así como síntomas neurológicos secundarios

TABLA 2

Síntomas producidos por lesiones selares
Secundarios a sobreproducción hormonal
PRL (amenorrea, galactorrea, infertilidad, disminución de la libido, impotencia sexual)
HC (acromegalia)
ACTH (síndrome de Cushing)
TSH (pérdida de peso, intolerancia al calor, palpitations diarrea, sudoración, pérdida de cabello y temblor)
Secundarios al efecto de masa
Compresión del quiasma óptico (Alteración del campo visual más frecuentemente hemianopsia bitemporal)
Compresión de la hipófisis y tallo hipofisario (hipopituitarismo y DI)
Cefalea
Diplopia

al efecto de masa de la lesión (Tabla 2).

El segundo paso es el análisis de las características imagenológicas de la lesión. La resonancia magnética con contraste es el estudio de elección para el estudio de estas lesiones. Determinar el sitio específico de origen de la lesión es un dato fundamental y ayuda a acotar los diagnósticos diferenciales (Tabla 1). En este sentido, es importante determinar si la lesión nace de la glándula y se extiende secundariamente a estructuras adyacentes, o si compromete secundariamente a la silla turca pero tiene origen extraselar. Si la lesión nace del tallo hipofisario o hipotalámico, del tubérculo selar, de la carótida interna, etc. La captación de contraste y los tiempos de captación con respecto a la glándula es otro dato importante, al igual que las características en el flair y la difusión. Si bien la resonancia magnética es el estudio más importante para evaluar estas lesiones, la tomografía computada también puede aportar datos en cuanto a la presencia de calcio intratumoral o en las paredes de un aneurisma, la presencia de erosión ósea y la angiogramografía para el estudio de lesiones vasculares⁹.

Lesiones hipofisarias

Adenohipófisis

Adenomas

Los adenomas hipofisarios (AH) son los tumores intracraniales más frecuentes con una prevalencia en la población de 0,1% y una prevalencia en autopsias de 15%¹⁰. Los AH están compuestos por células de la adenohipófisis y cualquier tipo de células de la adenohipófisis pueden encontrarse en un AH. De acuerdo con su tamaño se pueden clasificar en microadenomas (menores a 1 cm de

diámetro) o macroadenomas (mayore o igual 1 cm de diámetro). Clínicamente se los clasifica en funcionantes (si producen hormonas) o no funcionantes (si no producen hormonas). El 65% de los adenomas son funcionantes y generan síndromes hipersecretorios. Por otro lado, los macroadenomas pueden afectar la función glandular produciendo hipopituitarismo parcial o completo.

Prolactinomas

Los prolactinomas representan aproximadamente el 40% de todos los adenomas¹¹. Se manifiestan con síntomas que varían con el sexo. En el varón se presentan con síntomas de disfunción gonadal, disminución de la libido, impotencia o infertilidad o con síntomas visuales secundarios al efecto de masa del tumor. En las mujeres premenopáusicas también suelen manifestarse con síntomas de disfunción gonadal: oligo-amenorrea y/o galactorrea. Por el contrario, las mujeres postmenopáusicas suelen consultar con síntomas secundarios al efecto de masa del tumor. Dada la variabilidad de los síntomas, es mandatorio la evaluación de los niveles séricos de prolactina en todos los pacientes con una lesión hipofisaria siendo que generalmente responden al tratamiento médico.

La hiperprolactinemia debe ser interpretada en el contexto clínico y se deben descartar otras causas patológicas que producen aumento en los niveles de prolactina como medicamentos, drogas ilícitas, embarazo, lactancia, cirrosis, falla renal, etc. Además la prolactina puede estar elevada en tumores hipofisarios no prolactinoma que comprometen el tallo pituitario.

En pacientes con un tumor hipofisario que se descartó causa secundaria de hiperprolactinemia es sugerente de un prolactinoma. Las guías sugieren que valores mayores a 150 µg/L son sugestivos de prolactinoma y valores mayores a 250 µg/L sugieren la presencia de un macroadenoma. Valores menores a 150 µg/L se han visto en microadenomas y en pacientes con compresión secundaria del tallo hipofisario por adenomas no prolactinomas¹¹. Existe una relación directa entre el nivel de prolactinemia y el tamaño tumoral.

En ocasiones, niveles muy altos de prolactina pueden ser correctamente informados como bajos en caso de macroadenomas. Esto se conoce como "hook effect" y se debe a la saturación de los anticuerpos por los altos niveles de prolactina en la prueba de inmunoreactividad. Para evitar esto se debe diluir la muestra de suero del paciente en 1:100¹¹.

Enfermedad de Cushing

La enfermedad de Cushing siempre debe considerarse en la evaluación de un paciente con tumor hipofisario y se debe evaluar en el interrogatorio y examen físico. Repre-

sentan entre el 10-15% de todos los adenomas hipofisarios¹². Los pacientes se pueden presentar con hipertensión, irritabilidad, fatiga, depresión, aumento de peso y diabetes. Los signos más característicos son la distribución anormal de la grasa corporal a predominio de central, dorso cervical y supraclavicular, adelgazamiento de la piel, debilidad muscular, estrías cutáneas y equimosis.

La sola elevación del cortisol plasmático no hace el diagnóstico, ya que es muy inespecífico. Las pruebas más utilizadas para el screening en nuestro centro son: cortisol libre en orina de 24hs (CLU), prueba de supresión con dexametasona (Nugent) y cortisol salival nocturno. Luego que se ha confirmado el síndrome de Cushing se deben evaluar los niveles de ACTH. No se puede diferenciar entre enfermedad de Cushing y otro tipo de síndrome de Cushing dependiente de ACTH por el grado de aumento de la ACTH sérica, pero la presencia de un síndrome de Cushing dependiente de ACTH y un macroadenoma hipofisario en la resonancia magnética es suficiente para indicar la cirugía. Sin embargo, dada la alta prevalencia de microadenomas en la población general, la presencia de microadenoma asociada a un síndrome de Cushing dependiente de ACTH requiere más estudios bioquímicos. En pacientes con resonancia magnética no concluyente o con valores erráticos de cortisol plasmático se debe realizar el análisis de sangre de seno petroso inferior luego de la administración de CRH para confirmar el origen de la ACTH antes de la cirugía.

Acromegalia

Todo paciente con una masa hipofisaria debe ser evaluado para descartar tumor que produce hipersecreción de hormona de crecimiento. Representan aproximadamente el 20% de los adenomas hipofisarios¹⁰. La mayoría de los pacientes con tumores hipersecretores de GH consultan con un síndrome clínico ya instalado, ya que es muy lenta la aparición de los síntomas desde el inicio de la enfermedad. Los síntomas más comunes son los cambios de fisonomía, aumento en la talla de pies y manos. Otros síntomas menos específicos son cefalea, artralgias, prognatismo mandibular, hipertensión arterial, apneas de sueño y diabetes mellitus. El screening debe hacerse con la evaluación de los niveles séricos de GH y IGF-1. Los altos niveles de IGF-1 son muy sugestivos de hipersecreción de GH. Sin embargo, hay que considerar factores que afectan los niveles de IGF-1. Los pacientes ancianos suelen tener niveles disminuidos, la enfermedad hepática y factores nutricionales también pueden modificar los niveles plasmáticos del mismo, así como también el hipertiroidismo. Los niveles altos de IGF-1 deben ser complementados con test de supresión de GH luego de una carga oral de glucosa de 75 a 100 g. La supresión de la GH me-

nor a 1µg/L con una IGF-1 normal o disminuida excluye el diagnóstico de hipersecreción de GH. Sin embargo, niveles menores a 1 µg/L de GH con IGF-1 persistentemente aumentada pueden existir en pacientes con acromegalia de reciente comienzo¹³.

La cirugía es la primera opción terapéutica en nuestro centro. Sin embargo, hay algunos estudios que reportan buena respuesta a la terapia con octreotide u otros análogos de somatostatina e incluso con antagonistas de la GH (pegvisomant). Varios factores deben considerarse en esta decisión, incluyendo el tamaño tumoral, la experiencia del centro, del equipo quirúrgico y la preferencia del paciente. Disponemos del tratamiento médico complementario post cirugía ante el remanente tumoral. La Radioterapia/ Radiocirugía puede ser otra opción terapéutica.

Adenomas productores de TSH

Los tumores productores de TSH representan menos de 1% de todos los adenomas hipofisarios¹⁴. Estos pacientes en general se presentan con grandes tumores y síntomas de hipertiroidismo, pérdida de peso, intolerancia al calor, palpitaciones, diarrea, sudoración, pérdida de cabello y temblor. En el laboratorio de estos pacientes se evidencia un aumento de la tiroxina y ausencia de supresión de TSH, siendo ésta normal o elevada. En nuestro centro estos pacientes se tratan con cirugía como primera opción. Es importante destacar que a estos pacientes se les debe tratar el hipertiroidismo antes de la cirugía ya que éste aumenta el riesgo quirúrgico. Algunos autores proponen el uso de octreotide en lugar de la cirugía, especialmente en pacientes con alto riesgo quirúrgico.

Adenomas productores de gonadotrofinas

Muchos tumores "clínicamente no funcionantes" son de células productoras de gonadotrofinas con inmunomarcación positiva para las mismas. Algunos, incluso, producen gonadotrofinas pero sin manifestaciones clínicas. Sin embargo, se debe hacer evaluación de los niveles de FSH, LH y subunidad α ya que además de ser informativo ayuda a guiar la evaluación postoperatoria.

Adenomas no funcionantes

Un tercio de los AH son clínicamente no funcionantes. Gran parte de los AH no funcionantes son secretores de gonadotrofinas, pero se mantienen clínicamente silentes. Aproximadamente 10% de los AH no funcionantes son negativos en el análisis inmunohistoquímico y más raramente son plurihormonales o positivos para GH, PRL, TSH, o ACTH a pesar de ser clínicamente silentes¹⁵.

Al ser clínicamente silentes desde el punto de vista de la sobreproducción hormonal, al momento del diagnóstico suelen tener gran tamaño y manifestar déficit visual o hipopituitarismo secundario a la compresión de la glán-

dula o del tallo hipofisario. Al momento del diagnóstico entre el 60-80% presenta algún déficit hormonal. Es frecuente que también presente aumento de la prolactina secundaria a la compresión del tallo hipofisario.

La cirugía está indicada cuando presentan déficit visual. La campimetría óptica computarizada ayuda a detectar déficit visual que en ocasiones es imperceptible para el paciente. El hipopituitarismo también es indicación de cirugía en estos tumores aunque no siempre se logra una recuperación completa de la función hormonal (30%). En pacientes con incidentalomas la conducta es un seguimiento clínico e imagenológico¹⁶.

Neurohipófisis

Pituicitomas

Los pituicitomas son tumores benignos, de lento crecimiento y son más frecuentes en mujeres jóvenes y de mediana edad. Son tumores astrocíticos raros y su histogénesis es controvertida. La teoría más aceptada es que nacen de los pituicitos, que son células gliales especializadas, localizadas en el tallo y la neurohipófisis. Los pituicitomas crecen del eje hipotálamo-hipofisario y pueden ser intraselares, supraselares u ocupar ambos compartimentos. Clínicamente pueden ser asintomáticos o producir síntomas de efecto de masa local (cefalea, hipopituitarismo o defecto visual si son supraselares) y, a pesar de su origen en la neurohipófisis, la diabetes insípida es rara¹⁷.

En la RMI son lesiones sólidas, bien delimitadas, que realzan con contraste y se ven isointensas en el T1 e hiperintensas en el T2. Si bien pueden semejar adenomas, la adenohipófisis suele quedar desplazada hacia adelante. La cirugía está indicada cuando son sintomáticas.

Hiperplasia

La hiperplasia de la AH es la proliferación de una o más tipos celulares de la adenohipófisis sin un estímulo conocido. Puede ser primaria (idiopática) o secundaria, cuando no hay una retroalimentación negativa de algunas de las hormonas de las glándulas que se encuentran reguladas por el eje hipotálamo-hipofisario. Las primarias suelen producir síndromes clínicos de hiperproducción hormonal como Cushing o acromegalia. En la resonancia magnética se ven como un agrandamiento de la adenohipófisis y pueden ser indistinguibles de un adenoma.

Usualmente el cese del estímulo es suficiente, junto con

un seguimiento clínico e imagenológico¹⁸.

Hipofisitis

Es la inflamación de la hipófisis y puede ser secundaria a infecciones, enfermedades autoinmunes sistémicas o inflamaciones primarias localizadas en la hipófisis. En la resonancia magnética se ve como inflamación o edema de la adenohipófisis, neurohipófisis y tallo hipofisario. Clínicamente pueden ser asintomáticas o producir hipopituitarismo o diabetes insípida. La cirugía es necesaria en algunos casos para confirmar el diagnóstico.

Quistes de la bolsa de Rathke

Son lesiones quísticas epiteliales que derivan de vestigios embriológicos de la bolsa de Rathke. La incidencia reportada en autopsias es del 2-26%, y con la amplia utilización de la resonancia magnética muchos son diagnosticados como lesiones incidentales¹⁹. La mayoría son intraselares o con extensión supraselar, pero es raro que sean primariamente extraselares. Cuando son sintomáticos pueden producir cefalea, hipopituitarismo o defecto visual. En la resonancia magnética se ven como lesiones bien circunscritas, quísticas, centradas más frecuentemente en la parte intermedia. La señal en la resonancia en T1 y T2 depende del contenido, pero el realce post contraste de la glándula que lo rodea da una imagen característica de un "huevo en una copa". La cirugía en caso de que produzcan síntomas consiste principalmente en la toma de biopsia de la pared y drenaje del contenido quístico. La resección completa de la lesión no está recomendada debido al riesgo de hipopituitarismo y diabetes insípida²⁰.

Conclusión

Es fundamental el manejo multidisciplinario de la patología que afecta a la región selar. Si bien los adenomas hipofisarios son la causa más frecuente de estas lesiones, existe una amplia variedad de patologías que pueden afectar a esta región. Su evaluación en el consultorio requiere de un exhaustivo interrogatorio y examen físico, así como una evaluación minuciosa de las imágenes. La mayoría de estas lesiones también requieren un análisis de laboratorio con un perfil endocrinológico completo, así como también un examen oftalmológico que descarte defectos visuales que pueden ser imperceptibles en el examen físico para las lesiones que contactan el quiasma o nervio óptico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bell R.: Magnetic resonance in medicine in 2020. *Imaging Economics* 2004
2. Westbrook J.I., Braithwaite J., McIntosh J.H.: The outcomes for patients with incidental lesions: serendipitous or iatrogenic?. *Archives of American Journal of Roentgenology* 1998 Nov; 171: pp. 1193-1196.
3. Freda PU, Post KD. Differential diagnosis of sellar masses. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28(1):81-117.
4. Bresson D, Herman P, Polivka M, Froelich S. Sellar Lesions/ Pathology. *Otolaryngol Clin North Am.* 2016 Feb;49(1):63-93. doi:

- 10.1016/j.otc.2015.09.004. PMID: 26614829.
5. Gondim JA, de Almeida JP, de Albuquerque LA, et al. Headache associated with pituitary tumors. *J Headache Pain* 2009;10(1):15–20.
 6. Grochowicki M, Vighetto A, Berquet S, et al. Pituitary adenomas: automatic static perimetry and Goldmann perimetry. A comparative study of 345 visual field charts. *Br J Ophthalmol* 1991;75(4):219–21.
 7. Orija IB, Weil RJ, Hamrahian AH. Pituitary incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26(1):47–68.
 8. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 2007;357(18):1821–8.
 9. Pinker K, Ba-Ssalamah A, Wolfsberger S, et al. The value of high-field MRI (3T) in the assessment of sellar lesions. *Eur J Radiol* 2005;54(3):327–34.
 10. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004;101(3):613–9.
 11. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:265–273.
 12. Bertagna X, Guignat L, Groussin L, et al. Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(5):607–23.
 13. Freda PU. Current concepts in the biochemical assessment of the patient with acromegaly. *Growth Horm IGF Res* 2003;13:171–184.
 14. Socin HV, Chanson P, Delemer B, et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol* 2003;148:433–442.
 15. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, et al. Management of clinically nonfunctioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015;76(3):239–47.
 16. Castinetti F, Dufour H, Gaillard S, et al. Non-functioning pituitary adenoma: When and how to operate? What pathologic criteria for typing? *Ann Endocrinol (Paris)* 2015;76(3):220–7.
 17. Brat DJ, Scheithauer BW, Staugaitis SM, et al. Pituitary: a distinctive low-grade glioma of the neurohypophysis. *Am J Surg Pathol* 2000;24(3):362–8.
 18. Vidal S, Horvath E, Kovacs K, et al. Reversible transdifferentiation: interconversion of somatotrophs and lactotrophs in pituitary hyperplasia. *Mod Pathol* 2001; 14(1):20–8.
 19. Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, et al. Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens. *Radiology* 1994;193(1):161–4.
 20. Oyama N, Tahara S, Oyama K, et al. Assessment of pre- and postoperative endocrine function in 94 patients with Rathke's cleft cyst. *Endocr J* 2013; 60(2):207–13.
-