

Cirugía transeptoefenoidal en adenomas hipofisarios productores de prolactina

O. López-Arbolay; O. Morales-Sabina; J.L. González-González y N. Valdés-Lorenzo

Servicio de Neurocirugía. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Ciudad de la Habana. Cuba.

Resumen

Introducción. Para un gran número de tumores pituitarios, la cirugía es el tratamiento de primera línea y el abordaje transeptoefenoidal microquirúrgico el proceder más utilizado. El tratamiento actual de los prolactinomas es bastante controversial, por los buenos resultados alcanzados con los nuevos agonistas dopaminérgicos; no obstante la adenomectomía selectiva se incluye entre las modalidades de tratamiento para aquellos prolactinomas que no respondan a dicho tratamiento dopaminérgico.

Objetivo. Evaluar los resultados del tratamiento microquirúrgico por vía transeptoefenoidal de los adenomas productores de prolactina en el Servicio de Neurocirugía del Hospital "Hermanos Ameijeiras".

Material y método. Presentamos un estudio retrospectivo y descriptivo de 63 pacientes intervenidos por vía sublabial transeptoefenoidal microquirúrgica, portadores de este tipo de adenomas, y tratados en nuestro servicio desde 1996 hasta el 2003. Se analizan edad, sexo, cuadro clínico, tamaño de las lesiones, niveles hormonales, complicaciones y evolución postoperatoria.

Resultados. Se encontró un franco predominio del sexo femenino, 86% (54 pacientes). Se operaron 31 pacientes con macroadenomas y 32 con microadenomas. La complicación más común en el postoperatorio fue la diabetes insípida transitoria (11 enfermos), siendo de poca trascendencia. Se logró reducir las cifras iniciales de prolactina a valores no tumorales en el 90.6% de los microadenomas (29 casos) y en el 67.7% de los macroadenomas (21 casos). Los síntomas más frecuentes que aquejaban a nuestros pacientes mejoraron, sobre todo la cefalea en el 82% (36 casos) y los trastornos visuales en el 69% (18 casos).

Conclusiones. Se concluye que la adenomectomía transeptoefenoidal es un proceder seguro y eficaz como opción de tratamiento para pacientes con adenomas secretores de prolactina que tengan indicación quirúrgica.

Recibido: 8-04-05. Aceptado: 19-05-05

Transsphenoidal approach to prolactinomas

Summary

Introduction. Transeptal transsphenoidal surgery for pituitary tumors is a well established surgical technique. In particular the use of medical treatment in patient with prolactinomas has induced the control of hyperprolactinemia and the shrinkage of the tumor in the great majority of the patients, for that reason the treatment of the prolactinomas is controversial.

Objective. We evaluate the results of transsphenoidal microsurgical treatment of prolactin secreting adenomas at our Unit.

Methods. We made a retrospective analysis of 63 patients operated on via transsphenoidal microsurgical technique for prolactin secreting adenomas between 1996 and 2003. Age, sex, symptoms, tumor size, hormonal levels, complications and postsurgical outcome were considered.

Results. There was a female predominance of 86% of the cases and middle aged patients were more commonly seen 31 patients had tumors more than 10mm in diameter on the CT scan. The most frequent complication was transient diabetes insipidus (11 cases). Prolactin levels were reduced to non tumoral values in 90.6% of microadenomas (29 cases) and in 67.7% of macroadenomas (21 cases). Headache was the most frequent complain in our patients with amelioration after surgery in 82% (36 cases). Campimetric visual defects were reduced in 69% (18 cases).

Conclusions. Transsphenoidal adenomectomy is a safe treatment option for patients with prolactin secreting adenomas with surgical indication.

Introducción

Los tumores hipofisarios constituyen entre un 10 y un 15% de las neoplasias intracraneales^{8,9,11,22}. Estos tumores generalmente son adenomas productores o no de algún tipo de hormona^{1,9,11,17,22,24}.

Dentro de los adenomas se considera que los productores de prolactina (PRL), también conocidos como prolactinomas, constituyen aproximadamente de un 25 a un 65% de estas lesiones^{8,22}.

Muchos tratamientos se han utilizado a lo largo de la historia. Se han empleado múltiples agonistas de la dopamina tratando siempre de minimizar sus efectos secundarios^{4,10,23}; diferentes modalidades de terapia radiante que van desde la clásica cobaltoterapia externa, hasta la radiocirugía estereotáxica en cualquiera de sus variantes^{14,19} y el abordaje quirúrgico que ha evolucionado desde finales del siglo XIX^{3,9,12,16}. Así, la elección del tratamiento debe individualizarse y muchas veces se utiliza la terapia combinada.

En sus inicios, el abordaje quirúrgico fue exclusivamente intracraneal. Posteriormente se comenzaron a utilizar las vías extracraneales, pero con poco éxito por la escasa visibilidad y la alta tasa de complicaciones que presentaban. A pesar de ello, tuvo sus defensores y mucho más después del advenimiento de la era antibiótica, la introducción del fluoroscopio en el acto operatorio por Guiot y del microscopio quirúrgico por Hardy^{9,12,16}.

En la actualidad, los abordajes transesfenoidales tienen gran aceptación para tratar lesiones selares⁶. Se buscan nuevos aditamentos para mejorar la visión de un área tan restringida y compleja y se ha introducido el apoyo endoscópico, el cual, en ocasiones, ha logrado reemplazar incluso al microscopio¹⁸. En nuestros días se utilizan indistintamente ambas vías teniendo indicaciones precisas cada una de ellas^{7,12,16,25}.

En Cuba la historia de los abordajes extracraneales se remonta a la década de los sesenta cuando el Dr. Díaz emplea una vía transantroesfenoidal a la región selar. Posteriormente el Dr. Junco utiliza la vía transeptoefenoidal (TSE), la cual es introducida en nuestro Servicio en 1983¹².

El tratamiento actual de los prolactinomas es bastante controversial y en la decisión del mismo influye significativamente el tamaño de la lesión. Para algunos autores está indicado comenzar por los agonistas de la dopamina con lo cual se logra reducción de la hiperprolactinemia, del tamaño tumoral y en ocasiones hasta la desaparición del tumor^{2,4}.

Otros autores, sin embargo, prefieren operar por vía transesfenoidal con vistas a extirpar radicalmente el adenoma señalando la dificultad quirúrgica adicional (fibrosis) que entraña el uso previo de la bromocriptina (agonista dopaminérgico más utilizado en nuestro país)²¹. Solamente existe consenso general en plantear la poca utilidad de la radioterapia para la curación de estos pacientes como único método terapéutico¹⁹.

Debido a la frecuencia del prolactinoma y a los trastornos endocrinos que provoca nos decidimos a realizar un

estudio retrospectivo de los pacientes operados por esta causa en el Servicio de Neurocirugía de nuestro Hospital entre enero de 1996 y diciembre del 2003.

Pacientes y método

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y lineal, de 63 pacientes con adenomas hipofisarios productores de prolactina intervenidos mediante abordaje transeptoefenoidal en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" desde Enero de 1996 a Diciembre del 2003. En todos los casos se realizó estudio hormonal, neuro-oftalmológico e imagenológico completo.

Se consideró como portador de adenoma secretor de prolactina a todo paciente que cumpliera los siguientes criterios:

1. Manifestaciones clínicas compatibles con adenoma secretor de prolactina.
2. Prolactina igual o mayor de 100ng/ml (3200 mu/1)
3. Tomografía Axial Computarizada (TAC) con contraste endovenoso, con imagen compatible con adenoma hipofisario.
4. Inmunoquímica compatible con adenoma hipofisario productor de prolactina.

Mediante TAC se clasificaron las lesiones en microadenomas cuando medían menos de 10 mm y en macroadenomas si eran mayores de 10 mm.

Se consideraron prolactinomas con criterio quirúrgico aquéllos que cumplieran los siguientes criterios.

Criterios de inclusión:

1. Microadenomas productores de prolactina con fallo al tratamiento médico o intolerancia a los agonistas dopaminérgicos.

2. Macroadenomas productores de prolactina.

Se empleó la técnica microquirúrgica sublabial transeptal transesfenoidal que proporcionó un acceso rápido y seguro a la silla turca.

Se consideró como mejoría de la hiperprolactinemia cuando ésta disminuyó a valores no tumorales (menos de 100ng/ml).

Se consideró mejoría de los síntomas y signos cuando los pacientes referían menos intensidad de ellos o cuando se comprobó al examen físico una disminución de los mismos en las consultas al mes, 3 meses y 6 meses de operados.

Los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos mediante encuesta confeccionada al efecto. Se emplearon tablas de dos entradas para evaluar asociación entre variables. Los datos se analizaron utilizando el paquete estadístico SPSS/PC.

Tabla 1
Grupos etáreos

Edad	Número de pacientes	%
Hasta 20 años	3	5
20-29 años	23	36
30-39 años	20	32
40-49 años	9	14
50-59 años	6	10
60 ó más años	2	3
Total	63	100

Tabla 2
Manifestaciones clínicas de la enfermedad

Manifestaciones clínicas	Nº pacientes	%
Cefalea	44	70
Trastornos menstruales	41	65
Galactorrea	27	43
Trastornos visuales campimétricos	26	41
Disfunción sexual eréctil	2	3
Infertilidad con menstruaciones normales	4	6
Hipopituitarismo	1	2

Resultados

Se operaron 63 pacientes portadores de adenomas secretores de prolactina, por vía transeptoefenoidal. El rango de edad varió entre 17 y 62 años y el 82% de los pacientes se encontraban en la tercera, cuarta y quinta décadas de la vida, con predominio entre los 20 y 29 años de edad (36%) (Tabla 1). En cuanto al sexo predominó el femenino con una relación de 6:1. (Figura 1).

Los síntomas fundamentales que motivaron la asistencia al facultativo fueron la asociación de amenorrea - galactorrea en 22 pacientes (35%), la cefalea en 18 pacientes (29%) y con menor frecuencia las alteraciones visuales en 7 casos, la galactorrea aislada y los trastornos menstruales aislados (5 casos cada uno) y la disfunción sexual eréctil en dos hombres de los nueve que participaron en el estudio.

Cuatro mujeres con menstruaciones normales fueron remitidas de la consulta de infertilidad y esta fue la principal causa de la consulta (Tabla 2).

Al analizar el cuadro clínico completo que presentaba cada paciente encontramos que la cefalea fue el síntoma que se presentó con mayor frecuencia (70%), seguida por los trastornos menstruales de cualquier tipo (65%), la

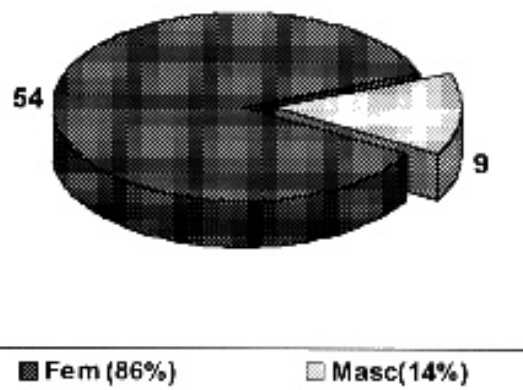


Figura 1. Sexo.

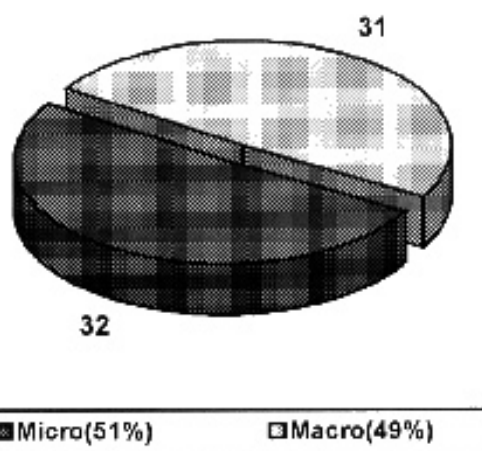


Figura 2. Clasificación imagenológica (TAC).

galactorrea (43%) y los trastornos visuales campimétricos del tipo de hemianopsia heterónima bitemporal de grado variable (26%). La disfunción sexual eréctil se presentó en sólo dos casos y la infertilidad con menstruaciones normales en 4. (Tabla 2).

Se operaron 32 microadenomas (51%) y 31 macroadenomas (49%). (Figura 2).

Las complicaciones postquirúrgicas más frecuente fueron la diabetes insípida transitoria que se presentó en 11 casos (17%), tres pacientes presentaron fistula de LCR que resolvieron con tratamiento conservador. Dos pacientes tuvieron sinequias de la mucosa nasal y en un paciente se presentó epístaxis postoperatoria. (Figura 3).

Al mes de la operación las cifras iniciales de prolactina se redujeron a valores no tumorales en el 90.6% de los microadenomas (29 casos) y en el 67.7% de los macroadenomas (21 casos). (Figuras 4 y 5).

En las consultas de seguimiento se constató que la cefalea había mejorado en el 82% de los pacientes que la presentaban, los trastornos visuales campimétricos en el 69%, la galactorrea en el 63% y los trastornos menstruales en el 54%. (Tabla 3).

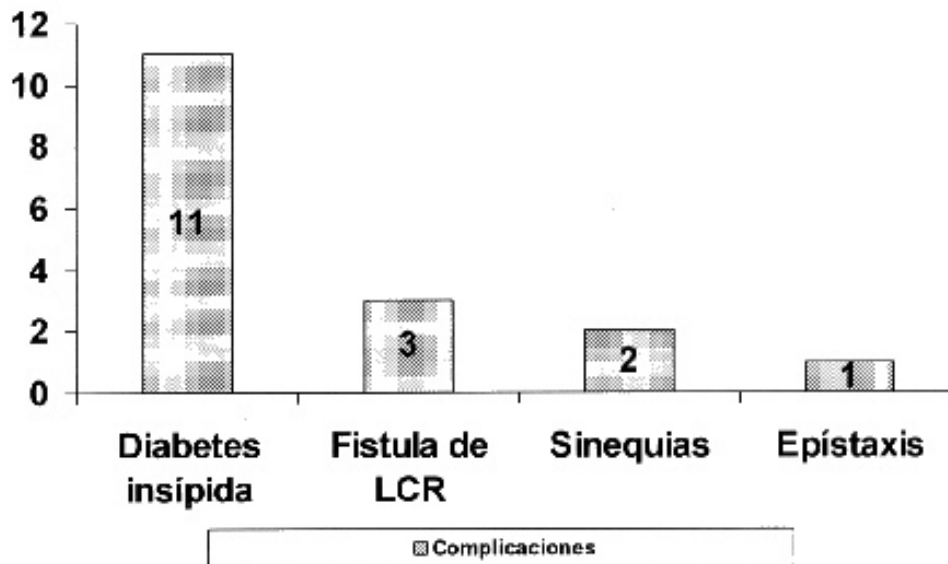


Figura 3. Complicaciones quirúrgicas

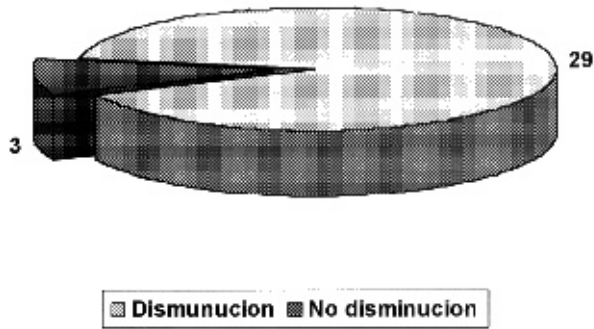


Figura 4. Reducción de los valores de prolactina a cifras no tumorales en microadenomas.

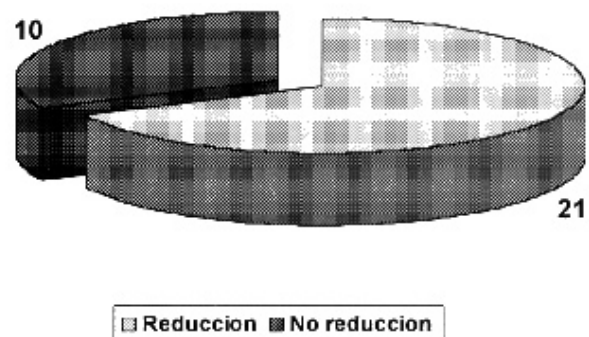


Figura 5. Disminución de los niveles de prolactina a cifras no tumorales en macroadenomas

Tabla 3
Evolución de los principales síntomas de la enfermedad

Síntomas	Total	Mejor	Igual	Peor	% de Mejoría
Cefalea	4	36	7	1	82
Trastornos visuales	26	18	7	1	69
Galactorrea	27	17	10	0	63
Trastornos menstruales	41	22	19	0	54

Discusión

Tal y como lo reportan la mayoría de los autores, en nuestra serie predominaron los pacientes del sexo femenino en edad fértil^{1,7,12,15,16}.

Generalmente son la galactorrea asociada a trastornos menstruales en las mujeres y las disfunciones sexuales en los hombres las causas más frecuentes que motivan

la consulta de nuestros pacientes. Lo mismo observaron Often y cols.¹⁵ que plantean que la amenorrea en mujeres y la impotencia en hombres son los motivos de consulta más comunes. Beresin² encontró que el 85% de 53 hombres con prolactinoma ingresaron con disminución de la función sexual.

En nuestro medio, la TAC ha resultado ser el estudio más utilizado para el diagnóstico del tumor. La relación

entre micro y macroadenomas es variable según las series revisadas. Para la mayoría predominan las lesiones menores de 10 mm^{7,8,12,14} debido a que la disfunción endocrina se manifiesta primero que la clínica por aumento del volumen tumoral. Para otros sucede lo contrario y consideran más frecuentes los macroadenomas, sobre todo en hombres^{2,20}.

Somos del criterio que los microadenomas son mucho más frecuentes que los macroadenomas, pero en nuestro estudio hemos tenido una cantidad similar de cada uno, simplemente porque son pocos los microadenomas que llegan a tener criterio quirúrgico por ser tratados con éxito, mediante agonistas de la dopamina (a diferencia de los macroadenomas). Nuestro trabajo no es un estudio epidemiológico de todos los casos con adenomas secretores de prolactina sino que solo incluye pacientes operados, donde los microadenomas incluidos han sido por fallo o intolerancia del tratamiento medicamentoso.

Se han reportado numerosas complicaciones tras la cirugía transeptoefenoidal. En el postoperatorio, la diabetes insípida fue la complicación más frecuente, generalmente transitoria.

Algunas publicaciones se refieren a la recurrencia tumoral, hecho que todavía no hemos evaluado. A tal efecto algunos recomiendan el tratamiento médico como primera opción pues se obtienen similares resultados sin complicaciones propias del acto quirúrgico, aún en macroadenomas^{2,4,5,13,15,18,20}.

En cuanto a la tasa de mortalidad quirúrgica en la actualidad se reporta que la misma es muy baja. En muchas ocasiones tiene relación con la experiencia previa del cirujano. Muchos, entre ellos nosotros, no hemos tenido ningún fallecido^{2,5,13}. Giovanelli⁷ tuvo en 1000 pacientes operados un 1.6% de fallecidos entre 1970 y 1980, y sólo un 0.5% entre 1981 y 1994.

La mejoría de la hiperprolactinemia es variable después del tratamiento quirúrgico. Para algunos la reducción hormonal se logra mejor con los agonistas de la dopamina^{2,4}. Nosotros también utilizamos el tratamiento médico como primera opción y dejamos siempre el tratamiento quirúrgico para aquellos pacientes con macroadenomas (a los cuales le indicamos tratamiento médico unas semanas antes de la cirugía) y para microadenomas sin respuesta o intolerancia al tratamiento médico. Soule²⁰ reportó un 45.5% de normoprolactinemia postoperatoria mientras que Feigenbaum⁵ encontró recurrencia de la hiperprolactinemia en el 47% de sus casos. No obstante, para Massoud¹³ el 90% (58 pacientes) tenían una prolactina normal después de la cirugía. En nuestra serie los valores de prolactina bajaron a valores no tumorales en el 90.6% de los microadenomas (29 casos) y en el 67.7% de los macroadenomas (21 casos), aunque no siempre descendieron a cifras completamente normales.

El índice de curación de los pacientes también tiene

sus variaciones. Varias series estudiadas reportan entre un 46 y un 87% siendo siempre mejor en casos con microadenomas^{13,15,18}.

Son conocidas las ventajas y las indicaciones del tratamiento médico para estos adenomas hipofisarios pero parece ser que una vez que éstos tengan indicación quirúrgica lo más racional hoy en día es la combinación de la cirugía con otras modalidades terapéuticas (tratamiento médico y/o con radioterapia), previa valoración individual de cada paciente⁶.

Las pocas complicaciones y los resultados mostrados en el presente estudio, avalan el abordaje transeptoefenoidal en nuestro medio, como un método de tratamiento útil y confiable para los adenomas productores de prolactina con criterio quirúrgico.

Bibliografía

1. Beauchesne, P., Trouillas, J., Barcal, F., Brunon, J.: Gonadotropic pituitary carcinoma. Case report. *Neurosurgery* 1995; 37: 810-816.
2. Beresin, M., Shimon, I., Madani, M.: Prolactinoma in 53 men: clinical characteristics and modes of treatment (male prolactinomas). *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 436-441.
3. Cawley, C., Tindall, G.: Transsphenoidal surgery: operative techniques. En: Krisht A, Tindall A, eds. *Pituitary disorders: comprehensive management*. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins, 1999: pp. 349-359.
4. Chanson, P.: Medical treatment of pituitary adenoma. *Rev Prat* 1996; 46: 1509-1513.
5. Feigenbaum, S.L., Downey, D.E., Wilson, C.B., Jaffe, R.B.: Transsphenoidal pituitary resection for preoperative diagnosis of prolactin secreting pituitary adenoma in women: Long term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1711-1719.
6. Greenberg, M.S.: *Tumor. Handbook of Neurosurgery*. New York; Greenberg Graphics Inc, 2001; pp. 386-495.
7. Giovanelli, M., Losa, M., Mortini, P.: Surgical therapy of pituitary adenomas. *Metabolism* 1996; 45 (8 Suppl 1): 115-116.
8. Hung, S.: *Estudios en pacientes con tumores hipofisarios y silla turca vacía primaria*. Instituto Superior de Ciencias Médicas. Ciudad de la Habana. 1993. Tesis Doctoral.
9. Jane, J.A., Laws, E.R.: The surgical management of pituitary adenomas in a series of 3093 cases. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 651-659.
10. Kamel, N., Vysal, A.R., Cesur, V., Erdogan, G., Baskal, N.: Normal growth and pubertal development during bromocriptine therapy in two patients with prolactinoma. *J Endocr* 1995; 42: 581-586.
11. Lubke, D., Saeger, W.: Carcinomas of the pituitary: Definition and Review of the literature. *Gen Diagn Pathol* 1995 ; 14: 81-92

12. Maiquez, A.: Cirugía transeptoefenoidal para afecciones de la región selar. Instituto Superior de Ciencias Médicas. Ciudad de la Habana. 1995. Tesis.
 13. Massoud, F., Serri, O., Hardy, J., Somma, M., Beau-regard, H.: Transsphenoidal adenectomy for microprolactinoma: 10 to 20 years of follow-up. *Surg Neurol* 1996; 45(8): 341-346.
 14. Motti, E.D., Losa, M., Pieralli, S., et al.: Stereotactic radiosurgery of pituitary adenomas. *Metabolism* 1996; 45(8 Suppl 1): 111-114.
 15. Often, P., Rilliet, B., Reverdin, A., Demierre, B., Berny, J.: Pituitary adenoma secreting prolactin. Results of their surgical treatment. *Neurochirurgie* 1996; 42: 44-52.
 16. Pardal, E.: Técnicas Quirúrgicas. En: Cirugía de la hipófisis y la región selar. 1° ed. Buenos Aires : López Libros Editores, 1984; pp. 161-79.
 17. Saeger, W., Bosse, V., Pflingst, E., et al.: Prolactin producing hypophyseal carcinoma. Case report of an extremely rare metastatic tumor. *Pathologie* 1995; 16: 354-358.
 18. Sethi, D.S., Pillay, P.K.: Endoscopic management of lesions of the sella turcica. *J Laryngol Otol* 1995; 109: 956-962.
 19. Sheline, G.E., Wara, V.M.: Radiation therapy of pituitary tumors. En: Youmans JR. *Neurological Surgery*. 3° ed. Philadelphia; WB Saunders, 1990; pp. 3499-3503.
 20. Soule, S.G., Farhi, J., Conway, G.S., Jacobs, H.S., Powell, M.: The outcome of hypophysectomy for prolactinomas in the era of dopamine agonist therapy. *Clin Endocrinol Oxf* 1996; 44(0): 711-716.
 21. Tindall, G.T., Barrow, D.L.: Tumors of the sellar and parasellar area in adults. En: Youmans JR. *Neurological Surgery*. 3° ed. Philadelphia : WB Saunders, 1990; pp. 3447-3493.
 22. Tomita, T., Gates, E.: Pituitary adenomas and granular cell tumors: incidence, cell type, and location of tumor in 100 pituitary glands at autopsy. *Am J Clin Pathol* 1999; 111 :817-825.
 23. Vázquez, J.E., Vázquez, E.: Tratamiento de los estados hiperprolactinémicos con lisurida en un estudio simple abierto. *Ginec Obstet Méx* 1991; 59: 202-205.
 24. Wang, C.J., Howng, S.L.: Surgical management of TSH-secreting pituitary adenomas. *Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih* 1996; 12: 590-594.
 25. Yasargil, M.G.: Transcranial surgery for large pituitary adenomas. En: *Microneurosurgery of CNS Tumors*. New York: Thieme Medical Publisher Inc, 1996; pp. 200-4.
-
- López-Arbolay, O.; Morales-Sabina, O.; González-González, J.L.; Valdés-Lorenzo, N.: Cirugía transeptoefenoidal en adenomas hipofisarios productores de prolactina. *Neurocirugía* 2006; 17: 226-231.
-
- Correspondencia postal:* San Lázaro 701. 10300 Centro Habana. Ciudad de la Habana. Cuba.