

Adenomas hipofisarios gigantes e invasivos a la órbita

Comunicación de tres observaciones y revisión de la literatura*

Drs. Norquis Simó, Rafael Muci-Mendoza**, Marcos Ramella

RESUMEN

Los macroadenomas hipofisarios gigantes e invasivos que se expresan clínicamente por proptosis ocular son tan extraordinariamente raros que apenas se han descrito diez casos en la literatura internacional. Constituye la base de la siguiente comunicación, tres pacientes evaluados en la Unidad de Neuro-Oftalmología del Hospital Vargas de Caracas en un lapso de 19 años en quienes hubo una invasión tumoral de la órbita por el adenoma. El tipo histológico de estos tumores fue variado: un macroadenoma acidófilico, un macroadenoma cromóforo y un macroprolactinoma. Dos mujeres fallecieron en el posoperatorio inmediato, y un varón con un macroprolactinoma, mostró una curiosa reversión de su exoftalmos en enoftalmos luego del tratamiento exitoso con bromocriptina. En el presente trabajo se ofrecen detalles de sus historias clínicas y se revisa la literatura al respecto.

Palabras clave: Adenoma hipofisario gigante. Proptosis ocular. Exoftalmos.

SUMMARY

Giant pituitary adenomas with orbital extension and proptosis are certainly very rare. To our knowledge only 10 cases have been described in the literature up-to-date. We present three new examples of this extraordinarily rare condition, evaluated at the Neuro-Ophthalmology Unit of the Hospital Vargas de Caracas over a 19 year-period. The histologic type of each tumor was different: one acidophilic macroadenoma and one chromophobe macroadenoma and one macroprolactinoma. Two female patients died in the immediate postoperative period and the third patient, exhibited a curious reversion of his exophthalmus into an enophthalmus after successful treat-

ment with bromocryptine. We present the details of each case and a review of the literature.

Key words: Giant pituitary adenoma. Ocular proptosis. Exophthalmos.

INTRODUCCIÓN

Los adenomas hipofisarios constituyen entre el 8% y 12% de todos los tumores intracraneales (1-3). En su mayoría son de origen monoclonal, vale decir, se originan de una célula progenitora simple que sufre una mutación somática (4).

Desde su punto de origen en la base craneal, tienden a crecer y extenderse hacia las estructuras anatómicas que están en sus cercanías, particularmente en dirección cefálica, hacia la cisterna supraselar o quiasmática, donde comprometen la función del quiasma o los nervios ópticos; o hacia el hipotálamo y más raramente, el tercer ventrículo. Adicionalmente, pueden hacerlo en dirección caudal hacia el seno esfenoidal; lateralmente, hacia los senos cavernosos; posteriormente, por vía infratentorial, hacia el tallo cerebral y en dirección anterior, hacia el lóbulo frontal y la órbita (5).

La extensión o invasión orbitaria ha sido informada en muy pocas ocasiones. Es por ello que hemos juzgado trascendente presentar la experiencia obtenida en los últimos 19 años en la Unidad de Neuro-Oftalmología del Hospital Vargas de Caracas. En este lapso, hemos atendido a 3 pacientes con macroadenomas hipofisarios gigantes con extensión hacia la órbita que producían proptosis ocular y variables manifestaciones neuro-oftalmológicas. A lo mejor de nuestra investigación, no hemos encontrado referencias nacionales de similares descripciones (6,7).

*Trabajo de investigación clínica realizado en la Unidad de Neuro-Oftalmología del Hospital Vargas de Caracas. Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica B. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina "José María Vargas". Universidad Central de Venezuela.

**Miembro Correspondiente Nacional.

PACIENTES Y MÉTODOS

En las historias clínicas de la Unidad de Neuro-Oftalmología del Hospital Vargas de Caracas, se realizó una pesquisa retrospectiva de 19 años, en la búsqueda de pacientes con adenomas hipofisarios con extensión orbitaria. De esta forma, se logró reconocer 3 pacientes con macroadenomas hipofisarios gigantes con extensión orbitaria cuyos particulares se describen. En ellas se evaluaron síntomas y signos pertenecientes al sistema visual sensorial (agudeza visual con cartilla de Snellen, visión cromática con láminas Ishihara, evaluación pupilar, campo visual en pantalla tangente de Bjerrum o campímetro de Goldmann, presión intraocular con tonómetro de Schiötz y evaluación del fondo ocular con luz aneritra previa dilatación pupilar), o al sistema óculomotor, y adicionalmente, cuando posible, se revisaron los estudios neurorradiológicos.

Presentación de los casos clínicos

Paciente 1

Femenina, de 29 años quien es atendida el 21 de abril de 1981 y cuya historia se había iniciado 5 años antes por amenorrea-galactorrea asociada a ganancia de peso, aumento del tamaño de los pies y estrías nacaradas en abdomen y glúteos. Tres años antes de la consulta se iniciaron parestesias en miembros inferiores, frecuentes cefaleas de moderada intensidad y, en escasas ocasiones, crisis convulsivas tónico-clónicas precedidas de malestar general y mirada fija. En enero de 1981 disminución progresiva de la agudeza visual bilateral y diplopia horizontal en mirada conjugada hacia la derecha. Desde marzo, proptosis ocular derecha, poliuria, polidipsia y polifagia. Ocho días antes de su admisión al Hospital, presentó intensa cefalea frontoparieto-occipital asociada a náuseas y vómitos, visión de bultos y exageración de la proptosis. Al ingreso, el nivel de glicemia se encontraba en 345 mg/dl. Al examen se notaron rasgos acromegálicos (Figura 1-A), galactorrea (Figura 1-C), exoftalmos de 5 mm (Figura 1-B), hipoalgesia corneal y parálisis de 6° nervio craneal derechos, pupilas con respuesta fotomotora de 1+/4 sin defecto aferente relativo, denso escotoma central bilateral y fondo del ojo mostraba palidez difusa de ambos discos ópticos con disminución universal de las estriaciones de la capa de fibras ópticas retinianas. Con el diagnóstico

de apoplejía pituitaria, se intervino quirúrgicamente vía craniectomía frontotemporal; se encontró un adenoma hipofisario de grandes proporciones que fue rescatado incompletamente. El posoperatorio fue tórpido y complicado por neumonía basal bilateral, cetoacidosis diabética e insuficiencia renal aguda. La paciente fallece y la autopsia demostró un adenoma hipofisario acidófilico invasivo localmente, y hacia el cuerpo del esfenoides, tallo cerebral, donde englobaba el 3° nervio craneal y se extendió hacia el hipocampo y órbita derechos (Figura 1-D).

Comentarios. Con antelación a la apoplejía pituitaria que motivó su ingreso de emergencia, como parte de su cortejo sintomático, la paciente presentaba un exoftalmos y parálisis del 6° nervio craneal derechos. En la autopsia se demostró un adenoma residual parcialmente hemorrágico y extendido hacia la órbita.

Paciente 2

Femenina de 47 años, vista por primera vez el 25 de abril de 1997. Refería que un año y medio antes, mientras realizaba labores domésticas, presentó oculalgia izquierda de moderada intensidad, pulsátil y fija con crisis de media hora de duración, a lo que siguieron otras, acompañadas de disminución lenta y progresiva de la visión por lo que, luego de varias consultas infructuosas a oftalmólogos, ocurre al Hospital Vargas donde se decide su ingreso. Al examen se constata un agudeza visual mejor corregida de 20/50 en el derecho y ausencia de percepción luminosa en el izquierdo. Visión cromática disminuida en el ojo derecho pudiendo reconocer sólo 2/12 láminas de Ishihara. El fondo del ojo mostraba una "atrofia en banda" del ojo derecho y atrofia total del izquierdo, con escotoma central relativo al rojo y hemianopsia temporal densa derecha. Las pupilas en presencia de luz midieron 3 mm en ojo derecho y 8 mm en ojo izquierdo, y en penumbra 4 y 8 mm, respectivamente. En el lado izquierdo existían exohiptropia de 20°, proptosis de 3 mm y evidencias de una paresia del 3° nervio craneal con compromiso pupilar, sin signos de regeneración aberrante. Luego de una larga hospitalización en la que presenta episodios de convulsiones tónico-clónicas y hemiparesia derecha, es egresada. En noviembre de 1997 presenta hemiplejía derecha y en junio de 1998 es reingresada y reevaluada. Esta vez se encontraba totalmente ciega, la proptosis era

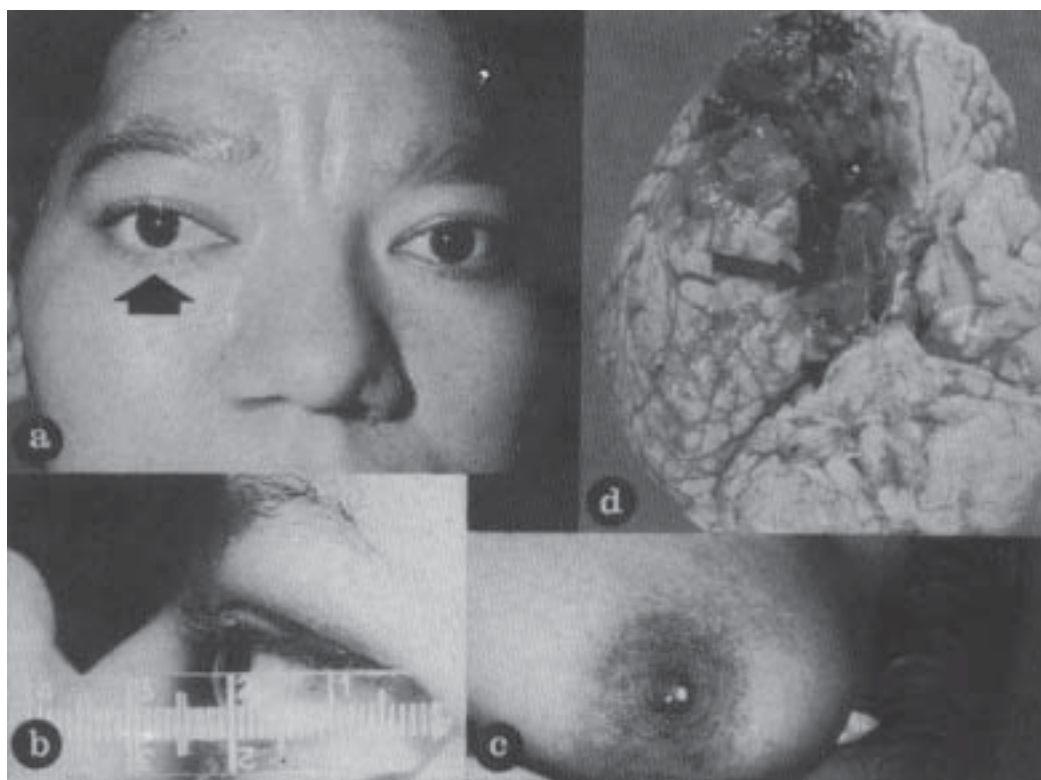


Figura 1. Paciente 1 con adenoma acidofílico. A y B: Facies acromegálica y proptosis ocular derecha. C: Galactorrea. D: Invasión tumoral hacia el hipocampo del lóbulo temporal derecho.

de 5 mm (Figura 2-A); la tomografía y resonancia magnética cerebrales (Figuras 2-B, 2-C y 2-D) mostraban un tumor hipofisario heterogéneo de grandes proporciones con extensión lateral, que invadía el seno cavernoso izquierdo; supraselar, englobaba ambas carótidas y desplazaba el quiasma; y posterior, que comprimía el pedúnculo cerebral izquierdo, explicación de su hemiplejía. Es intervenida el 28/7/97 vía transcraneal fronto-temporal y se reseca un adenoma no funcionante. En el posoperatorio se quejó de alucinaciones visuales formas que le producían gran angustia. La paciente desarrolla un severo síndrome de hipertensión intracraneal intratable a consecuencia del cual fallece.

Comentarios. Portadora de un adenoma hipofisario no funcionante de grandes proporciones y de comportamiento invasivo, en esta paciente se encontró una proptosis izquierda de 5 mm producida por erosión de la fisura orbitaria superior e insinuación tumoral en la órbita, asociada a signos

de compromisos de quiasma, nervios ópticos y del tronco cerebral.

Paciente 3

Masculino de 44 años es atendido por vez primera el 3-12-98. A la edad de 24 años se le había reseca un tumor orbitario izquierdo manifestado por proptosis ocular y catalogado como un “prolactinoma”; recibe tratamiento con radiaciones durante un mes, y queda como secuela una endotropía fija del ojo izquierdo. En 1992 nota dolor periorcular de intensidad creciente, enrojecimiento ocular y recidiva de la proptosis con visión normal. Durante el año 1993 se incrementa el exoftalmos y la visión se reduce en forma paulatina. En 1995 sufre un accidente vial con herida frontoparietal de partes blandas, a partir de lo cual y en forma rápida, se acentúa la proptosis y disminuye la visión del ojo izquierdo a percepción de bultos. Obtiene una consulta neuroquirúrgica, en la que se encuentra un valor de prolactina > 200 ng/ml y de testosterona de

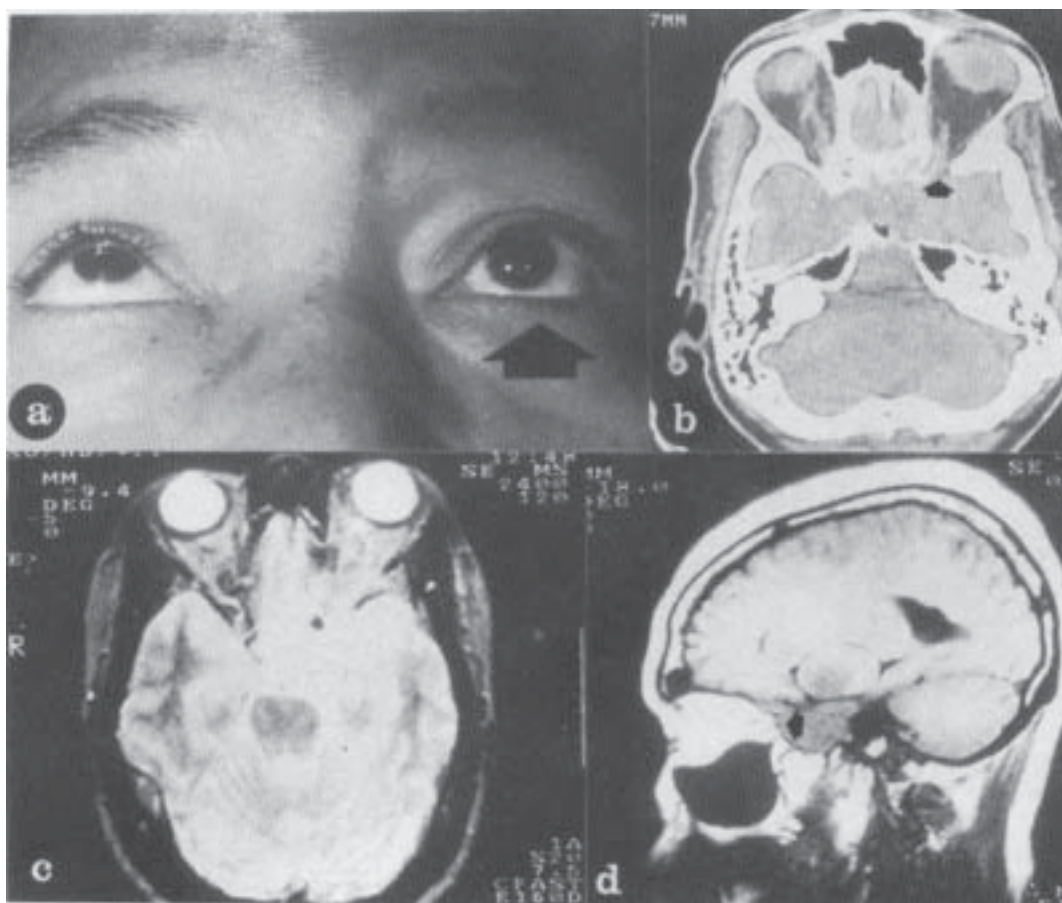


Figura 2. Paciente 2 con adenoma cromóforo. A: Proptosis derecha y parálisis de la supravisión ipsilateral. B. Tomografía computadorizada cerebral en vista axial: Destrucción de la silla turca y expansión de la fisura orbitaria superior con extensión tumoral (fecha). C y D: Resonancia magnética cerebral en vistas axial y parasagital izquierda que muestran la extensión tumoral.

0,6 ng/ml. Se considera que el tumor es inoperable debido a la magnitud de su extensión y a las estructuras comprometidas. El paciente era portador de un glaucoma primario de ángulo abierto desde la edad de 20 años tratado en forma irregular con maleato de timolol al 0,5% y pilocarpina al 4%.

Clínicamente se encontró una ginecomastia derecha. La evaluación neuro-oftalmológica mostró un nivel de visión de cuenta dedos a 50 cm en el ojo derecho y a 1 m en el ojo izquierdo; pupilas con leve anisocoria (2,5 mm vs 3 mm) y ausencia de reflejo fotomotor y de acomodación. Presiones intraoculares elevadas (OD=24 mmHg vs OI= 27 mmHG). El disco óptico derecho se encontraba patológicamente excavado especialmente en el polo superior, con relación excavación/disco de 9/10, emergencia vas-

cular en bayoneta y ausencia de estriaciones correspondientes a la capa de fibras ópticas; el ojo izquierdo presentaba una queratopatía en banda que impedía la visualización del fondo ocular. La exoftalmometría de Hertel con base de 100 mm fue de 14 mm y 25 mm para el ojo derecho e izquierdo, respectivamente. La motilidad del ojo derecho se encontraba conservada; el ojo izquierdo estaba fijo en endotropía de 45 dioptrías prismáticas y la ducción forzada no lo movilizó (Figura 3-A). Una resonancia magnética cerebral (RMC) mostró un tumor hipofisario que invadía anteriormente la órbita, el seno esfenoidal y la rinofaringe, y además, se extendía cefálicamente hacia la cisterna supraselar e hipotálamo (Figura 3-B y 3-C).

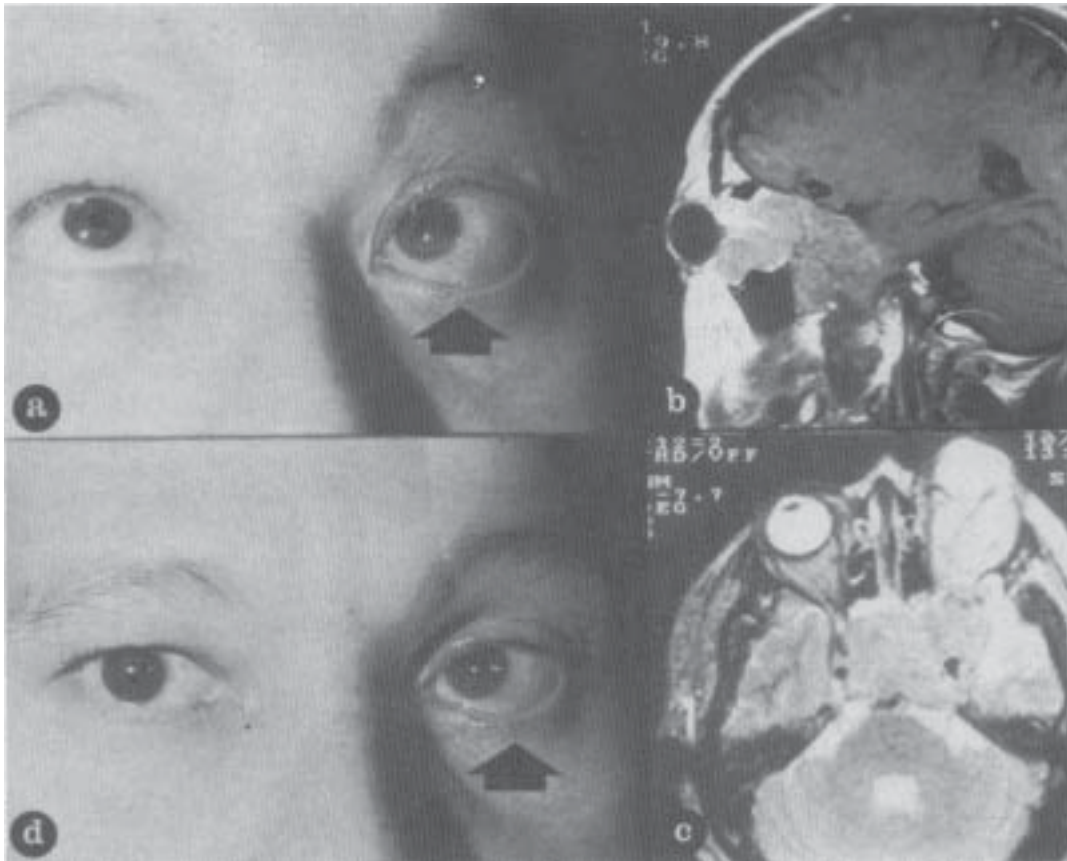


Figura 3. Paciente 3 con macroprolactinoma. A: Supraendodesviación y proptosis del ojo izquierdo. B y C: Resonancia magnética cerebral en proyecciones parasagital izquierda y axial para mostrar extensión lateral, al seno esfenoidal, y órbita izquierda. D: Enoftalmos inducido por el tratamiento con bromocriptina.

Se inició tratamiento con bromocriptina para una dosis total de 7,5 mg/día con lo que en un seguimiento de 6 meses, se logra una visión en su ojo derecho de 20/100 y reducción de la proptosis (exoftalmometría OD= 19 mm y OI= 14 mm) (Fig 1-D).

Comentarios. A la edad de 20 años este paciente presentó un tumor orbitario izquierdo que a la cirugía demostró ser un macroprolactinoma con extensión orbitaria. Se extirpó parcialmente y luego recibió radioterapia complementaria. Permanece asintomático durante 21 años cuando el tumor recidiva produciendo nuevamente exoftalmos izquierdo de 11 mm, disminución de la visión, ginecomastia e hiperprolactinemia. A los seis meses de tratamiento con bromocriptina, se asiste a una notable respuesta manifestada en reducción de volumen tumoral

intracraneal, transformación de la proptosis en enoftalmos y ligera mejoría visual.

DISCUSIÓN

Los grandes adenomas hipofisarios han sido objeto de especial atención por parte de diversos investigadores, particularmente por su pronóstico desfavorable, las dificultades para su remoción quirúrgica y su elevada mortalidad operatoria (5-8-11).

Con base a microscopia de luz y métodos de afinidad tintorial convencional, durante años se los clasificó en cromóforos, acidofílicos y basofílicos (12-14). No obstante, modernamente se recurre a la microscopia electrónica y a estudios inmuno-

histoquímicos, como medio para tipificarlos de acuerdo al tipo de hormona que secretan, bien sea, ninguna (adenoma de células nulas), bien prolactina u hormonas somatotropa, adrenocorticotropa (3,4,13,14). De la misma manera, se los clasifica de acuerdo a su tamaño y características de invasividad. Adenomas en fase I son de diámetro menor de 10 mm o microadenomas, característicamente hipersecretantes, no inductores de hipogonadismo, ni de problemas estructurales locales. Los de fase II son de diámetro mayor de 10 mm o macroadenomas con o sin extensión supraselar. Los de fase III ocasionan agrandamiento de la silla turca con depresión local de la misma y se extienden hacia la cisterna quiasmática. Los tumores de fase IV son macroadenomas que invaden difusamente, destruyen la silla, se extienden a la cisterna supraselar e invaden el seno esfenoidal (1-3).

No existe clara definición acerca de lo que los autores consideran como grandes adenomas hipofisarios. Los términos “grande”, “masivo” y “gigante” (8) han sido empleados para describir el volumen del mismo. El término de adenoma invasivo (9,10) parece señalar la extensión y tendencia al continuo crecimiento. Otros términos utilizados incluyen el adenoma “maligno” (15) y “carcinoma pituitario” (9) referidos más a su comportamiento clínico y biológico, que a una verificación histológica definida, salvo por la presencia ocasional de mitosis y pleomorfismo. Para diferenciarlos de aquellos de menor tamaño, Symon y col. (16) usan un término similar a los grandes aneurismas: “macroadenoma gigante”, y lo reservan para aquellos tumores de comportamiento agresivo y con extensión mayor de 4 cm en un plano. No obstante, la gran mayoría de adenomas gigantes exceden en mucho estas dimensiones. El adenoma gigante generalmente es un macroprolactinoma, se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino, donde se da a conocer por las alteraciones campimétricas mucho antes de que el hipogonadismo se haga sintomático, quiere esto decir, que debe alcanzar un gran tamaño para poder afectar las vías ópticas anteriores y, por tanto, su diagnóstico suele ser tardío; en la mujer por lo contrario, el microprolactinoma se expresa ruidosamente como un síndrome de amenorrea-galactorrea, por lo que su rápida sospecha y diagnóstico son la regla (17-20).

Se han descrito dos variantes de adenoma gigante: globular e invasivo (11). El primero es esférico y crece en forma expansiva en varias direcciones

siendo en algunos casos bi o multinodular. El invasivo exhibe a la vez un crecimiento infiltrativo y expansivo y penetra las estructuras que le rodean: duramadre, espacio extradural y subaracnoideo, seno cavernoso, clivus, órbita y nasofaringe.

El crecimiento extraselar de los adenomas hipofisarios es más frecuente en la variedad cromófoba (5,8,19,20), sin embargo, Cushing y Davidoff (8), describieron cuatro casos de acromegalia con gran extensión supraselar similares a nuestro paciente 2. Este crecimiento depende de varios factores: a. La naturaleza histológica del adenoma y su tendencia al crecimiento es indudablemente, el factor más importante; b. La relación entre la posición anatómica del quiasma y la hipófisis: sea el quiasma normal, prefijado o posfijado. En el primero de los casos, el crecimiento de la glándula contacta directamente la cara inferior del quiasma, no así en las otras dos variantes, donde el crecimiento es posterior o anterior, pudiendo más raramente así comprometerse una cintilla o un nervio óptico intracraneal; c. La forma de la silla turca y el estado del diafragma selar influyen en su extensión, así, en aquellos casos donde la silla es poco profunda y tiene forma de plato, la posibilidad de extensión supraselar es mayor (8,10).

Con frecuencia se asume que la tasa de extensión extraselar de los adenomas hipofisarios es baja; no obstante, Cushing (5), en una serie de 338 pacientes, la encuentra en el 22% de sus casos, mientras que Jefferson (5,8), en su serie de 128 casos, la observó en 14%. Más recientemente, Pia y col. (11), en un estudio de 515 pacientes evaluados en dos períodos diferentes: 1935 a 1972 y 1973 a 1983, obtienen una frecuencia de extensión extraselar del 11% y 17,5%, respectivamente. En el segundo período se refleja la influencia del empleo de la tomografía computadorizada cerebral como extraordinaria herramienta de diagnóstico.

Varios autores se han ocupado de establecer patrones de extensión en los adenomas invasivos o gigantes, el primero, Henderson en 1993 (9), quien sobre la base de la serie de Cushing, describió las extensiones frontal, temporal, silviana y talámica. Posteriormente, Jefferson en 1940 (5), apoyado en la clasificación de Henderson señaló las siguientes vías de extensión: hipotalámica, frontal, temporal, faríngea, fosa posterior y seno cavernoso; no obstante, en la práctica, muchos adenomas siguen más de una de las rutas clásicas de extensión. En forma por demás rara el tumor puede extenderse

hacia la órbita. Las diferentes rutas de extensión se señalan a continuación (6,8,9,12): a. La extensión hipotalámica ocurre cuando existe un quiasma prefijado y el tumor crece hacia el tercer ventrículo, por ello, asociado a los cambios campimétricos, en estos casos puede presentarse cefaleas, papiledema, y manifestaciones de diabetes insípida. b. La extensión frontal es muy infrecuente, se presenta cuando el quiasma está posfijado. c. En la extensión temporal el adenoma crece hacia ese lóbulo entre el quiasma óptico y el seno cavernoso y se acompaña de hemianopsia homónima, (d). En la extensión temporal el adenoma crece hacia ese lóbulo entre el quiasma óptico y el seno cavernoso y se acompaña de hemianopsia homónima. d. En la extensión nasofaríngea el tumor se extiende hacia el seno esfenoidal y cuando alcanza gran tamaño, obstruye la nasofaringe sin afectar los campos visuales. Se estima que constituyen el 2% de todos los tumores pituitarios (21). e. En algunos casos el adenoma se propaga hacia la fosa posterior a través de la apertura del tentorio y puede hasta llegar a ocupar el ángulo pontocerebeloso. f. Por tomografía computadorizada y resonancia magnética, a menudo se aprecia que el seno cavernoso es deformado por el tumor, aunque raramente esta compresión es sintomática; sólo por ocasión, se expresa en la forma de parálisis de nervios craneales especialmente cuando ocurre como en nuestro paciente 1, una apoplejía pituitaria; y g. El tema que nos ocupa, la extensión a la órbita, es por demás excepcional, ha sido informada en muy pocos casos y generalmente ha coexistido con invasión del seno esfenoidal, compresión de nervios ópticos y proptosis ocular (15,22-29).

La revisión de la literatura internacional hasta 1999 sólo da cuenta de 10 publicaciones de macroadenomas gigantes invasivos a la órbita expresados clínicamente con proptosis ocular (15,22-29), todos correspondieron a macroadenomas cromóforos, sólo uno perteneció al sexo femenino (15) y la edad se ubicó entre 6 y 41 años con una media de 23,7 años. Analicemos algunas de ellas: en 1962, Jackson (23) describe por vez primera el caso de un adenoma hipofisario con extensión orbitaria. En 1973, De Deviitis y Cerillo (24), reportan el caso de un niño con adenoma cromóforo con extensión orbitaria y nasofaríngea. Sammartino y col. (25) en 1979, presentan el caso de un niño de 12 años que consultó por episodios paroxísticos de cefalea frontal y vómitos, diplopia, disfunción visual derecha y exoftalmos intermitente no pulsátil. Clínicamente,

se evidenciaba atrofia óptica y parálisis de 6° y 7° nervios craneales derechos. Radiológicamente, existía total destrucción de la silla turca, vértice orbitario y apófisis pterigoidea derechos. A la cirugía se demostró un adenoma hipofisario "sinusoidal" que invadía la base craneal, órbita y fosa pterigoidea derechas. Se realizó una resección parcial y cobalto-terapia posterior. Siete meses más tarde experimentó súbitamente pérdida visual izquierda y una segunda biopsia informó acerca de un tejido desorganizado con discreto polimorfismo celular sugestivo de algún grado de malignidad. Teramoto y col. en 1983 (27), informaron de un paciente de 38 años con un macroprolactinoma que había sido tratado por espacio de 12 años practicándosele craniectomías en 3 ocasiones y radioterapia en dos. La tomografía computadorizada cerebral (TCC) mostró recidiva tumoral con extensión a la fosa media craneal bilateral, órbita y ángulo cerebelopontino izquierdos. El valor de prolactina sérica era de 35 200 ng/ml por lo que fue tratado con bromocriptina, 5 mg/día. En el primer mes la PRL descendió a 2 090 ng/ml y el volumen tumoral se redujo en forma tan apreciable que por comunicación del seno esfenoidal con la cavidad craneal, presentó como complicación un pneumocéfalo. En 1989, Ross y col. (29), publican el caso de un niño de 8 años que consultó por vómitos y que desde los 4, presentaba cefaleas intermitentes y reducción visual. Al examen presentaba papiledema y ptosis palpebral izquierda. La TCC mostró un macroadenoma hipofisario. Los niveles séricos de PRL se encontraron en 180 600 mU/l (valor normal < 360 mU/l. A través de la craniectomía frontotemporal, el tumor fue resecado parcialmente y se le administró 7,5 mg/día de bromocriptina. Tres meses después tuvo una convulsión y su condición desmejoró. Al ingreso se notó déficit pondo-estatural, galactorrea no espontánea, parálisis oculomotora y proptosis ocular izquierdas. El potencial visual evocado sugería compresión del nervio óptico izquierdo, los niveles de prolactina variaron entre 207 000 y 294 500 mU/l y la TCC reveló incremento del volumen tumoral con invasión lateral, posterior y superior hacia el hipotálamo. Se incrementó la dosis de bromocriptina sin éxito, por lo que a los dos meses fue reintervenido: se demostró un adenoma cromóforo con tinción inmunohistoquímica positiva para PRL. No obstante el haber recibido radioterapia a una dosis total de 4 500 cGy asociada a dexametasona y otro agonista dopamínico (mesulergine 10 mg/día), a los 11 meses y a

los dos años de seguimiento los valores de PRL eran, respectivamente, de 16 570 y 1 817 mU/l y el tumor residual era voluminoso. Este caso ejemplariza las dificultades inherentes al tratamiento de estos tumores. Daita y col. (28) en 1987, publican el caso de un paciente de 50 años, quien a partir de los 42 experimentó disminución de la libido. A los 47 aparece exoftalmos y ptosis palpebral izquierdos. Al ingreso se constató un estado de hipopituitarismo, con piel pálida y atrófica, escaso vello púbico y axilar. Se evidenciaba exoftalmos de 10 mm con quemosis conjuntival y ptosis palpebral izquierdas. La agudeza visual corregida era de 16/20 en el ojo derecho y 2/20 en el izquierdo. Presentaba hemianopsia bitemporal con discos ópticos atróficos. La motilidad ocular izquierda se encontraba limitada con excepción de la infraducción. La TCC demostró un tumor intraselar con extensión supraselar y a la órbita izquierda. Por vía transfrontal se reseco un adenoma cromóforo. Con la descompresión se redujo el edema y la proptosis, y como en nuestro paciente 3, el ojo se tornó enoftálmico. En 1992, Berezin y col. (15), informaron de una paciente de 57 años que a los 30, posteriormente a su segundo parto, había desarrollado un síndrome de amenorrea-galactorrea y trastornos visuales. Se extirpó un adenoma cromóforo y fue tratada con cobaltoterapia, con lo cual mejoró sólo la visión. A los 47 años presenta galactorrea, cefalea intensa, exoftalmos de 3 mm y amaurosis izquierda. La visión del ojo derecho era de 6/30 y existía atrofia óptica bilateral. Es reintervenida hallándose un prolactinoma con pleomorfismo celular y algunas mitosis. Posteriormente, se agrava el exoftalmos y es enucleada. A pesar del tratamiento con bromocriptina y perfolide, las cifras de PRL se mantuvieron elevadas, su condición neurológica se deterioró y falleció en coma. Esta paciente ejemplariza el comportamiento agresivo e invasor de un prolactinoma. En 1993, Angyal y col. (26), describen el caso de un niño de 6 años con cefalea y proptosis derecha de corta evolución. La agudeza visual era normal así como el fondo ocular; no obstante, mostraba ligera limitación de la supraducción. A poco del ingreso la visión empeoró a 20/500 con midriasis y escasa respuesta fotomotora. Los niveles de PRL fueron de 470 ug/ml (VN: 0-15 µg/ml). La TCC mostró un tumor que penetraba por la fisura orbitaria superior, afectaba el vértice orbitario y comprometía el recto superior; la RMC evidenció extensión hacia la vena oftálmica superior. Durante la craniectomía se halló

un macroprolactinoma. Por último, en 1998, Levy y Quint (22), publican el caso de un paciente de 41 años con proptosis derecha, ginecomastia, hipoa-cusia, hiposmia y diplopia de un año de evolución, cuya función tiroidea y niveles de PRL eran normales. La RMC demostró un tumor de grandes dimensiones que se extendía desde la base craneal, nasofaringe, órbita derecha, a los techos orbitarios, alas mayor y menor y cuerpo del esfenoides, apex petroso, clivus, agujeros auditivos y cóndilos occipitales. La intervención demostró un macroprolactinoma.

Los tres casos clínicos comunicados por nosotros representan diversas formas histológicas de adenoma hipofisario (30). La paciente 1, presentaba clínicamente rasgos acromegálicos y el estudio histológico del adenoma fue compatible con una variante acidofílica. Aunque no pudo hacerse un estudio inmunohistoquímico, su acromegalia asociada a un síndrome de amenorrea-galactorrea, permite presumir que se trataba de un adenoma con secreción mixta de hormona de crecimiento (HC) y PRL. Es conocido que los adenomas procedentes de una célula madre acidofílica, son monomorfos, es decir, constituidos por un solo tipo celular que muestra reactividad tanto para la HC como para la PRL. Su aspecto histológico es benigno y biológicamente se caracterizan por su crecimiento lento e hiperprolactinemia moderada (31). Además, en esta paciente se conjugaron dos factores de comorbilidad: el más importante y que motivó su admisión, fue una apoplejía pituitaria o hemorragia espontánea intratumoral con su característico cortejo sintomático agudo de náuseas, vómitos, oftalmoplejía (6° nervio craneal), hipoestesia de la córnea y exageración de la proptosis. En la serie de Symon y col. (31), se halló sangrado espontáneo en el 43% de los adenomas recidivantes gigantes. El otro factor fue una diabetes mellitus insulinoresistente, que en el 60% de los casos, suele acompañar a la acromegalia (32).

En la paciente 2, aunque histológicamente cromóforo, el adenoma exhibió un gran crecimiento e invasividad a estructuras de vecindad con sintomatología y signología que expresaban compresión de nervio y quiasma óptico, seno cavernoso y pedúnculo cerebral. Como estos adenomas de células nulas no producen hormonas, no muestran indicios tempranos de su presencia, así que por el gran tamaño que alcanzan, su diagnóstico es siempre una consecuencia de la sintomatología dependiente de su expansión e invasión (12,13).

Por su parte el paciente 3, presentó un macroprolactinoma que por efecto dual, se expresó desde sus inicios con proptosis ocular y afectación campimétrica; presentó tardíamente un hipogonadismo lo cual está en correspondencia con otras descripciones de la literatura (13,14,22). Sus niveles de PRL indicaron el carácter secretante del tumor (14) superando los 200 ng/ml, pero al parecer, el laboratorio no hizo ningún intento por mostrar la tasa real mediante diluciones de la muestra. Cabe destacar que, por lo general, los prolactinomas gigantes alcanzan valores de PRL que varían entre 700 y 7 000 ng/ml (14), aunque en el caso descrito por Levy y Quint (22), que se extendía a la base craneal, nasofaringe y órbita, los niveles, sin correspondencia con el desarrollo tumoral, eran sólo de 3 µg/ml. Niveles de PRL superiores a 335 ng/ml se asocian a invasión extraselar y cuando son superiores a 3 000 ng/ml, indican compromiso del seno cavernoso (33). Este fue el caso de los pacientes con invasión orbitaria informados por Ross (29), Teramoto (27) y Berezin (15), en los que la hiperprolactinemia fue extrema. Como en nuestro paciente, con alteraciones del campo visual y proptosis recidivante a largo plazo, se ha señalado que en el sexo masculino, las manifestaciones que expresan el carácter expansivo e invasor del tumor, preceden a aquellas producto de la hipersecreción hormonal. Adicionalmente, cabe destacar en él, la resección quirúrgica parcial del tumor a los 24 años de edad, pues el abordaje subfrontal parece favorecer la invasión anterior del adenoma (16). No podemos encontrar una explicación satisfactoria sobre el rol jugado por el trauma frontal que condujo al aumento brusco de la proptosis en ausencia de hemorragia intratumoral; es conocido, sin embargo, que luego de traumas craneales aun nimios, un tumor cerebral puede hacerse sintomático. Por su parte, los síntomas de hipogonadismo se presentaron tardíamente: disminución de la libido, disfunción eréctil, pérdida de caracteres sexuales secundarios, ginecomastia y valores disminuidos de testosterona. Durante un seguimiento de seis meses, la administración del agonista dopaminérgico, bromocriptina, indujo en nuestro paciente, una notable reducción de los niveles de PRL y del volumen tumoral con desaparición de una proptosis ocular de 11 mm y su transformación en enoftalmos, situación similar al caso de Daita y col. (28), donde posterior a la descompresión quirúrgica de la órbita, el exoftalmos dio paso a un enoftalmos; en el enfermo de

Teramoto y col. (27), gracias al beneficioso efecto de la bromocriptina, se produjo un neumocéfalo como consecuencia de la reducción volumétrica de un prolactinoma.

El tratamiento de los adenomas hipofisarios es variado y está en dependencia con el tipo histológico, el tipo de secreción y su extensión o invasión. Incluye cirugía, radiaciones y tratamiento médico. Los pacientes con tumores cromóforos, así como aquellos con pequeños adenomas y la mayoría de enfermos con enfermedad de Cushing, se benefician de la cirugía (2,16). El éxito quirúrgico parece estar en directa relación con el tamaño del tumor, localización e invasión a estructuras anatómicas adyacentes. En casos de extensión anterior o paraselar, se prefiere la vía transcraneal, en tanto que el abordaje transesfenoidal se aplica a extensiones hipotalámica y retroselar (11). Los resultados quirúrgicos son desalentadores en los prolactinomas gigantes e invasivos; su difícil tratamiento y una recurrencia variable entre 35% y 57% así lo indica (34). Aunque en los tumores hipofisarios gigantes suele utilizarse la radioterapia como tratamiento coadyuvante, actualmente se la usa infrecuentemente como única modalidad. Por su parte, con el avance de la caracterización inmunohistoquímica de los adenomas, de la bioquímica de sus secreciones, del desarrollo de fármacos que contrarrestan la producción del PRL y HC, y del efecto reductor del volumen tumoral, el tratamiento médico de algunos adenomas gigantes e invasivos es cada vez más amplio (35-39). Los agonistas dopaminérgicos se consideran hoy día el tratamiento de elección en casos de macroprolactinomas gigantes o inoperables o cuando se desea reducir su tamaño como paso previo a la cirugía. Se ha informado que en el 60% o 70% de los pacientes con macroprolactinomas, la bromocriptina normaliza los niveles de PRL y reduce el volumen tumoral en más de un 50% de los enfermos, con recuperación de agudeza y campo visual (40,41), pero además, el fármaco reduce también los niveles de HC en un 30%, con mejoría clínica de la acromegalia en casi el 70% de los enfermos (42). En una revisión de pacientes con hiperprolactinemias séricas superiores a 100 ng/ml se halló que la bromocriptina fue superior a la cirugía transesfenoidal para normalizar la PRL sérica y la función hipofisaria; en tanto que la cirugía transesfenoidal la aventajó en los casos recurrentes (40). Lo expresado parece sugerir que el tratamiento de elección en los adenomas gigantes e invasivos con hipersecreción de PRL y HC deben ser los agonistas dopaminérgicos.

REFERENCIAS

1. Pedroza C. Diagnóstico por imagen. Tratado de radiología clínica. 1ª edición. Madrid: Interamericana McGraw Hill; 1994.
2. Shimon I, Melmed S. Management of pituitary tumors. *Ann Intern Med* 1998;129:471-473.
3. Adams R, Victor M. Principles of neurology. 5ª edición. New York: MacGraw Hill; 1993.
4. Bennet CJ, Plum F. Pituitary tumors. En: Cecil's Textbook of Medicine. 5ª edición. San Francisco: McGraw Hill; 1992.p.1207-1226.
5. Jefferson G. Extrasellar extensions of pituitary adenomas. *Proc R Soc Med UK* 1940;33:433-458.
6. Espino JM. Historia de la oftalmología en Venezuela hasta 1955. Caracas: Imprenta Nacional; 1955.
7. González-Sirit R. Bibliografía oftalmológica venezolana. Publicaciones de la Sociedad Venezolana de Oftalmología. Caracas: Editorial Cisne; 1977.
8. Krueger EG, Unger SM. Extrasellar extensions of pituitary adenomas. Clinical and neuroradiological considerations. *Am J Roentgen Radium Therap Nuclear Med* 1966;98:616-630.
9. Henderson WR. Pituitary adenomata. Follow-up study of surgical results in 338 cases (Dr. Harvey Cushing's series). *Br J Surg* 1939;26:811-921.
10. Jefferson G. The invasive adenomas of the anterior pituitary. The Sherrington Lectures III. Liverpool, University Press; 1955.
11. Pía HW, Grote E, Hildebrandt G. Giant pituitary adenomas. *Neurosurg Rev* 1985;8:207-220.
12. Miller RN. Tumors of the pituitary and related conditions. En: Walsh & Hoyt's clinical neuro-ophthalmology. 4ª edición. Volume Three. Baltimore: Williams & Wilkins; 1988.p.1426-1484.
13. Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS. Regulación neuroendocrina y enfermedades de la hipófisis anterior e hipotálamo. En: Harrison: Principios de medicina interna. 7ª edición en español. México: Interamericana McGraw Hill; 1989.p.2073-2100.
14. Glaser JS. Neoplasias y afecciones relacionadas con el quiasma óptico. En: Neurooftalmología. 2ª edición. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas; 1993.p.173-205.
15. Berezin M, Gutman I, Tadmor R, Horowitz A, Findler G. Malignant prolactinoma. *Acta Endocrinol* 1992;127:476-480.
16. Symon L, Jaburowsky J, Kendall B. Surgical treatment of giant pituitary adenomas. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1979;42:973-982.
17. Grote E. Characteristics of giant pituitary adenomas. *Acta Neurochir* 1982;60:141-153.
18. King LW, Militch ME, Gittinger JW. Cavernous sinus syndrome due to prolactinoma; resolution with bromocriptine. *Surg Neurol* 1983;19:280-284.
19. Kojima T, Waga S, Maraoka R. Huge invasive pituitary adenoma with involvement of middle and posterior fossa. *Neurol Med Chir* 1980;20:95-99.
20. Murphy FY, Vesely DL, Jordan RM, Flanigan S. Giant invasive prolactinomas. *Am J Med* 1987;83:995-1002.
21. van der Mey A, van Seters A, van Krieken J, Vielmoye J, van Dulken H, Hulschof J. Pituitary adenomas with extension into the nasopharynx. Report of three cases with a review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98:618-624.
22. Levy RA, Quint DJ. Giant pituitary adenoma with unusual orbital and skull base extension. *AJR* 1998;170:194-196.
23. Jackson H. Orbital tumors. *J Neurosurg* 1962;19:551-567.
24. De Devitis E, Cerrillo A. Adénome hypophysaire á développement intraorbitaire. *Soc Neuro-Chirur. Lang (Tunis) (Resumen)* 1973.
25. Sammartino A, Bonavolontá G, Pettinato G, Loffredo A. Exophthalmos caused by an invasive pituitary adenoma in a child. *Ophthalmologica* 1979;179:83-89.
26. Angyal EA, Lee HJ, Wolansky LJ, Koenigsber MR, Nathanson D, Zimmer AE. Prolactinoma invasion of the superior ophthalmic vein: CT and MR findings. *J Comp Assis Tomograph* 1993;17:964-966.
27. Teramoto A, Takakura K, Kitahara S, Fukushima T. Pneumocephalus induced by bromocriptine treatment in male prolactinoma. Case report. *No Shinkei Geka* 1983;11:1303-1310.
28. Daita G, Yonemusu Y, Hashizume A. Unilateral exophthalmos caused by an invasive pituitary adenoma. *Neurosurgery* 1987;21:716-718.
29. Ross RJ, McEniery JM, Grossman A. Massive prolactinoma with galactorrhea in a propubertal boy. *Postgrad Med J* 1989;65:403-406.
30. Kovacs K, Horvarth E. Pathology of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin* 1987;16:529.
31. Symon L, Mohanty S. Haemorrhage in pituitary tumors. *Acta Neurochir* 1984;42:712.
32. Pekkarinen T, Partinen M. Sleep apnea and daytime sleepiness in acromegaly: Relationship to endocrinological factors. *Clin Endocrinol* 1987;27:649-654.

33. Shucart WA. Implications of very high serum prolactin levels associated with pituitary tumors. *J Neurosurg* 1980;52:226-228.
34. Robinson A, Nelson P. Prolactinomas in woman: Current therapies. *Ann Int Med* 1983;99:115-118.
35. Clayton R, Webb J, Dunn P, Rolfe E. Dramatic and rapid shrinkage of a massive invasive prolactinoma with bromocriptine: A case report. *Clin Endocrinol* 1985;22:573-581.
36. Wollensen F, Andersen T, Karle A. Size reduction of extrasellar pituitary tumors during bromocriptine treatment. *Ann Int Med* 1982;96:281-286.
37. Thorner M, Perryman R, Rogol A, Conway B, McLeod R, Login I. Rapid changes of prolactinoma after withdrawal and reinstatement of bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;153:480-483.
38. Thorner M, Martin W, Rogol A, Morris L, Perryman R, Conway B. Rapid regression of pituitary prolactinomas during bromocriptine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:438-445.
39. Basetti M, Spada A, Pezzo G, Giannastasio G. Bromocriptine treatment reduces the cell size in human macroprolactinomas: A morphometric study. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:228-273.
40. Vance M, Evans W, Thorner M. Drugs five years later: Bromocriptine. *Ann Int Med* 1984;100:78-91.
41. Molitch M, Elton R, Blackwell B, Chang A, Jaffe R. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: Results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:698-705.
42. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990;322:966-977.

Dirección para correspondencia y separatas: Dr. Rafael Muci-Mendoza. Sala 3. Hospital Vargas de Caracas. San José. Caracas, 1010. Venezuela.

“De medicina”

“...Aulus Cornelius Celsus escribió una enciclopedia. Titulada De artibus, incluía tratados sobre agricultura, arte militar, retórica, medicina y, posiblemente también sobre filosofía y jurisprudencia. Infortunadamente, toda la enciclopedia se ha perdido excepto los ocho libros sobre medicina conocidos como De medicina. Todavía ellos son una joya, especialmente cuando se conoce que los tenemos hoy por casualidad. Tomás de Sazanne (más tarde el Papa Nicolás V) descubrió el manuscrito en Milán a mediados del siglo 15. Unos 35 años más tarde —menos de 25 años después que aparecieron los tipos móviles— De medicina fue impreso, uno de los primeros trabajos de medicina así reproducidos; la edición principal apareció en Florencia en 1478.

Otro “descubrimiento” fue necesario para traer este incunable a su actual residencia en Estados Unidos. En diciembre de 1912, el médico canadiense William Osler, entonces Regio Profesor de Medicina en Oxford y ávido coleccionista de libros raros, envió un catálogo de antigüedades a S. Weir Mitchell del Colegio de Médicos de Filadelfia, y señaló que el trabajo de Celsus estaba a la venta. En el margen del catálogo escribió: “Esta es una copia soberbia ¿Por qué no sangrar a los miembros del Colegio? Yo daría \$ 25: /s/ W.O.”. Además de Osler, que era miembro no residente del Colegio, y Weir, 12 otros miembros, incluido el entonces Presidente James C. Wilson, consintieron la sangría, y así se reunió el precio de la compra, 84 libras esterlinas (370 dólares). “Nunca fue una sangre dada con mayor gracia”, escribió Wilson. Con páginas y letras capitales incrustadas con reales oro y lapislázuli, los miembros obtuvieron ciertamente una ganga” (Southgate MT. *JAMA* 1999;282:921).