



Nº 812. Conferencia

PATOLOGÍA HIPOFISARIA SILENTE. ESTUDIO DE UNA SERIE DE AUTOPSIAS CLÍNICAS.

M^a Asunción Arrechea Irigoyen^[1], Teresa Tuñón Álvarez^[2], M^a José Díaz de Cerio Domench^[2], Alicia Córdoba Iturriagoitia^[2], José María Martínez-Peñuela Vírveda^[2]

(1) Hospital de Navarra, C/ Irunlarrea 3 31008 Pamplona (NAVARRA) ESPAÑA

(2) Hospital de Navarra, Pamplona ESPAÑA

Resumen

Antecedentes: Con el desarrollo de las técnicas de neuroimagen, con frecuencia se descubren lesiones incidentales en la hipófisis. Sin embargo, hay pocas series publicadas de la morfología de esta glándula en estudios postmortem. El objetivo de este trabajo es determinar la incidencia de las lesiones pituitarias y valorar la relevancia clínica de los hallazgos.

Material y Métodos: Revisamos las hipófisis obtenidas en 100 autopsias consecutivas en el Hospital de Navarra. Se fijaron en formaldehído al 10%, fueron cortadas sagitalmente y preparadas para estudio microscópico. **Resultados:** Todos los pacientes eran adultos, 48 eran mujeres y 52 varones. Los patrones histológicos observados los dividimos en cuatro grupos: 1. Patrones de normalidad: quistes de pequeño tamaño (se vieron en 38 casos), regueros de células basófilas corticotropas en el lóbulo posterior (7%), transformación nodular de la neurohipófisis (15%) y transformación granular de las células de la neurohipófisis (3%). 2. Patología incidental: hiperplasia (10%), microadenomas no invasivos (5%), depósitos de hierro en la neurohipófisis (13%), infiltrados benignos de linfocitos (3%), microangiomas (8%) e inclusiones de aracnoides (4%). 3. Lesiones de proximidad o secundarias a afectación sistémica (16%) y 4. Atrofia hipofisaria (4%).

Palabras clave: hipófisis, autopsia.

Introducción

Con el desarrollo de la tomografía computarizada y estudios de resonancia nuclear magnética, cada vez se diagnostican con más frecuencia lesiones pituitarias silentes.¹ En series de autopsias, la incidencia de patología hipofisaria se encuentra entre 3-27%.² Se han descrito variantes de la normalidad y alteraciones hipofisarias que no comportan traducción clínica relevante en los pacientes. Asimismo, existen lesiones hipofisarias que, por su escasa expresión clínica, pueden pasar desapercibidas durante largos períodos de tiempo e, incluso, no ser nunca diagnosticadas (hiperplasias, microadenomas, silla turca vacía...). Por otra parte, no se conoce bien con qué frecuencia las enfermedades sistémicas pueden afectar de forma secundaria la estructura de esta glándula (procesos tumorales metastásicos, infiltración por neoplasias, granulomas, etc.).³⁻⁵

El objeto de este estudio es analizar la prevalencia de los patrones de normalidad y la patología en las hipófisis en una serie consecutiva de pacientes a los que se ha realizado estudio necrópsico en el Hospital de Navarra.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración del presente trabajo, se han estudiado 100 hipófisis de una serie consecutiva de autopsias de adultos del servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Navarra. Las autopsias fueron llevadas a cabo entre los años 2002 y 2004 y el estudio fue realizado de forma retrospectiva. Las autopsias infantiles y de neonatos fueron excluidas.

En los 100 casos estudiados, se revisaron las historias clínicas correspondientes analizando las siguientes variables: edad, sexo, motivo de ingreso, antecedentes clínicos personales y causa de fallecimiento.

Tras realizar la autopsia, las hipófisis fueron fijadas en formaldehído tamponado al 10% durante un periodo mínimo de 24 horas, se incluyó en parafina y se cortó a 4 m m. Las preparaciones se tiñeron con hematoxilina-eosina (HE), PAS, tricrómico de Mason y reticulina, así como citoqueratinas, CEA, EMA y hormonas hipofisarias (ACTH, GH, FSH, LH, TSH y prolactina).

Dos casos presentaban autolisis. En ambos, el tiempo transcurrido desde la hora de fallecimiento hasta la realización de la autopsia había sido superior a 24 horas. No fueron incluidos en este estudio.

En base a los hallazgos, los patrones morfológicos observados fueron clasificados como:

1. Patrones de normalidad histológica.
2. Patología primaria incidental.
3. Afectación por proximidad o secundaria a enfermedades sistémicas.
4. Atrofia pituitaria/silla turca vacía.

RESULTADOS

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Sexo: La distribución fue 52% en varones y 48% en mujeres (gráfica 1).

Edad: EL rango de edad osciló entre 24 y 96 años. El 71% de las autopsias fueron realizadas en pacientes de entre 61 y 90 años (gráfica 2).

Procedencia: El 15% de las autopsias fue solicitado por clínicas y residencias de Navarra con objeto de donar el cerebro para el banco de tejidos neurológicos. El 85% restante procedía de diversos servicios del Hospital de Navarra.

1. Patrones de normalidad histológica en la hipófisis

1.a.- QUISTES COLOIDEOS.

Veintiocho de las 100 glándulas estudiadas presentaban quistes coloideos derivados de la hendidura de Rathke. En veinticuatro de las hipófisis, los quistes se encontraban en el lóbulo intermedio, los restantes en la pars tuberalis (figura 1). Eran únicos o más frecuentemente múltiples (92%), de pequeño tamaño, entre 0,2 mm y 3 mm y se encontraban revestidos por un epitelio cuboideo o columnar, a veces ciliado y productoras de moco. Inmunohistoquímicamente, el epitelio expresaba anticuerpos contra queratinas, EMA y CEA. En la pared del quiste se podían observar células de la hipófisis anterior que se tiñeron principalmente con ACTH.

1.b. - QUISTES EPITELIALES ESCAMOSOS

Un 10% de todas las hipófisis estudiadas presentaban quistes epiteliales escamosos, que poseían gránulos de queratohialina, con un tamaño que oscilaba entre 0,5 y 2 mm. Se presentaban de forma aislada o en grupos, principalmente en el tallo de la hipófisis y, con menos frecuencia, en el seno de la adenohipófisis (figura 2). Mostraban de forma frecuente reacción inflamatoria granulomatosa de tipo de cuerpo extraño en relación con la queratina.

1.c. - CÉLULAS BASÓFILAS ENDOCRINAS EN NEUROHIPÓFISIS

La presencia de regueros de células basófilas PAS-positivas en la hipófisis posterior es un hallazgo relacionado con la edad y no suelen asociarse a endocrinopatías. En siete de los 100 casos estudiados, se observaron estos regueros de células endocrinas basófilas extendiéndose desde la interfase del lóbulo anterior y posterior hasta la profundidad de la neurohipófisis (figura 3). Son cúmulos de células, PAS-positivos, sin hialina de Crooke que presentaron reactividad frente al ACTH pero sin el marco clínico del hipercortisolismo.

1.d. - TRANSFORMACIÓN GRANULAR DE CÉLULAS DE LA NEUROHIPÓFISIS

En esta serie hemos observado células poligonales con citoplasma granular en 3 casos. La eosinofilia y granularidad citoplasmática son consecuencia de un cúmulo de lisosomas PAS-positivos. Las células expresaban mediante inmunohistoquímica S100 y CD68 y, a diferencia de las que constituyen los tumores de células granulares de otros órganos, no mostraban positividad para enolasa específica de neuronas, proteína básica mielínica y vimentina.

1.f. - NEUROHIPÓFISIS NODULAR:

En 15 hipófisis de esta serie se observó una disposición concéntrica de las fibras nerviosas amielínicas de la neurohipófisis lo cual les confería un aspecto nodular que recuerda los schwannomas. No se asociaba a pleomorfismo celular, anisocariosis u otras alteraciones (figura 4).

Correlación clínico-patológica de los hallazgos:

Ninguno de los hallazgos mencionados se correlacionó clínicamente con síntomas que estuvieran referidos en la

historia clínica.

2. Patología asintomática de hipófisis

2.a. -HIPERPLASIAS FOCALES

En diez de las glándulas pituitarias estudiadas, se observó hiperplasia de la adenohipófisis, con expansión de los acinos. En algunos casos, adquiría un patrón nodular y en otros, difuso, implicando uno o varios tipos celulares (figuras 5 y 6). Cinco de los pacientes afectados eran mujeres y cinco hombres. Las edades oscilaban entre los 53 y los 80 años de edad. Tres de ellos, mostraban un aumento de las células de FSH y LH, uno un aumento de células ACTH, otro un aumento de GH y seis implicaban varias líneas celulares (prolactina, TSH, LH y FSH). En todos los casos, la glándula estaba sólo ligeramente aumentada de tamaño, entre 1,5 y 2 veces el tamaño normal.

2.b. - ADENOMAS EN ADENOHIPÓFISIS

En nuestro estudio, se hallaron cinco adenomas hipofisarios, todos ellos de menos de 10 mm (microadenomas) (figuras 7 y 8). Todos ellos afectaron a mujeres. La expresión de cromogranina y enolasa fue común a todos y específicamente dos eran secretores de prolactina, uno de TSH, otro de ACTH y el quinto de GH.

2.c. - FOCOS LINFOCITARIOS

La presencia de focos linfocitarios aislados en el seno de la adenohipófisis fue un hallazgo encontrado en tres de las 100 autopsias. Uno de ellos, correspondía en realidad a la extensión en hipófisis de un linfoma T angioinmunoblástico sistémico. En los otros dos casos, observados en pacientes de 64 y 77 años, los linfocitos eran maduros y dispuestos de forma aislada sin producir destrucción de la glándula. Uno se asoció a un microadenoma productor de hormona de crecimiento. No hubo constancia de enfermedades autoinmunes.

2.d. - PIGMENTO EN NEUROHIPÓFISIS:

La presencia de depósitos intracelulares de pigmento en la neurohipófisis fue un hallazgo relativamente frecuente (13 de las 100 autopsias) (figuras 9 y 10). Se encontraban dispersos en el parénquima y no se asoció a signos de hemorragia reciente, fibrosis o colagenización.

2.e. - ANGIOMAS:

En ocho de los 100 casos estudiados se observó la presencia de proliferaciones vasculares benignas o angiomas. Consistían sobretodo en vasos arteriales o venosos bien conformados, anastomosados entre sí y sin proliferación intraluminal. No mostraban signos de sangrado. Los escasos conocimientos sobre la entrada y distribución de los vasos de la hipófisis permite admitir la posibilidad de que no sean auténticos angiomas sino variantes de la normalidad.

2.f. - INCLUSIONES DE ARACNOIDES/MENINGIOMAS:

En cuatro casos se demostró la presencia de proliferaciones meningoteliales de patrón arremolinado con escaso índice de atipias y mitosis que pueden considerarse meningiomas microscópicos (figuras 11 y 12). No se observaban fenómenos invasivos ni necrosis. Tenían un tamaño de menos de 2 mm y se encontraban localizados en tallo hipofisario y neurohipófisis.

Tanto en los angiomas como en las inclusiones meníngeas el índice de proliferación testado con Ki-67 fue inapreciable.

Correlación clínico-patológica:

Revisadas las historias clínicas, en ninguno de los pacientes que tenían las lesiones descritas había datos que sugirieran síntomas compresivos, visuales o endocrinos que pudieran ponerse en relación con los hallazgos anatomopatológicos. No obstante, ninguno de los pacientes había sido valorado por especialistas en endocrinología.

En las historias clínicas de los pacientes cuyas hipófisis presentaban hiperplasia de una o varias líneas celulares se buscó cualquier dato que pudiera estar en relación con la etiología de la hiperplasia (e. g., neoplasias neuroendocrinas, hipotiroidismo, síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter, tratamiento con estrógenos). No había documentación escrita que pudiera estar relacionada y, por tanto, se consideran hiperplasias idiopáticas asintomáticas o incidentales.

El tamaño de los adenomas hipofisarios no era lo suficientemente grande como para producir síntomas. En dos de ellos, al tratarse de enfermos con demencia de tipo Alzheimer, los síntomas, habrían sido difíciles de valorar. Únicamente consta en uno de ellos que solía presentar migrañas resistentes al tratamiento, aunque la posible relación con el adenoma es difícil de establecer.

En cuanto a los focos linfocitarios, no hay duda de que uno de los casos se trataba de una metástasis de un linfoma. Los otros dos casos correspondían a microfocos de linfocitos, no se asociaban a enfermedades autoinmunes y no tenían relación alguna con la hipofisitis linfocitaria. Cabe mencionar la asociación de uno de ellos con un adenoma

productor de hormona de crecimiento.

Al revisar la historia de los trece pacientes en los que se observaron depósitos intracitoplasmáticos de hierro en la neurohipófisis, cinco de los pacientes tenían cáncer (un carcinoma de urotelio en pelvis de riñón, un mesotelioma, un adenocarcinoma de pulmón, un carcinoma neuroendocrino de pulmón y un carcinoma de próstata), tres murieron a causa de un infarto agudo de miocardio, uno por un infarto hemorrágico en pulmón, uno por hemorragia en fosa posterior craneal. Dos de ellos estaban asociados a enfermedad de Alzheimer y otro, a un meningioma meningoteliomatoso.

Tanto las inclusiones meníngeas como los angiomas fueron hallazgos incidentales que no presentaban ninguna sintomatología relevante. Dado que el índice de proliferación fue inapreciable, cabe pensar que se trata más bien de una heterotopia que de una neoplasia con capacidad de crecimiento.

3. Afectación secundaria o enfermedades sistémicas

3.a. - HEMORRAGIAS

Se observaron alteraciones hemorrágicas en tres de las hipófisis. Los tres pacientes, de edades comprendidas entre los 31 y 70 años tenían riesgo vascular o problemas de la coagulación (figuras 13 y 14).

3.b. - INFARTOS

En doce de las 100 hipófisis se observaron infartos isquémicos (figuras 15 y 16). La edad osciló entre 32 y 86 años. En tres de los pacientes con infartos, la autopsia procedió del banco de tejidos neurológicos por lo que el estudio se limitó al SNC e hipófisis. Los tres pacientes padecían una enfermedad de Alzheimer que se asociaba al depósito de amiloide en los vasos del encéfalo. La revisión de la historia clínica de resto de pacientes demostró en todos ellos factores de riesgo vascular, siendo la enfermedad fundamental la que consta a continuación: aortitis de troncos supraaórticos, infarto agudo de miocardio, esquizofrenia e infartos cerebelosos, shock séptico, disección de la porción intracranial de la arteria carótida interna, embolismo múltiple cerebral de origen en arteria carótida, cardiopatía isquémica aguda y crónica con triple by-pass coronario, cardiopatía hipertensiva e infartos cerebrales múltiples.

3.c. - METÁSTASIS

Exceptuando el caso ya citado de linfoma diseminado, ninguno de los 22 casos de autopsias con neoplasias sólidas en diferentes órganos, presentó en la autopsia metástasis en la hipófisis.

Correlación clínico-patológica:

En esta serie de 100 casos de autopsias consecutivas cabe esperar una correlación entre la patología sistémica y la hipofisaria. Hay que destacar la alta incidencia de patología vascular de la hipófisis en esta serie de autopsias clínicas ya que, si se suman hemorragias e infartos, es del 15%. Los tres pacientes en los que se observaron infartos hemorrágicos, presentaban también alteraciones vasculares a otros niveles (rotura de aneurisma de aorta, hemorragia pulmonar y cerebral). Por otra parte, en los doce pacientes en los que se evidenciaron infartos isquémicos, había factores de riesgo (diabetes mellitus, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular...). Un factor sumativo es la edad avanzada de los pacientes y la procedencia de algunas de las muestras de un banco de tejidos neurológicos dedicado a enfermedades neurodegenerativas.

4. Atrofia hipofisaria/Silla turca vacía

En cuatro de las autopsias, se observó una atrofia y aplanamiento de la hipófisis similar a lo que se describe en el síndrome de la silla turca vacía (figura 17). Estos pacientes fallecieron por disección de la aorta torácica, carcinoma escamoso de pulmón, endocarditis y carcinoma de tiroides diseminado respectivamente. Este último caso correspondía a una mujer obesa con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus.

Correlación clínico-patológica:

En la revisión de la historia clínica no se demuestra panhipopituitarismo en ninguno de ellos. Como ya se ha mencionado, uno de los casos estaba asociado a hipertensión arterial y diabetes mellitus sin ninguna expresión clínica en los otros casos.

 GRÁFICA 1

GRÁFICA 1 -

 GRÁFICA 2

GRÁFICA 2 -

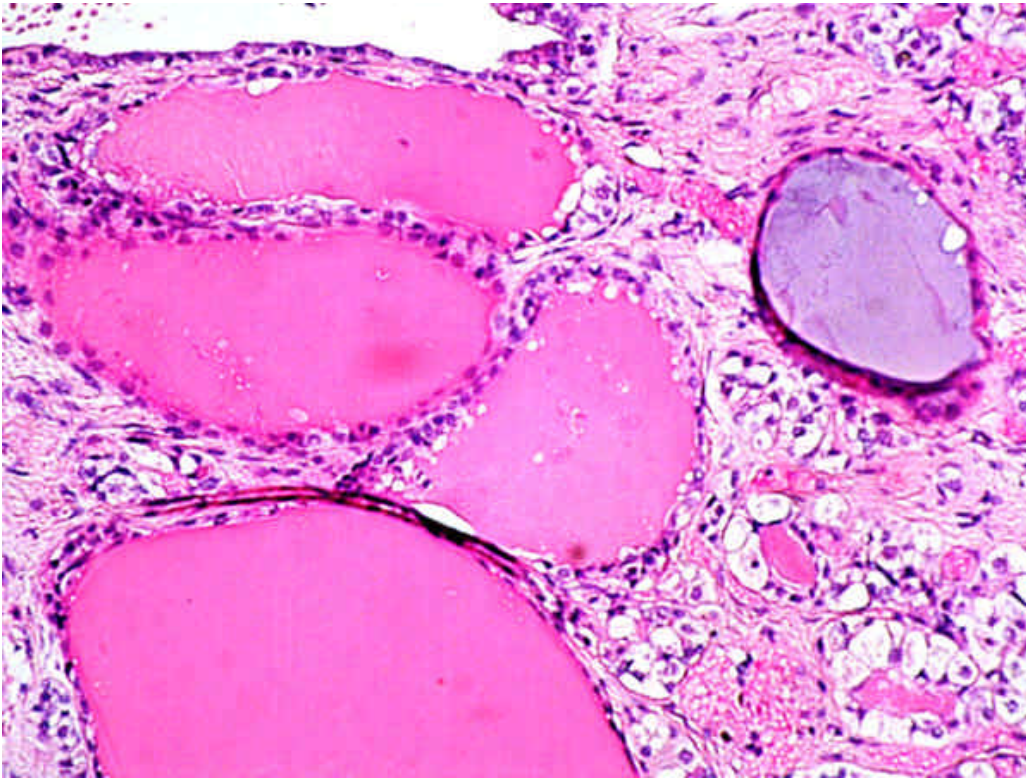


FIGURA 1 -

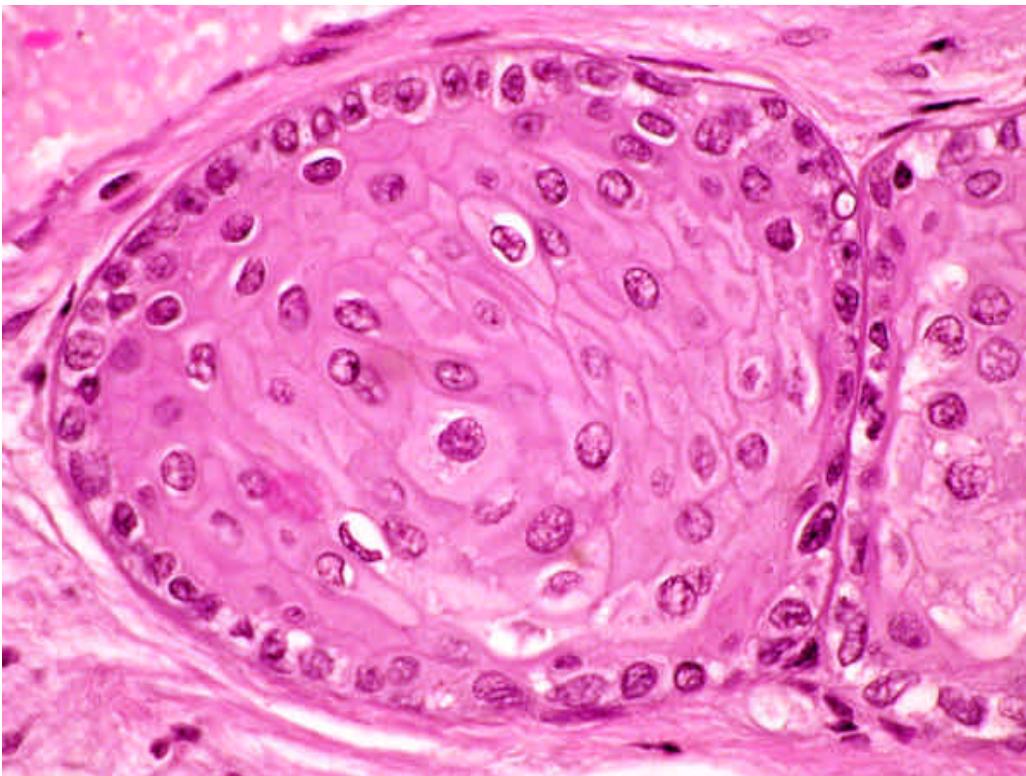


FIGURA 2 -

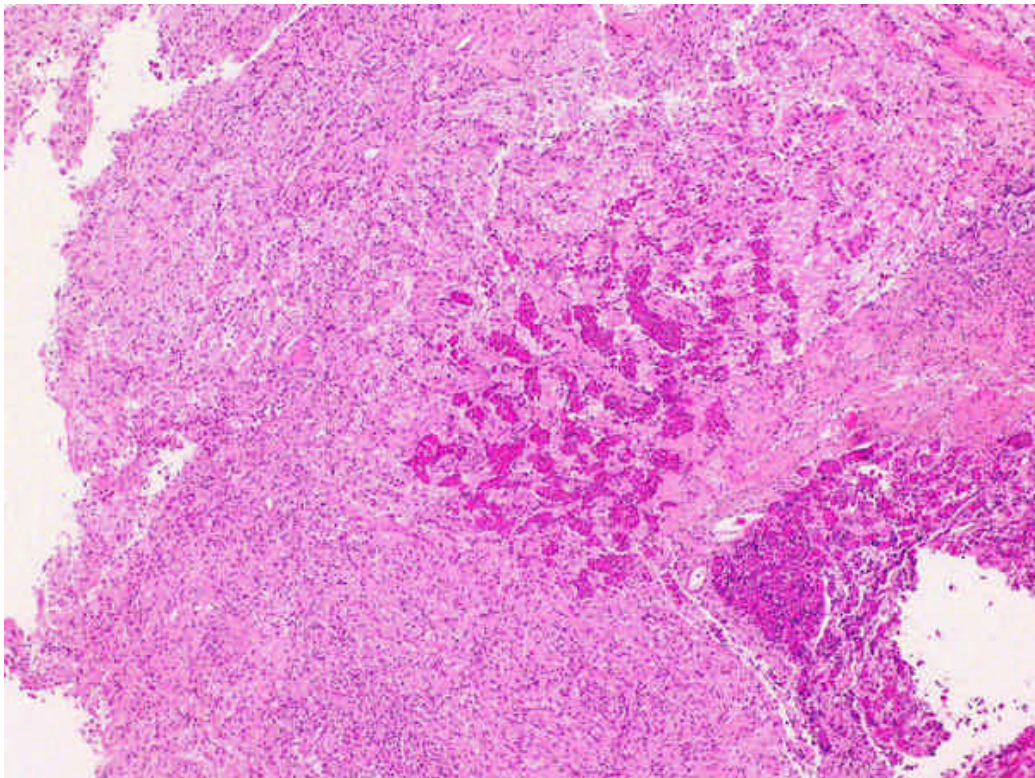


FIGURA 3 -

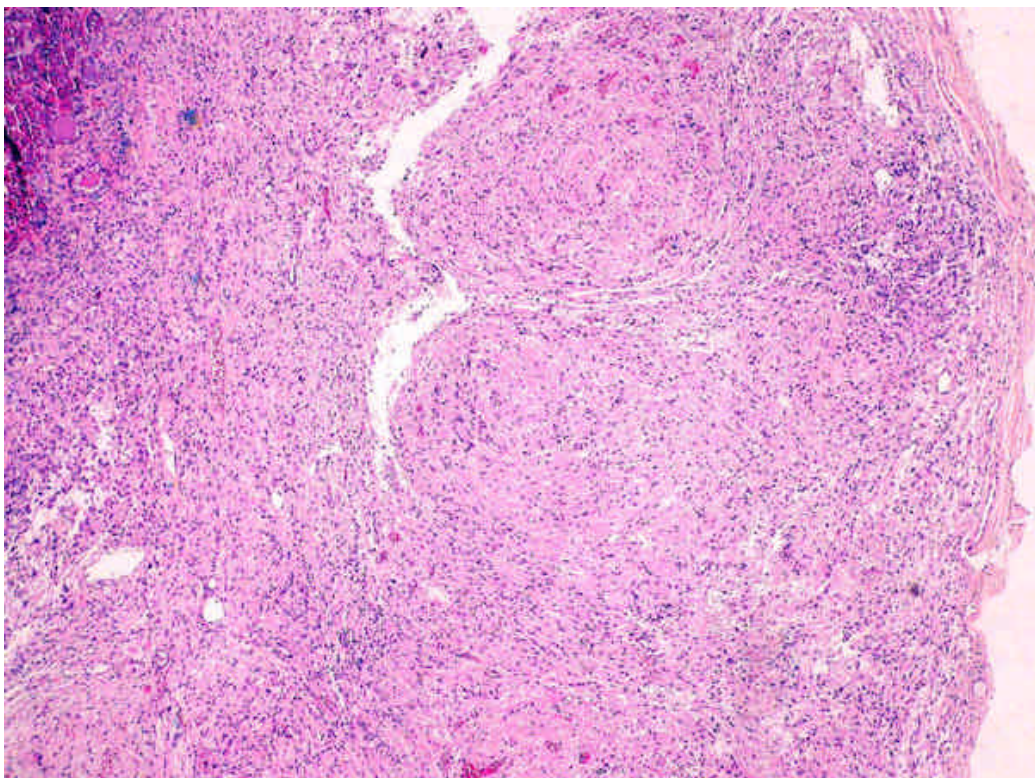


FIGURA 4 -



FIGURA 5 -

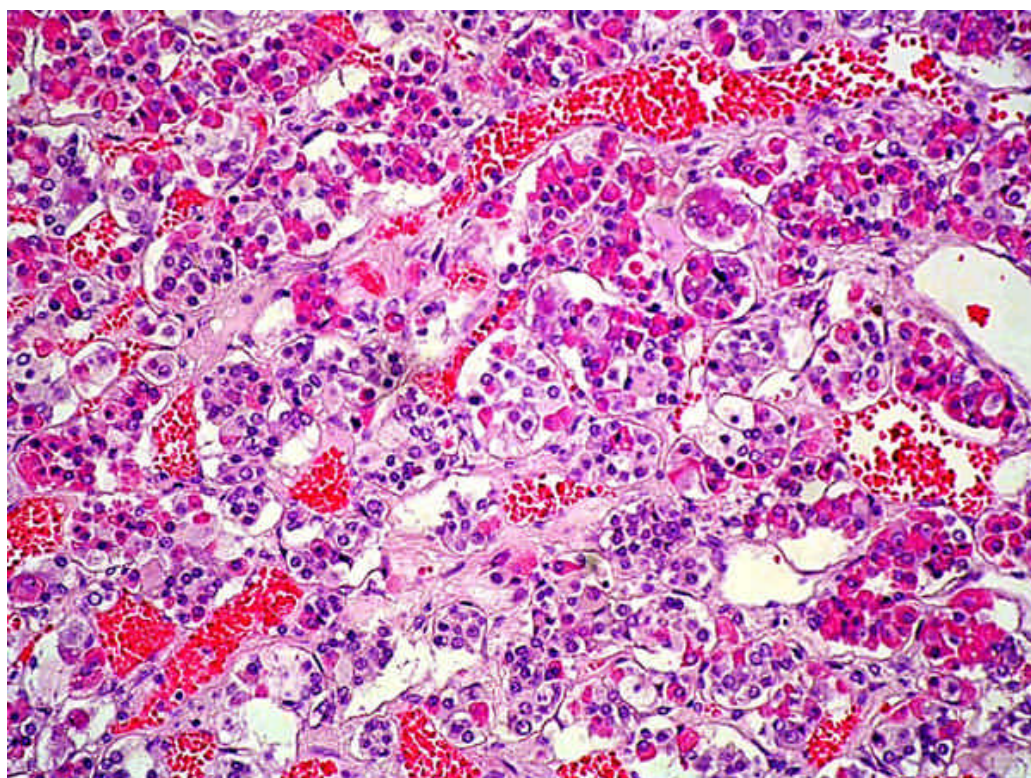


FIGURA 6 -

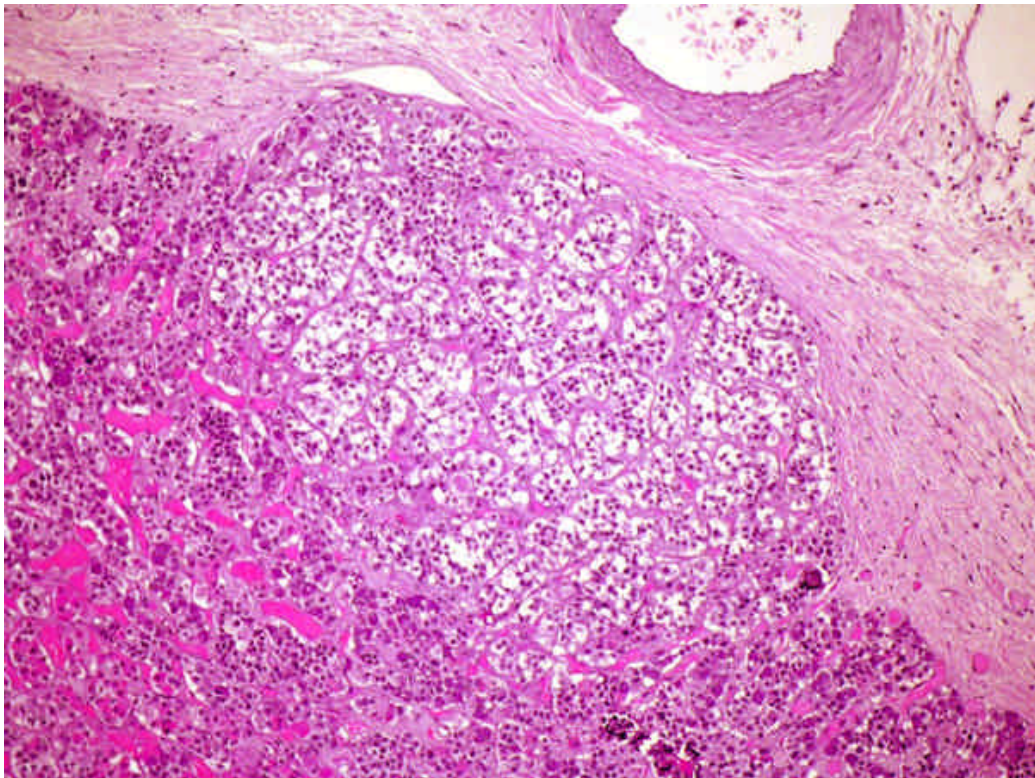


FIGURA 7 -

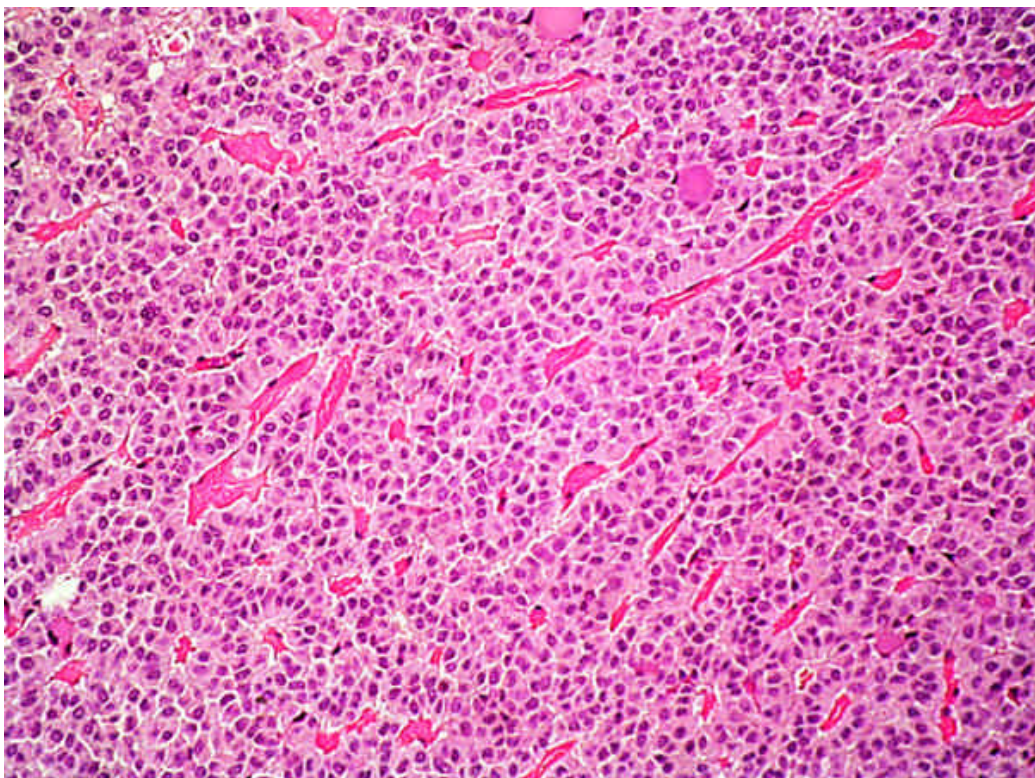


FIGURA 8 -

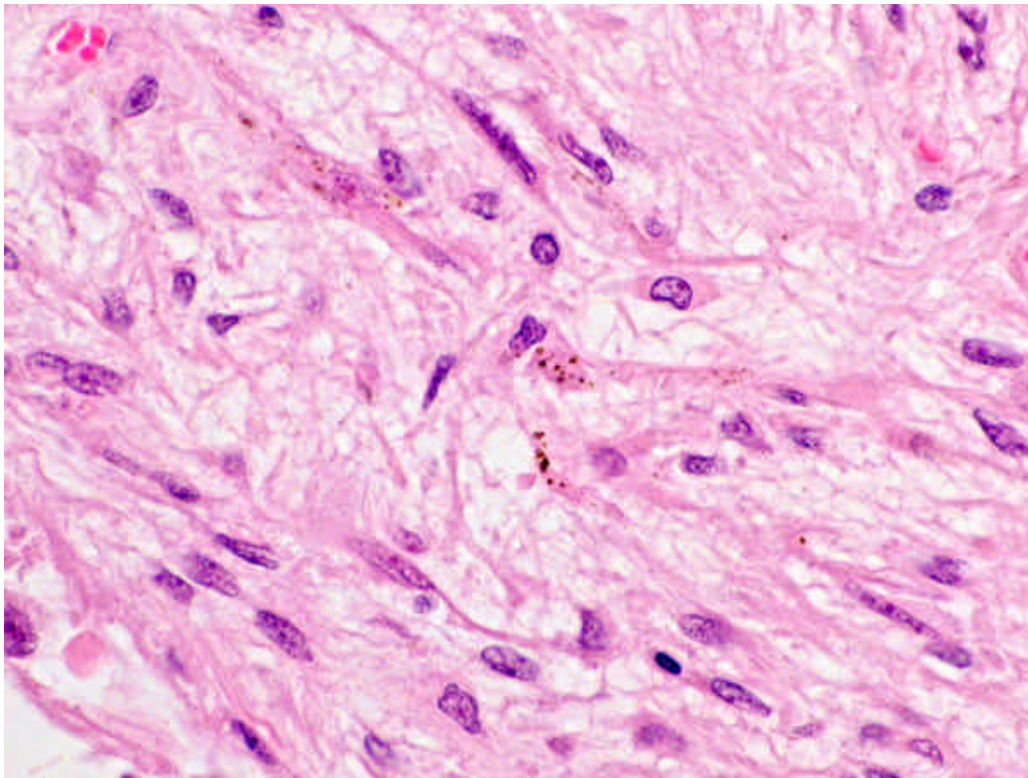


FIGURA 9 -

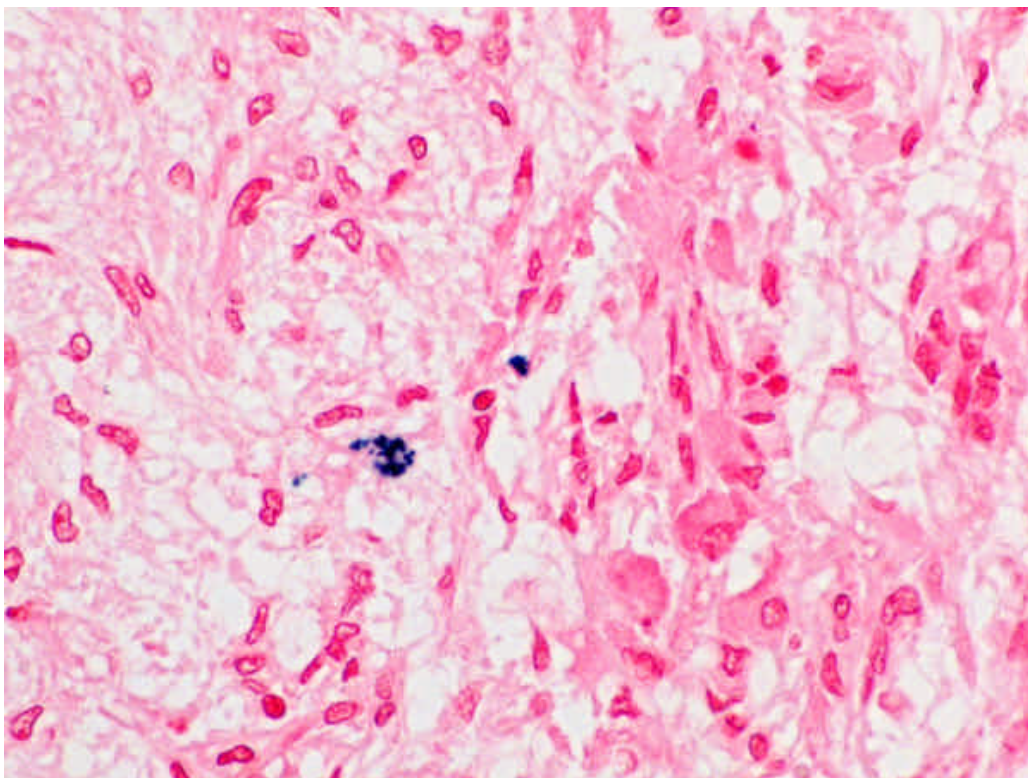


FIGURA 10 - Con azul de Pearls se observa positividad para el hierro

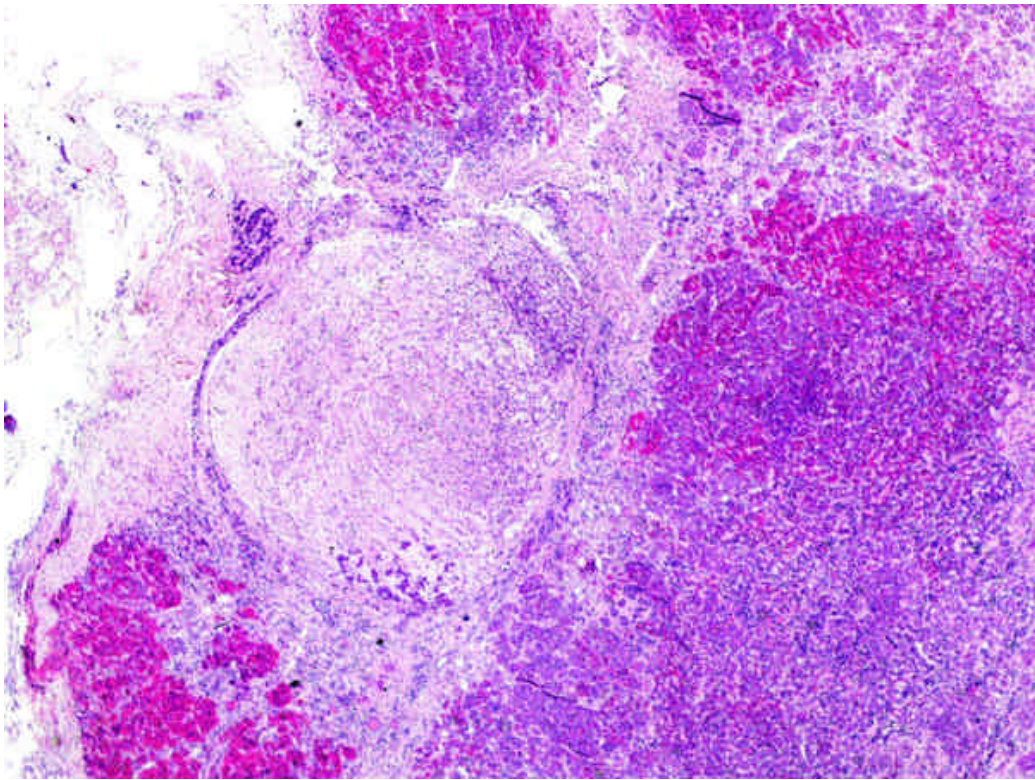


FIGURA 11 -

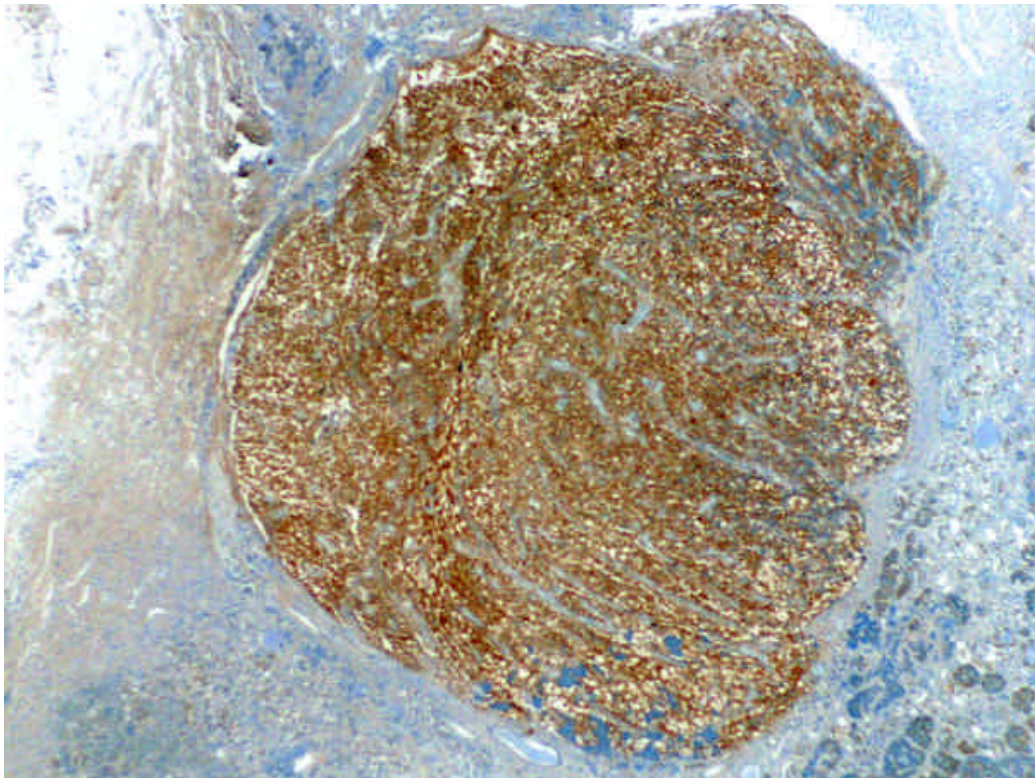


FIGURA 12. PGAF -

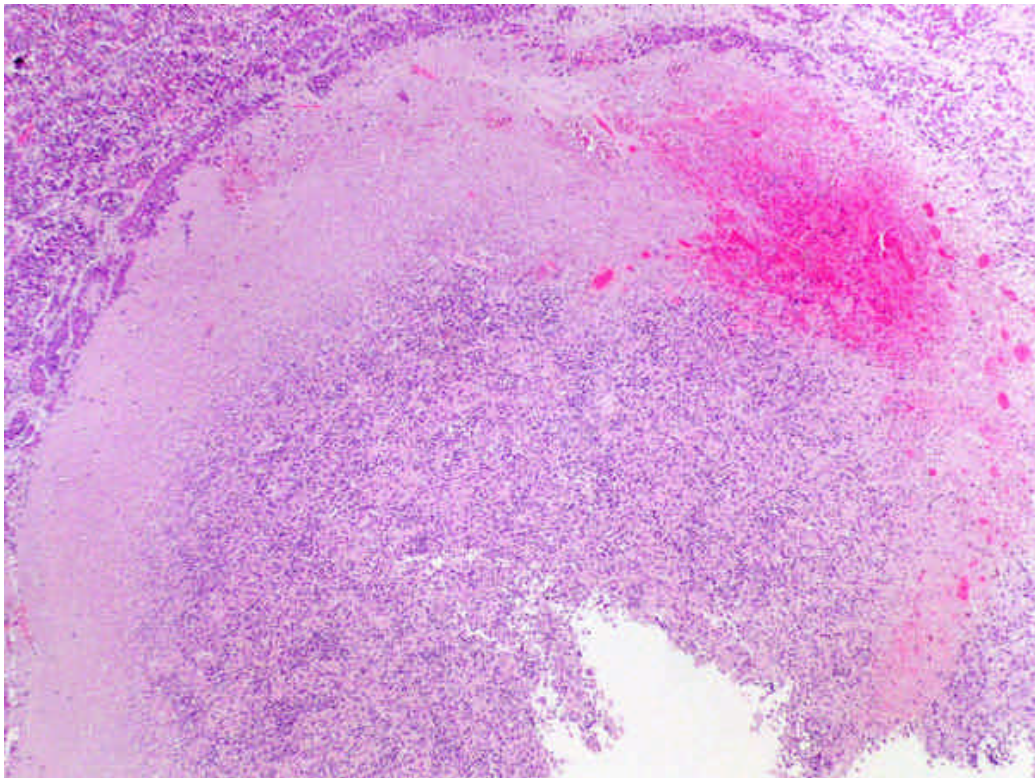


FIGURA 13 -

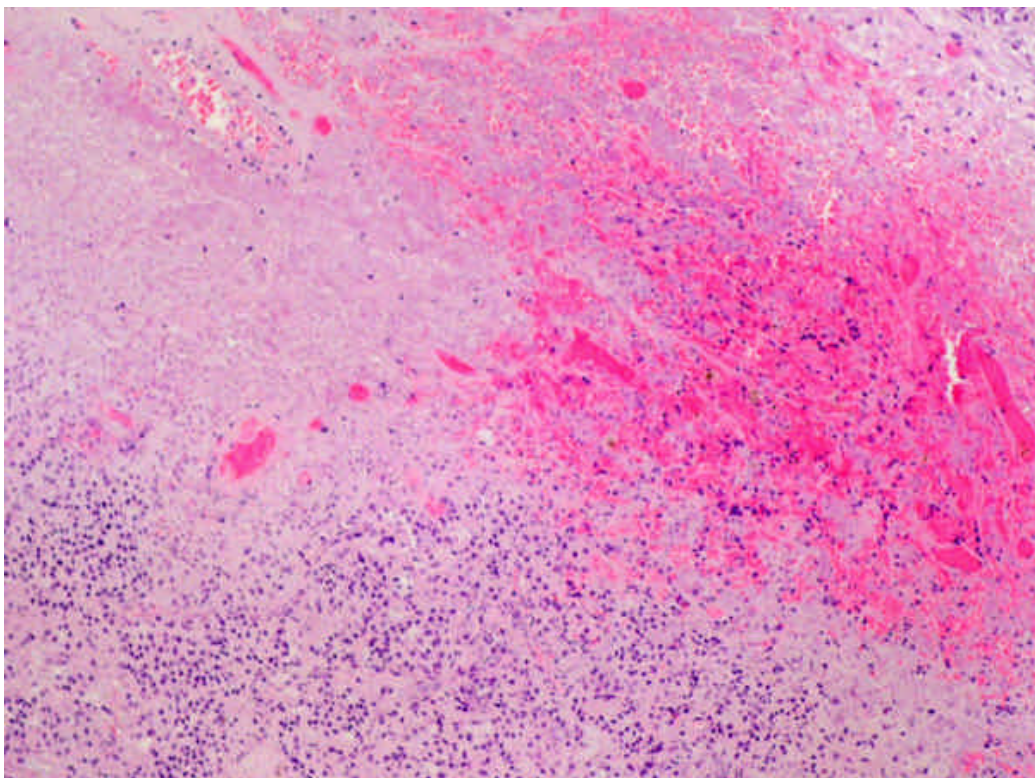


FIGURA 14 -

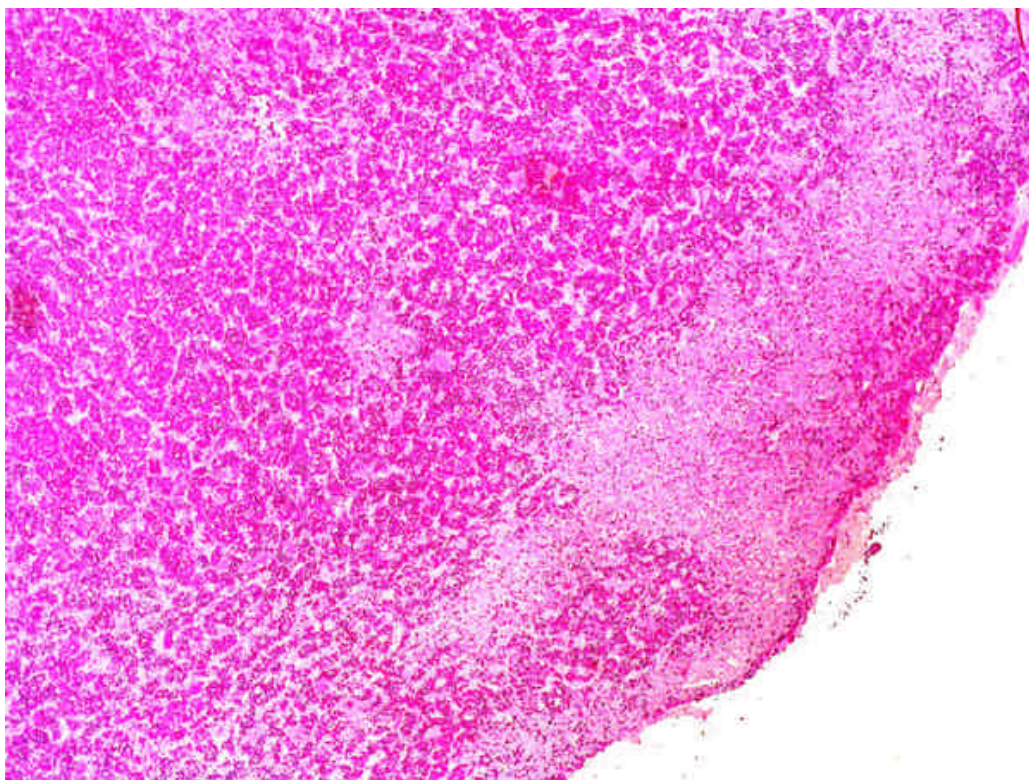


FIGURA 15 -

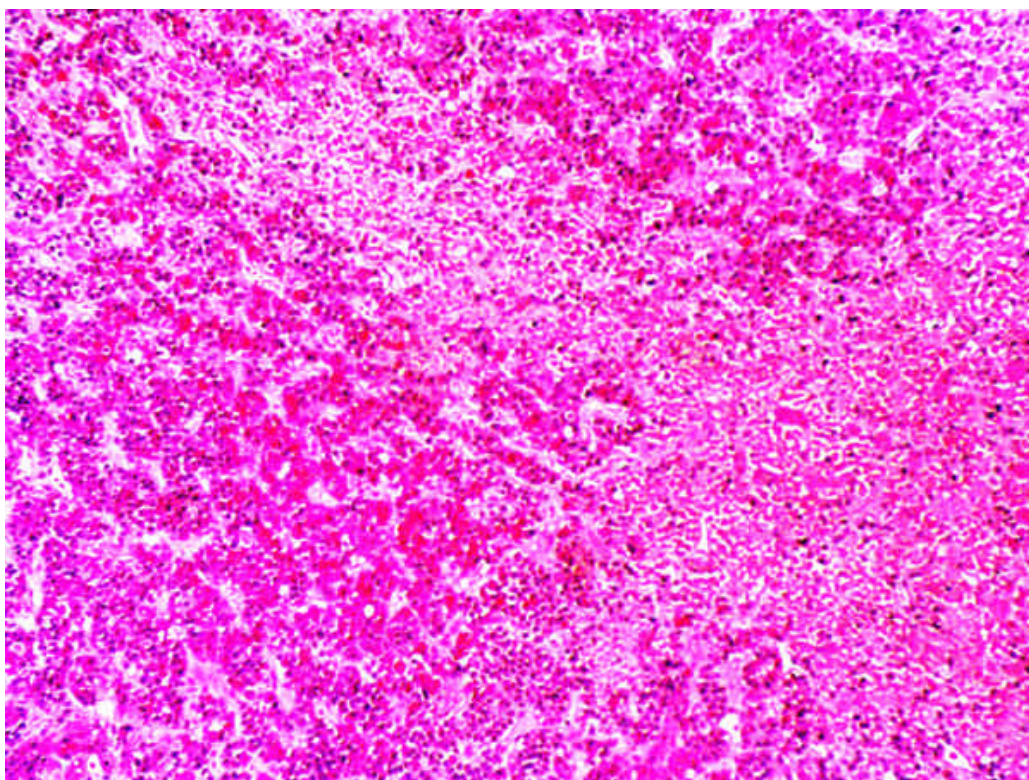


FIGURA 16 -

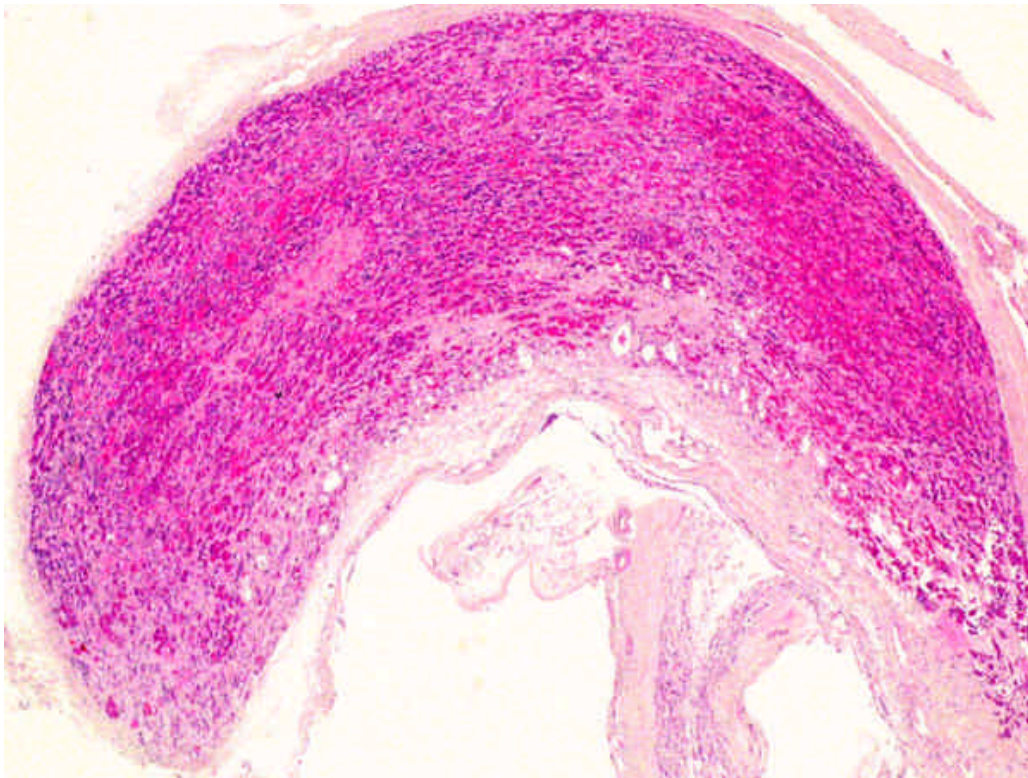


FIGURA 17 -

DISCUSIÓN

Limitaciones del estudio

- ⚡ La recogida de datos de los 100 pacientes estudiados es retrospectiva y la correlación clínicopatológica se basa en los datos previamente recogidos en la historia clínica siendo posible que la historia clínica no fuera un fiel y exhaustivo reflejo de la situación del paciente o que la patología hipofisaria generara una sintomatología poco relevante dentro del contexto de morbilidad del paciente.
- ⚡ El tamaño de la muestra no permite dar significado estadístico preciso a la mayoría de los hallazgos y tan solo se pueden asumir las tendencias, pero es de gran interés al tratarse de una serie autopsica.
- ⚡ Dada la edad avanzada de los pacientes y que un 15% de los casos procedían de un banco de enfermedades neurodegenerativas, la muestra no es representativa de la población general.

Discusión de los resultados

Patrones de la normalidad de la hipófisis: En esta revisión, se han observado en la hipófisis normal quistes coloideos, quistes epiteliales escamosos, regueros de células endocrinas en neurohipófisis, transformación nodular de la neurohipófisis y modificación de sus células adoptando aspecto de células granulares similares a las que se observan en otros órganos.

Los *quistes coloideos* son relativamente frecuentes, pequeños y asintomáticos. Estos restos de la hendidura de Rathke son hallazgos incidentales en las autopsias. Estudios de la hipófisis normal y faríngea han demostrado que aparecen en un 32 y 16 %, respectivamente.⁶ Entre los primeros, 80% ocurrieron en la zona del lóbulo intermedio y los restantes en la pars tuberalis. En ocasiones, los quistes son lo suficientemente grandes como para producir síntomas por compresión de la glándula pituitaria, quiasma óptico e hipotálamo.⁷ En un estudio de 12 pacientes con quistes de la hendidura de Rathke,⁸ nueve tenían síntomas visuales, ocho tenían defectos del campo visual y tres tenían panhipopituitarismo, dos de los cuales también tenían diabetes insípida. A veces, la infección de un quiste puede ocasionar la formación de abscesos.⁹ Estos quistes son benignos y generalmente se curan al extirparlos.¹⁰ Los pacientes a los que se les realiza una excisión parcial y drenaje pueden presentar recidivas. En un estudio, 4 de 12 (33%) pacientes mostraron reexpansión de los quistes de 3 a 48 meses tras la cirugía inicial.¹¹

Los *quistes epidérmicos* son lesiones benignas que se presentan con relativa frecuencia (10% en esta serie). Los quistes no fueron lo suficientemente grandes como para producir síntomas aunque hay casos descritos¹² en que llegan a producir síntomas, principalmente visuales. No suelen producir síntomas hasta la edad media y sólo muy ocasionalmente se ven antes de los 20 años de edad. Los más frecuentes son los síntomas visuales mientras que los endocrinológicos son muy

poco comunes.¹³ La resección es a menudo incompleta ya que pueden afectar estructuras vitales pero la recidiva se produce muy lentamente a lo largo de los años. La transformación maligna a carcinoma escamoso es rara pero puede ocurrir.¹⁴

Los agregados de *células poligonales con citoplasma granular* en la neurohipófisis o en el infundíbulo son hallazgos incidentales en autopsias.¹⁵ Suelen ser asintomáticos pero si aumentan de tamaño, pueden comprimir la glándula pituitaria, el quiasma óptico o el hipotálamo.

Dentro de la patología incidental/asintomática de las hipófisis, destacamos las hiperplasias focales, los adenomas, los focos linfocíticos, los focos linfocíticos, los angiomas y los micromeningiomas. Aunque antiguamente se creía que la *hiperplasia focal* no ocurría en la glándula pituitaria, actualmente no existe duda de que existe y de que incluso puede manifestarse clínica y bioquímicamente.^{16,17} En esta serie se observó hiperplasia acinar en 10 de las 100 glándulas pituitarias estudiadas, con un patrón nodular o difuso y afectando a una gran variedad de tipos celulares. En la historia clínica no se encontraban anotados datos que pudieran estar relacionados con la etiología de estas hiperplasias ni había datos clínicos o bioquímicos asociados.¹⁸ A pesar de que la hiperplasia es un fenómeno bien descrito, todavía hay preguntas que permanecen sin respuesta. Estas incluyen i) si algunas formas de hiperplasia son primarias o resultan de alteraciones hipotalámicas ii) si las hiperplasia preceden a los adenomas iii) si las células hiperplásicas tienen más tendencia a tener una transformación maligna y iv) qué mecanismos moleculares están relacionados con la hiperplasia.

Los *adenomas hipofisarios* constituyen el 10-20% de todos los tumores intracraneales.¹⁹ La máxima incidencia ocurre entre la tercera y la sexta década aunque también se observan en niños y adolescentes²⁰ y las mujeres se encuentran afectas más frecuentemente que los hombres. Los adenomas pequeños incidentales ocurren en hasta el 20% de las glándulas pituitarias extraídas en autopsias^{21,22} siendo la mayoría productores de prolactina o desprovistos de un contenido hormonal, es decir adenomas de células null.

La incidencia de adenomas en nuestro estudio es más baja a la encontrada en otras series. Se observaron 5 adenomas mientras que otros estudios^{19,23} recogen incidencias de entre el 10 y 20%. Las mujeres se encuentran más afectas que los hombres (los cinco casos corresponden a mujeres). En nuestro estudio las edades oscilaban entre 64 y 76 años, algo mayor a la encontrada en otras revisiones.^{1,4,21} Los adenomas más frecuentemente encontrados son los prolactinomas,^{21,23} en esta serie, dos casos correspondían a un prolactinoma. Todos ellos eran microadenomas (de menos de 10 mm) y por tanto, en principio no cabría esperar síntomas. En ocasiones, incluso los adenomas de mayor tamaño pueden no producir síntomas, tal y como describió Auer en 1996.²¹ Uno de las pacientes tenía migrañas, probablemente no relacionadas con el adenoma. Dos de los pacientes tenían enfermedad de Alzheimer, por lo que la valoración resultó difícil. Los adenomas de pequeño tamaño suelen ser asintomáticos. Los síntomas mayores son variables (dolores de cabeza, alteraciones visuales...) y reflejan la posición de los adenomas. A pesar de los estudios realizados,²⁴ actualmente se conoce muy poco sobre los mecanismos implicados en la tumorigénesis pituitaria y la progresión del tumor.²⁵ Parece ser que la mayoría de los tumores tienen un origen monoclonal. Se han descrito dos alteraciones genéticas en los adenomas pituitarios. También se cree que un determinado número de factores de crecimiento²⁶ y factores trópicos hipotalámicos participan en el mantenimiento de tumores pituitarios por alteración en la regulación de mecanismos autocrinos y paracrinos.

En ocasiones, un pequeño número de linfocitos se puede ver en la interfase entre los lóbulos anterior y posterior de la hipófisis.²⁷ Histológicamente, estas células se distinguen fácilmente del infiltrado extenso y destructivo que se ve en las hipofisitis linfocitarias. Los *microfocos de linfocitos* no tienen importancia clínica. La hipofisitis linfocítica²⁸ por el contrario, es un proceso inflamatorio bien descrito. Clínica y radiológicamente se asemejan a los adenomas pituitarios. Aproximadamente el 80% de los casos ocurren en el embarazo, la mayoría en el postparto y, se caracterizan por insuficiencia hipofisaria total o parcial debido a un proceso autoinmune.²⁹ Los varones se afectan en raras ocasiones. Aproximadamente, un 25% se diagnostican en autopsias. Los síntomas más frecuentes son los dolores de cabeza y los defectos de campo visual. Pueden presentar diabetes insípida.^{30,31}

La presencia de depósitos intracelulares de *pigmento férrico* en macrófagos de la neurohipófisis fue un hallazgo relativamente frecuente. Se observó en 13 de las 100 autopsias; en cuatro de ellos los pacientes tenían carcinomas asociados y en tres, infartos de miocardio/pulmón. Los depósitos de pigmento férrico parecen indicar pequeños sangrados similares a los que ocurren en otros órganos en el curso de pequeños trastornos de la coagulación, hipersideremia o pequeños traumas locales.³¹ En la literatura no hay nada publicado en relación a una posible asociación entre cáncer e infartos con la presencia de depósitos de pigmento y dado el tamaño muestral de estudio es difícil saber si esta asociación es significativa o se debe al azar.

De forma infrecuente, existen procesos no hipofisarios ni endocrinos que pueden afectar de forma secundaria la estructura de esta glándula como son procesos tumorales metastáticos, infiltración por neoplasias, granulomas, enfermedades infecciosas-inflamatorias y procesos vasculares

La patogenia de la *apoplejía* es poco conocida. Aunque es un hecho poco frecuente, existen casos publicados en los que se evidenció apoplejía pituitaria tras la realización de tests con GnRH y TRH en pacientes con macroadenomas hipofisarios.³²⁻³⁵ Se han descrito casos en niños con adenomas hipofisarios.³⁶ El síndrome clínico se caracteriza por dolor de cabeza repentino, vómitos, alteraciones visuales y meningismo. Randeva y colaboradores, en 1999 realizaron un estudio retrospectivo de casos de apoplejía hipofisaria con objeto de establecer la presentación clínica, los factores predisponentes, el tratamiento y la evolución de los pacientes.³⁷ Concluyeron que el síntoma más común es el dolor de cabeza y que la hipertensión arterial puede ser un importante factor predisponente. La cirugía trans-esfenoidal es fiable y efectiva, principalmente si se realiza en los primeros ocho días. Otro estudio similar fue llevado a cabo por de Motta y

colaboradores.³⁸ Realizaron también un estudio retrospectivo y concluyeron que la apoplejía pituitaria no es una complicación infrecuente de los adenomas. Su pronóstico puede ser malo, aunque suele mejorar tras la intervención quirúrgica. No responden bien a la dexametasona. En 1997, Oo y colaboradores³⁹ describieron el caso de un paciente de 68 años de edad con patología coronaria, que desarrolló un infarto de miocardio y requirió heparinización. Este fue el primer caso descrito de apoplejía pituitaria después de anticoagulación heparínica por infarto agudo de miocardio aunque la anticoagulación crónica en otros contextos ya había sido descrita previamente como factor precipitante de la apoplejía.

Aunque la muestra es pequeña, cabía esperar una correlación entre la patología sistémica y la hipofisaria. En los tres pacientes en los que se observaron infartos hemorrágicos, se observaron también alteraciones vasculares a otros niveles (rotura de aneurisma de aorta, hemorragia pulmonar y cerebral). Dos de los pacientes tenían antecedentes de hipertensión arterial (HPT). El rango de edad fue amplio, entre 31 y 70 años.

Los *infartos isquémicos* se producen como consecuencia de una interrupción del aporte sanguíneo en el lóbulo anterior. No está clara la patogénesis del infarto pituitario. La isquemia juega un importante papel pero la causa de la misma es incierta. Parecen estar implicados el embolismo, la trombosis, la coagulación intravascular diseminada, la compresión vascular, el vasoespasmo y el daño capilar primario.^{37,40}

En los doce pacientes en que se observaron infartos isquémicos, había factores de riesgo (diabetes mellitus, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular y asistencia con ventiladores mecánicos). Es de destacar que 4 de estos 12 pacientes (33%) eran relativamente jóvenes (entre 32 y 46 años). Por otra parte, mencionar que, para que aparezca clínica endocrinológica, la destrucción de la hipófisis debe ser mayor al 50%.⁴⁰

Con excepción del caso de linfoma con metástasis en la hipófisis, ninguno de los 22 casos con cáncer en diferentes órganos presentó metástasis hipofisaria. En otras series, la incidencia es mayor, entre 2 y 25%.⁴¹⁻⁴³ Hay que señalar, sin embargo, que la mayoría de las metástasis se originan en mama^{44,45} y en pulmón⁴⁶; en este estudio había sólo 4 casos de tumores pulmonares y ningún caso de cáncer de mama.

El síndrome de la silla turca es un aracnocele intraselar que se produce como consecuencia de una alteración del diafragma.^{47,48} Se clasifica en primario o secundario dependiendo de la etiología.

El primario^{49,50} se debe a un defecto congénito del diafragma selar. Dicho defecto lleva consigo un descenso de la membrana aracnoidea hacia la silla, provocando un aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo en la silla. Ello produce compresión del contenido selar con aplanamiento de la glándula pituitaria y aumento de la fosa hipofisaria.⁵¹ Tiene lugar principalmente en mujeres obesas de mediana edad, hipertensas. En general, no se observan alteraciones endocrinas o visuales. El dolor de cabeza es un síntoma común. La hipofunción endocrina y la hiperprolactinemia son poco frecuentes.^{52,53} Debido a la relativa frecuencia de los adenomas hipofisarios, no es sorprendente que se asocian a ellos. Los estudios inmunohistoquímicos no suelen mostrar alteraciones endocrinas ya que todos los tipos celulares de la adenohipófisis se suelen identificar.^{54,55} En términos anatómicos y funcionales, la glándula pituitaria está intacta, por tanto, no debería usarse el término "silla vacía". En realidad, deberían utilizarse términos más apropiados como aracnocele intraselar o hernia subaracnoidea intraselar. El síndrome de la silla vacía secundaria se produce como consecuencia de trauma, necrosis, infarto, radiación o hipofisectomía.⁵⁶ Probablemente, los pacientes de esta serie correspondan a esta forma secundaria.

Bibliografía

1. Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, Osamura Y. Incidental pituitary lesions in 1000 unselected autopsy specimens. *Radiology*. 1994 Oct; 193(1):161-4.
2. Fainstein P, Guitelman M, Artese R, Fiszledier L, et al. Retrospective multicentric study of pituitary incidentalomas. *Pituitary* 2004; 7(3):145-8.
3. Sano T, Rayhan N, Yamada S. Pathology of pituitary incidentaloma. *Nippon Rinsho*. 2004 May; 62(5):950-5.
4. Hurley DM, Ho KK. MJA Practice Essentials-Endocrinology. 9: Pituitary disease in adults. *Med J Aust*. 2004 Apr 19; 180(8):419-25.
5. Sanno N, Oyama K, Tahara S, Teramoto A, Kato Y. A survey of pituitary incidentaloma in Japan. *Eur J Endocrinol* 2003; 149:123-7
6. Noronha BE, Panda NK, Mann SB, Mehra YN, Banerjee CK. Incidence of pharyngeal hypophysis in neonates: a histologic study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001 Apr; 110(4):364-8.
7. Tomlinson FH, Scheithauer BW, Young WF Jr et al. Rathke's cleft cyst: a clinicopathologic study of 31 cases (Abstract) *Endocr Pathol* 1994; 4: 453.
8. Matsushima T, Fujii K. Epithelial cells in symptomatic Rathke's cleft cysts. A light-and-electron-microscopic study. *Surg Neurol* 1988; 30:197-203.
9. Israel ZH, Yacoub M, Gomori JM et al. Rathke's cleft cyst abscess. *Paediatr Neurosurg* 2000; 33:159-161.

10. Falavigna A, Ferraz FA, Madalosso FA, Hohmann FB. Rathke's pouch cyst: case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003 Jun; 61 (2A):281-4.
11. Baskin DS, Wilson CB. Transsphenoidal treatment of non-neoplastic intrasellar cysts: a report of 38 cases. *J Neurosurg* 1984;60:8-13.
12. Rhodes RH, Davis RL, Beamer YB, Marantz C. A suprasellar epidermoid cyst with symptoms of hypothalamic involvement: case report and a review of pathogenetic mechanisms. *Bull Los Angeles Neurol Soc* 1981; 46:26-32.
13. Boggan JE, Davis RL, Zorman G, Wilson CB. Intrasellar epidermoid cyst: case report. *J Neurosurg* 1983;58:411-415.
14. Lewis AJ, Cooper PW, Kassel EE, Schwartz ML. Squamous cell carcinoma arising in a suprasellar epidermoid cyst: case report. *J Neurosurg* 1983;59:538-541.
15. Tomita T, Gates E. Pituitary adenomas and granular cell tumours. Incidence, cell type and location of tumour in 100 pituitary glands at autopsy. *Am J Clin Pathol.* 1999 Jun; 111(6):817-25.
16. Li YN, Tao W, Ren ZY, Su CB, Wang RZ. Magnetic resonance imaging of pituitary hyperplasia in a child with growth arrest and primary hypothyroidism. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2001;23(4):412-4.
17. Hoogenberg K, van Tol KM. Pituitary hyperplasia during primary hypothyroidism. *Thyroid.* 2003;13(8):831-2.
18. Scheithauer BW, Kovacs K, Horvath E. The adenohypophysis, Chapter 4, en *Bloodworth's Endocrine Pathology.* Third edition. Pgn 140.
19. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004; 101:613-19.
20. Laws ER Jr, Scheithauer BW, Groover RV. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. *Prog Exp Tumor Res* 1987;30:359-361.
21. Auer RN, Alakija P, Sutherland GR. Asymptomatic large pituitary adenomas discovered at autopsy. *Surg Neurol.* 1996 Jul;46 (1):28-31.
22. Kontogeorgos G, Kovacs K, Horvath E, et al. Multiple adenomas of the human pituitary: a retrospective autopsy with clinical implications. *J Neurosurg* 1991;74:243-247.
23. Coulon G, Fellmann D, Arbez-Gindre F, Pageaut G. Latent pituitary adenomas. Autopsy study. *Sem Hosp.* 1983 Nov 3;59 (40):2747-50.
24. Takada K, Yamada S, Teramoto A. Correlation between tumour vascularity and clinical findings in patients with pituitary adenomas. *Endocr Pathol.* 2004; 15 (2): 131-9.
25. Sanno N, Teramoto A, Matsuno A, Osamura RY. Expression of human Pit-1 product in the human pituitary and pituitary adenomas. Immunohistochemical studies using an antibody against synthetic human Pit-1 product. *Arch Pathol Lab Med.* 1996 Jan; 120:73-7.
26. Kontogeorgos G, Stefanescu L, Kovacs K, Cheng Z. Localization of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor in human pituitary adenomas and nontumorous pituitaries: an immunocytochemical study. 1996 spring;7(1):63-70.
27. Shanklin WM. Lymphocytes and lymphoid tissue in the human pituitary. *Anat Rec* 1951;111:177-191.
28. Leung GK, Lopes MB, Thorner MO, Vance ML, Laws ER JR. Primary hypophysitis: a single-center experience in 16 cases. *J Neurosurg.* 2004;101(2):262-71.
29. Takao T, Nanamiya W, Matsumoto R et al. Antipituitary antibodies in patients with lymphocytic hypophysitis. *Horm Res* 2001;55:288-292.
30. Kojima H, Nojima T, Nagashima K, Ono Y, Kudo M, Ishikura M. Diabetes mellitus caused by lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis. *Arch Pathol Lab Med.* 1989;113:1399-401.
31. Scheithauer BW, Kovacs K, Horvath E. The adenohypophysis, Chapter 4, en "Bloodworth's Endocrine Pathology". Third edition (25-152).
32. Hernández Morin N, Huet D, Hauteceuvre M. Two cases of non-functional gonadotroph adenoma pituitary apoplexy following GnRH-agonist treatment revealing gonadotroph adenoma and pseudopituitary apoplexy after GnRH administration. *Ann Endocrinol* 2003;64:227-31.
33. Matsuura I, Saeki N, Kubota M, Murai H, Yamaura A. Infarction followed by hemorrhage in pituitary adenoma due to endocrine stimulation test. *Endocr J.* 2001;48:493-8.
34. Lee DH, Chung MY, Chung DJ, Kim JM, Lee TH, Nam JH, Park CS. Apoplexy of pituitary macroadenoma after combined test of anterior pituitary function. *Endocr J.* 2000;47:329-33.
35. Rotman-Pikielny P, Patronas N, Papanicolaou DA. Pituitary apoplexy induced by corticotrophin-releasing hormone in a patient

with Cushing's disease. *Clin Endocrinol* 2003;58:545-9.

36.Dourakis SP, Papanikolaou IS, Kontogeorgos G, Tolis G. Pituitary non secreting macro-adenoma apoplexy in an adolescent. Patient report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:1549-52.

37.Randeva HS, Schoebel J, Byrne J, Esiri M, Adams CB, Wass JA. Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. *Clin Endocrinol* 1999;51:181-8.

38.Da Motta LA, de Mello PA, de Lacerda CM, Neto AP, da Motta LD, Filho MP. Pituitary apoplexy. Clinical course, endocrine evaluations and treatment analysis. *J Neurosurg Sci.* 1999;43:25-36.

39.Oo MM, Krishna AY, Bonavita GJ, Rutecki GW. Heparin therapy for myocardial infarction: an unusual trigger for pituitary apoplexy. *Am J Med Sci.* 1997;314:351-53.

40.Mooney EE, Toner M, Farrell MA. Selective necrosis of the posterior pituitary gland. Case report. *Clin Neuropathol.* 1995 Jan-Feb;14(1):42-4.

41.Tears RJ, Silverman EM. Clinicopathologic review of 88 cases of carcinoma metastatic to the pituitary gland. *Cancer* 1975;36:216-220.

42.Megan Olgivie C, Payne S, Evanson J, Lister TA, Grossman AB. Lymphoma metastasizing to the pituitary: an unusual presentation of a treatable disease. *Pituitary.* 2005;8(2):139-46.

43.Heshmati HM, Scheithauer BW, Young WF. Metastases to the pituitary gland. *Endocrinologist* 2002;12:45-49.

44.Marin F, Kovacs KT, Scheithauer BW, Young WF Jr. The pituitary gland in patients with breast carcinoma: a histologic and immunocytochemical study of 125 cases. *Mayo Clin Proc.* 1992 Oct;67(10):949-956.

45.De la Monte SM, Hutchins GM, Moore GW. Endocrine organ metastases from breast carcinoma. *Am J Pathol* 1984;114:131-6.

46.Struk DW, Knapp TR, Munk PL, Poon PY. Pituitary and intradural spinal metastases: an unusual initial presentation of lung cancer. *Can Assoc Radiol J.* 1995 Apr;46(2):118-21.

47.Jaffer KA, Obbens EAMT, El Gammal TA. "Empty" sella: review of 76 cases. *South Med J* 1979;72:294-296.

48.Ammar A, Al-Sultan A, Al Muhim F, Al Hassan AY. Empty sella syndrome: does it exist in children?. *J Neurosurg.* 1999;91:960-3.

49.Spaziente R, Zona G, Testa V. Primary empty sella syndrome. *Surg Neurol.* 2003;60:177-8.

50.Sage MR, Blumbergs PC. Primary empty sella turcica: a radiological-anatomical correlation. *Australas Radiol.* 2000; 44:341-8.

51.Bianconcini G, Bragagni G, Bianconcini M. Primary empty sella syndrome. Observations on 71 cases. *Recenti Prog Med.* 1999;90:73-80.

52.Paulose KP, Usha R. Empty sella syndrome presenting as galactorrhea. *J Assoc Physicians India* 2000; 48:1205-7.

53.Calvo Romero JM, Morales Pérez F, Díaz Pérez J. Cyclic Cushing's disease associated with primary empty sella. *Eur J Intern Med.* 2000;11:168-70.

54.Weiss RE. Empty sella following spontaneous resolution of a pituitary macroadenoma. *Horm Res* 2003;60:49-52.

55.Benbow EW. Pituitary corticotroph adenoma in a primary enlarged empty sella turcica. *Histopathology.* 1998; 32:186-7.

56.Torre R, Pisani A, Venturi P, Bernasconi D, et al. Pituitary pathology in elderly patients admitted in a division of internal medicine. Description of 3 cases. *Prog Med* 2000;91(12):636-40.