

ESTUDIO RADIOLÓGICO DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS AGRESIVOS

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: Fátima Álvarez Jáñez, Catalina Le Cacheux, Luis Quintana Barriga, Florinda Roldán Lora.

Objetivos Docentes:

- Valorar el papel de los estudios de imagen para el diagnóstico y tratamiento de los macroadenomas hipofisarios.
- Estadiaje radiológico de los macroadenomas apofisarios según criterios SIPAP.
- Repasar las características radiológicas e histológicas de los adenomas hipofisarios agresivos.

Revisión del tema:

RECUERDO ANATÓMICO DE LA REGIÓN SELAR Y PARASELAR:

La hipófisis es una glándula con una función hormonal muy importante que se encuentra situada en la silla turca del esfenoides. Presenta un marco anatómico complejo, está rodeada de estructuras de vital importancia como son los senos cavernosos, las arterias que conforman el polígono de Willis, las vías ópticas, los nervios oculomotores, el hipotálamo, los lóbulos temporales y las meninges [1]. (**Fig. 1**)

La porción anterior de la hipófisis se denomina adenohipófisis, las células secretoras de las diferentes hormonas se van a disponer en localizaciones características dentro de la glándula. De esta forma dependiendo de la localización que tenga un adenoma hipofisario podemos orientar el tipo de célula originaria del mismo [1, 2]:

- Los prolactinomas (secretores de prolactina – PRL) y adenomas somatotropos (secretores de hormona del crecimiento – GH) se va a disponer con mayor frecuencia en las porciones laterales de la adenohipófisis.
- Los adenomas tirotropos (secretores de hormona estimulante del tiroides – TSH) y gonadotropos (secretores de hormona foliculoestimulante – FSH, y luteinizante – LH) se van a localizar en el tercio medio glandular.
- Los adenomas adenocorticotropos (secretores de hormona adenocorticotropa – ACTH) tienden a disponerse en la región posterior y central.

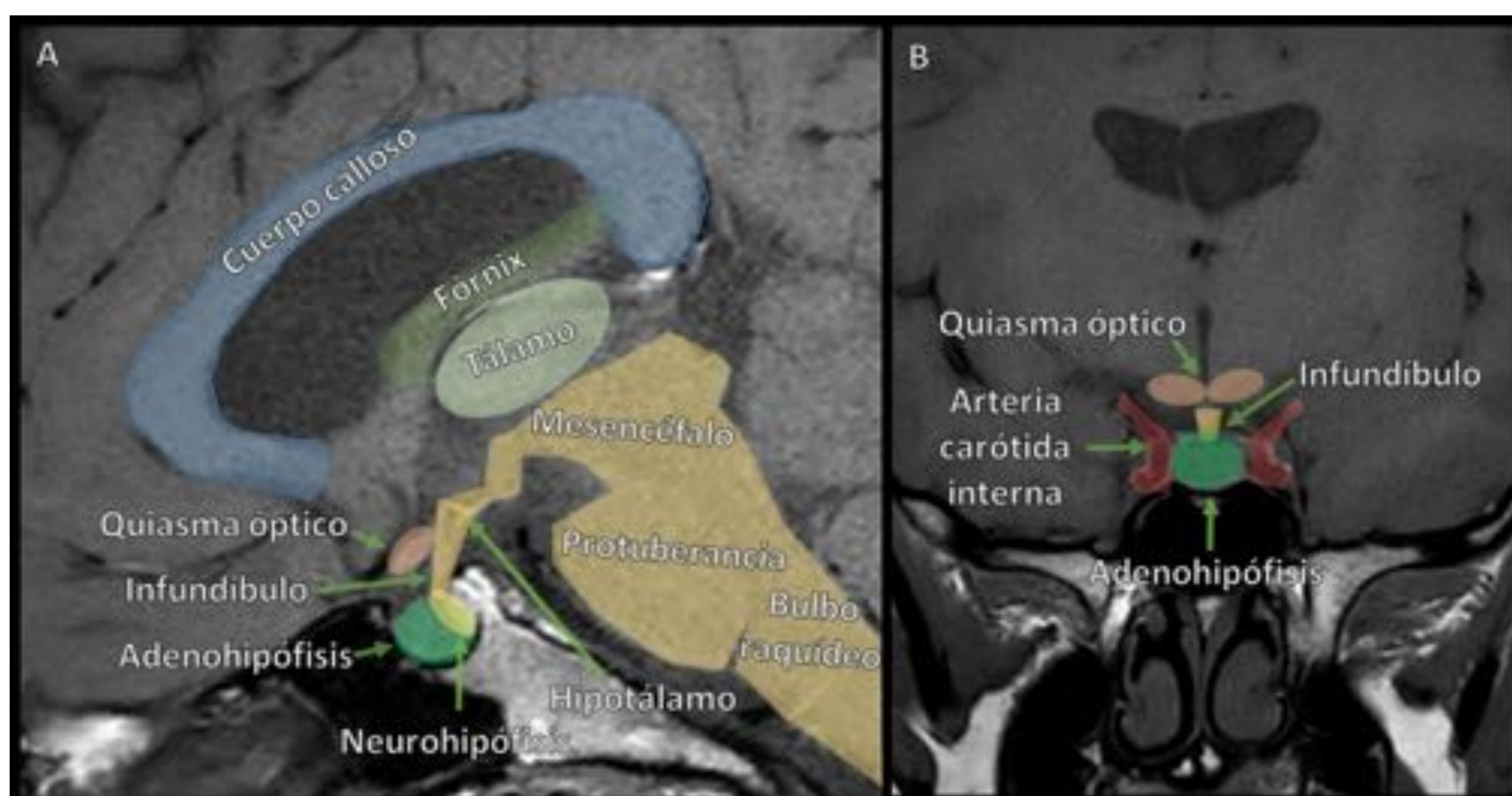


Figura 1. Recuerdo anatómico. Corte Sagital (A) y coronal (B)

TÉCNICAS DE IMAGEN PARA EL ESTUDIO DE LA HIPÓFISIS:

La Resonancia Magnética (RM) es la técnica de elección para el estudio de la hipófisis, no obstante la Tomografía Computarizada (TC) va a ser una herramienta útil y está indicada en los siguientes casos [1]:

- Paciente con implantes metálicos, marcapasos, claustrofobia.
- Valoración de estructuras óseas de la base del cráneo, valorar calcificaciones intratumorales y estudio de la anatomía esfenoidal previo a cirugía transesfenoidal.
- Realizar TC con contraste en fase arterial ante la sospecha de lesiones vasculares o variantes anatómicas.
- Sospecha en urgencias de hemorragia hipofisaria aguda.

Para un adecuado estudio de la hipófisis se deben obtener cortes lo más fino posible (<3mm). Se suelen realizar secuencias potenciadas en T1 (**Fig. 2**) y T2 coronales y sagitales, estudio dinámico potenciado en T1 coronal tras la inyección de contraste y finalmente secuencia potenciada en T1 coronal y sagital (estudio postcontraste basal). [1]

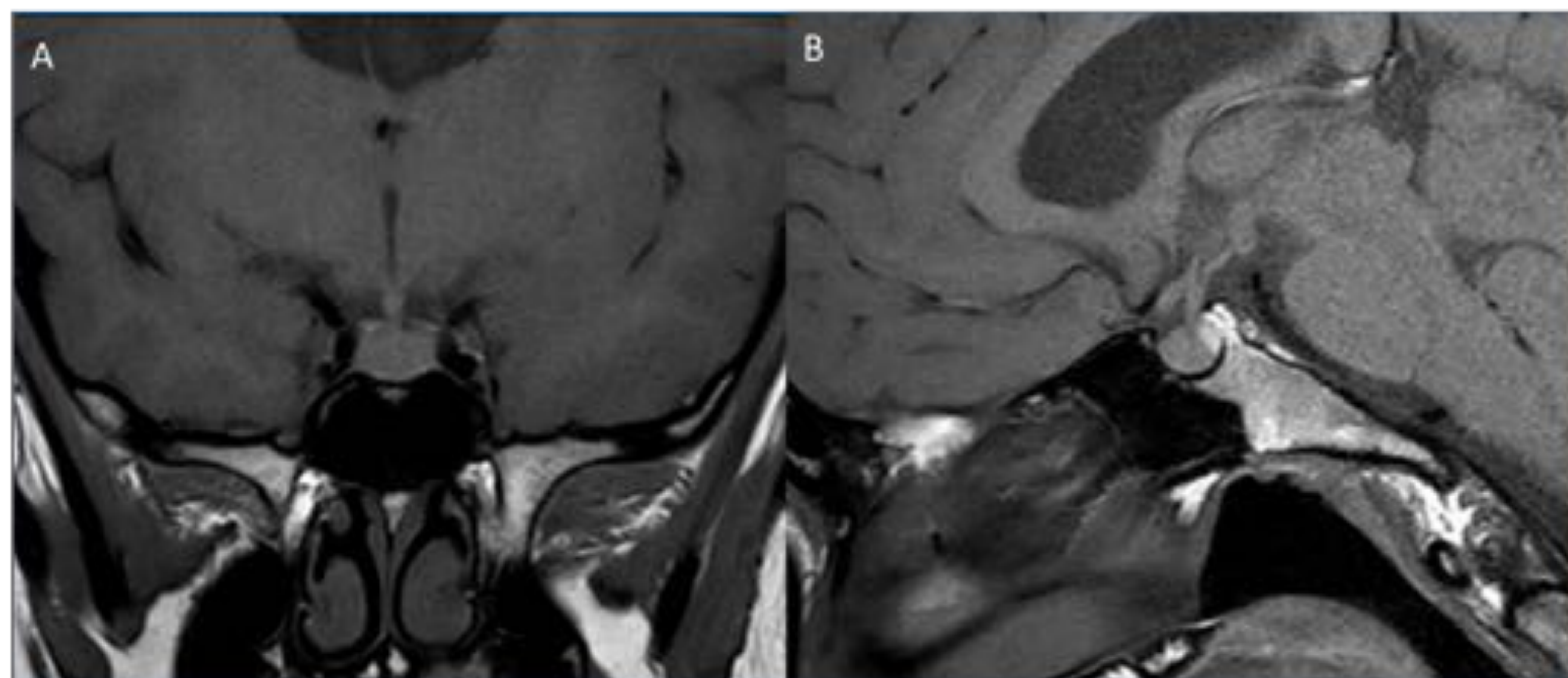


Figura 2. Hipófisis normal. Secuencia T1 sin contraste, corte coronal (A) y sagital (B). La adenohipófisis se muestra isointensa con el parénquima cerebral. La neurohipófisis es hiperintensa debido a la presencia de vasopresina, neurofina y fosfolípidos de la membrana celular. *H. U. Virgen del Rocío.*

ADENOMAS HIPOFISARIOS:

Los adenomas hipofisarios son tumores derivados de la adenohipófisis. Se corresponden con el 10-15 % de los tumores del Sistema Nervioso Central. Se clasifican según su tamaño en microadenomas (<1 cm) y macroadenomas (>1 cm). Con respecto a su producción hormonal pueden ser secretores o no secretores. [2, 3, 4]

Los microadenomas suponen el 40% de los adenomas hipofisarios, dado su pequeño tamaño la clínica que presenten será secundaria a la producción hormonal. [1, 2]

Dentro de la categoría de macroadenoma se incluyen todos los adenomas hipofisarios mayores de 1 cm, denominándose gigantes si superan los 3-4 cm (**Fig. 5**). Los macroadenomas pueden presentar una intensidad de señal similar a la del parénquima cerebral en cualquier secuencia pero suelen ser tumores muy heterogéneos lo que dificulta el diagnóstico diferencial con otros tumores que asientan en esta zona. Son tumores con crecimiento lento expansivo, que remodelan el lecho selar y suelen tener crecimiento supraselar dando la imagen típica en “muñeco de nieve” (**Fig. 3, 4, 5 y 6**). [1, 4]

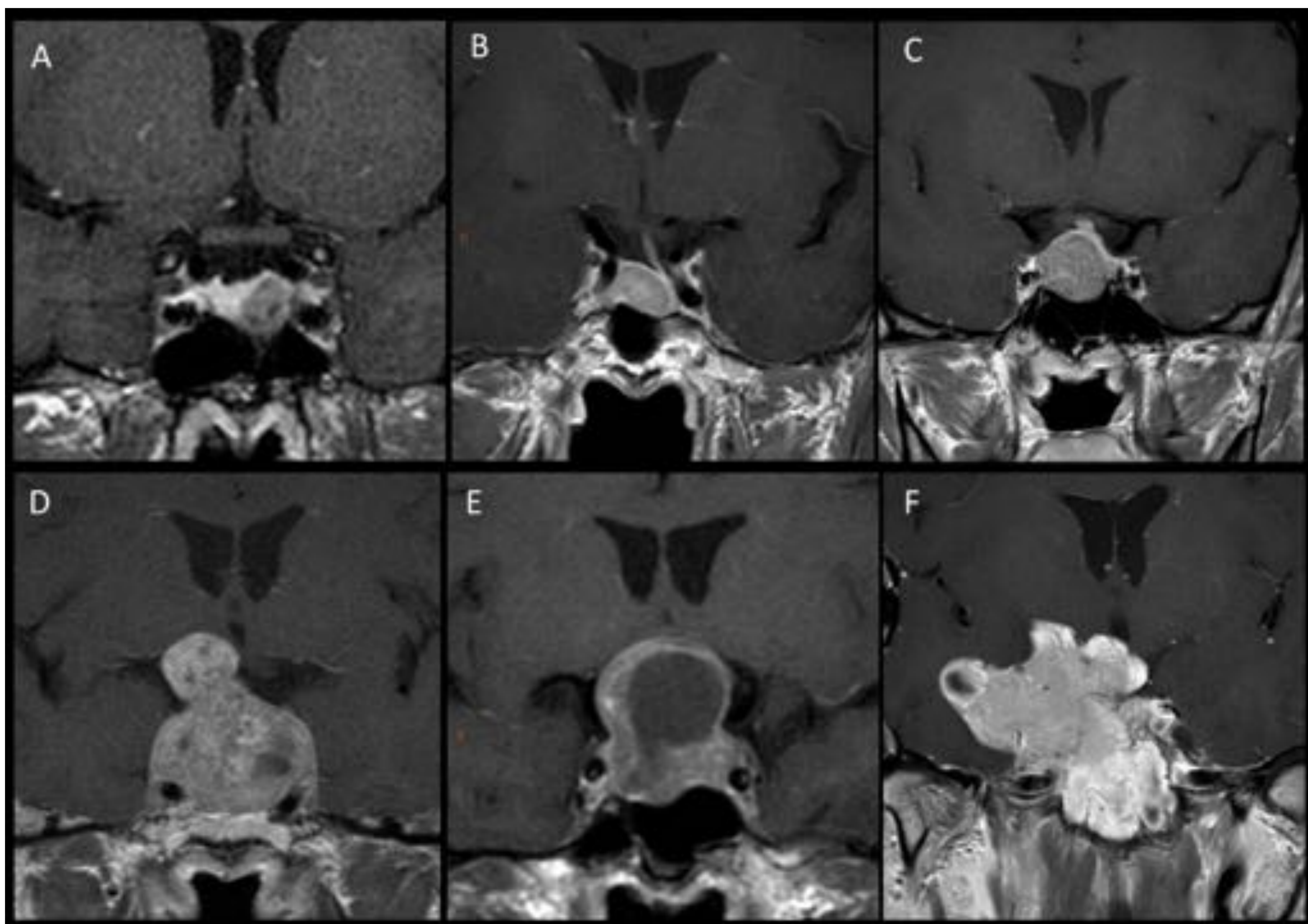


Figura 3. Ejemplos de macroadenomas. En estas secuencias T1 con contraste coronales se puede apreciar la diversidad de tamaño y heterogeneidad en el patrón de captación de los macroadenomas. A) Macroadenoma del margen izquierdo, glándula hipofísis normal en el lado derecho. B) Macroadenoma del margen derecho, glándula sana y tallo hipofisarios desplazados al lado izquierdo. C) Macroadenoma margen derecho con glándula sana formando un casquete apical. D y E) Macroadenomas con extensión supraselar, presentan la morfología característica en “muñeco de nieve”. F) Macroadenoma que presenta una morfología compleja y abigarrada con importante extensión supraselar e invasión quiasmática, esfenooidal y del seno cavernoso derecho. *Hospital Universitario Virgen del Rocío.*

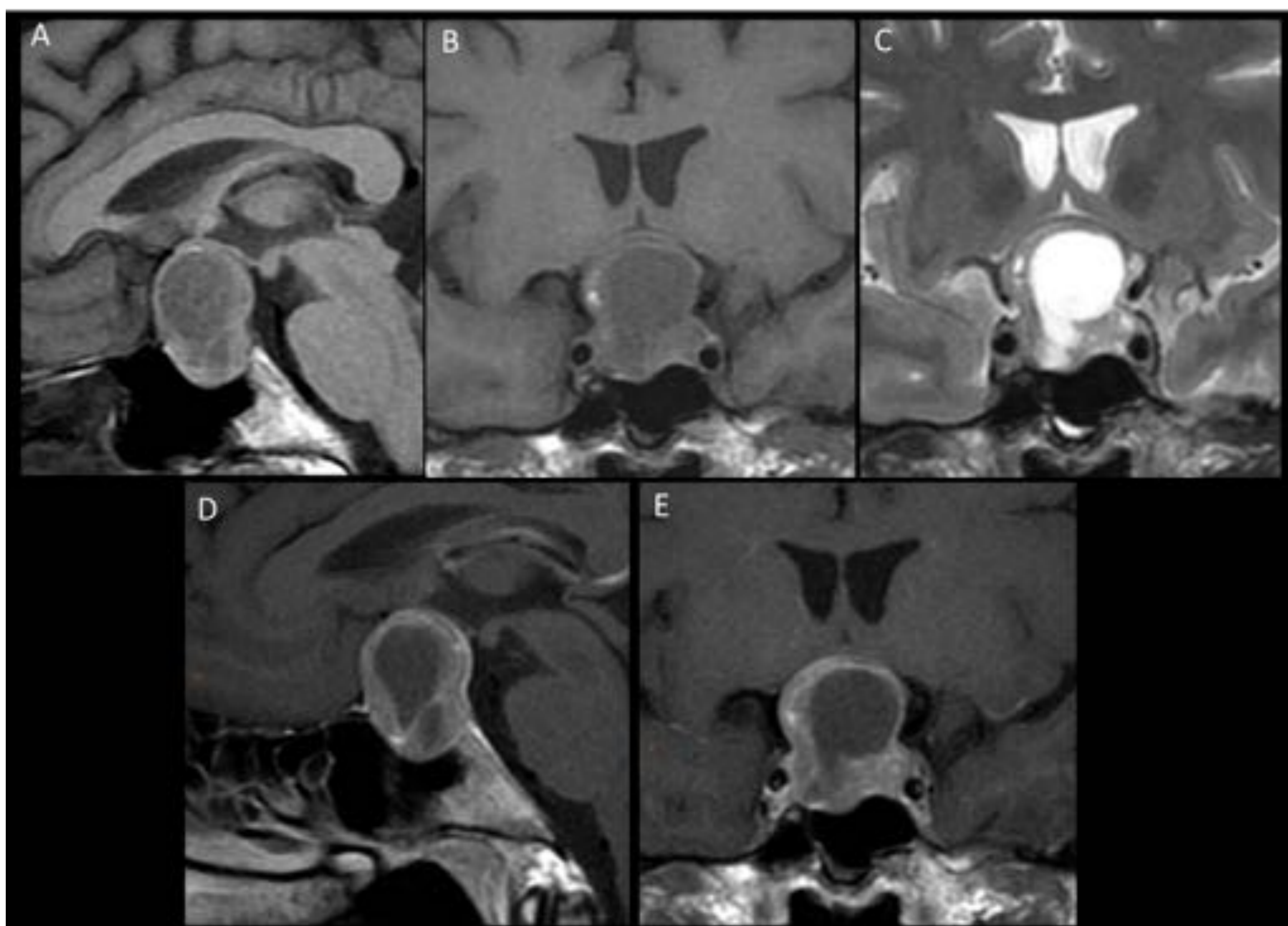


Figura 4. Macroadenoma. Secuencias T1 sagital (A) y coronal (B), T2 coronal (C) y T1 con contraste sagital (D) y coronal (E). Se observa lesión con extensión supraselar, que deforma y comprime el quiasma óptico. Presenta región central hipointensa en T1, hiperintensa en T2, sin realce en los estudios con contraste correspondiente a componente quístico/necrótico en su interior. *Hospital Universitario Virgen del Rocío.*

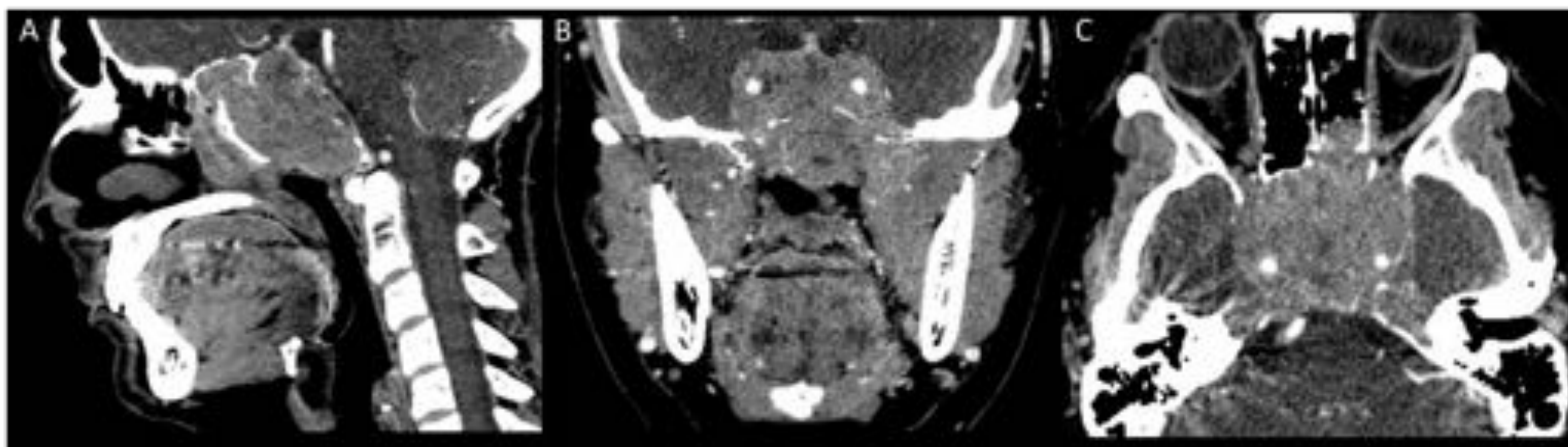


Figura 5. Macroprolactinoma (macroadenoma gigante). TC con contraste, cortes sagital (A), coronal (B) y axial (C). Se aprecia una lesión densa, que invade todo el lecho selar, se extiende hacia el esfenoides y el clivus. Lateralmente engloba a ambas arterias carótidas paraselares e incluso muestra invasión del espacio masticador izquierdo. La hipófisis sana queda relegada a la porción superior del tumor. *Hospital Universitario Virgen del Rocío.*

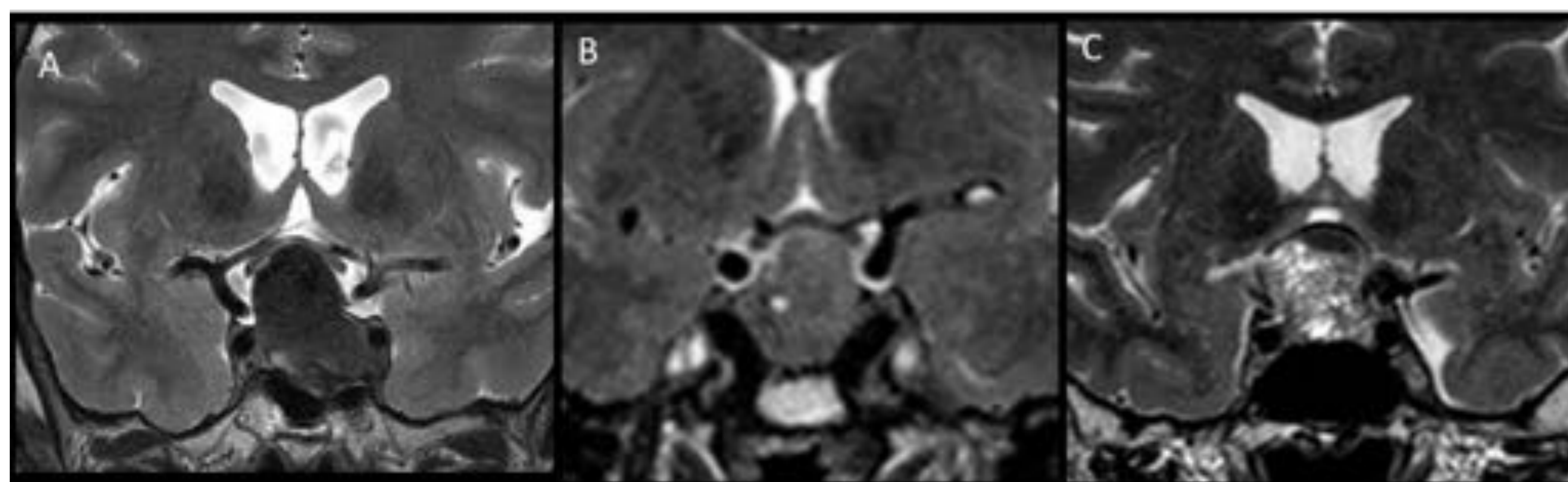


Figura 6. Macroadenomas. Secuencias T2 coronales. A) Macroadenoma marcadamente hipointenso secundario a sangrado intratumoral. B y C) Macroadenomas con componente micro quístico en cuantía variable. Las secuencias T2 también son muy útiles para valorar la relación del tumor con el quiasma óptico. *Hospital Universitario Virgen del Rocío.*

En los estudios de imagen va a ser muy importante identificar la glándula sana ya que en la cirugía siempre van a intentar preservarla. El informe radiológico debe incluir la relación del tumor con las estructuras que lo rodean, para determinar la extensión extraselar de los adenomas se emplea la clasificación SIPAP (**Fig. 7**). Son las iniciales que indican las posibles direcciones de la extensión del tumor el relación con la silla turca: [5]

- S: Superior, extensión supraselar, importante valorar grado de afectación del quiasma óptico y la afectación de los vasos del polígono de Willis.
- I: extensión Inferior hacia el clivus o esfenoides.
- P: Paraselar: extensión lateral hacia los senos cavernosos.
- A: extensión Anterior.
- P: extensión Posterior hacia el clivus y el tronco del encéfalo.

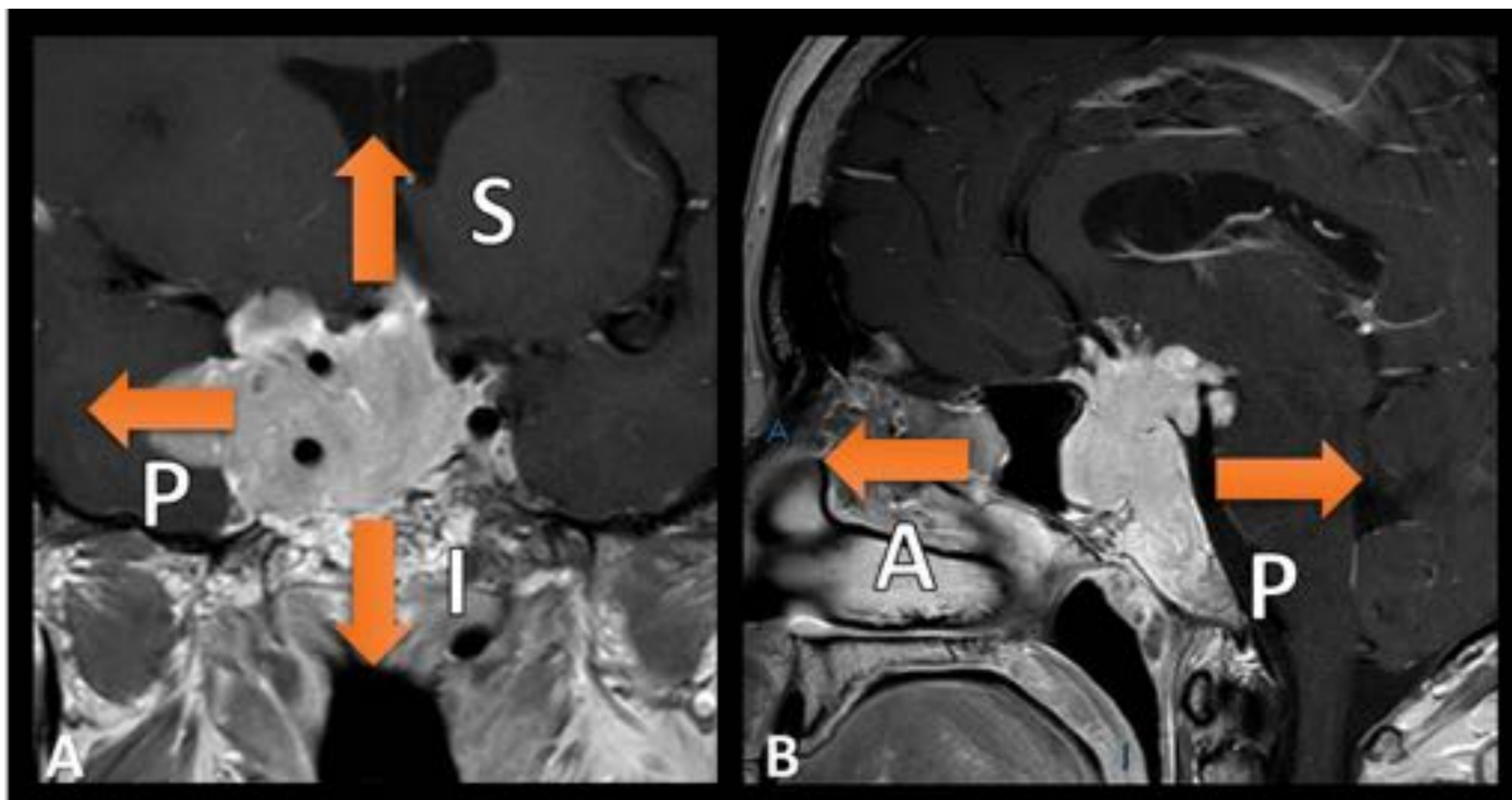


Figura 7. SIPAP. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Para evaluar la afectación de estas regiones se han descrito clasificaciones como la de Knosp y la de Hardy que se explicarán a continuación en el apartado de “adenomas invasivos”.

ADENOMA ATÍPICO / INVASIVO / AGRESIVO:

Los adenomas hipofisarios entran dentro de la categoría de tumores benignos grado I de la WHO, en general presentan buen pronóstico, lento crecimiento y baja agresividad (**Fig. 8**). No obstante, en ocasiones estos tumores se pueden comportar de forma agresiva [4].

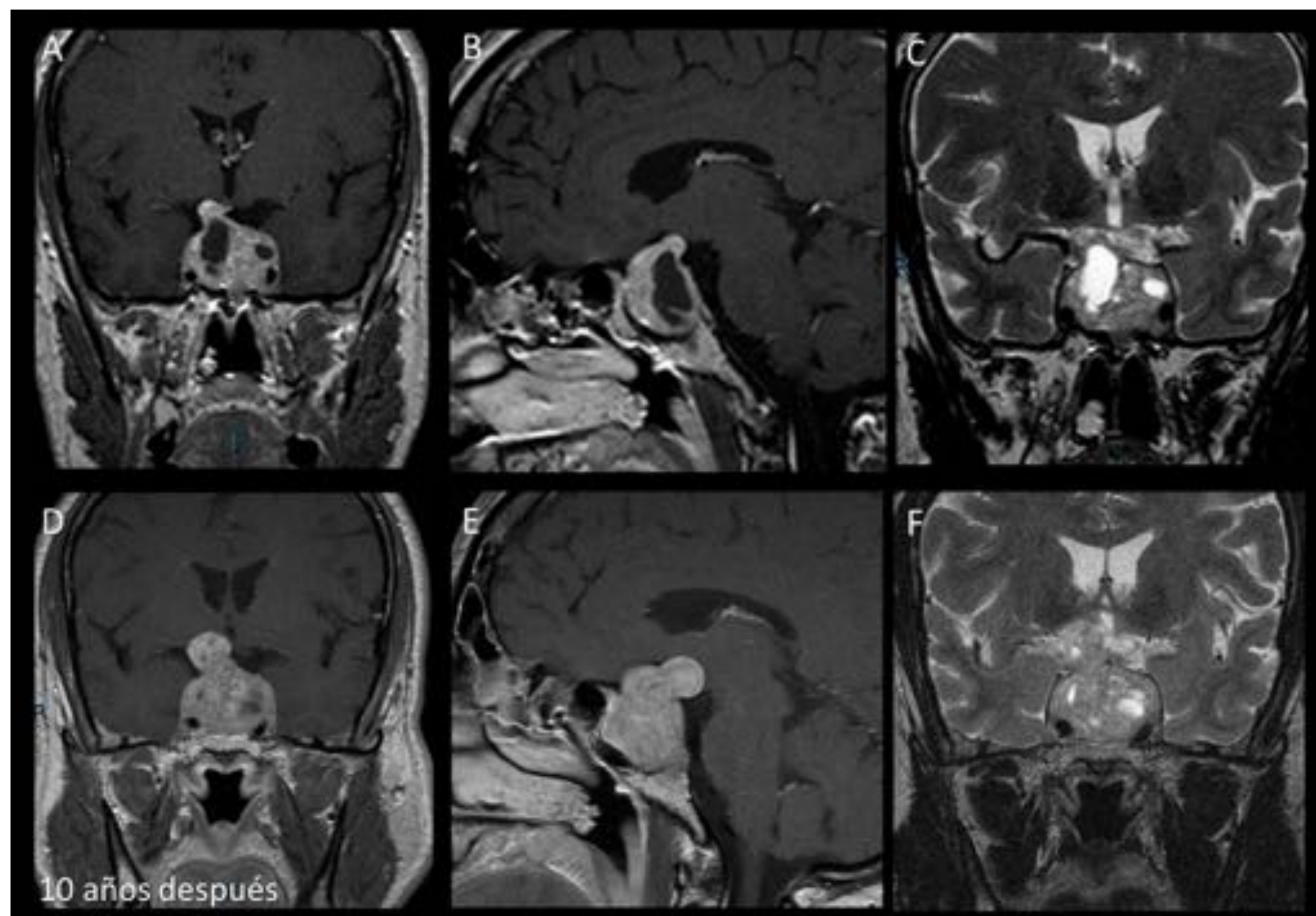


Figura 8. Macroadenoma con comportamiento habitual. Secuencias T1 coronal (A) y sagital (B) y T2 coronal (C). D, E Y F se corresponden con el mismo paciente 10 años después, donde se observa pequeño crecimiento de la lesión. *Hospital Universitario Virgen del Rocío.*

Vamos a diferenciar una serie de conceptos que plantean confusión terminológica como son el término adenoma atípico, adenoma invasivo y adenoma agresivo.

- **Adenomas atípicos:**

Los adenomas atípicos son los que presentan marcadores histopatológicos de crecimiento invasivo, lo que les hace tener un comportamiento fuera de lo común. Deben presentar al menos dos de estos tres marcadores de proliferación celular: [4]

- Ki 67 mayor o igual al 3%. Serán de alto potencial maligno si el Ki 67 es mayor del 10%.
- Más de 10 mitosis por campo.
- Inmunopositividad para p53.

Para definir una adenoma como agresivo va a ser necesario complementar con otros criterios ya que no siempre existe relación entre la atipicidad histológica y el comportamiento clínico. Hay adenomas típicos que presentan recurrencia precoz y resistencia a ciertos tratamientos, así como adenomas atípicos que se comportan de forma no agresiva. [4]

- **Adenomas invasivos:**

Se definen siguiendo criterios radiológicos. Se considera un tumor invasivo cuando crece y excede fuera de los límites de la glándula e invade estructuras adyacentes. Para ello disponemos de varias clasificaciones: [4, 5, 6]

- Índice de Knosp.
- Clasificación de Hardy.
- Número de compartimentos afectados de los senos cavernosos.

Índice de Knosp:

Parámetro que valora el porcentaje de probabilidad de invasión del seno cavernoso. Se evalúa en un corte coronal, la relación entre el margen lateral del tumor con tres líneas paralelas trazadas tangencialmente a las arterias carótidas paraselares (líneas medial, intercarotídea y lateral). Se establecen los siguientes grados: **(Fig. 9)**

- Grado 0: el margen lateral del tumor no sobrepasa la línea medial.
- Grado I: el tumor sobrepasa la línea medial pero no la intercarotídea.
- Grado II: se sobrepasa la línea intercarotídea pero no la lateral.
- Grado III: sobrepasa la línea lateral.
- Grado IV: la arteria carótida paraselar se encuentra completamente englobada por el tumor.

Se considera invasivo si el índice Knosp es III o IV.

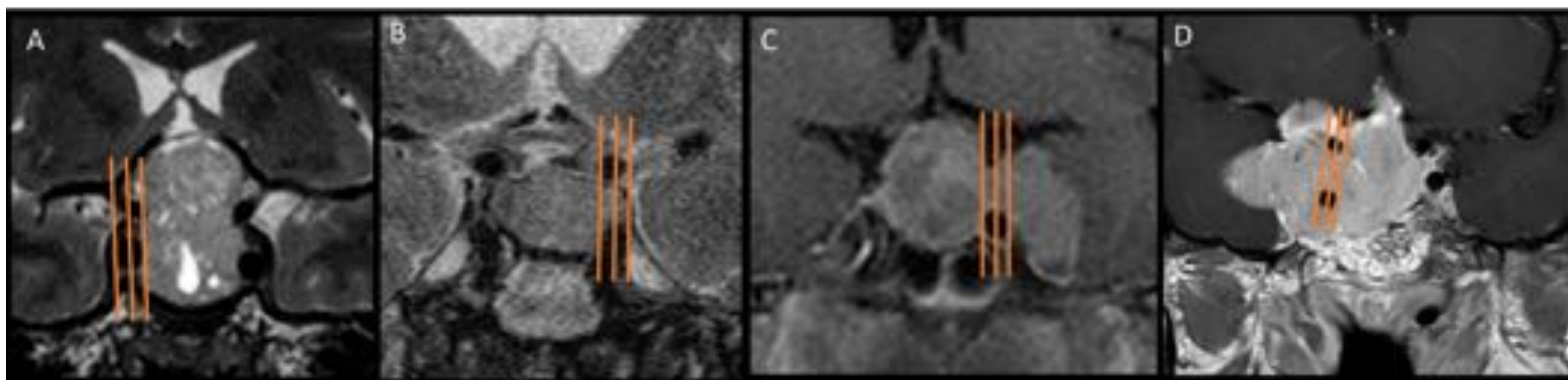


Figura 9. Índice de Knosp. A) Grado I, B) Grado II, C) Grado III, D) Grado IV. H. U. Virgen del Rocío.

- **Adenomas invasivos:**

Clasificación de Hardy:

Evalúa dos parámetros:

- La invasión del hueso esfenoidal: (**Fig. 10**)
 - Grado 0: esfenoides intacto, contorno normal.
 - Grado I: intacto con abombamiento del lecho selar.
 - Grado II: intacto con fosa selar agrandada.
 - Grado III: destrucción selar localizada.
 - Grado IV: destrucción selar difusa.

Se consideran invasivos los grados III y IV.
- La extensión supraselar.
 - A: protrusión sobre cisterna supraselar.
 - B: contacto con receso del tercer ventrículo.
 - C: contacto con todo el receso anterior del tercer ventrículo.
 - D: extensión extradural pero intracraneal.
 - E: extensión extradural y extracraneal, seno cavernoso.

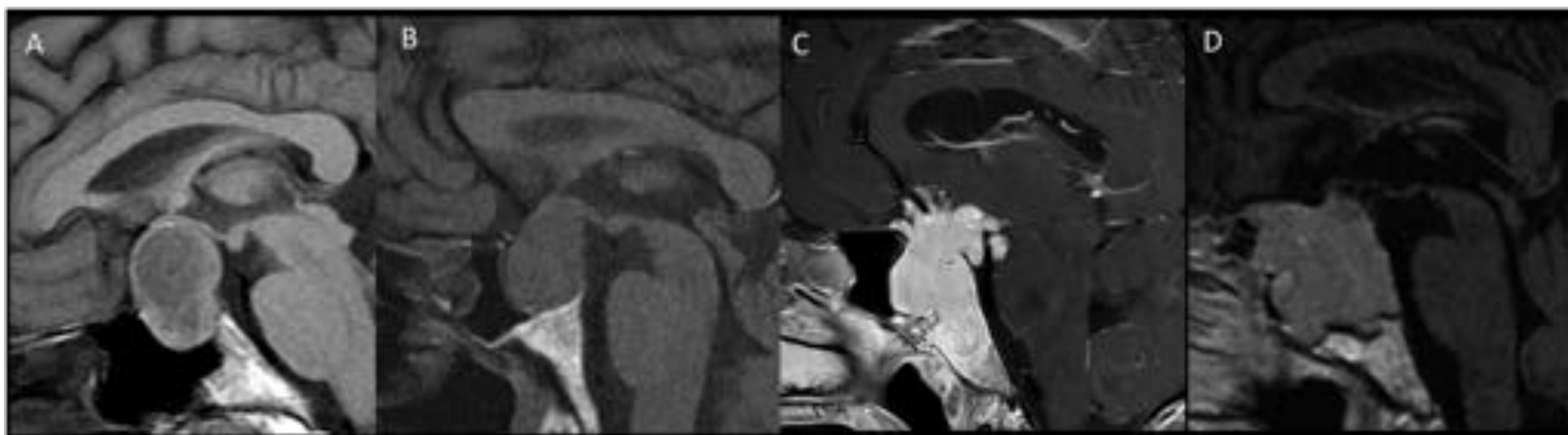


Figura 10. Clasificación de Hardy, invasión esfenoidal. A) Grado I, B) Grado II, C) Grado III, D) Grado IV.
Hospital Universitario Virgen del Rocío.

- **Adenomas invasivos:**

Número de compartimentos afectados de los senos cavernosos:

Se delimitan cinco compartimentos en relación con la carótida interna paraselar (compartimento medial, superior, lateral, inferior y posterior). La afectación del compartimento lateral es muy sugestiva de invasión. Consideramos un tumor invasivo cuando están afectados tres o más compartimentos venosos. (**Fig. 11**)

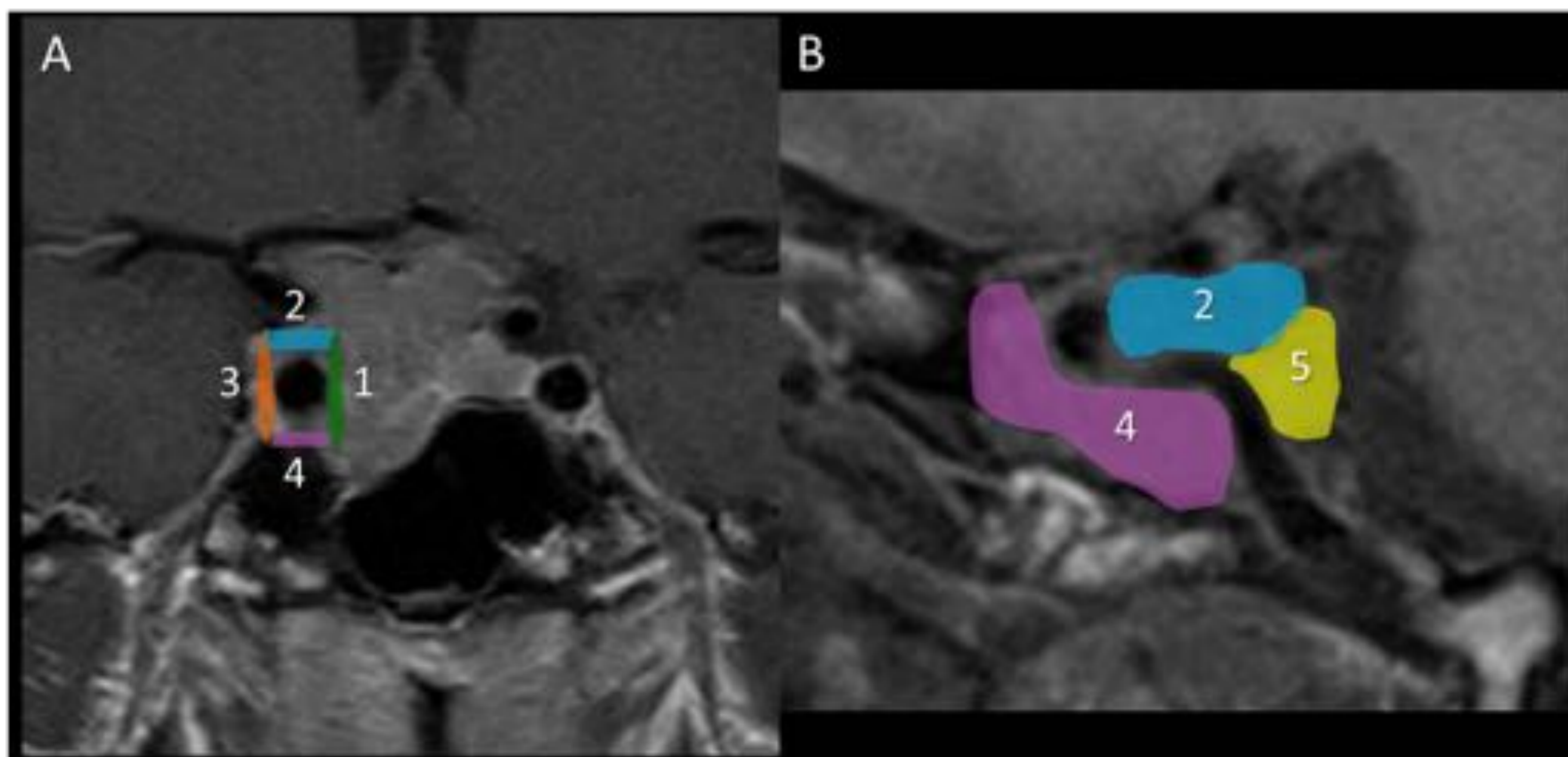


Figura 11. Compartimentos de los senos venosos. 1. Compartimento medial. 2. Compartimento superior. 3. Compartimento lateral. 4. Compartimento inferior. 5. Compartimento posterior. *Hospital Universitario Virgen del Rocío.*

Se han definido varios criterios indicativos de ausencia de invasión del seno cavernoso: [6]

- Glándula hipofisaria normal entre el tumor y el seno cavernoso.
- Compartimento medial del seno cavernoso intacto.
- Tumor que no cruza la línea medial de Knosp (grado 0).
- Porcentaje de arteria carótida interna paraselar englobada por el tumor <25%.
- Ausencia de afectación del compartimento superior.
- Visualización de al menos tres compartimentos intactos.

Los que predicen con mayor fiabilidad la invasión del seno cavernoso son: [6]

- Afectación de tres o más compartimentos venosos.
- Afectación del compartimento inferior.
- Porcentaje de arteria carótida interna paraselar englobada por el tumor >30%.

- **Adenomas agresivos:**

Los adenomas agresivos son tumores que bien por criterios histopatológicos (atipicidad) o radiológicos (invasividad) van a tener un comportamiento diferente a la mayoría de los adenomas hipofisarios. Histológicamente pueden ser desde adenomas benignos hasta carcinomas. Se van a corresponder con el 6% del total de adenomas. [4]

Generalmente presentan invasión grosera de los tejidos adyacentes, mayor riesgo de recurrencia y de forma más precoz así como mayor probabilidad de resistencia al tratamiento convencional. Excepcionalmente van a presentar diseminación leptomenígea o metástasis a distancia y pasarán a denominarse carcinomas hipofisarios (0,5 – 1 %). [4]

Se ha propuesto una clasificación combinando criterios de atipicidad e invasividad: [4]

- Grado 1: No invasivo.
 - 1 A: No invasivo y no atípico.
 - 1 B: No invasivo y atípico.
- Grado 2: Invasivo. (**Fig. 12**)
 - 2 A: Invasivo y no atípico. (**Fig. 13**)
 - 2 B: Invasivo y atípico. (**Fig. 14**)
- Grado 3: Metastásico (carcinoma hipofisario). (**Fig. 15**)

Algunos subtipos histológicos son más proclives a tener este comportamiento agresivo y por lo tanto mayor riesgo de recurrencia y peor evolución: [4]

- Prolactinoma densamente granulado.
- Adenoma somatotropo escasamente granulado.
- Adenoma de célula madre acidófila.
- Adenoma corticotropo escasamente granulados
- Adenoma corticotropo de células de Crooke.
- Adenoma tirotrópico.
- Adenoma null cell (oncocitoma).
- Adenoma silente subtipo 3.

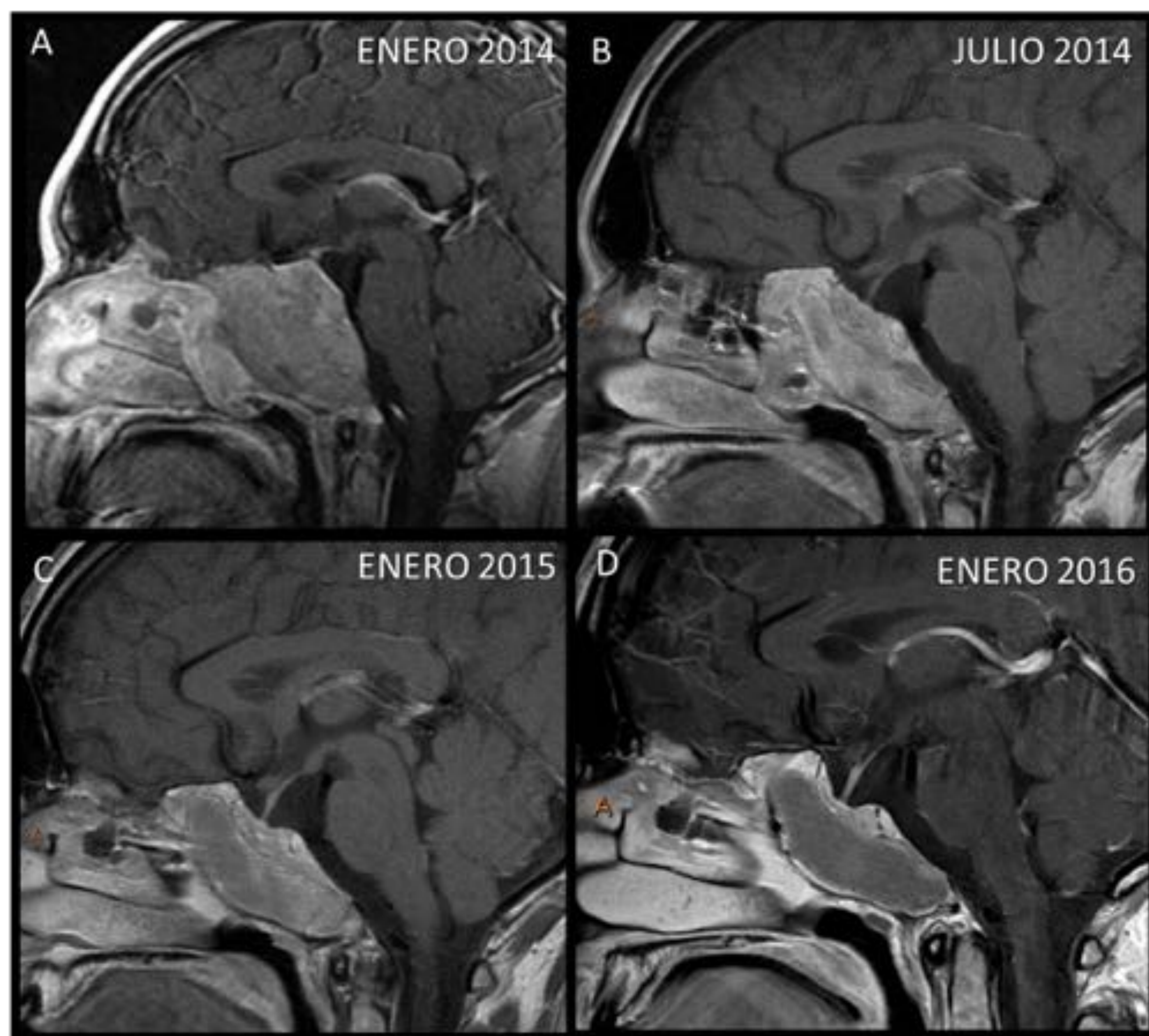


Figura 12. Macroadenoma grado 2. Secuencias sagital T1 con contraste del mismo paciente en diferentes controles. Se aprecia gran tumoración supraselar invasiva, productora de prolactina. Tras tratamiento médico se observa como se va necrosando hasta el último control (D) donde prácticamente no queda tumor. Las cifras de prolactina también han descendido. *Hospital Universitario Virgen del Rocío.*

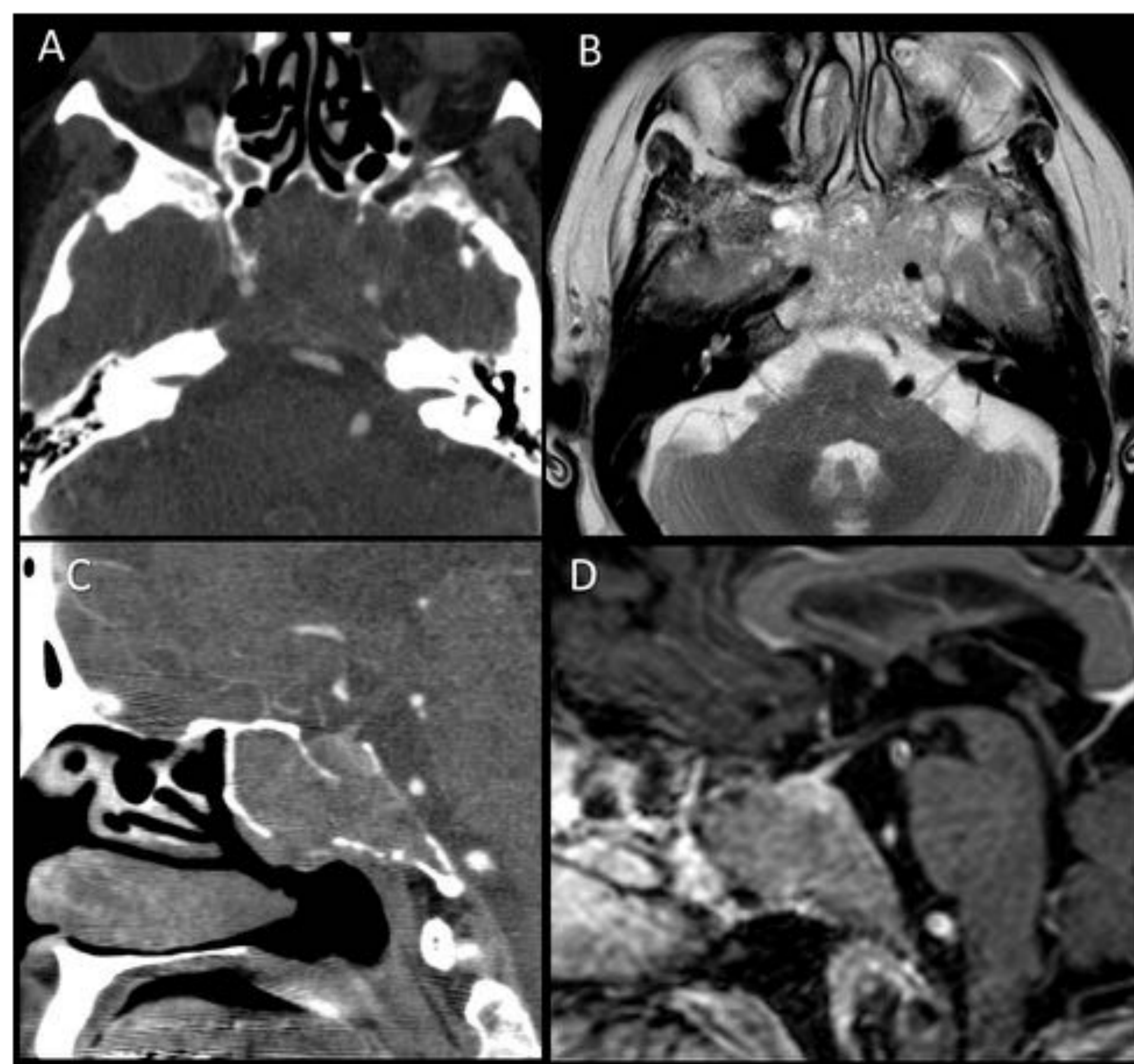


Figura 13. Macroadenoma grado 2 A. TC con contraste en corte axial (A) y sagital (C), Secuencia T2 axial (B) y T1 con contraste sagital (D). Se identifica un macroadenoma de localización dorsal, productor de ACTH, se aprecia la glándula sana en la porción superior de la tumoración. Presenta criterios radiológicos de invasividad pero la histología que presentaba no era atípica por lo que se trata de un tumor Grado 2 A. *Hospital Universitario Virgen del Rocío.*

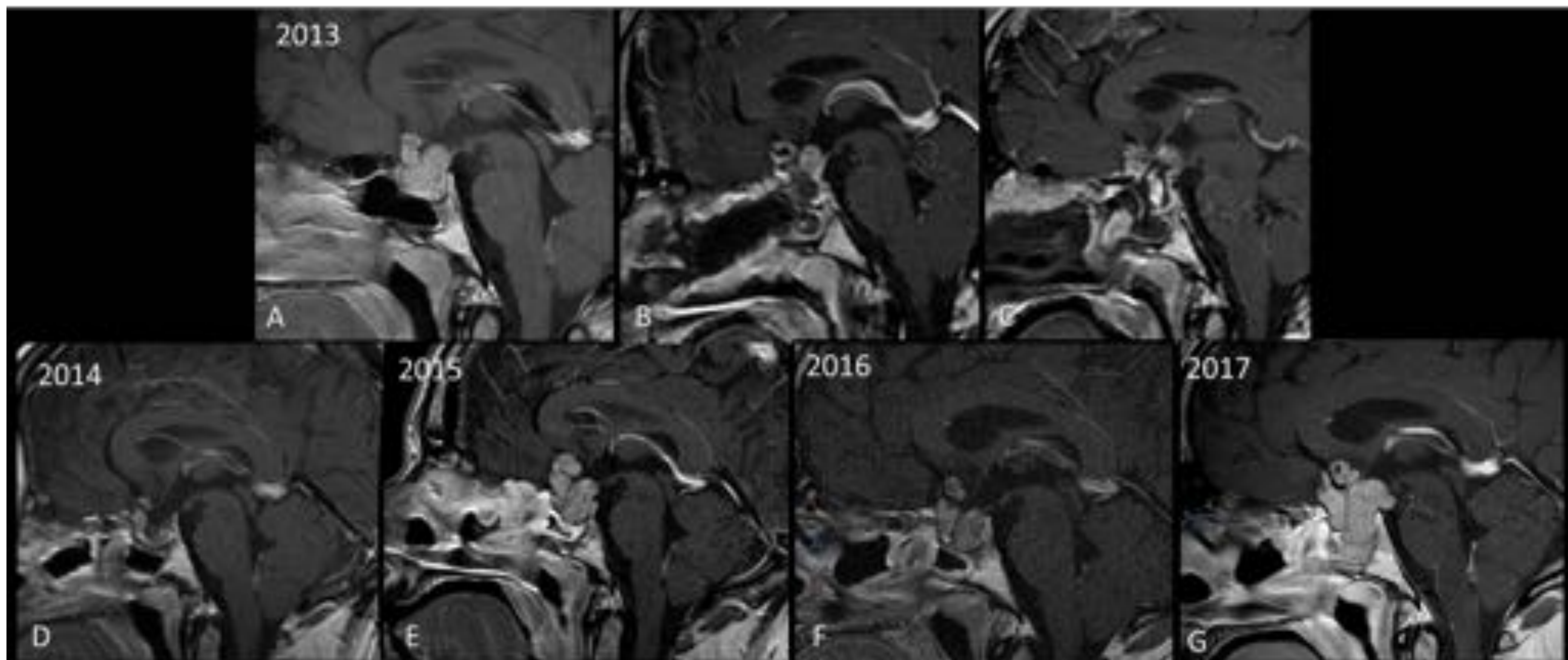


Figura 14. Macroadenoma grado 2 B. Secuencias T1 con contraste sagitales del mismo paciente. A) Estudio diagnóstico realizado en 2013, se identifica macroadenoma de contorno lobulado de aspecto sin invasión del seno esfenoidal B) RM tras la primera cirugía, se observa persistencia de restos tumorales en la periferia, la histología fue de un adenoma corticotropo silente con un Ki 67 del 10%, adenoma grado 1 B. C) RM tras segunda cirugía aún persisten restos tumorales. En las imágenes D – G se observa la evolución del tumor, que presenta crecimiento e invasión del seno esfenoidal, adenoma grado 2 B. *Hospital Universitario Virgen del Rocío.*

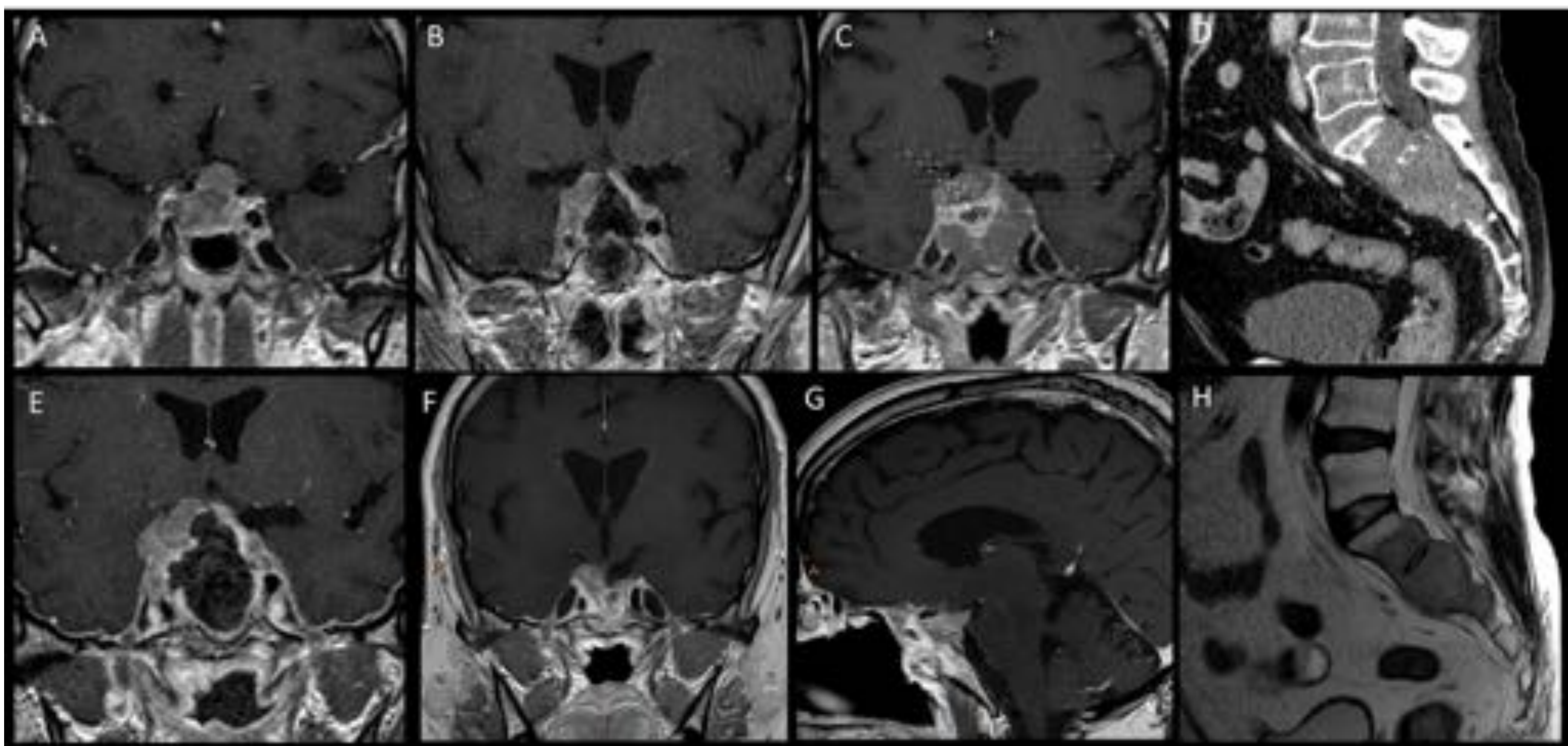


Figura 15. Carcinoma hipofisario. RM hipofísis secuencias T1 con contraste cortes coronales (A, B, C, E y F) y sagital (G). TC y RM de columna lumbar (D, H). A) Macroadenoma grado II de Knosp y II de Hardy, no invasivo. B) RM tras la cirugía, se observan restos tumorales en la periferia, la histología era concordante con un adenoma corticotropo silente con un Ki 67 del 50%, atípico, adenoma grado 1B. C) Un mes tras la cirugía se aprecia marcado crecimiento, la cavidad tumoral está ocupada. E) RM tras la segunda intervención donde persisten restos tumorales por lo que deciden iniciar tratamiento con temozolamida. F y G) Control posterior donde se observa discreta captación leptomenígea, en el estudio de extensión se evidenció una metástasis a nivel del sacro (D y H), en este momento se trata de un carcinoma hipofisario. *Hospital Universitario Virgen del Rocío.*

TRATAMIENTO DE LOS MACROADENOMAS AGRESIVOS:

Son tumores de difícil manejo debido a su tamaño y al comportamiento que suelen tener (rápido crecimiento, alta probabilidad de recidiva). Entre las opciones terapéuticas destacan: [4]

- Tratamiento médico: inicialmente se emplea cabergolina en todos los prolactinomas.
- Cirugía: indicada cuando el tratamiento médico no consigue controlar la producción hormonal o el crecimiento. Suele ser de primera elección ante la afectación quiasmática. Para que sea efectiva no deben quedar restos tumorales. La técnica empleada es la cirugía endoscópica nasosinusal con el cierre multicapas que debemos conocer para interpretar correctamente la RM postoperatoria.
- Radioterapia: se emplea para tratar las recurrencias de los tumores agresivos o cuando siguen sin controlarse los niveles hormonales tras el tratamiento médico y/o la cirugía.
- Quimioterapia: no suelen responder a los tratamientos quimioterápicos habituales, la temozolamida es el fármaco de elección para el tratamiento de los carcinomas hipofisarios o los adenomas agresivos refractarios.

RM POSTOPERATORIA:

La RM postoperatoria debe realizarse en el intervalo de tiempo de 24 – 48 horas tras el procedimiento. En este momento el proceso de cicatrización fisiológica postquirúrgica presenta una captación característica que lo va a permitir diferenciar de la captación correspondiente a los restos tumorales. Además en caso de quedar restos tumorales el abordaje precoz es más favorable. [7]

Está indicada tras una intervención compleja para evaluación de la técnica quirúrgica, ante la sospecha de presencia de restos tumorales de cara a una reintervención precoz o bien a planificar una terapia adyuvante (radioterapia, tratamiento médico).

La interpretación de la imagen postquirúrgica va a ser un reto para el radiólogo por su complejidad. En primer lugar se debe tener en cuenta que el tamaño de la cavidad quirúrgica tras la cirugía es similar al tamaño tumoral preexistente, además existe una captación fisiológica periférica lisa y homogénea en el postquirúrgico inmediato. Para cerrar el defecto creado sobre a base del cráneo se emplea el cierre multicapas que consiste en la superposición de distintos materiales formando diferentes capas lo que va a dar una imagen característica (**Fig. 16 y 17**). [7]

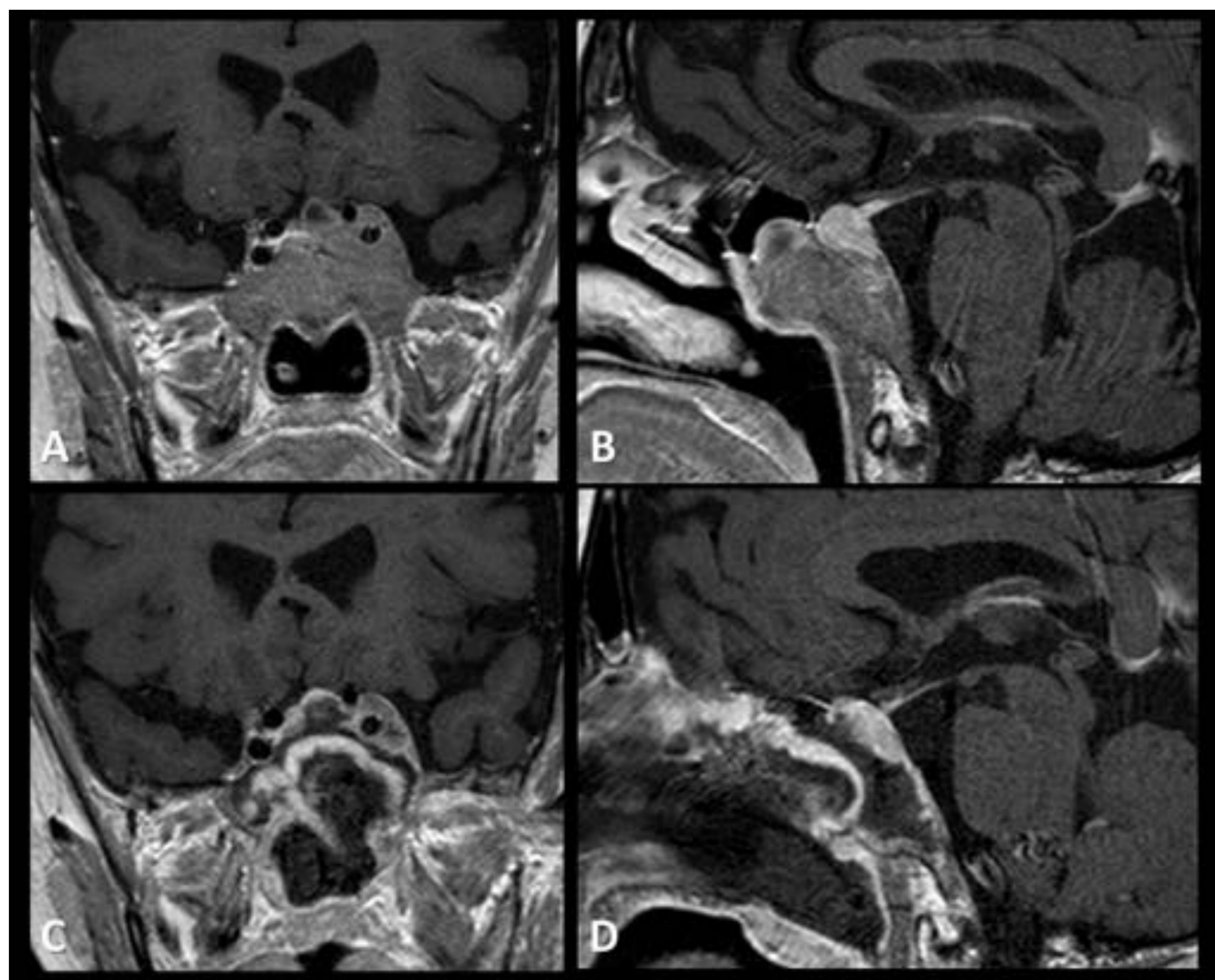


Figura 16. RM postquirúrgica precoz (C y D), cierre multicapas. Secuencias T1 con contraste coronal (A, C) y sagital (B, D). Macroadenoma invasivo (A, B) que fue intervenido mediante cirugía endoscópica nasosinusal, se realizó la RM postquirúrgica (C y D) a las 48 horas donde se identifica el colgajo nasoseptal que presenta una morfología en “C” y tiene una captación lisa homogénea. *Hospital Universitario Virgen del Rocío.*

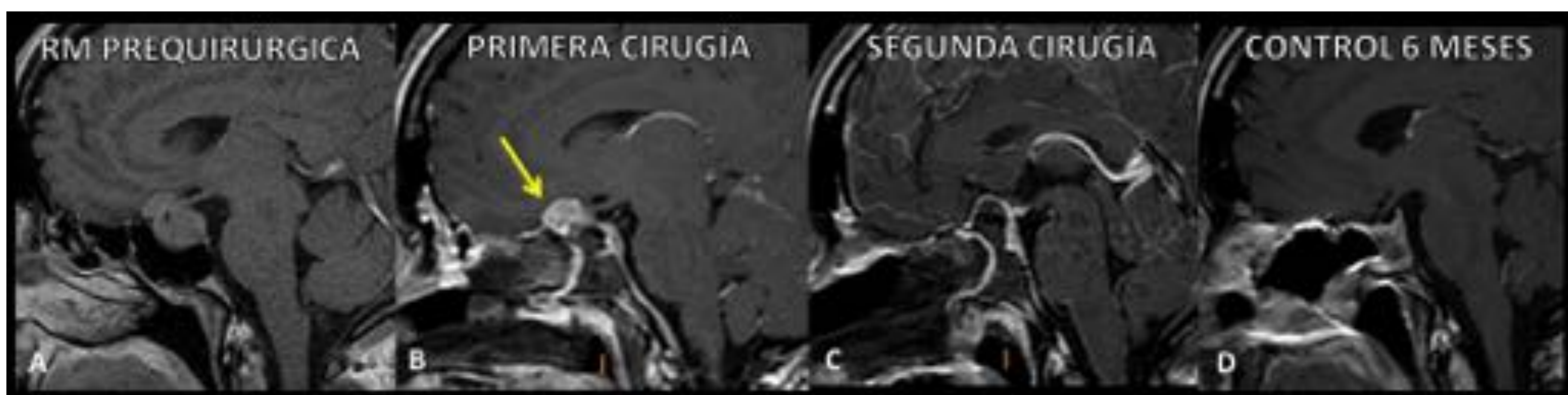


Figura 17. RM postquirúrgica. Reutilización del colgajo. Secuencias T1 con contraste sagitales. A) RM prequirúrgica, macroadenoma. B) RM tras 48 horas de la intervención, colgajo nasoseptal con realce fino, han quedado restos tumorales por lo que se decide reintervenir de forma precoz. C) RM tras la segunda intervención, se resecan los restos tumorales y se reutiliza el colgajo que se muestra de características normales. D) RM de control a los 6 meses que muestra integración del colgajo y colapso de la cavidad quirúrgica. *Hospital Universitario Virgen del Rocío.*

Conclusiones:

- Los adenomas hipofisarios conforman un grupo de patología tumoral con importante peso epidemiológico, aunque la mayoría de los mismos tienden a un comportamiento de benignidad un número no despreciable presentan características que sugieren su naturaleza agresiva.
- La agresividad tumoral va a definirse según criterios histopatológicos (atipicidad) y criterios morfológicos (invasividad) y va a tener implicaciones en el pronóstico y evolución de la enfermedad.
- La resonancia magnética de la silla turca y la glándula hipofisaria es una herramienta indispensable a la hora de evaluar la patología tumoral de dicha región y realizar tanto la planificación quirúrgica como el seguimiento subsecuente.

Bibliografía:

1. Ruscadella Nadal J. Región selar y paraselar. En: Del Cura JL, Pedraza S, Gayete A. Radiología Esencial. España: Editorial Panamericana; 2010. p. 1269-1286.
2. Elster AD. Modern Imaging of the Pituitary. Radiology. 1993; 187 (1): 1-14.
3. Famini P, Maya MM, Melmed S. Pituitary Magnetic Resonance Imaging for Sellar and Parasellar Masses: Ten-Year Experience in 2598 Patients. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96 (6): 1633–1641.
4. Chatzellis E, Alexandraki KI, Androulakis II, Gregory Kaltsas. Aggressive Pituitary Tumors. Neuroendocrinology. 2015; 101: 87–104.
5. Meyer S, Valdemarsson S, Larsson EM. Classification of pituitary growth hormone producing adenomas according to SIPAP: application in clinical practice. Acta Radiologica. 2011; 52: 796–801.
6. Vieira JO, Cukiert A, Liberman B. Evaluation of magnetic resonance imaging criteria for cavernous sinus invasion in patients with pituitary adenomas: logistic regression analysis and correlation with surgical findings. Surgical Neurology. 2006; 65: 130–135
7. Learned KO, Adappa ND, Lee JYK, Newman JG, Palmer JN, Loevner LA. MR Imaging Evolution of Endoscopic Cranial Defect Reconstructions Using Nasoseptal Flaps and Their Distinction from Neoplasm. Am J Neuroradiol. 2014; 35:1182–89.