

## Documentos de los grupos de trabajo

### CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PITUITARY INCIDENTALOMA

Pituitary incidentaloma (PI) is an incidental finding in the pituitary detected during neuroradiological investigations for reasons unrelated to pituitary disease. As a result of the progressive increase in the use of these techniques, the presence of a PI is a common finding and these tumors appear in approximately 10% of magnetic resonance imaging scans performed in normal individuals. Most PIs correspond to pituitary microadenomas and microcysts and more rarely to macroadenomas and other sellar and parasellar lesions. Although, by definition, PIs are asymptomatic, detailed history taking can sometimes reveal symptoms suggestive of hormone dysfunction.

The diagnostic and therapeutic management of PI depends on the size of the lesion. In tumors equal to or greater than 10 mm, the management is similar to that in symptomatic tumors of the same size, with study of the presence of hormonal hyper- or hyposecretion. Hormone determinations include quantification of baseline and peripheral pituitary hormone levels. Dynamic tests should be performed if clinical findings or baseline determinations suggest the presence of functioning pituitary adenomas or if baseline hormone determinations suggest hypopituitarism. Ophthalmologic examination with visual campimetry should also be performed. Specific treatment is required in functioning adenomas. In nonfunctioning tumors and possible gonadotrophinomas of more than 20 mm, surgical resection is indicated. In those less than 20 mm, a conservative approach is recommended, with close follow-up of the patient to detect visual and hormonal changes and alterations in tumor size. In tumors less than 10 mm, symptoms of hyper- or hyposecretion should be investigated. When there are no symptoms of hormonal involvement, the most widespread recommendation is serum prolactin determination. Specific treatment is required in functioning microadenomas. In nonfunctioning lesions of between 2 and 9 mm, periodic hormone determinations and imaging tests are required. Follow-up of lesions less than 4 mm with normal hormone determinations is not recommended.

*Key words:* Nonfunctioning pituitary tumor. Gonadotrophinoma. Alpha-subunit.

## Guía clínica del diagnóstico y tratamiento del incidentaloma hipofisario

T. LUCAS<sup>a</sup>, C. PÁRAMO<sup>a</sup>, E. TORRES<sup>a</sup>, M. CATALÀ<sup>a</sup>, A. GILSANZ<sup>a</sup>, B. MORENO<sup>a</sup>, G. OBIOLS<sup>a</sup>, A. PICÓ<sup>a</sup>, F. TORTOSA<sup>a</sup>, C. VARELA<sup>a</sup>, A. ZUGASTI<sup>a</sup> Y C. VILLABONA (COORDINADOR)<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>*Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.*

<sup>b</sup>*Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.*

El incidentaloma hipofisario (IH) es una masa hallada de forma casual en la hipófisis al practicar una exploración neurorradiológica por motivos no relacionados con la enfermedad hipofisaria. Como consecuencia del incremento progresivo en la utilización de estas técnicas, la presencia de un IH es un hallazgo común, y aparece en alrededor del 10% de las resonancias magnéticas practicadas en individuos normales. La mayor parte de IH corresponde a microadenomas y microquistes hipofisarios, y más raramente aparecen macroadenomas y otras lesiones selares y paraselares. Si bien, por definición, los IH son asintomáticos, una historia dirigida y detallada permite en algunos casos apreciar síntomas sugestivos de disfunción hormonal.

El abordaje diagnóstico y terapéutico del IH dependerá del tamaño de la lesión. En una masa igual o superior a 10 mm, la conducta será similar a la seguida de las masas sintomáticas del mismo tamaño, estudiando la presencia de clínica de la hiper o la hiposecreción hormonal. Las determinaciones hormonales incluirán la cuantificación en sangre de las hormonas hipofisarias basales y sus correspondientes periféricas. Se llevarán a cabo pruebas dinámicas si la clínica o las determinaciones basales sugieren la existencia de adenomas hipofisarios funcionantes o bien las determinaciones hormonales basales sugieren hipopituitarismo. Igualmente, se realizará una exploración oftalmológica con campimetría visual. El tratamiento será el específico en caso de adenomas funcionantes. En los tumores no funcionantes y posibles gonadotropinomas, si son mayores de 20 mm, se indicará extirpación quirúrgica. En los menores de 20 mm se recomienda una actitud conservadora con control estrecho del paciente para detectar cambios visuales, hormonales y el tamaño tumoral.

En las lesiones menores de 10 mm, de igual forma, se estudiará la presencia de clínica de hiper o hiposecreción. Si no existe clínica de afectación hormonal, la recomendación más extendida es únicamente la determinación de prolactina sérica. Se realizará tratamiento específico en los microadenomas funcionantes. En lesiones de entre 2 y 9 mm no funcionantes se realizará un control periódico hormonal y de imagen. No se recomienda el seguimiento en las lesiones menores de 4 mm con determinaciones hormonales normales.

*Palabras clave:* Tumor hipofisario no funcionante. Gonadotropinoma. Subunidad  $\alpha$ .

Correspondencia: Dr. C. Villabona.  
Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari de Bellvitge.  
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.  
Correo electrónico: 13861cva@comb.es

Manuscrito recibido el 17-10-2005; aceptado para su publicación el 19-10-2005.

## DEFINICIÓN

El incidentaloma hipofisario (IH) es una masa encontrada de forma casual en la hipófisis, al realizar una exploración neurorradiológica por motivos no relacionados con la enfermedad hipofisaria<sup>1-3</sup>.

El hallazgo de estas lesiones incidentales es cada vez más frecuente, debido a la creciente utilización y a los avances de las técnicas de neuroimagen: tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM). Esto supone, para el clínico, un dilema en el que es necesario balancear el riesgo-beneficio de actitudes diagnósticas o terapéuticas conservadoras o demasiado intervencionistas, de ahí la ausencia de una estrategia óptima y universalmente aceptada en el manejo de estos pacientes<sup>4-7</sup>.

## PREVALENCIA

La prevalencia del IH en estudios de neuroimagen es de alrededor de un 10%<sup>8-13</sup> pero puede llegar hasta el 48%, ya que la interpretación de las pequeñas lesiones es altamente dependiente del observador y está muy influida por el contexto clínico<sup>6,7</sup>. La TC detecta áreas hipodensas de 3 mm o superiores entre el 4 y el 20% de las exploraciones, mientras que los macroadenomas sólo se encuentran en el 0,2%<sup>9,10</sup>. Con mayor precisión la RM permite visualizar lesiones selares en el 10% de los estudios de personas normales<sup>14</sup>.

Estos datos están en clara concordancia con la alta prevalencia de alteraciones hipofisarias, sobre todo microadenomas y quistes de la bolsa de Rathke, detectados en estudios necrópsicos no seleccionados que también se hallan en torno a un 10% (rango, 1,5-27%)<sup>1,15,16</sup>.

La mayoría de los IH son microadenomas (menores de 10 mm de diámetro) no productores, aunque en los casos en que se ha realizado inmunohistoquímica se encuentra positividad para prolactina hasta en el 46%. La incidencia es más baja en individuos menores de 30 años pero se distribuyen de forma similar por edad y por sexo, a partir de esta edad<sup>1</sup>.

En conclusión, aproximadamente un 10% de la población normal presenta un microincidentaloma hipofisario. La comparación de esta prevalencia con la de tumores hipofisarios sintomáticos (20 casos por 100.000 personas) da idea de la verdadera magnitud del problema.

## ETIOLOGÍA

El IH no siempre es un tumor. En su abordaje se debe tener en consideración que el tamaño, la forma y la señal del lóbulo anterior de la hipófisis varía con la edad, el sexo y el estado fisiológico de un individuo y que, por tanto, las modificaciones en la morfología hipofisaria pueden ser variantes de la normalidad<sup>17-19</sup>. Por esto no es extraño que la hipertrofia hipofisaria fisiológica, frecuente en mujeres adolescentes y, obviamente, en las gestantes, puede ser un motivo de con-

**TABLA 1. Causas de los incidentalomas hipofisarios**

Comunes	Raras
Microadenoma	Macroadenoma
Quistes	Craniofaringioma
	Metástasis
	Aneurisma
	Meningioma

sulta. La correcta identificación de estas pacientes evitará un manejo costoso e innecesario.

Aunque un diagnóstico diferencial amplio incluye todas las lesiones selares y paraselares<sup>20</sup>, es mucho más orientativo para enjuiciar y tratar los IH la clasificación que se propone en la tabla 1; en ella se clasifican los incidentalomas en lesiones comunes, en las que se incluyen los microadenomas y los microquistes, que suponen la inmensa mayoría, y lesiones raras, entre las que se encuentran los macroadenomas, el craniofaringioma, las metástasis, los aneurismas y los meningiomas. Las metástasis son muy raras, menos del 1%, cursan casi siempre con diabetes insípida e hipopituitarismo, y habitualmente el cáncer es conocido y está diseminado. Corresponde, generalmente, a un carcinoma de mama o pulmón<sup>21</sup> (tabla 1).

## CLÍNICA

Los tumores hipofisarios son sintomáticos bien por exceso hormonal bien por efecto masa. Los pacientes con IH por definición están asintomáticos. Sin embargo, una historia clínica detallada puede, en algunos casos, poner de manifiesto síntomas sugerentes de disfunción hormonal (enfermedad preclínica), que nos orienten sobre los pasos que se deben seguir en el estudio hormonal posterior.

Asimismo, en los pocos pacientes en que se encuentra un macroincidentaloma, la anamnesis dirigida puede poner de manifiesto síntomas neurológicos o de disfunción hormonal que habían pasado inadvertidos para el paciente<sup>22-25</sup>.

## ABORDAJE CLÍNICO

No existe una estrategia óptima ni se ha establecido un consenso en el diagnóstico y seguimiento de un IH.

El abordaje debe basarse en una actitud reflexiva, y se debe evitar el efecto cascada de una excesiva intervención diagnóstica o terapéutica que pudiera condicionar iatrogenia, tanto física como psicológica<sup>26</sup>.

A la hora de plantear una estrategia diagnosticoterapéutica se deben considerar, por una parte, los efectos adversos del IH determinados por la morbilidad endocrinológica y neurológica, y la mortalidad, y por otra, y no menos importante, por la ansiedad del paciente que sabe que tiene una lesión en la hipófisis<sup>2,7</sup>. Se plantean, asimismo, otros problemas:

1. ¿Se pueden diagnosticar correctamente los síndromes preclínicos que pueden acompañar al IH? (a

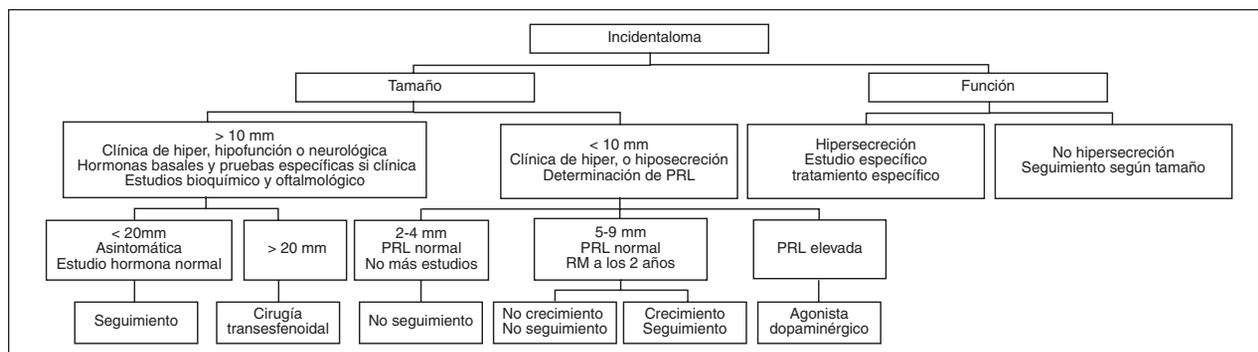


Fig. 1. Guía clínica del abordaje del incidentaloma hipofisarios.

este respecto, el abordaje se enfrenta a la sensibilidad y la especificidad de las diferentes pruebas endocrinológicas para detectar hipersecreción hormonal o deficiencia hipofisaria).

2. ¿Es el tratamiento más beneficioso en esta situación preclínica?

3. ¿Está justificado el gasto que los estudios diagnósticos y el tratamiento conllevan?<sup>7,27</sup>.

Aunque existe poca información sobre la historia natural y el potencial de crecimiento de estas lesiones cuando no se tratan, distintos estudios demuestran que habitualmente presentan un curso benigno; son factores predictores de progresión la edad, las lesiones sólidas, supuestamente adenomas, y el tamaño inicial del tumor. Así, en los macroadenomas se ha observado progresión tumoral en el 16-28% de los casos, mientras que en los microincidentalomas, en menos del 4%.<sup>18,22-25</sup>. Por otra parte, un 12% puede disminuir de tamaño, sobre todo las lesiones quísticas (supuestamente quistes de Rathke)<sup>18,22-25</sup>.

El otro aspecto que se debe tener en cuenta es la presencia de hipersecreción hormonal. Los síndromes de hipersecreción de hormona de crecimiento (GH), corticotropina (ACTH), prolactina o tiotropina (TSH), producen un síndrome clínico con morbimortalidad que justifica su estudio y su tratamiento. La morbilidad de la enfermedad subclínica no está bien establecida. Adicionalmente, los pacientes con macroincidentaloma hipofisario tienen un riesgo añadido de presentar un hipopituitarismo. La evaluación cuidadosa de estos pacientes revela una alta tasa de hipopituitarismo, y el 80% de ellos presenta déficit de gonadotropinas<sup>23-27</sup>.

Por tanto, en vista de la evolución natural del microincidentaloma y el macroincidentaloma, la actitud de estudio y el tratamiento vendrá guiada por el tamaño del tumor y la presencia o la ausencia de hipersecreción hormonal.

### Actitud en una lesión mayor o igual a 10 mm (macroincidentaloma)

Se seguirá una conducta similar a la seguida en las masas sintomáticas del mismo tamaño. Se investigará la presencia de clínica de hiper o hipersecreción hormonal.

### Determinaciones hormonales

Se realizarán determinaciones hormonales séricas basales de todas las hormonas hipofisarias y sus correspondientes periféricas (GH y factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 [IGF-1], hormona foliculoestimulante [FSH], hormona luteinizante [LH] y testosterona –en varones– o estradiol –en mujeres–, prolactina, ACTH y cortisol, TSH y tiroxina libre [T<sub>4</sub>L]). Si la clínica o las determinaciones hormonales basales sugieren la existencia de adenomas hipofisarios funcionantes (acromegalia, síndrome de Cushing, etc.) el estudio deberá completarse con pruebas dinámicas. Asimismo, puede estar indicada la determinación de subunidad  $\alpha$  en sospecha de gonadotropinomas. En caso de clínica o determinaciones basales sugerentes de hipopituitarismo también puede ser necesario confirmar el déficit con pruebas dinámicas.

### Estudio oftalmológico

Exploración oftalmológica y campimetría visual.

### Tratamiento

– Se llevará a cabo un tratamiento específico en caso de adenomas funcionantes.

– En los adenomas no funcionantes, gonadotropinomas y el resto de las lesiones: si son mayores de 20 mm de diámetro, se indicará la extirpación quirúrgica, generalmente por vía transesfenoidal.

– En los macroadenomas menores de 20 mm sin sintomatología compresiva y clínicamente silentes, el abordaje es más controvertido. Estudios de la historia natural de estos tumores demuestran que incluso los macroadenomas incidentales son una entidad clínica benigna con escaso potencial de crecimiento<sup>18,25,27</sup>. En estos casos, si no se decide un tratamiento definitivo y se opta por una actitud conservadora debe vigilarse al paciente estrechamente para detectar cambios visuales, hormonales y, en el tamaño tumoral, mediante RM, a los 6 y 12 meses, y después anualmente para posteriormente espaciarlos cada 2-3 años si la lesión permanece estable (fig. 1).

Algunos autores recomiendan que se tenga una vigilancia especial de las lesiones en las cuales se detecta sangrado, por su mayor tendencia a volver a sangrar.

### Actitud en lesiones menores de 10 mm (microincidentaloma)

Se investigará la presencia de clínica de hiper o hiposecreción.

### Determinaciones hormonales

– Si no existe sospecha clínica de afectación hormonal, ya que los tumores hipofisarios más frecuentes son los prolactinomas, y debido a la extremadamente baja prevalencia de otras endocrinopatías, se recomienda sólo realizar determinación de prolactina sérica. El resultado de esta determinación debe interpretarse con cautela, particularmente cuando se usa el límite superior del rango normal como criterio de anormalidad, ya que aproximadamente el 2,5% de los individuos normales presenta valores séricos elevados de prolactina<sup>6,28</sup>. Si bien la recomendación más universal es la determinación basal sérica de prolactina exclusivamente, algunos autores aconsejan la realización de una batería de pruebas endocrinológicas más amplia con determinaciones de hormonas basales hipofisarias.

– No se recomienda la evaluación rutinaria para descartar exceso subclínico de otras hormonas y, aunque diversos autores proponen protocolos más exhaustivos, los estudios de coste-efectividad y de calidad de vida no los justifican<sup>28</sup>. Por otra parte, aún no está clara la repercusión sobre la morbimortalidad de la enfermedad subclínica y el beneficio del tratamiento temprano de la alteración hormonal en fase presintomática.

– No es necesario descartar hipoproducción hormonal ni alteraciones campimétricas.

### Tratamiento

– En los microadenomas funcionantes se debe administrar tratamiento específico.

– En los adenomas no funcionantes la cirugía no está indicada. Exclusivamente se ha de mitigar la ansiedad que supone tener una lesión en la hipófisis.

### Seguimiento

No se aconseja realizar controles ulteriores en lesiones entre 2 y 4 mm. En lesiones de entre 5 y 9 mm realizar una nueva RM con un intervalo de 1 o 2 años. Si permanece estable no es preciso realizar ningún control posterior.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Molitch ME, Russell EJ. The pituitary "incidentaloma". *Ann Intern Med.* 1990;112:925-31.
2. Molitch ME. Evaluation and treatment of the patient with a pituitary incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;20:3-6.
3. Soule SG, Jacobs HS. The evaluation and management of subclinical pituitary disease. *Postgraduate Med J.* 1996;72:258-62.
4. Chidiac RM, Aron DC. Incidentalomas: a disease of modern technology. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26:233-47.

5. Torres, Y, Acebes JJ, Soler, J. Incidentaloma hipofisario: evaluación y abordaje terapéutico en la actualidad. *Endocrinol Nutr.* 2003;50:153-5.
6. Howlett TA, Como J, Aron DC. Management of pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:223-30.
7. Aron DC, Howlett TA. Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:205-21.
8. Chambers EF, Turski PA, LaMasters D, Newton TH. Regions of low density in the contrast enhanced pituitary gland: normal and pathologic processes. *Radiology.* 1982;144:109-13.
9. Wolpert SM, Molitch ME, Goldman JA, Wood JB. Size, shape and appearance of the normal female pituitary gland. *AJR Am J Roentgenol.* 1984;143:377-81.
10. Peyster RG, Adler LP, Viscarello RR, Hoover ED, Skarzynski J. CT of the normal pituitary gland. *Neuroradiology.* 1986;28:161-5.
11. Lurie SN, Doraiswamy PM, Husain MM, Boyko OB, Ellinwood EH, Figiel GS, et al. In vivo assessment of pituitary gland volume with magnetic resonance imaging: the effect of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:505-8.
12. Ahmadi H, Larsson EM, Jinkins JR. Normal pituitary gland: coronal MR imaging of infundibular tilt. *Radiology.* 1990;170:389-92.
13. Sano T, Kovacs KT, Scheithauer BW, Young WF Jr. Aging and the human pituitary gland. *Mayo Clin Proc.* 1993;68:971-7.
14. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patrona NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: Occult adenomas in general population. *Ann Intern Med.* 1994;120:817-20.
15. Teramoto A, Hiraoka K, Sanno N, Osamura Y. Incidental pituitary lesions in 1000 unselected autopsy specimens. *Radiology.* 1994;193:161-4.
16. Burrow G, Wortzman G, Rewcastle NB, Holgate RC, Kovacs K. Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in and unselected autopsy series. *N Engl J Med.* 1981;304:156-8.
17. Elster AD, Chen MY, Williams DW 3rd, Key LL. Pituitary gland: MR imaging of physiologic hypertrophy in adolescence. *Radiology.* 1990;174:681-5.
18. Sanno N, Oyama K, Tahara S, Teramoto A, Kato Y. A survey of pituitary incidentaloma in Japan. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:123-7.
19. Chanson P, France D, Young J, Belluci A, Kujas M, Doyon D, et al. Normal pituitary hypertrophy as a frequent cause of pituitary incidentaloma: a follow up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;7:3009-15.
20. Molitch ME. Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26:725-40.
21. Aaberg TM, Kay M, Stenau L. Metastatic tumors to the pituitary. *Am J Ophthalmol.* 1995;119:779-85.
22. Mascarell I, Cámara R, Piñón F, Abad AL, Navas S, Gómez J. Incidentalomas hipofisarios: revisión de 21 casos. *Endocrinol Nutr.* 2004;51:400-4.
23. Feldkamp J, Santen R, Harms E, Aulich A, Mödder U, Scherbaum WA. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas—results of a prospective study. *Clin Endocrinol.* 1999;51:109-13.
24. Donovan LE, Corenblum B. The natural history of the pituitary incidentaloma. *Arch Intern Med.* 1995;155:181-3.
25. Reincke M, Allelio B, Saeger W, Menzel J, Winkelmann W. The "incidentaloma" of the pituitary gland. Is neurosurgery required? *JAMA.* 1990;263:2772-6.
26. Mold JW, Stein HF. The cascade effect in the clinical care of patients. *N Engl J Med.* 1986;314:512-4.
27. Páramo C. Masa hipofisaria clínicamente silente encontrada de forma casual. *Endocr Nutr.* 2004;51:266-71.
28. King JT, Justice AC, Aron DC. Management of incidental pituitary microadenomas: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3625-32.