

Tumores de la hipófisis

Escobar Alfonso¹

RESUMEN

La hipófisis, pequeña estructura formada por tejido glandular y tejido nervioso, se localiza en la base del cráneo en la cara superior del esfenoides, en la silla turca, sus dimensiones (13x10x6 mm; 650 mg) son similares a las de una avellana, constituye junto con el hipotálamo el denominado cerebro neuroendocrino. Sus células glandulares generan cinco importantes hormonas, esenciales para el desarrollo y metabolismo corporales, así como para el mantenimiento de la homeostasis endocrina: hormona de crecimiento, adrenocorticotrofina, tirotrófina, prolactina y las hormonas gonadotróficas, la estimulante del folículo y la luteinizante. Desde el lóbulo posterior de la hipófisis pasan a la circulación por el tracto hipotálamo-hipofisiario las hormonas oxitocina y la vasopresina u hormona antidiurética, ambas generadas en los núcleos neurosecretorios supraóptico y paraventricular, del hipotálamo. La mayoría de las neoplasias se originan en la parte glandular, ya que los tumores de la parte nerviosa son extremadamente raros. Gracias a la aplicación de técnicas de inmunocitoquímica y de inmunohistoquímica, la clasificación actual de los tumores de la hipófisis se basa en el tipo de hormona que generan las células tumorales: adenomas que producen hormona de crecimiento, tirotrófina, prolactina, adrenocorticotrofina y gonadotrofinas, aunque también hay adenomas que producen dos o más hormonas; en este último caso se denominan mixtos o plurihormonales. Aunque la mayoría de los tumores de la hipófisis son benignos, pueden ser invasores y, ocasionalmente, se describen adenocarcinomas. Solamente el coristoma (hamartoma) y el mioblastoma de células granulares (¿glioma?) han sido descritos como tumores del lóbulo posterior de la hipófisis.

Palabras clave: glándula pituitaria, neoplasias hipofisiarias, adenoma de la hipófisis.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(6): 586-591

Hypophysis tumors

ABSTRACT

The pituitary gland or hypophysis cerebri is a small structure similar to a hazelnut. Its dimensions are 13 x 10 x 6 mm, it weighs 650 mg, is formed by both glandular tissue the adenohypophysis and nervous tissue the neurohypophysis, it is found at the base of the skull in the sella turcica on the superior surface of the body of the sphenoid bone. Anatomically and functionally associated to the hypothalamus constitutes the so-called endocrine brain five important hormones essential for somatic development, metabolism and endocrine homeostasis are synthesized in the glandular part: growth hormone, adrenocorticotropin, thyrotropin, prolactin and the gonadotropins -follicle stimulating hormone and luteinizing hormone. From the posterior lobe of the hypophysis the hypothalamohypophyseal tract carries into the circulatory system the vasopressin and oxytocin hormones, neurosecretory product of the paired supraoptic and paraventricular hypothalamic nuclei. The majority of the pituitary tumors are originated in the adenohypophysis; tumors originating in the neurohypophysis are extremely rare. Immunocytochemistry and immunohistochemistry techniques led to a more precise and modern classification of pituitary tumors. The classification is based on the type of hormone produced by the tumoral cells: hence they may be growth-hormone adenomas, prolactin, adrenocorticotropin, thyrotropin and gonadotropin adenomas. It is also possible to find adenomas producing more than one hormone, those tumors are called mixed adenomas or plurihormonal adenomas. Although benign adenomas represent the overwhelming majority of the adenohypophyseal neoplastic lesions, the adenomas may also be invasive pituitary adenomas and pituitary carcinomas. Tumors originating in the posterior lobe are extremely rare, only choristoma (hamartoma) and granular cell myoblastoma derived from pituicytes have been described, the latter may be considered a form of gliomas.

Key words: Pituitary gland tumors, hypophyseal tumors, pituitary adenomas.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(6): 586-591

1. Departamento de Biología Celular y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510, México, D. F.

Correspondencia:

Dr. Alfonso Escobar, Departamento de Biología Celular y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, Ciudad Universitaria, 04510, México, D.F. Correo electrónico: alesiz@servidor.unam.mx

INTRODUCCIÓN

La hipófisis está conformada por dos partes funcionalmente activas, la *pars anterior* o adenohipófisis, comprende 80% de la hipófisis, y la *pars posterior* o neurohipófisis; además, existe una *pars intermedia* que, al igual que la *pars anterior* se deriva de la bolsa de Rathke, invaginación embrionaria del epitelio faríngeo. Como los nombres lo indican, tejido glandular y tejido nervioso forman esta importante glándula asociada y conectada íntimamente con el encéfalo, específicamente con el hipotálamo, cuyo conjunto constituye el llamado cerebro neuroendocrino, el cual genera, participa, regula, modula y es indispensable en todas las funciones asociadas con hormonas y con funciones del sistema nervioso autónomo.

En el ser humano adulto la hipófisis pesa aproximadamente 0.65 g en promedio, con rango de 0.6 a 0.7 g. Mide 13 mm transversalmente, 10 mm en sentido antero-posterior, y 6 mm en sentido vertical. En la descripción histológica original de la *pars glandularis*, con base en la afinidad tintorial, se identificaron tres tipos de células epiteliales, cromóforas, eosinófilas y basófilas; las cromóforas tienden a ser las más abundantes, constituyen de 65 a 48% del total, les siguen las eosinófilas de 44 a 25% y las menos abundantes, las basófilas, de 12 a 7%; las variantes se deben a cambios asociados con la edad y el género. Descripciones modernas con el uso de técnicas de inmunocitoquímica diferencian cinco tipos de células según la hormona que secretan. Células *corticotróficas*, 10%, que producen hormona adrenocorticotrófica o ACTH. *Tirotrólicas*, 3-5%, que generan hormona estimulante de la tiroides (HET). *Somatotróficas*, aproximadamente 50%, que producen hormona de crecimiento (HC). *Gonadotróficas* (HG) 15-20%, que producen hormonas estimulantes de las glándulas sexuales. *Lactotróficas* (HL) 10-30%, producen prolactina (PRL). La *pars intermedia*, situada entre la *pars anterior* y la *pars posterior*, forma una estrecha banda cuyas paredes se hallan recubiertas de epitelio cuboidal, ciliado en ocasiones, con tendencia a secretar material coloide que a veces forma una zona quística apreciable a simple vista. La *pars posterior* o *pars nervosa* derivada del hipotálamo, se halla unida a éste por el tallo de la hipófisis, la conforman axones, células gliales y una trama capilar abundante que permite el transporte de la neurosecreción hormonal de oxitocina y vasopresina u hormona antidiurética, que sintetizan las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, a los órganos blanco correspondientes.

Seis péptidos hormonales importantes en el control del metabolismo corporal se secretan en las células que forman la parte glandular de la hipófi-

sis: la *hormona de crecimiento* que, como su nombre lo indica promueve el crecimiento corporal por medio de formación proteica, multiplicación y diferenciación celular. La *adrenocorticotrofina* (ACTH) que ejerce el control sobre la producción de las hormonas de la corteza suprarrenal que a su vez modulan el metabolismo de la glucosa, lípidos y proteínas. La *tirotrófina* u hormona estimulante del tiroides (HET) que controla la secreción de tiroxina y triyodotironina en la glándula tiroides, hormonas que a su vez controlan la mayoría de las reacciones químicas intracelulares del cuerpo. La *prolactina* (PRL), que promueve el desarrollo de la glándula mamaria y la producción láctea. Dos hormonas gonadotróficas (HG), la *estimulante del folículo* (HFE) y la *luteinizante* (HL), que controlan el crecimiento del ovario y el testículo, y las actividades hormonales y reproductivas de dichas glándulas endocrinas. Las dos hormonas hipotalámicas que pasan a la circulación sanguínea por medio de la hipófisis posterior o neurohipófisis, la *vasopresina* u *hormona antidiurética*, cuya función principal es la retención de agua por el riñón, controla la filtración urinaria a nivel de los túbulos renales para mantener la homeostasis acuosa corporal; la *oxitocina* induce la contracción de las células mioepiteliales que rodean los conductillos de las glándulas mamarias y por lo tanto participa en la expulsión activa de la leche, en un relejo que desencadena la succión y, dado que induce contracción de las células del músculo liso, posiblemente desempeña un papel importante en el mecanismo del parto al final de la gestación. Estas mismas hormonas que se identifican en los adenomas con base en los marcadores inmunocitoquímicos y las características en ultraestructura, constituyen la base para la clasificación actual de las neoplasias de la adenohipófisis.^{1,2}

TUMORES DE LA ADENOHIPÓFISIS

Al igual que cualquier otro órgano en el cuerpo humano, la hipófisis no está exenta de generar neoplasias; en las cuales tiende a predominar un tipo de célula cuya secreción hormonal específica obviamente altera, en sentido positivo o negativo, la función del órgano blanco correspondiente. Además, el crecimiento tumoral destruye otros grupos celulares por la compresión que ejercen en el parénquima hipofisiario; si el crecimiento sobresale de la silla turca ejerce compresión sobre el nervio y quiasma ópticos, por lo cual se afecta la función visual, el tumor puede también invadir el parénquima cerebral suprayacente.

Los adenomas benignos constituyen una abrumadora mayoría de las neoplasias de la adenohipófisis. Cualquiera de las células que constituyen la adenohipófisis es susceptible de crecer en forma de

neoplasia que ocupa espacio.³ El hallazgo incidental de adenomas "silenciosos", asintomáticos, ha sido descrito ampliamente en la literatura científica correspondiente; en el estudio de la glándula hipofísis en autopsias seriadas se hallan hasta 20% de adenomas pequeños incidentales.^{4,5} En la experiencia de ese autor,⁵ en 105 hipófisis normales hubo siete adenomas que se identificaron en los cortes histológicos, ya que no se detectaron previamente por el examen macroscópico. En la literatura destaca el estudio de Costello,⁶ ese autor examinó cortes histológicos de 1,000 hipófisis normales, en las que 225 tenían adenomas, un total de 265 adenomas, de los cuales 140 (52.8%) fueron cromóforos, 20 (7.5%) eosinófilos, 72 (27.2%) basófilos, y 33 (12.5%) fueron mixtos con dos y a veces tres tipos de células en su composición.* La mayoría se encontró en individuos de la sexta década de la vida; la significación dada a este hallazgo fue que los adenomas no eran funcionales, ya que en ninguno de los casos se halló sintomatología o signos de afección hipofisiaria.

Con base en técnicas de neuroimagen se clasifican los adenomas en Grado I, microadenomas intrahipofisarios, no mayores de 10 mm, Grado II adenomas mayores de 10 mm todavía intraselares, Grado III adenomas que causan erosión de la silla, y Grado IV adenomas que hacen extrusión de la silla e invaden estructuras paraselares, inclusive el cerebro.⁷

Datos epidemiológicos de los tumores de la hipófisis

Se debe hacer mención de la serie de tumores intracraneales reportada por Cushing,⁸ de los que 360 (17.8%) fueron tumores de la hipófisis. De éstos 14.7% (53 tumores) fueron adenomas eosinófilos, 307 fueron adenomas cromóforos. En esa serie prácticamente no hubo diferencia de género y las edades oscilaron entre 18 y 60 años. En la serie de Kernohan y Sayre⁹ de 5,000 tumores intracraneales, hubo 600 adenomas de la hipófisis; (aproximadamente 12%), 300 hombres y 265 mujeres con rango de edad que osciló entre siete y 85 años; hubo 565 adenomas cromóforos y 40 eosinófilos.

Conviene señalar que desde la séptima década del siglo pasado se cambió la clasificación histológica de los adenomas de la hipófisis, que hasta ese entonces se denominaban según el patrón de arreglo celular observado, adenomas difusos, sinusoidales y papilares. La introducción de técnicas inmu-

nocitoquímicas permitió identificar con bastante precisión las hormonas que se producen en los diferentes tipos celulares, como ya se señaló previamente (*vide supra*). Por lo tanto, en ese sentido a continuación se hace la descripción de los diferentes tipos de adenomas.

Adenomas que producen hormona de crecimiento

Estos adenomas aparecen comúnmente en la sexta década y como tal la sintomatología que se observa en los pacientes corresponde a la acromegalia, aunque ocasionalmente pueden generar gigantismo en individuos jóvenes. Comprenden 15% de los adenomas que llegan a remoción quirúrgica. Los conforman dos tipos de células, una densamente granulada y otra con escasa granulación de las células productoras de hormona de crecimiento. El adenoma con escasa granulación parece ser el más agresivo y difuso, más frecuente en mujeres. La inmunorreactividad a la hormona de crecimiento se muestra intensa en el citoplasma de las células neoplásicas. La ultraestructura muestra células similares a las somatotróficas, células redondeadas o poliédricas, los gránulos secretorios tienden a ser esféricos, en el rango de 300 a 500 nm. Algunas de las células muestran características únicas con núcleos excéntricos, lobulados y aplanados, con gránulos secretorios irregularmente distribuidos no mayores de 250 nm.

Adenomas que producen prolactina (PRL)

Obviamente estos tumores producen hiperprolactinemia que forma parte del síndrome de amenorrea-galactorrea; en el hombre produce infertilidad, impotencia y reducción significativa de la libido. Este tumor aparece en todos los rangos de edad, más común en mujeres (2M:1H); los microadenomas que incidentalmente se descubren en autopsia muestran igual frecuencia en ambos sexos. Es común que en mujeres jóvenes se desarrollen microadenomas, en cambio, en mujeres adultas posmenopáusicas y en hombres tienden a ser de mayor dimensión, extraselares; ocasionalmente los adenomas de prolactina se desarrollan en niños, en los que junto con los adenomas que producen ACTH son los más frecuentes en el rango pediátrico. Se distinguen tres patrones histológicos: patrón difuso común, patrón papilar y el patrón con estroma

* Se respeta la terminología de la época en que se hizo la publicación. La clasificación de los adenomas fue hecha con base en el tinte dado por los colorantes básicos de la técnica con hematoxilina y eosina, de allí la designación de acidófilos, basófilos y cromóforos, que sigue siendo usada en descripciones morfológicas.

conectivo hialinizado, todos ellos fuertemente inmunorreactivos a la prolactina. La característica ultraestructural muestra células con granulación dispersa, pleomórfica, asociada al aparato de Golgi, con exocitosis abundante, extrusión granular que tipifica al adenoma de prolactina, núcleo eucromático esférico irregular con nucleolo grande y denso.

Adenomas que producen hormona de crecimiento y prolactina (HC/PRL)

Se distinguen tres tipos de estos tumores, que sintetizan HC y PRL en una o más células; cada subtipo puede ser diagnosticado solamente por estudio con microscopía electrónica, ya que no es posible distinguirlos por el estudio histológico. El *adenoma mixto de célula de HC y célula PRL* es el más común, clínicamente genera acromegalia o gigantismo, se compone de células cromóforas inmunorreactivas a prolactina y células acidófilas positivas a HC. En la microscopía electrónica las células de HC muestran granulación densa, las células de PRL muestran granulación dispersa. El *adenoma de tipo mamosomatotrófico* es de lento crecimiento y muy similar al anterior en sus características estructurales y conducta biológica; la inmunorreactividad es positiva a HC, pero a PRL es variable. La granulación es de mayor tamaño, en el rango de 1,000 a 1,500 nm. El *adenoma acidófilo de células troncales* es el menos frecuente, tumor invasor que produce PRL con niveles de hiperprolactinemia desproporcionados en relación con el tamaño del tumor. A pesar de que se le denomina adenoma acidófilo sus células son predominantemente cromóforas, vacuoladas, variablemente positivo a PRL y escasamente positivo a HC. El estudio ultraestructural muestra granulación no mayor de 200 nm con predominio de células PRL, con cambios oncocíticos y mitocondrias gigantes que pueden contener estructuras tubulares densas. Estas peculiares características hacen de este tumor una entidad morfológica única.

Adenoma de células corticotróficas (ACTH)

Este tumor muestra preponderancia en mujeres y no tiene correlación clínica con el tamaño del tumor, ya que se puede presentar un florido síndrome de Cushing en un microadenoma y, al contrario, un tumor grande invasor puede mostrar un cuadro clínico leve. Por lo general son de tamaño pequeño, a veces difícil de identificarlo en el proceso quirúrgico o de hallarlo en una biopsia, a menos que se hagan cortes seriados. Se da el caso de que el cuadro clínico no se deba a tumor sino solamente a hiperplasia de las células corticotróficas o por una fuente extrahipofisiaria productora de ACTH, ya que se ha encontrado adenohipófisis no

tumoral en pacientes con síndrome de Cushing en las que las células adrenocorticotróficas muestran hialinización de Crooke. Histológicamente este adenoma ACTH es basófilo y PAS positivo con patrón de crecimiento sinusoidal. En la microscopía electrónica los gránulos de secreción son abundantes, miden 300 a 350 nm, las células poliédricas y alargadas, de citoplasma denso, con haces perinucleares de filamentos de citoqueratina tipo I.

Adenomas corticotróficos silentes

Se describen tres subtipos, de los cuales los *subtipos I y II* presentan características histológicas y ultraestructurales similares a las del adenoma corticotrófico, descrito previamente y que causa la enfermedad de Cushing. El subtipo I afecta principalmente mujeres, y el subtipo II a hombres, y ninguno se asocia con sintomatología de hipercortisolismo; el I es basófilo y el II es cromófobo. Cuando se hace el diagnóstico el tumor ya es macroadenoma en ambos subtipos. En el subtipo I los gránulos secretorios son de 200 a 400 nm, se hallan distribuidos irregularmente, tienen forma de gota, esféricos y de bordes irregulares. El *subtipo III* aparte de ser poco común, es más común en mujeres, aparece entre los 20 y 35 años, lo que no ocurre en hombres, en éstos son macroadenomas, mientras que en las mujeres son microadenomas que pueden producir hiperprolactinemia leve a moderada, lo que lleva a confundirlos con prolactinomas. Histológicamente muestran células cromóforas o acidófilas con discreto pleomorfismo nuclear y gránulos PAS positivos. En microscopía electrónica los núcleos contienen esferoides, el citoplasma con abundante retículo endoplásmico rugoso, aparato de Golgi tortuoso y múltiples mitocondrias; las membranas celulares muestran interdigitaciones bien definidas.

Adenomas de células tirotróficas

Es el menos común, no más de 1% de todos los adenomas, ocurren en ambos sexos y a cualquier edad; son tumores grandes, generalmente cromóforos, con patrón sinusoidal y formación deseudorosetas, algunos producen hipertiroidismo por su asociación con niveles altos de la hormona estimulante de la tiroides, otros se asocian con hipotiroidismo o con eutiroidismo. La inmunorreactividad a la HET es variable. La ultraestructura muestra células polares similares a las normales, núcleos eucromáticos, aparato de Golgi globoso con gránulos inmaduros, dispersos, no mayores de 150 a 250 nm.

Adenoma de células gonadotróficas (GT)

Constituyen 10% de los adenomas; aunque se identifica diferenciación gonadotrófica por inmu-

norreactividad y microscopia electrónica, clínicamente no exhiben actividad hormonal. Son de tipo cromóforo, sinusoidal difuso o papilar, aunque sí oncocíticos pueden ser acidófilos. En hombres pueden mostrar actividad HFE o HL, aunque en mujeres la actividad hormonal es escasa. La ultraestructura se halla determinada por el género, en hombres con células polares, aparato de Golgi bien diferenciado y cambios oncocíticos. En mujeres 70% con células polares de prolongaciones largas atenuadas, aparato de Golgi prominente, con espacios vacíos o en panal de abejas, y acumulación de esferas llenas de sustancia proteica de baja densidad con gránulos de secreción inmaduros, no mayores de 100 a 150 nm.

Adenomas no funcionales

Constituyen 50% de los adenomas que incidentalmente se encuentran en autopsia y 25% de los que se obtienen por cirugía; ocurren principalmente en hombres en la tercera edad, se manifiestan por hiperprolactinemia, secundaria a compresión del tallo de la hipófisis dado que son macroadenomas. Se identifican dos tipos: *adenomas no oncocíticos (null cell adenoma)* y *adenomas oncocíticos*.

Estos dos tipos de adenomas son difíciles de caracterizar para un diagnóstico preciso, clínico o por microscopia de luz, ya que son muy similares y solamente el estudio ultraestructural muestra que hay una diferencia irrefutable, la presencia de abundantes mitocondrias en el oncocítico. En cambio coinciden en la presencia de células que producen hormona glucoproteica.¹⁰

Adenomas plurihormonales

Los más comunes son los que producen la sub Unidad alfa de la hormona de crecimiento y prolactina, menos frecuentes para HET, HL y HFE. Otra combinación es la de hormonas glucoproteicas y la HC y PRL, adenomas que pueden mostrar características mono, bi o trimorfas.¹¹ Muy rara es la combinación de ACTH-hormonas glucoproteicas, pero desde luego cualquier combinación es posible.

Adenomas invasores

Varios factores han sido identificados en los adenomas que muestran crecimiento significativamente anormal. Aunque no del todo precisos en predicción de agresividad, pleomorfismo celular y nuclear, y actividad mitótica aumentada, generalmente se asocian con crecimiento agresivo. Se identifica aneuploidía en 50% de los adenomas invasores, inclusive triploidía, e hiperdiploidía, sobre todo en hombres con adenomas PRL. Estudios de citometría de flujo y de fase S muestran niveles altos en prolactinomas y adenomas ACTH con aneuploidi-

dad; marcadores de proliferación celular como el Ki-67 están elevados en tumores invasores con función endocrinológica. Inmunorreactividad para proteína p53 tiene valor pronóstico, ya que se halla presente en todos los carcinomas de hipófisis y no está presente en tumores no invasores. Otros marcadores como la interleucina 6 y la proteína de choque térmico p27Kip1 pueden también ser útiles en la identificación de adenomas agresivos, invasores.

Adenocarcinomas de hipófisis

Son muy raros, hasta 1995 sólo se habían reportado 50 casos con metástasis.¹² Aproximadamente 75% son adenomas productores de hormonas, PRL y ACTH, ya que otras hormonas no son frecuentes. Por lo general hacen siembras locales, en el encéfalo y en la médula espinal, ya que las metástasis fuera del SNC son poco frecuentes y, si las hay, tienden a ocurrir en ganglios linfáticos, huesos, pulmones y el hígado. Al igual que en el caso de los adenomas invasores, no hay características histológicas confiables para establecer y/o predecir un carcinoma de hipófisis. Crecen rápidamente, pero la angiogénesis es limitada y no muestran focos de necrosis. Obviamente la microscopia electrónica muestra gránulos de secreción, la expresión del gene p53 y los marcadores de proliferación se hallan presentes al igual que en los adenomas invasores. La evidencia que existe indica que los carcinomas pueden originarse de adenomas de hipófisis preexistentes

Neurohipófisis

La parte posterior de la hipófisis es la *pars nervosa* o lóbulo posterior, comprende, además, el tallo de la hipófisis y el infundíbulo, este último extensión descendente del hipotálamo. El tallo y el lóbulo posterior de la hipófisis están formados por el conjunto de axones amielínicos descendentes (tracto hipotálamo-hipofisiario) de las 30,000 a 50,000 grandes neuronas (20 a 35 nm) en los núcleos hipotalámicos supraóptico y paraventricular (que generan ACTH, oxitocina y vasopresina), así como de células gliales, una red vascular de capilares y vénulas y tejido conectivo. Desde un punto de vista histórico conviene recordar que Bucy, en 1932, consideró que las células gliales en la neurohipófisis eran un tipo especial y las denominó "pituicitos",¹³ término que se mantiene hasta nuestra época; estas células gliales posiblemente facilitan el paso de las hormonas oxitocina y vasopresina a la corriente sanguínea, aunque se trata de astrocitos del mismo tipo de los que forman parte del SNC.

Esta parte de la hipófisis tiene poca importancia desde el punto de vista de las neoplasias, ya que no es común encontrar tumores que se originen en este lóbulo. Sternberg, en 1921, describió el coristoma,¹⁴

tumor pequeño del lóbulo posterior; seguido de un reporte de Simmonds y Brandes, en 1925,¹⁵ de otros ocho tumores similares. En 1953, Harland había descrito el mioblastoma de células granulares,¹⁶ que posiblemente era similar al que aparece en la literatura actual como tumor de células granulares derivado de pituicitos y por ende considerado como un glioma.⁴

Corolario

La pluricelular morfología y la multiplicidad funcional de la *pars glandularis* de la hipófisis, confiere a los adenomas la calificación de grupo único de neoplasias caracterizada por la funcionalidad endocrina asociada a su producción hormonal, así como la peculiar e imprevisible conducta biológica que muestran, tal y como lo indican los estudios y hallazgos clínicos correspondientes. La etiología de los adenomas no está del todo esclarecida, seguramente estudios futuros podrán contribuir a esclarecer los genes y factores asociados en la génesis de estas neoplasias.

REFERENCIAS

1. Guyton AC, Hall JE. *The pituitary hormones and their control by the hypothalamus*. In: *Textbook of Medical Physiology*. 10th Edition, Chapt 75. Philadelphia: Saunders; 2000, p. 846-57.
2. Horvath E, et al. *Hypothalamus and pituitary*. In: Graham DI, Lantos PL (Eds.). *Greenfield's Neuropathology*. 7th Ed, Chap 17. London: Arnold; 2002, p. 983-1062.
3. Kovacs K, et al. *The world health organization classification of adeno-hypophysial neoplasms. A proposed five-tier scheme*. *Cancer* 1996; 78: 502-10.
4. Burrow GN, et al. *Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series*. *NEJM* 1981; 304: 156-8.
5. Molitch ME. *Incidental pituitary adenomas*. *Am J Med Sci* 1996; 306: 262-4.
6. Costello RT. *Subclinical adenomas of the pituitary gland*. *Am J Path* 1936; 12: 205-16.
7. Kovacs K, Horvath E. *Tumors of the pituitary gland*. In: *Atlas of Tumor Pathology, Second Series, Fascicle 21*, Washington, DC: AFIP; 1986, p. 1-264.
8. Cushing H. *The pituitary body and its disorders. Clinical States produced by disorders of the hypophysis cerebri*. Philadelphia: Lippincott; p. 1912 (Cit. en Ref. 9).
9. Kernohan JW, Sayre GP. *Tumors of the pituitary gland and infundibulum. Section X, Fascicle 36*, Washington DC: AFIP, *Atlas of Tumor Pathology*; 1956, p. 1-81.
10. Kontogeorgos G, et al. *Null cell adenomas, oncocytomas, and gonadotroph adenomas of the human pituitary: an immunocytochemical and ultrastructural analysis of 300 cases*. *Endocr Pathol* 1993; 4: 20-7.
11. Horvath E, et al. *Pituitary adenomas producing growth hormone, prolactin, and one or more glycoprotein hormones: A histologic, immunohistochemical and ultrastructural study of four surgically removed tumors*. *Ultrastruct Pathol* 1983; 5: 171-83.
12. Pernicone PJ, et al. *Pituitary carcinoma: a clinicopathologic study of fifteen cases (Abstract)*. *J Neuropath Exp Neurol* 1995; 54: 456.
13. Bucy PC. *The hypophysis cerebri*. In: Penfield W (Ed.), Vol. 2. *Cytology and Cellular Pathology of the Nervous System*. New York: Hoeber; 1932, p. 705-42.
14. Sternberg C. *Ein choristom der neurohypophyse bei Ausgebreiteten Oedemen*. *Centralbl f allg Path u path Anat* 1921; 31: 585-91 (Cit. en Ref. 9).
15. Simmonds JP, Brandes WC. *The pathology of the hypophysis. I. The presence of abnormal cells in the posterior lobe*. *Am J Pathol* 1925; 1: 209-16 (Cit. en Ref 9).
16. Harland WA. *Granular cell myoblastoma of the hypophyseal stalk*. *Cancer* 1953; 6: 1134-8.



VIÑETA

... Recomiendo a mis estudiantes el siguiente procedimiento: "primero que nada hagan el examen sistemático completo; den al examen toda la atención sin especular sobre el diagnóstico hasta no completar el examen. En dos columnas (derecha e izquierda) escriban una lista sinóptica de lo que se encontró. Enseguida traten de llegar a un **diagnóstico topográfico**, con base en los conocimientos anatómicos y fisiológicos. Finalmente, consideren la **naturaleza** de la lesión con la ayuda de los conocimientos de patología general".

Del prefacio del libro **Técnica Clínica del Examen Completo del Sistema Nervioso**, por G.H. Monrad-Krohn, editado en Francia, 1925.